



Alteraciones estructurales cerebrales en niños con Trastorno de Asperger y su relación con el perfil cognitivo

Trabajo Final de Máster

2017/2018

Autora: Balma Moliner Castellano

DNI: 20909613-Z

Tutora: Cristina Forn Frias

Resumen

Los Trastornos del Espectro Autista (TEA) son trastornos del neurodesarrollo con síntomas centrales característicos, como déficits persistentes en la comunicación e interacción social; patrones repetitivos y restringidos de conductas, actividades e intereses; e hiper- o hipo-reactividad sensorial hacia el entorno. Existen numerosos trabajos que han estudiado el perfil neuropsicológico y el perfil de desarrollo cerebral en el TEA, estableciendo repetidamente varias hipótesis con respecto a la existencia de anomalías en determinadas estructuras cerebrales que juegan un papel importante en la etiopatogenia del trastorno. Por otro lado, se ha establecido un perfil cognitivo y social y se ha relacionado con las distintas alteraciones cerebrales halladas. El objetivo del presente trabajo era estudiar las diferencias volumétricas cerebrales a nivel cortical y subcortical y, por otro lado, las diferencias neuropsicológicas entre un grupo de 24 niños con diagnóstico de Trastorno de Asperger (TA) y otro grupo de 24 niños con Desarrollo Típico (DT), ambos con edades comprendidas entre los 8 y 12 años. Posteriormente, se pretendía investigar si existía o no una correlación entre las variables mencionadas. Los resultados mostraron una reducción del volumen de SG en el lóbulo occipital lateral izquierdo, el giro postcentral derecho, el tálamo izquierdo y el putamen izquierdo. Estos hallazgos se podrían interpretar como una posible explicación de algunos de los síntomas principales observados en el TEA, tales como las alteraciones sensoriales, las dificultades en el desarrollo del lenguaje y las dificultades en funciones cognitivas de orden superior como la cognición y la comunicación social.

Palabras clave: Trastorno del Espectro Autista, Trastorno de Asperger, Alteraciones Cerebrales Estructurales, Sustancia Gris.

Abstract

Autism Spectrum Disorders (ASD) are neurodevelopmental disorders with characteristic central symptoms, such as persistent deficits in communication and social interaction; repetitive and restricted patterns of behaviors, activities and interests; and hyper- or hypo-sensory reactivity towards the environment. There are numerous researches that have studied the neuropsychological profile and the profile of brain development in ASD, repeatedly establishing several hypotheses regarding the existence of anomalies in certain brain structures that play an important role in the etiopathogenesis of the disorder. Besides, a cognitive and social profile has been

established and it has been related to the different cerebral alterations found. The objective of the present research was to study the cerebral volumetric differences at the cortical and subcortical level and, on the other hand, the neuropsychological differences between a group of 24 children diagnosed with Asperger's Disease (AD) and another group of 24 children with Typical Development (TP), both with ages between 8 and 12 years old. Subsequently, it was intended to investigate whether there was a relationship between the variables mentioned. The results showed a reduction in grey matter (GM) volume in the left lateral occipital lobe, the right postcentral gyrus, the left thalamus and the left putamen. These findings could be interpreted as a possible explanation of some of the main symptoms observed in ASD, such as sensory alterations, difficulties in language development and difficulties in higher order cognitive functions such as cognition and social communication.

Key words: Autism Spectrum Disorder, Asperger's Disease, Structural Brain Disturbances, Grey Matter.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	4
1.1. MARCO TEÓRICO	4
1.1.1. EVOLUCIÓN DEL AUTISMO	4
1.1.2. TRASTORNO DE ASPERGER: DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y COGNITIVAS	5
1.1.3. ALTERACIONES EN EL DESARROLLO CEREBRAL EN NIÑOS CON TEA	8
1.1.3.1. Estudios de volumen cerebral en TEA	8
1.1.3.2. Amígdala e hipocampo	11
1.1.3.3. Otras estructuras límbicas	13
1.1.3.4. Ganglios basales	14
1.1.3.5. Corteza frontal medial y lateral	14
1.1.3.6. Cerebelo	15
1.1.3.7. Tálamo	16
1.2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	17
1.3. OBJETIVOS	18
2. MÉTODO	19
2.1. PARTICIPANTES	19
2.2. PROCEDIMIENTO	21
2.3. ANÁLISIS DE VARIABLES NEUROPSICOLÓGICAS Y DE NEUROIMAGEN	22
3. RESULTADOS	23
3.1. DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS EN LAS VARIABLES NEUROPSICOLÓGICAS	23
3.2. DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS EN VOLUMEN A NIVEL CORTICAL Y SUBCORTICAL	24
3.3. CORRELACIONES ENTRE VOLUMEN DE SUSTANCIA GRIS Y RENDIMIENTO COGNITIVO	25
4. DISCUSIÓN	25
5. CONCLUSIONES	31
5.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y FUTURAS INVESTIGACIONES	32
6. BIBLIOGRAFÍA	34
7. ANEXOS	48

1. INTRODUCCIÓN

1.1. MARCO TEÓRICO

1.1.1. EVOLUCIÓN DEL AUTISMO

Las primeras descripciones relevantes sobre lo que actualmente denominamos Trastornos del Espectro Autista (TEA) corresponden a las publicaciones de Leo Kanner (1943) y Hans Asperger (1944). Sin embargo, durante los años previos a ambos autores, fueron apareciendo trabajos que se pueden considerar aproximaciones conceptuales al autismo, como la aportación que hizo Paul Bleuler en 1911, refiriéndose a este trastorno como una alteración relacionada con la esquizofrenia que implicaba aislarse de la realidad y encerrarse en sí mismo. Así pues, la primera descripción del término *autismo* se debe a Kanner, tras la publicación de su artículo *Autistic disturbances of affective contact*, en la revista *Nervous Child* (1943) (Pallarés y Paula, 2012, 2017).

Profundizando en su delimitación, Kanner (1943) le asignó la denominación de “autismo infantil precoz”, cuyos síntomas eran: incapacidad para relacionarse con su entorno, alteraciones en los aspectos pragmáticos del lenguaje, insistencia obsesiva en mantener un ambiente sin cambios, presencia de habilidades especiales (en algunos casos), buena capacidad cognitiva limitada a sus intereses y aparición de los síntomas desde el nacimiento. Así pues, los síntomas mencionados podían resumirse en tres núcleos principales: problemas en las relaciones sociales, alteraciones en la comunicación y el lenguaje y un espectro restringido de intereses. Sin embargo, cabe decir que la aportación más llamativa de Kanner (1943) fue el hecho de intuir que el autismo es un **trastorno del neurodesarrollo**, puesto que fue formulada en un período de gran auge del psicoanálisis en los Estados Unidos. Estaba convencido que no se trataba de un tipo de esquizofrenia ni de una enfermedad rara (Muñoz-Yunta et al., 2005; Pallarés y Paula, 2012, 2017).

En 1944, en Europa, aparecen las aportaciones de Hans Asperger, quién publicó observaciones muy similares a las de Kanner. Los pacientes identificados por Asperger, bajo el término de *autistic psychopathy* (psicopatía autista), mostraban un patrón de conducta caracterizado por falta de empatía, ingenuidad, poca habilidad para hacer amigos, lenguaje pedante o repetitivo, pobre comunicación no verbal, interés desmesurado por ciertos temas y torpeza motora y mala coordinación. Para Asperger, los pacientes con autismo podían presentar también problemas de atención, aprendizaje y de procesamiento sensorial; además, identificó que el trastorno tenía una base poligénica compleja. Puesto que los trabajos de Asperger estaban escritos en alemán, fueron largamente ignorados por la

psiquiatría y la neurología en la mayoría de países, y no fue hasta 1981 cuando dieron un giro radical tras su traducción al inglés por Lorna Wing (Wing, 1981). Es así como la divulgación de la denominación y del conocimiento del trastorno tienen su punto de partida en dicha publicación traducida al inglés de los trabajos de Asperger (Muñoz-Yunta et al., 2005; Pallarés y Paula, 2012, 2017).

En las últimas décadas, el enfoque del autismo ha experimentado cambios notables. No fue hasta 1980, con la publicación de la tercera edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III, 1980) cuando se incorporó el autismo como categoría diagnóstica específica, separándolo así de la esquizofrenia infantil, e introduciendo también el concepto de *Pervasive Developmental Disorder*, traducido como Trastorno Generalizado del Desarrollo, que engloba distintas variantes del trastorno autista (Muñoz-Yunta et al., 2005; Pallarés y Paula, 2012, 2014).

1.1.2. TRASTORNO DE ASPERGER: DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y COGNITIVAS

El Trastorno de Asperger (TA) era uno de los cuadros que estaban dentro del abanico de los trastornos generalizados del neurodesarrollo (Etchepareborda et al., 2007). Se convirtió en una entidad propia cuando Lorna Wing (1981) publicó su trabajo *Asperger syndrome: a clinical account*, en el cual divulgaba las investigaciones de Hans Asperger e introducía el término de Trastorno de Asperger (Wing, 1981). Además, creó la *triada de Wing* englobando así el autismo dentro de tres dimensiones: trastorno de la reciprocidad social, trastorno de la comunicación verbal y no verbal y ausencia de capacidad simbólica y conducta imaginativa. Posteriormente, añadió la característica de los patrones repetitivos de actividad e intereses (Wing, 1988).

El TA no se reconoce oficialmente hasta que la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo incluye en su décima edición de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10, 1993). Al año siguiente, la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) hizo lo mismo en su cuarta versión del Manual Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV, 1994, 2000). Actualmente, el TA sigue clasificado en la CIE-10 como tal pero ha desaparecido en la última edición del DSM (DSM-V, 2013) (ver Tabla 1 del anexo I), donde se han incluido las tres categorías que aparecían en el

manual anterior en una sola categoría en la que se diferencian tres niveles de afectación (ver Tabla 2 del anexo I): el TEA nivel 1 correspondería con el anteriormente conocido como Trastorno de Asperger.

El DSM-V (APA, 2013) considera dos criterios diagnósticos para los TEA: déficit persistente en la comunicación social y en la interacción social en múltiples contextos, y patrones repetitivos y restringidos de conductas, actividades e intereses, introduciendo en este último criterio la novedad de la hiper- o hipo-reactividad sensorial o interés inusual en aspectos sensoriales del entorno. Los síntomas deben estar presentes en el período de desarrollo temprano (aunque pueden no manifestarse plenamente hasta que las demandas del entorno excedan las capacidades del niño, o pueden verse enmascaradas en momentos posteriores de la vida por habilidades aprendidas). En el anexo II se muestran detalladamente los criterios clínicos para el diagnóstico del TEA.

Artigas y Narbona (2011) describen el perfil neurocognitivo característico que presentan este tipo de pacientes. Éste se basa en los siguientes aspectos:

- Cociente intelectual dentro de la media (CI total superior a 80).
- La memoria suele estar muy desarrollada pero es poco funcional.
- El lenguaje está relativamente conservado a nivel semántico y morfosintáctico, pero existe una alteración a nivel pragmático.
- Adoptan el rol de único hablante, de modo que no permiten al interlocutor intervenir en la conversación.
- Existen dificultades a la hora de detectar los signos no verbales implícitos en la conversación (gestos, miradas, pausas).
- Suelen desviar la conversación hacia temas relacionados con sus intereses.
- Su lenguaje es literal, de modo que tienen dificultades para entender frases hechas, metáforas e ironías, entre otros.

A nivel de pensamiento y cognición social:

- Existen dificultades en la percepción global, pero con una habilidad mayor para percibir los detalles.
- El relato del pensamiento se caracteriza por basarse en imágenes, sin incluir sensaciones ni sentimientos (pensamiento visual).

- Existe un déficit en las funciones ejecutivas (control inhibitorio, memoria de trabajo, flexibilidad al cambio y nivel de alerta y vigilancia).
- Falta de motivación notable hacia los temas que no son de su interés.
- Existen dificultades en el aprendizaje simultáneo de información, estando mejor desarrollado el secuencial. Además, también tienen problemas para generalizar los aprendizajes a los diferentes contextos.

Otros aspectos a destacar en las personas con TEA serían:

- Déficits en las habilidades sociales, una característica diagnóstica fundamental del TEA y, especialmente, aquéllos que se relacionan con el desarrollo de la Teoría de la Mente, que son los que dan lugar a una baja competencia social y, por tanto, a una disfuncionalidad a la hora de gestionar los distintos contextos sociales (APA, 2013; Baron-Cohen, Leslie & Frith, 1985; Hamilton, Hoogenhout & Malcom-Smith, 2016; Kanner, 1943). Tales déficits en la adquisición de la ToM podrían explicar los síntomas del TEA relacionados con las dificultades en la reciprocidad social y la comunicación (Baron-Cohen, Leslie & Frith, 1985).
- Preocupación u obsesión por temas determinados o intereses restringidos a los que dedican mucho tiempo.
- Imposición de rutinas rígidas para ellos y para los que les rodean, es decir, les gusta hacer las mismas cosas de la misma manera siempre. Esta falta de flexibilidad mental les provoca alteraciones emocionales y conductuales cuando se producen los mínimos cambios en su entorno, y también impide que tenga lugar un pensamiento más imaginativo y creativo.

Por tanto, el TA es un trastorno del neurodesarrollo de base neurobiológica, incluido dentro de los Trastornos del Espectro Autista (TEA, nivel 1) y caracterizado por un conjunto de déficits en la comunicación e interacción social, así como déficits sensoriomotores, que afecta a 1 de cada 88-110 niños y con una prevalencia mayor en varones (hasta 5 veces mayor en niños que en niñas) (Kana, Libero & Moore, 2011; Uddin et al., 2013). Actualmente, no existen marcadores biológicos diferenciados y su diagnóstico es estrictamente clínico, de modo que los marcadores diagnósticos son de tipo conductual. Según el DSM-V (APA, 2013) pocas veces aparecen aislados, ya que muchos individuos con TEA presentan comorbilidad con sintomatología psiquiátrica

que no forma parte de los criterios diagnósticos propios del trastorno: aproximadamente el 70% de los individuos con TEA puede tener un trastorno mental comórbido, y el 40% puede tener dos o más. En general, coexiste el diagnóstico de TA con deterioro intelectual, trastornos afectivos, trastornos de ansiedad, trastorno por déficit de atención con/sin hiperactividad (TDAH), trastorno de conducta, trastornos motores, trastorno específico del aprendizaje y trastornos de la conducta alimentaria (TCA) (Artigas, 2001; APA, 2013).

1.1.3. ALTERACIONES EN EL DESARROLLO CEREBRAL EN NIÑOS CON TEA

1.1.3.1. Estudios de volumen cerebral en TEA

Existen numerosos estudios transversales y longitudinales realizados con técnicas de neuroimagen tanto estructural como funcional que se han centrado en estudiar las atipias en los pacientes diagnosticados de TEA en distintas edades.

Los estudios que han estudiado el volumen cerebral total en niños con TEA lo han hecho tanto a nivel de sustancia blanca (SB) como de sustancia gris (SG). Los distintos resultados muestran un aumento de entre un 6-10% en el volumen cerebral total en niños de 2-4 años en comparación con el grupo control. En los años siguientes (6-16 años) se produce una disminución significativa, e incluso parada, de este crecimiento volumétrico, hasta que es muy similar a la población de la misma edad sin TEA (Aylward & cols., 2002; Courchesne et al., 2004, 2005; Sparks et al., 2002;). A nivel de lóbulos cerebrales, el aumento de volumen se observó en los frontales, temporales (Carper, Moses, Tigue & Courchesne, 2002; Courchesne et al., 2007, 2010; 2011a; Hazlett, Poe, Gerig, Smith & Piven, 2006; Palmen et al., 2005; Schumann et al., 2010) y parietales (Carper & Courchesne, 2005; Carper et al., 2002; Herbert et al., 2004; Sparks et al., 2002). El crecimiento más significativo fue en el lóbulo frontal, especialmente en la corteza frontal medial (Carper et al., 2002; Carper & Courchesne, 2005; Herbert et al., 2004).

Los avances progresivos en los análisis morfométricos cerebrales permitieron medir directamente el grosor cortical, un determinante del volumen de sustancia gris del

cerebro. De esta forma, es posible obtener información detallada sobre la extensión espacial y la ubicación de las diferencias corticales entre los grupos. Utilizando como variable dependiente el grosor cortical, los estudios también evidenciaron un mayor grosor cortical en la primera infancia, seguido de una disminución en el crecimiento y detención del desarrollo en la infancia tardía, predominantemente en las zonas frontales, parietales y occipitales (Raznahan et al., 2011; Shaw et al., 2008; Zielinski et al., 2014). Por otro lado, estos resultados son consistentes con los obtenidos en un metanálisis muy reciente de varios estudios de neuroimagen, llevado a cabo por Khundrakpam & cols. (2017), en el cual también se evidenciaron diferencias entre ambos grupos (rango de edad: 6-35 años), mostrando un patrón de crecimiento atípico en el grupo con TEA que se iniciaba en el primer año de vida con un crecimiento acelerado hasta la infancia tardía, para después lograr un tamaño cerebral cercano al del adulto más pronto que el grupo con desarrollo típico (Courchesne et al., 2003; Dementieva et al., 2005; Hazlett et al., 2005; Redcay & Courchesne, 2005).

El TEA es un trastorno cuya neuropatología está probablemente relacionada con alteraciones en áreas específicas del cerebro y en los patrones de conectividad entre las múltiples redes de las regiones cerebrales (Shen et al., 2017). Los estudios neuropatológicos postmortem sobre el autismo centrados en áreas más específicas del cerebro destacan reducciones en el número y tamaño de células en el cerebelo, el sistema límbico, el tallo cerebral, la corteza, la amígdala y el hipocampo. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que muchas áreas del cerebro nunca se han estudiado, por lo que esta lista no debe interpretarse como una indicación de que se producen cambios selectivos solo en estas regiones en el autismo (Gadad et al., 2013). La Tabla 1 resume algunas de las observaciones neuropatológicas en cerebros postmortem de sujetos con TEA desde 2003, actualización de datos previamente publicada por Palmen et al. (2004).

Tabla 1. Hallazgos neuropatológicos en cerebros postmortem de sujetos con autismo desde 2003 hasta 2012. Actualización de la tabla de Palmen et al. (2004) (estudios de 1980 a 2003).

Autor y año	Revista	Tamaño de la muestra y características	Región de interés	Resultados
Schumann & Amaral (2006)	<i>Journal of Neuroscience</i>	9 A; 10 C; todos V 10-44 años	Amígdala lateral, núcleos centrales basales	12% de disminución en el número total de neuronas de la amígdala. Disminución de un 14% en el número de neuronas en el núcleo lateral.
Van Kooten et al. (2008)	<i>Brain</i>	7 A; 4M, 3F 10 C; 8M, 2F 3-50 años	Giro fusiforme y córtex visual	Las neuronas son menores en cantidad y tienen un tamaño más reducido (~10-20%) en el giro fusiforme.
Whitney et al. (2008)	<i>Cerebellum</i>	6 A; 5 M, 1 F 4 C; 3 M, 1 F 17-54 años	Células de Purkinje en el área Crus II	Reducción en el número de células de Purkinje en 3 de los 6 casos de autismo.
Hutsler and Zhang (2010)	<i>Brain Research</i>	10 A, 15 C 10-46 años	Lóbulos frontal, parietal y temporal.	Aumento de la densidad de la columna vertebral en las capas 2 y 5, especialmente en la corteza temporal.
Courchesne et al. (2011)	<i>JAMA</i>	7 A; 6 C; todos M 2-16 años	Córtex prefrontal dorsolateral y medial.	Más neuronas (67%) en la corteza prefrontal en

				niños con autismo con aumento del peso del cerebro (17.6%)
Santos et al. (2011)	<i>Brain Research</i>	4 A; 2 M, 2 F 3 C; 2 M, 1 F 4–11 años	Córtex fronto-insular	58% más de neuronas en autismo comparado con controles
Jacot-Descombes et al. (2012)	<i>Acta Neuropathologica</i>	8 A; 6 M, 2 F 8 C; 7 M, 1 F 4–66 años	Córtex prefrontal dorsolateral	Tamaño neuronal piramidal más pequeño (18%) en las áreas de Brodmann 44 y 45 en autismo en comparación con controles. Sin cambios en el número de células

A: autismo; C: control; M: Masculino; F: Femenino.

Por tanto, ha existido un creciente interés hacia estructuras subcorticales que están funcionalmente conectadas. A continuación, se exponen los diferentes estudios que se han centrado en las distintas áreas cerebrales de mayor interés.

1.1.3.2. Amígdala e hipocampo

La amígdala es una región del Sistema Límbico que juega un papel importante en aspectos como la mediación del comportamiento social, el reconocimiento facial y emocional, la mejora de la memoria para eventos emocionalmente significativos, el aprendizaje emocional y su regulación, la empatía y la predicción de valores de recompensa (Conty & Grezes, 2012; Fanselow & Dong, 2010; Greicius et al., 2003; Kawashima et al., 1999; Schumann & cols. 2004, 2009). Por esta razón, es una de las estructuras más estudiadas en el TEA y se ha relacionado ampliamente con su neuropatología (Gadad et al., 2013).

Numerosos estudios histológicos postmortem en pacientes con TEA han mostrado anomalías neuronales en la amígdala (Casey, Galván & Someville, 2016). Así mismo, estudios transversales que han utilizado las técnicas de neuroimagen estructural han mostrado un mayor volumen de la amígdala en estos pacientes al compararlos con personas con desarrollo típico. Este volumen es mayor en niños pequeños con TEA (Kim et al., 2010; Mosconi et al., 2009; Munson et al., 2006; Nordahl et al., 2012; Schumann et al., 2004, 2009; Schumann & Amaral, 2006; Sparks et al., 2002) y se reduce significativamente en adolescentes y adultos (Aylward et al., 1999; Nacewicz et al., 2013; Pierce & Courchesne, 2001; Rojas et al., 2004).

En la última década se ha investigado el papel de los patrones de crecimiento alterados de la amígdala en niños y adolescentes con TEA (Gadad et al., 2013). Uno de los trabajos realizado fue el de Barnea-Goraly et al. (2014), que evaluaron el patrón de desarrollo de la amígdala y el hipocampo en niños de entre 8-16 años (grupo control y grupo con TEA). Los resultados fueron congruentes con los hallazgos anteriores, evidenciando la normalización de los volúmenes de la amígdala en la última infancia y la adolescencia.

Diversos autores han informado que las personas con TEA presentan déficits en el reconocimiento facial (Dawson, Webb & McPartland, 2005), en la detección de expresiones emocionales (Howard et al., 2000) y en la interpretación de la mirada (Calder, Lawrence & Young, 2001). Todos estos déficits están relacionados con una disfunción en la amígdala (Ruggieri, 2013). Los déficits en la interacción social, la predicción de la recompensa, la memoria emocional y el reconocimiento facial y emocional en las personas con TEA pueden ser indicativos de un mal funcionamiento de la amígdala y estructuras asociadas (Davis & Whalen, 2001).

Otra estructura límbica que ha dado lugar a varios estudios en el autismo ha sido el hipocampo, debido a su implicación en los déficits asociados con este trastorno, esto es, déficits en la cognición social, en la percepción de la dirección de la mirada y en la emoción (Conty & Grezes, 2012; Fanelow & Dong, 2010; Greicius et al., 2003; Kawashima et al., 1999). Varios estudios han hallado anomalías en estructuras cerebrales en sujetos con TEA. Aylward et al. (1999) encontraron que la forma del hipocampo es significativamente diferente en comparación con el grupo control, y Schumann et al. (2004) encontraron que los niños con autismo tenían un mayor volumen en el hipocampo derecho en comparación con los niños con desarrollo típico.

En concordancia con este último resultado, Barnea-Goraly et al. (2014) también abordaron las trayectorias del desarrollo del hipocampo en niños con TEA (8-16 años) y encontraron que el volumen del hipocampo derecho era significativamente más elevado en el grupo con TEA en comparación con los controles.

1.1.3.3. Otras estructuras límbicas

Estudios como el de Duerden et al. (2012) mostraron que los niños en edad escolar con TEA presentaban un mayor volumen de sustancia gris en áreas del sistema límbico, el córtex cingulado anterior derecho, la ínsula bilateral, regiones del lóbulo temporal (giro fusiforme y giro temporal medio) y en el núcleo caudado derecho. Este aumento puede deberse a varios mecanismos como la neurogénesis (nacimiento de nuevas neuronas), el retraso en la poda sináptica y muerte celular programada, o la migración inapropiada de las neuronas (Bauman & Kemper, 2005; Courchesne et al., 2001; Kelly et al., 2008).

El córtex cingulado y la ínsula están involucradas en el procesamiento afectivo y en la motivación de conducta (Bush, Luu & Posner, 2000), por eso, el aumento de la sustancia gris en estas áreas estaría relacionado con los déficits que presentan las personas con TEA en el procesamiento emocional. El aumento de sustancia gris en el córtex cingulado también se relaciona con alteraciones observadas en TEA en procesos cognitivos como la atención (Solomon, Ozonoff, Cummings & Carter, 2008), en la capacidad de monitoreo de la respuesta (Henderson et al., 2006; Thakkar et al., 2008), en la evaluación y modificación del comportamiento en función de las consecuencias y en la conducta flexible (Thakkar et al., 2008). El córtex cingulado anterior y medio y la ínsula anterior están implicados en la experiencia y el reconocimiento de las emociones, por lo que tienen un papel importante en el circuito de la empatía (Carr, Iacoboni, Dubeau, Mazziotta & Lenzi, 2003; Moya-Albiol, Herrero y Bernal, 2010).

Respecto al giro fusiforme, éste está relacionado con el reconocimiento de caras y de expresiones faciales. Un aumento de la sustancia gris en esta zona podría dar lugar a déficits en el procesamiento de rostros, dando lugar a patrones atípicos de socialización vistos en población con TEA (Corbett et al., 2009; Rump, Giovannelli, Minshew & Strauss, 2009).

1.1.3.4. Ganglios basales

Varios estudios han demostrado la existencia de un mayor volumen del núcleo estriado (Haznedar et al., 2006; Hollander et al., 2005; Langen et al., 2009) y un aumento de la conectividad de éste con la corteza (Cerliani et al., 2015; Delmonte et al., 2013; Di Martino et al., 2011; Padmanabhan et al., 2013) en individuos con TEA.

Langen et al. (2014) llevaron a cabo un estudio longitudinal con un grupo de niños con TEA y un grupo control (edades entre 7-17 años) con la finalidad de determinar y comparar cómo era el desarrollo del estriado en ambos grupos y ver, además, qué relación existía entre este núcleo y las conductas repetitivas presentes en los TEA. Los resultados obtenidos mostraban un crecimiento mayor y más rápido en el estriado (especialmente en el núcleo caudado) en comparación con el grupo control, hecho que se relacionó con una mayor severidad del comportamiento repetitivo en niños escolares. Un estudio reciente llevado a cabo por Balters, Mantini & Wenderoth (2017) encontró diferencias en la división del núcleo estriado, especialmente en el putamen: en el grupo control estaba dividido en anterior y posterior, mientras que en el grupo con TEA permaneció como una estructura simple. Tras estos resultados, los autores sugieren que el putamen anterior, presente en el grupo control y ausente en el grupo con TEA, contribuiría en los procesos sociales y lingüísticos.

1.1.3.5. Corteza frontal medial y lateral

La región frontal es un área que controla muchas de las funciones ejecutivas del cerebro (toma de decisiones, planificación, emociones, conducta social, comunicación, etc.), entendiendo por función ejecutiva el conjunto de procesos neuropsicológicos que permiten el autocontrol cognitivo, emocional y físico (Corbett et al., 2009). Debido a los déficits que presenta la población con TEA en la interacción social y el desarrollo emocional, la corteza frontal ha sido una región de especial interés.

Respecto a la corteza prefrontal medial, cuando ésta sufre algún tipo de alteración, como es el caso de los TEA, aparecen déficits relacionados con los procesos de mentalización interna (pensamientos de autorreferencia y procesos de teoría de la mente) (Mantini & Vanduffel, 2013). Los niños con TEA tienen una baja reactividad en la mayoría de las áreas implicadas en los circuitos de la empatía (Di Martino et al., 2009), y la corteza prefrontal medial es una de ellas. Esto se traduce en dificultades para

valorar las intenciones o estados mentales de los demás, donde se observa una menor actividad de la corteza prefrontal dorsomedial (Happé & Frith, 1996; Wang, Lee, Sigman & Dapretto, 2006).

Las principales aportaciones relacionadas con estas áreas incluyen patrones de crecimiento cortical atípico, alteraciones en el grosor cortical y desorganización de las neuronas y sus conexiones con otras regiones del cerebro (Donovan & Basson, 2016). Otros resultados sugieren una morfología atípica en áreas frontoestriatales importantes, como la corteza prefrontal (comunicación) y el putamen (conductas repetitivas). Estos resultados, y los obtenidos en varios estudios con población infantil con TEA, se relacionan con déficits en la función ejecutiva (memoria de trabajo, control inhibitorio flexibilidad al cambio, vigilancia) en la infancia que persisten en la edad adulta, en comparación con el grupo control (Bennetto, Pennington & Rogers, 1996; Corbett & Constantine, 2006; Geurts & cols., 2004; Goldberg et al., 2005; Just & cols., 2007; Koshino et al., 2005, 2008; Minshew & Keller, 2010; Ozonoff et al., 2004; van der Geest & cols., 2001; Volkmar, Chawarska & Klin, 2005).

1.1.3.6. Cerebelo

El cerebelo es una estructura que se ha relacionado con la propiocepción y el control motor fino y con funciones del lenguaje, el procesamiento cognitivo y la regulación afectiva (Strick, Dum & Fiez, 2009; Stoodley & Schmahmann, 2010; Basson & Wingate, 2013; Becker & Stoodley, 2013). Existen varios estudios postmortem (Bauman & Kemper, 1985; Ritvo et al., 1986; Bailey et al., 1998), estudios clínicos, estudios genéticos y de imágenes (Courchesne et al., 1988; Becker & Stoodley, 2013) que han sugerido que el cerebelo forma parte de los circuitos neurales que son disfuncionales en el TEA.

Por una parte, estudios como el de Courchesne et al. (2001) y el de Sparks et al. (2002) obtuvieron resultados en una muestra de niños con TEA (2-4 años) que mostraban un aumento del volumen (tanto en sustancia gris como en sustancia blanca) en el cerebelo; sin embargo, Ecker et al. (2009) encontraron disminuido el volumen cortical cerebelar bilateral en un grupo de adolescentes y adultos con TEA (18-42 años). Un estudio reciente (D'Mello, Crocetti, Mostofsky et al., 2015) también encontró una reducción del volumen de sustancia gris en el lóbulo VII y Crus I/II del cerebelo en sujetos con TEA,

demostrando una relación entre estos cambios y la gravedad de una serie de déficits conductuales y cognitivos (interacción social, comunicación y conductas repetitivas). Por otro lado, varios estudios postmortem han encontrado también una disminución importante en el tamaño y el número de células Purkinje en los hemisferios cerebelosos de personas con TEA (Amaral, Schumann & Nordahl, 2008; Fatemi, Aldinger, Ashwood et al., 2012; Wegiel et al., 2014b).

En general, los estudios relacionados con el cerebelo en el campo del autismo son variados y se han obtenido resultados aparentemente contradictorios. Sin embargo, actualmente los estudios continúan y pretenden relacionar las alteraciones neuroanatómicas del cerebelo con distintos patrones conductuales dentro del TEA (D'Mello, Crocetti, Mostofsky et al., 2015).

1.1.3.7. Tálamo

El tálamo es una estructura cerebral que también se ha visto implicada en la neuropatología del autismo. Las funciones principales del tálamo se relacionan con la integración de la información que procede de los órganos sensoriales, la regulación del ciclo sueño-vigilia, la regulación de la atención y la consciencia, la regulación emocional y la implicación en funciones cognitivas, como la memoria y el lenguaje.

Hardan et al. (2008b) llevaron a cabo un estudio de neuroimagen en un grupo de niños con TEA y un grupo control (8-15 años). Los resultados no mostraron diferencias volumétricas entre el tálamo del grupo experimental y el del grupo control. Este resultado es consistente con los obtenidos en varios estudios morfométricos, lo que puede sugerir que no existen alteraciones estructurales evidentes en el tálamo (Perich, Aduna de Paz, Valls & Muñoz, 2002; Haznedar et al, 2006; Hardan et al., 2006). No obstante, se obtuvo una correlación positiva entre el volumen del tálamo y el volumen total cerebral en el grupo con TEA, de modo que este estudio apoya el papel de esta estructura en la fisiopatología del trastorno, y más concretamente, en las anomalías sensoriales observadas en el mismo.

Por otro lado, el estudio de Say et al. (2014) fue uno de los primeros que mostró un aumento significativo de la lateralidad del tálamo en niños y adolescentes con Trastorno de Asperger que se relacionaba con problemas del lenguaje. Otros resultados, sin embargo, no mostraron diferencias significativas en el grupo con Trastorno de Asperger

respecto al volumen del tálamo y el volumen cerebral total al compararlo con el grupo control.

El estudio de Schuetze et al. (2016) tampoco encontró diferencias significativas en el volumen cerebral total entre el grupo con TEA y el grupo control (edades entre 7-35 años). No obstante, sí encontraron una mayor superficie del tálamo bilateral y una forma más cóncava del mismo en el grupo con TEA en comparación con el grupo control. Además, en un análisis de seguimiento encontraron que el área superficial del tálamo izquierdo se modificaba positivamente en función de la gravedad de los síntomas (mayor severidad, mayor superficie). Por otro lado, el globo pálido derecho y el putamen mostraron un tamaño mayor con el paso del tiempo. Los resultados de este estudio son compatibles con los encontrados en el trabajo de Lin & cols. (2015), quienes también hallaron un mayor volumen de sustancia gris en el tálamo bilateral en el grupo con TEA (núcleo dorsal medial izquierdo y núcleo dorsal lateral derecho) en comparación con el grupo control (edades entre 7-29 años).

Los resultados obtenidos de los diversos estudios que han estudiado la implicación del tálamo en la fisiopatología del TEA no son consistentes (Schuetze, et al., 2016). Por un lado, los rangos de edad que se utilizan son muy variados, desde estudios que abarcan sólo niños y/o adolescentes hasta estudios que incluyen niños, adolescentes y adultos dentro de la misma muestra. Por otro lado, se aplican distintas metodologías morfométricas y softwares, los cuales pueden contribuir a resultados discrepantes (Hardan et al., 2008).

1.2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Los trastornos del neurodesarrollo son problemas que aparecen durante la infancia y están relacionados con la maduración cerebral, de modo que su manifestación se hace evidente ya en edades muy tempranas y va variando a lo largo de la vida. El Trastorno del Espectro Autista (TEA) está incluido dentro de este grupo de trastornos. La literatura publicada sobre el TEA indica que, en los primeros años de vida postnatal, los niños con este trastorno presentan una trayectoria de desarrollo cerebral atípica, caracterizada por un crecimiento acelerado en el volumen cerebral que se inicia después del primer año de vida, se produce especialmente en los lóbulos frontales y temporales,

y continúa hasta 5-6 años. Empezaría a disminuir después de este periodo de tiempo hasta no existir diferencias significativas en comparación con la población adolescente y adulta con desarrollo típico; es decir, que pese a ser un trastorno del neurodesarrollo, no muestra diferencias estructurales claras después de la adolescencia.

Los resultados obtenidos a partir de estudios de neuroimagen indican que el TEA es un trastorno con una alta heterogeneidad en cuando a manifestaciones neuropsicológicas hasta el punto de mostrar una gran variabilidad entre individuos en cuanto al nivel de afectación.

El planteamiento global de este trabajo es comprobar si la variedad conductual y cognitiva observada en los niños con TEA puede explicarse a partir de diferencias individuales en estructuras específicas del cerebro relacionadas con esas funciones.

1.3. OBJETIVOS

Existen numerosos estudios que han estudiado el perfil neuropsicológico y el perfil de desarrollo cerebral en población con diagnóstico de TEA; sin embargo, muy pocos han utilizado muestras con individuos con diagnóstico de Trastorno de Asperger con edades comprendidas entre los 8-12 años (infancia tardía).

Por este motivo, el presente estudio cuenta con una muestra de niños con diagnóstico de Trastorno de Asperger y un grupo control de niños con desarrollo típico, todos ellos con edades comprendidas entre los 8-12 años. Los objetivos generales establecidos son los siguientes:

- ✓ Estudiar las diferencias volumétricas a nivel cortical y subcortical entre ambos grupos.
- ✓ Estudiar las diferencias neuropsicológicas entre ambos grupos.
- ✓ Estudiar si existe una relación entre las diferencias volumétricas encontradas y el perfil neuropsicológico.

2. MÉTODO

El presente trabajo pretende llevar a cabo un estudio correlacional con la finalidad de investigar si existe una relación entre las variables morfométricas y las conductuales de interés.

2.1. PARTICIPANTES

En el presente estudio se dividió el estudio en dos grupos, un grupo de 39 niños con TEA (32 varones y 7 mujeres) y otro grupo de 25 niños con desarrollo típico (17 varones y 8 mujeres), con un rango de edad de 8 a 12 años. Los niños con TEA fueron reclutados en la Asociación Asperger de Castellón y la Asociación de Asperger de Valencia; los niños del grupo control proceden de distintos centros escolares de Castellón.

A la hora de seleccionar a los participantes de la muestra de niños con TEA, se tuvieron en cuenta tres criterios de exclusión:

- ✓ Tener un CI total inferior a 80.
- ✓ Tener un trastorno genético asociado al TEA (ej: Síndrome X frágil) u otra condición médica que afecte a la función cerebral (ej: epilepsia).
- ✓ Llevar algún tipo de prótesis dental metálica.

La mayoría de los diagnósticos se realizaron en centros privados a partir de los criterios del DSM-IV-TR (APA, 2000) (diagnósticos previos a la publicación de la nueva edición del DSM) y del DSM-V (APA, 2013) (para más detalle, ver anexo II). Como herramientas diagnósticas se utilizaron el *Autism Diagnostic Observation Schedule*, ADOS (Lord, Rutter, DiLavore & Risi, 1999) y el *Autism Diagnostic Interview – Revised*, ADI-R (Rutter, LeCouteur & Lord, 2003).

Los criterios de exclusión para el grupo control serían los siguientes:

- ✓ Tener un CI total inferior a 80.
- ✓ Presentar algún tipo de problema neurológico.
- ✓ Presentar antecedentes familiares relacionados con los TEA.
- ✓ Llevar algún tipo de prótesis dental metálica.

De la muestra de 39 niños con TEA, sólo 24 realizaron con éxito las pruebas de resonancia magnética, ya que 5 de ellos no consiguieron superarla y decidieron

abandonar y 10 no se incluyeron por exceso de movimiento durante su realización. Del grupo control, de los 25 participantes, 24 realizan con éxito la RM y 1 de ellos pudo finalmente incluirse en el estudio por detección de un quiste en el cerebro. Los análisis que aparecen en la sección de resultados neuropsicológicos y de neuroimagen sólo se refieren a los niños que completaron con éxito la prueba.

Finalmente, cabe mencionar que de los niños con TEA, 19 presentaban además un diagnóstico comórbido de TDAH (equivalente a un 79%). 13 de estos niños seguían tratamiento farmacológico: 12 con metilfenidato (3 además junto con risperidona) y 1 niño tomaba sólo atomoxetina. Dentro de este mismo grupo, 5 niños presentaban, además de TDAH, un Trastorno Específico del Aprendizaje (lectura y expresión escrita) (equivalente a un 21%).

Ambos grupos no difirieron en edad, género y dominancia manual. Sólo se encontraron diferencias en cuanto al CI. La **Tabla 2** muestra los datos de los participantes del estudio.

Tabla 2. Datos de los participantes en el estudio.

	Niños con TEA (n=24)	Niños con DT (n=24)	t	p
Edad (años)	10.29 ± 1.70 (8-12 años)	10.19 ± 1.47 (8-12 años)	-0.21	0.834
Género				
Niños	18	16		
Niñas	6	8		
CIT	98.21 ± 14.77	114.63 ± 13.98	3.96	0.000**

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

DT = Desarrollo Típico.

2.2. PROCEDIMIENTO

Para el presente estudio se recogieron los datos de los participantes basándonos en dos modalidades de evaluación. En primer lugar, los datos cognitivos se obtuvieron mediante test neuropsicológicos como son la Escala Wechsler para Niños (WISC-IV) y unas pruebas que evalúan aspectos relacionados con el desarrollo de la cognición social, es decir, de la Teoría de la Mente (ToM). Por otro lado, se obtuvieron datos de neuroimagen mediante la recogida de imágenes de RM estructural.

La valoración cognitiva de ambos grupos se realizó por parte de dos neuropsicólogas expertas en trastornos del neurodesarrollo, especialmente en el TEA. Las pruebas administradas y sus correspondientes estadísticos descriptivos se muestran descritos en el anexo III.

La administración de los test se dividió en varias sesiones de evaluación de una hora de duración cada una. Para los niños del grupo control, se realizan dos sesiones de evaluación, la primera para realizar el WISC-IV y la segunda para las pruebas de ToM. Para el grupo con TEA se requieren más sesiones de evaluación: dos o tres para el WISC-IV y una o dos para las pruebas de ToM. Esto es debido a que, por las características propias del trastorno, les costaba más centrar la atención, mantener el interés y alcanzar un grado adecuado de motivación, al mismo tiempo que se ponían más nerviosos y angustiados cuando se daban cuenta de que no lo habían hecho bien o cuando realizaban pruebas con control del tiempo.

Respecto al lugar de la misma, las evaluaciones de los participantes de Valencia (controles y TEA) se realizaron en la Asociación de Asperger de allí, la cual cedió los despachos de su centro para poder llevarlas a cabo. Por otro lado, las evaluaciones de los participantes de Castellón (controles y TEA) se llevaron a cabo en un centro privado de allí. Los horarios de las evaluaciones eran totalmente flexibles y se intentaron adaptar lo mejor posible al ritmo de las familias: en Valencia se realizaban eran los sábados por la mañana, debido a las limitaciones para acudir allí entre semana; en Castellón, eran en horario de tarde. Las condiciones de evaluación fueron las mismas para todos los participantes: una sala con mesas y sillas, con una iluminación adecuada, con el menor número de distractores y un escaso ruido ambiental que facilitara la concentración.

Una vez finalizada la evaluación neuropsicológica, todos los niños realizan las pruebas de neuroimagen que se llevan a cabo los sábados por la mañana. Previamente, se explica

a cada niño de forma individual en qué va a consistir la prueba y cuáles serían los pasos a seguir; además, se les muestra una imagen del escáner con el objetivo de anticipar la situación y permitir que se prepararan mentalmente. Los padres también recibieron instrucciones de entrenar con los niños en casa durante 30 minutos, tumbados en la capa con cascos y tapones, respirando y escuchando un vídeo que reproducía el sonido del escáner, con la finalidad de simular una situación parecida a la del día de la prueba y que se familiarizaran. El procedimiento fue el mismo para ambos grupos, pero el entrenamiento previo tuvo que ser más sistemático en el caso del grupo con TEA, debido a la necesidad de una buena preparación y familiarización previas (ante situaciones nuevas suelen alterarse fácilmente). El vídeo se extrajo del siguiente enlace: <https://www.youtube.com/watch?v=6Aj2QspPf7s>.

El día de la resonancia se les daba las instrucciones de permanecer quietos, sin mover la cabeza ni hacer gestos con la cara, tratando de recordar cómo lo habían hecho durante el entrenamiento con sus padres. Algunos niños del grupo con TEA tuvieron que repetir la prueba varias veces debido al exceso de movimiento.

2.3. ANÁLISIS DE VARIABLES NEUROPSICOLÓGICAS Y DE NEUROIMAGEN

Respecto a los análisis de neuroimagen realizados, las imágenes T1 del conjunto de datos se procesaron siguiendo el protocolo *Recon-all* de FreeSurfer 4.5.0. (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>; Dale, Fischl, & Sereno, 1999; Fischl et al., 1999a, 1999b, 2001; Ségonne et al., 2004, 2007).

Posteriormente, se utilizaron distintos atlas anatómicos para realizar la parcelación de las distintas áreas anatómicas subcorticales (<http://freesurfer.net/fswiki/SubcorticalSegmentation>; Fischl et al., 2002) y corticales (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/CorticalParcellation>; Fischl et al., 2004), respectivamente.

Los análisis estadísticos fueron realizados mediante el programa *SPSS* (*Statistical Package for the Social Sciences*; USA). En primer lugar, se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables conductuales para ambos grupos, cuyos datos aparecen detallados en el anexo III. A continuación, los análisis de comparación de grupos

respecto a las variables conductuales y volumétricas se calcularon mediante análisis multivariados de la varianza (MANOVA) y ANOVAs univariados. Finalmente, se realizó un análisis de correlación de Pearson para estudiar si las posibles diferencias cerebrales observadas en áreas corticales y subcorticales entre ambos grupos de participantes (pacientes y controles), están relacionadas con el rendimiento en las distintas variables neuropsicológicas objeto de estudio.

3. RESULTADOS

3.1. DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS EN LAS VARIABLES NEUROPSICOLÓGICAS

El análisis MANOVA realizado para valorar diferencias entre grupos en el rendimiento de los distintos subtest que componen la batería **WISC-IV** arrojó un efecto significativo del factor grupo [Wilk's lambda (15,29)=0.002; $p < .000$; eta parcial al cuadrado=0.998] para la mayoría de los subtest. Los subsiguientes ANOVAs mostraron un efecto del factor grupo en las variables: CI Verbal [F1,43=12.779, $p < 0.001$; eta cuadrado=0.229], CI No Verbal [F1,43=9.483, $p < 0.004$; eta cuadrado=0.181], Memoria de trabajo [F1,43=6.278, $p < 0.016$; eta cuadrado=0.127], Velocidad de procesamiento [F1,43=11.604, $p < 0.001$; eta cuadrado=0.213], Dígitos [F1,43=6.287, $p < 0.016$; eta cuadrado=0.128], Conceptos [F1,43=9.985, $p < 0.003$; eta cuadrado=0.188], Vocabulario [F1,43=4.225, $p < 0.046$; eta cuadrado=0.089], Letras y números [F1,43=5.970, $p < 0.019$; eta cuadrado=0.122], Matrices [F1,43=7.412, $p < 0.009$; eta cuadrado=0.147], Comprensión [F1,43=7.539, $p < 0.009$; eta cuadrado=0.149], Búsqueda de símbolos [F1,43=10.187, $p < 0.003$; eta cuadrado=0.192] y Aritmética [F1,43=4.660, $p < 0.037$; eta cuadrado=0.098]. Por el contrario, no se observaron diferencias significativas en los subtest de Semejanzas y Claves.

El análisis MANOVA realizado con las puntuaciones de las pruebas del test **Teoría de la Mente** tuvo un efecto significativo del factor grupo [Wilk's lambda (5,42)=0.022; $p < .000$; eta al cuadrado=0.978]. Los ANOVAs univariados mostraron unas diferencias estadísticamente significativas en las variables: Puntuación global ToM [F1,46=6.504, $p < 0.05$; eta cuadrado=0.124], Historias de Happé [F1,46=5.810, $p < 0.05$; eta cuadrado=0.112], Falsas creencias de segundo orden [F1,46=4.101, $p < 0.05$; eta

cuadrado=0.082] y Meteduras de pata [F1,46=5.795, $p < 0.05$; eta cuadrado=0.112]. Los resultados fueron significativos en todas las pruebas de ToM al compararlos entre ambos grupos, excepto en el Test de la Mirada.

En resumen, el grupo de pacientes muestra un menor rendimiento cognitivo en la mayoría de pruebas neuropsicológicas en comparación con el grupo de participantes control.

3.2. DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS EN VOLUMEN A NIVEL CORTICAL Y SUBCORTICAL

A nivel **cortical**, el MANOVA arrojó un efecto significativo del factor grupo [Wilk's lambda (46,1)=0.000; $p < .012$; eta parcial al cuadrado=1.000]. Los subsiguientes ANOVAs univariados mostraron un efecto del factor grupo en las variables: Corteza occipital lateral izquierda [F1,46=4.934, $p < 0.031$; eta cuadrado=0.097] y Corteza postcentral derecha [F1,46=5.639, $p < 0.022$; eta cuadrado=0.109]. Sin embargo, hay variables que muestran valores cercanos a la significación, como son el Cuneus izquierdo [F1,46=3.820, $p < 0.057$; eta cuadrado=0.077], Corteza parietal inferior izquierda [F1,46=3.074; $p < 0.086$; eta cuadrado=0.063] y Corteza temporal derecha [F1,46=2.850; $p < 0.098$; eta cuadrado=0.058].

A nivel **subcortical**, el MANOVA mostró un efecto significativo del factor grupo [Wilk's lambda (23,24)=0.000; $p < .001$; eta parcial al cuadrado=0.999]. Los ANOVAs univariados mostraron un efecto del factor grupo en las variables: Tálamo izquierdo [F1,46=4.491, $p < 0.040$; eta cuadrado=0.089] y Putamen izquierdo [F1,46=5.728, $p < 0.021$; eta cuadrado=0.111]. Sin embargo, hay variables que muestran valores cercanos a la significación, como son el Cerebelo derecho [F1,46=3.521, $p < 0.067$; eta cuadrado=0.071] y el Córtez cingulado central [F1,46=2.858, $p < 0.098$; eta cuadrado=0.058].

En resumen, el grupo de pacientes mostró una reducción del volumen en sustancia gris cortical en el lóbulo occipital lateral izquierdo y en la corteza postcentral derecha, y una reducción del volumen de sustancia gris subcortical en el tálamo izquierdo y en el putamen izquierdo.

3.3. CORRELACIONES ENTRE VOLUMEN DE SUSTANCIA GRIS Y RENDIMIENTO COGNITIVO

Se realizó una correlación de Pearson entre las pruebas de inteligencia (WISC-IV) y el volumen de las cuatro áreas cerebrales de interés en las que se observaron diferencias significativas entre grupos (tálamo izquierdo y putamen izquierdo a nivel subcortical, y occipital izquierdo y postcentral derecho a nivel cortical). Respecto al tálamo izquierdo, los resultados mostraron una relación significativa con Comprensión ($r = -0.316^*$, $p = 0.031$); el putamen izquierdo correlacionó significativamente con el CI Verbal ($r = 0.305^*$, $p = 0.035$); el occipital izquierdo también mostró una relación significativa con el CI Verbal ($r = -0.300^*$, $p = 0.038$); finalmente, el giro postcentral derecho correlacionó significativamente con Letras y números ($r = -0.302^*$, $p = 0.039$), Matrices ($r = -0.322^*$, $p = 0.027$), Aritmética ($r = -0.303^*$, $p = 0.041$), Memoria de trabajo ($r = -0.332^*$, $p = 0.021$) y Velocidad de procesamiento ($r = -0.412^{**}$, $p = 0.004$).

Las correlaciones entre el volumen de las áreas y las pruebas de ToM no mostraron resultados significativos. Cabe mencionar que la relación entre el putamen izquierdo y las Historias de Happé alcanzó un nivel cercano a la significación ($r = -0.269$, $p = 0.064$).

4. DISCUSIÓN

En el presente estudio se pretendía estudiar, mediante técnicas de morfometría cerebral, las diferencias en determinadas áreas específicas corticales y subcorticales entre una muestra de 24 niños con diagnóstico de Trastorno de Asperger (actualmente en DSM-V como TEA nivel 1) de 8 a 12 años de edad y otra de 24 niños con desarrollo típico de la misma edad, con la finalidad de relacionar las posibles diferencias volumétricas con test neuropsicológicos.

Los resultados obtenidos a partir del análisis estadístico indicaron que los niños del grupo con TA obtuvieron, en general, un peor rendimiento en todas las pruebas cognitivas. Destacan especialmente los déficits en lenguaje (comprensión verbal), memoria de trabajo y velocidad de procesamiento. La velocidad de procesamiento es especialmente importante en la evaluación de niños pequeños debido a su relación con otras habilidades cognitivas y con el aprendizaje. La investigación del desarrollo clínico

sugiere una interacción entre la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento y el razonamiento, de modo que un procesamiento más rápido de la información mejora la efectividad de la memoria de trabajo, dando lugar a una mejor capacidad de razonamiento. Los niños con problemas de velocidad de procesamiento pueden, por lo tanto, tener más dificultades con tareas que requieren memoria de trabajo y capacidad de razonamiento, las cuales son necesarias e influyen en la adquisición de nueva información y en la fatiga mental (Goldstein & Beers, 2004; Hedvall, Åsberg & Holm, 2013). Esto explica por qué este tipo de población puede presentar problemas relacionados con el aprendizaje. Pese a que el CI de los niños con TA se encuentra dentro de la media (rango 90-110), una explicación posible para estos resultados podría ser que existen factores que están influyendo en el rendimiento de los niños con TEA y en el proceso de evaluación, como la atención en la tarea, la motivación de logro, la conformidad y otras características propias del trastorno (Goldberg, 2004; Nedelcu y Bruceta, 2012).

Respecto a las medias globales obtenidas en las pruebas de inteligencia, los resultados mostraron que había diferencias significativas entre ambos grupos en los índices generales (CI Verbal, CI No Verbal, MT y VP) y en el CI Total. Estas discrepancias en el CI total coinciden con trabajos previos como los de Zielinski et al. (2014), Barnea-Goraly et al (2014), Lange et al. (2015) y Lin y cols. (2015).

Un estudio reciente llevado a cabo por Li, Jiang, Du & Rossbach (2017) administró el WISC-IV a tres grupos de niños varones: 32 con diagnóstico de autismo de alto funcionamiento (AAF), 58 con diagnóstico de TDAH y 39 con desarrollo típico (DT), con edades comprendidas entre 6-16 años. Los resultados reflejaron puntuaciones más bajas en los subtest de Semejanzas, Vocabulario, Comprensión, Letras y Números, Claves y Búsqueda de símbolos. Esto se tradujo en un menor rendimiento en Comprensión Verbal (ICV) y Velocidad de Procesamiento (IVP), además de en el CI Total (CIT). Sin embargo, no se hallaron diferencias en los índices de Memoria de Trabajo (IMT) ni Razonamiento Perceptivo (IRP). En base a estos resultados, los autores concluyen que los niños con AAF presentan alteraciones en la comunicación verbal y la velocidad de procesamiento en comparación con el grupo de DT. Este es un hallazgo lógico porque las dificultades en el lenguaje y los déficits de procesamiento sensorial son características típicas en niños con TEA (Costa & Lampreia, 2012).

Oliveras-Rentas & cols. (2012) también encontraron diferencias significativas en niños con TA en los índices de CV y VP. No hallaron diferencias significativas en el índice de MT. Estos resultados son congruentes con los obtenidos por Mayes & Calhoun (2008), excepto en MT, ya que estos últimos autores sí destacaron diferencias significativas en MT. Por otro lado, Fried et al. (2016) encontraron que los niños con TEA mostraron un deterioro significativamente mayor en el Índice de Memoria de Trabajo (IMT) y el Índice de Velocidad de Procesamiento (IVP) en comparación con sujetos con Desarrollo Típico (DT).

En relación con las medias obtenidas por ambos grupos en las pruebas de ToM, los resultados indicaron que existían, en general, diferencias significativas en el rendimiento en este tipo de tareas, tal y como ha aparecido en estudios relacionados con el tema. Dichos estudios sugieren que las personas con TEA presentan déficits relacionados con el desarrollo de la ToM y que éstos pueden subyacer en las dificultades sociales y de la comunicación que presentan a lo largo de toda la vida (Baron-Cohen, Leslie & Frith, 1985; Happe & Frith, 1996; Hoddenbach et al., 2012). Los déficits en el componente cognitivo (qué piensan los demás) y el afectivo (qué sienten) daría lugar a problemas para lograr una integración social adecuada, tanto en el entorno familiar como en la escuela, el trabajo y las amistades (Baron-Cohen, Leslie & Frith, 1985; Hamilton & cols., 2016). Sin embargo, contrario a lo esperado, no se observaron diferencias significativas entre grupos en el Test de la Mirada. Este resultado no coincide con los obtenidos por estudios previos que apoyan las diferencias en esta prueba entre los niños con TEA y los controles (Baron-Cohen et al., 2001; Peterson & Slaughter, 2009). Sería interesante realizar futuras investigaciones con adolescentes o adultos con diagnóstico de TA para valorar si este test es realmente sensible o no a posibles déficits socioemocionales.

Un aspecto importante a destacar es la relación existente de la ToM con el lenguaje y con el funcionamiento ejecutivo (Carlson, Moses & Breton, 2002), ya que para que el desarrollo de la ToM sea adecuado es necesario un cierto nivel de funcionamiento intelectual general (Baker & cols., 2014). Un resultado frecuente en los distintos estudios ha sido la correlación consistente entre las puntuaciones de ToM y CI total en personas con desarrollo típico y en población con TEA (Baker & cols., 2014; Happé, 1995; Hoogenhout & Malcolm-Smith, 2014; Steele & cols., 2003). Por otro lado, numerosos estudios también muestran la relación entre el lenguaje y la ToM (Farrar &

Maag, 2002; Lind & Bowler, 2009; Milligan & cols., 2007; Slade & Ruffman, 2005; Thirion-Marissiaux & Nader-Grosbois, 2008). La habilidad del lenguaje es un factor importante que predice la capacidad posterior de entender las falsas creencias (Slade & Ruffman, 2005); por tanto, algunas personas con TEA pueden utilizar sus habilidades de razonamiento cognitivo-lingüístico para compensar los déficits en ToM (Lind & Bowler, 2009). El diagnóstico de TEA junto con un Trastorno del Desarrollo Intelectual conlleva dificultades más acentuadas en el desarrollo de la ToM en comparación con aquéllas que tienen un funcionamiento verbal e intelectual promedio (Baker & cols., 2014; Happé, 1995; Hamilton & cols., 2016; Hoogenhout & Malcolm-Smith, 2014).

Respecto a la relación entre el funcionamiento ejecutivo y la ToM, varios estudios indican que existen dos factores del funcionamiento ejecutivo que son clave para el desarrollo de la ToM: la memoria de trabajo (MT) y la inhibición cognitiva, ambas alteradas en este tipo de pacientes. La MT es la habilidad para mantener temporalmente cierta información en nuestra mente para procesarla. La ToM requiere la capacidad de tener en la mente perspectivas conflictivas y compararlas entre sí dentro de un contexto relevante (Hamilton & cols., 2016). De este modo, los déficits en MT implican una reducción en el número de perspectivas que una persona puede tener en la mente, así como una disminución en la capacidad de cambiarlas o compararlas (Lin, Keysar & Epley, 2010). En cuanto a la inhibición cognitiva, definida como la capacidad para detener una respuesta prepotente o desplazar el foco atencional lejos de estímulos irrelevantes (Hamilton & cols., 2016), resulta fundamental para que los niños inhiban su propia perspectiva para considerar las opiniones de los demás u otra perspectiva más precisa. Las dificultades observadas en esta función ejecutiva generan un bajo rendimiento en las tareas de ToM debido a la impulsividad e inexactitud de las respuestas y al bajo nivel atencional (Hamilton & cols., 2016).

En conjunto, los resultados obtenidos en este estudio en las pruebas neuropsicológicas son acordes, en líneas generales, con los estudios publicados sobre el tema. Los niños con TEA presentan dificultades a la hora de desarrollar las habilidades implicadas en la ToM y su rendimiento es más bajo en este tipo de tareas. Las diferencias halladas entre los grupos en relación con el CI se explicarían por la influencia de factores como la atención y el nivel de motivación, entre otros, que podrían haber afectado al rendimiento de los niños con TEA.

Por otro lado, los resultados de las pruebas de neuroimagen entre ambos grupos mostraron que existían diferencias en el volumen de sustancia gris (SG) tanto a nivel cortical como subcortical.

A nivel cortical, se evidenció una reducción del nivel de SG en el lóbulo occipital lateral izquierdo y en el giro postcentral derecho. Estos resultados coinciden con estudios publicados anteriormente en los que también hallaron una reducción del grosor cortical a nivel de volumen cerebral total y en los lóbulos frontal, parietal y occipital en población con TEA al compararlos con el grupo control (Aylward & cols., 2002; Carper & cols., 2002; Courchesne et al., 2001; Hadjikhani et al., 2006; Hardan & cols., 2001, 2009; McAlonan et al., 2005; Sparks et al., 2002). Sin embargo, estos resultados no son congruentes con estudios como el de Rojas & cols. (2006), quienes evidenciaron un aumento del volumen de SG en el grupo con TEA, en comparación con los controles, en varias zonas corticales entre las que se encuentra el giro postcentral derecho. La reducción del volumen de SG sólo fue significativa a nivel de cerebelo. Brieber & cols. (2007) también hallaron un menor volumen de SG en las circunvoluciones temporal inferior bilateral, la occipital izquierda y la premotora izquierda; no obstante, encontraron un aumento de SG en el giro supramarginal derecho y el giro postcentral izquierdo.

Las alteraciones en el volumen de SG del lóbulo occipital y del giro postcentral están relacionadas con los déficits presentes en el TEA. En primer lugar, se ha visto que el lóbulo occipital está implicado en la cognición social, una capacidad que aplica construir representaciones de las relaciones entre uno mismo y los demás, y de usar tales representaciones de forma flexible para guiar la conducta social (León, 2013). Son todos aquellos procesos implicados en el procesamiento de la información que es relevante para generar, mantener o regular las interacciones sociales, como por ejemplo el reconocimiento de las emociones propias y ajenas (Adolphs, 1996, 1999). Tales procesos se ha visto que están alterados en pacientes con TEA, tal y como aparece descrito en la última edición del DSM, manifestándose como dificultades a la hora de iniciar las interacciones sociales y ofreciendo ejemplos claros de respuestas atípicas o fallidas a las aperturas sociales de otros (APA, 2013). También se ha visto que los lóbulos occipitales juegan un papel importante en la comprensión del lenguaje con estímulos visuales y la memoria visual (Cabrales, 2014), habilidades que también

aparecen alteradas en esta población (Artigas & Narbona, 2011; Costa & Lampreia, 2012; Li, Jiang, Du & Rossbach, 2017; Oliveras-Rentas & cols., 2012).

En segundo lugar, el giro postcentral es un área que se encuentra situada en la corteza somatosensorial primaria, encargada de procesar la información sensorial relacionada con el tacto, la posición, el dolor y la temperatura. Las alteraciones estructurales en el giro postcentral podrían estar relacionadas con los déficits sensoriales típicos del TEA, tales como la hiper- o hipo-reactividad sensorial o interés inusual en aspectos sensoriales del entorno (APA, 2013). Los problemas sensoriales pueden fomentar una nueva comprensión de la tríada de déficits en este trastorno. En el área de la interacción social, durante el desarrollo temprano, los problemas sensoriales pueden obstaculizar la capacidad de los bebés con TEA para participar en las interacciones sociales primarias. En el área de la comunicación, estos déficits en la relación social y emocional reflejan déficits en el desarrollo del lenguaje (habilidades de comunicación). Los patrones de comportamiento, interés y actividades restringidos y repetitivos también se pueden entender mejor en función de los déficits sensoriales. Estos patrones parecen reflejar los intentos de controlar un ambiente percibido como caótico por estos individuos, y la capacidad de administrar y controlar dichos entornos empeora debido a la ausencia de habilidades sociales y de comunicación apropiadas (Costa & Lampeira, 2012).

A nivel subcortical, los resultados obtenidos mostraron una reducción del volumen de SG en el tálamo izquierdo y el putamen izquierdo. Respecto a la implicación del tálamo en la fisiopatología del TEA, Schuetze et al. (2016) encontraron una mayor superficie del tálamo bilateral en el grupo con TEA en comparación con el grupo control (7-35 años), además de un mayor tamaño del globo pálido derecho y el putamen. Resultados similares fueron los obtenidos por el grupo de Lin & cols. (2015), quienes también hallaron un mayor volumen de SG en el tálamo bilateral (7-29 años). Por otro lado, Hardan et al. (2008) no encontraron diferencias significativas en el tálamo en niños con TEA (8-15 años). Los resultados obtenidos en el presente estudio no coinciden con los mencionados anteriormente. Pese a la variabilidad e inconsistencia en los resultados (Schuetze, et al., 2016), hay evidencia de alteraciones talámicas en población con TEA; sin embargo, hay pocos estudios sobre el papel de esta estructura en niños que presentan este trastorno (Say et al., 2014). Los resultados del estudio de Hardan et al. (2008) apoyan el papel del tálamo en las anomalías sensoriales observadas en el TEA, mientras que Say et al. (2014) lo relacionan con las alteraciones en el lenguaje, tales como

déficits en la articulación, dificultades pragmáticas, alteraciones en la prosodia y problemas de comprensión (Gillberg, 2002).

Respecto al putamen, estudios previos han mostrado que el putamen sigue una trayectoria diferente en los niños con TEA, de tal forma que tiende a crecer con los años en este grupo pero a decrecer en el caso de población con desarrollo típico (Langen et al., 2009, 2013). El trabajo reciente de Balsters et al. (2017) mostró que el putamen quedaba dividido funcionalmente en dos partes (anterior y posterior) en los sujetos con desarrollo típico, pero se presentaba como una sola estructura en sujetos con TEA. Utilizando la RM funcional observó que la zona anterior se comunicaba con áreas cerebrales implicadas en el lenguaje (frontal inferior y medial, ínsula y parietal inferior) mientras que la posterior se asociaba a áreas motoras. Dicha diferencia no se daba en el grupo con TEA, lo que podría explicar los déficits en el lenguaje (inteligencia verbal).

Las discrepancias observadas entre los resultados del presente estudio y estudios previos pueden deberse a factores como las diferencias en los rangos de edad, al uso de distintas metodologías morfométricas y softwares o al hecho de que existen pocos estudios previos que hayan incluido únicamente niños con diagnóstico de Trastorno de Asperger. Todo ello puede estar contribuyendo a las discrepancias en los resultados (Hardan et al., 2008).

5. CONCLUSIONES

Finalmente, los resultados obtenidos en el presente estudio permiten concluir:

1. Se observa un perfil cognitivo compatible con lo descrito previamente en anteriores estudios. Los niños con Trastorno de Asperger presentan un perfil cognitivo caracterizado por un nivel de inteligencia promedio, alteraciones en el nivel pragmático del lenguaje y alteración de funciones ejecutivas.
2. A nivel emocional, los niños con Trastorno de Asperger se caracterizan por presentar problemas en las habilidades sociales y, especialmente, en el desarrollo de la ToM. El desarrollo de la ToM está muy ligado a la capacidad cognitiva, al desarrollo del lenguaje y a las funciones ejecutivas.

3. Se observa un nivel de SG reducido en distintas áreas fronto-parietales y subcorticales, concretamente en el lóbulo occipital lateral izquierdo, el giro postcentral derecho, el tálamo izquierdo y el putamen izquierdo.
4. Se observa una correlación entre la disminución de SG y variables cognitivas verbales, de memoria de trabajo y de velocidad del procesamiento.
5. El desarrollo de la ToM está muy ligado a la capacidad cognitiva, al desarrollo del lenguaje y a las funciones ejecutivas, de modo que los déficits en esta habilidad podrían explicarse por los problemas a nivel cognitivo. Estos déficits en la ToM se reflejaron en los resultados obtenidos por el grupo con TEA en las pruebas que evalúan dichas capacidades.
6. Se observa un nivel de SG reducido en distintas áreas fronto-parietales y subcorticales, concretamente en el lóbulo occipital lateral izquierdo, el giro postcentral derecho, el tálamo izquierdo y el putamen izquierdo.
7. El nivel de SG reducido de esas áreas se podría relacionar con las variables que miden inteligencia (WISC-IV):
 - a. El lóbulo occipital lateral izquierdo mostró una relación con el CI Verbal.
 - b. El giro postcentral derecho se relacionó con Memoria de trabajo y Velocidad de procesamiento.
 - c. El tálamo izquierdo mostró una relación con la variable Comprensión.
 - d. El putamen izquierdo se relacionó con el CI Verbal.
8. Las variables que miden ToM no correlacionaron con ninguna de las áreas cerebrales de interés.

5.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y FUTURAS INVESTIGACIONES

Los resultados obtenidos en el presente estudio han sido inconsistentes. Pese a que algunas observaciones coincidían con la literatura revisada, otras diferían a lo observado por los distintos autores. Estas discrepancias pueden deberse a varios aspectos importantes:

- Existen pocos estudios que incluyan únicamente población con diagnóstico de Trastorno de Asperger, de modo que es difícil hacer comparaciones y establecer conclusiones concluyentes.
- Los distintos estudios han empleado edades muy variadas, desde niños y adolescentes hasta adultos con diagnóstico de TEA. Además, los rangos de edad establecidos suelen ser muy amplios y eso impide que las conclusiones sean exactas.
- Se han empleado distintas metodologías morfométricas y softwares, de modo que los resultados pueden variar de forma considerable. Además, ningún estudio previo había utilizado previamente el *Freesurfer*. Sería interesante utilizar este programa en futuros estudios para poder establecer comparaciones.
- El tamaño de la muestra es muy reducido. Pese a que inicialmente se contara con una muestra mayor (N=39), algunas de las características propias de los niños con TEA dificultaron considerablemente la realización de las pruebas de neuroimagen, especialmente, a pesar de haber habido un entrenamiento previo. Este factor ha limitado mucho los resultados y las conclusiones del estudio. Futuros estudios deben realizarse teniendo en cuenta una muestra más amplia de pacientes que permita obtener resultados más concluyentes, y quizá llevar a cabo un entrenamiento real en la sala del escáner, adaptada para niños, que facilitara su realización.
- La capacidad cognitiva de los niños era igual o superior a 80, es decir, era un grupo considerado de “alto funcionamiento”, de modo que los resultados podrían no ser aplicables a niños con un funcionamiento cognitivo más bajo.
- Existe una alta comorbilidad del TEA con el TDAH, hecho que aumenta las dificultades diarias de los niños que los padecen. Por esta razón, muchos de ellos necesitan tomar un tratamiento farmacológico para mermar y mejorar la sintomatología propia del TDAH. En la muestra de niños, 12 de ellos tomaban metilfenidato (3 de los 12 tomaban además risperidona) y otro de ellos, atomoxetina. Pese a la falta de información sobre los efectos del metilfenidato sobre las estructuras cerebrales en el TEA, estudios previos aportan pruebas de que el tratamiento con estimulantes puede normalizar algunas anomalías cerebrales estructurales en el TDAH (Lin & cols., 2016).

6. BIBLIOGRAFÍA

- Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A.R. (1996). Cortical systems for the recognition of emotion in facial expressions. *Journal of Neuroscience*, *16*(23), 7678-87.
- Adolphs, R. (1999). Social cognition and the human brain. *Trends in Cognitive Sciences*, *3*(12), 469-479.
- Amaral, D.G., Schumann, C.M. & Nordahl, C.W. (2008). Neuroanatomy of autism. *Trends in Neuroscience*, *31*, 137–145.
- American Psychiatric Association (1980), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III, 3 rd Edition)*. Washington D.C.: American Psychiatric Association, APA.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed.* Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-R, 4th edition, Revised)*. Washington D.C.: American Psychiatric Association, APA.
- American Psychiatric Association, (2013), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5, 5th edition)*. Washington D.C.: American Psychiatric Association, APA.
- Artigas-Pallarés, J., y Narbona, J. (2011). *Trastornos del Neurodesarrollo*. Barcelona: Viguera Editores, 310-333.
- Asperger, H. (1944). Die ‘Autistischen Psychopathen’ im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, *117*, 76-136.
- Artigas-Pallarés, J. (2001). Las fronteras del autismo. *Revista de Neurología Clínica*, *2*, 211-224.
- Artigas-Pallarés, J., y Paula, I. (2012). El autismo 70 años después de Leo Kanner y Hans Asperger. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, *32*(115), 567-587. doi: 10.4321/S0211-57352012000300008
- Artigas-Pallarés, J., y Paula, I. (2017). Deconstruyendo a Kanner. *Revista de Neurología*, *64*(1), 9-15.

- Aylward, E.H., Minshew, N.J., et al. (1999). MRI volumes of amygdala and hippocampus in non-mentally retarded autistic adolescents and adults. *Neurology*, *53*(9), 2145–2150.
- Aylward, E.H., Minshew, N.J., Field, K., Sparks, B.F., & Singh, N. (2002). Effects of age on brain volume and head circumference in autism. *Neurology*, *59*(2), 175-183
- Bailey, A., Luthert, P., Dean, A., Harding, B., Janota, I., Montgomery, M., et al. (1998). A clinicopathological study of autism. *Brain*, *121*(5), 889–905. doi: 10.1093/brain/121.5.889
- Baker, C.A., Peterson, E., Pulos, S., & Kirkland, R.A. (2014). Eyes and IQ: A meta-analysis of the relationship between intelligence and “Reading the Mind in the Eyes”. *Intelligence*, *44*, 78–92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intell.2014.03.001>
- Barnea-Goraly, N., Frazier, T.W., Piacenza, L., Minshew, N.J., Keshavan, M.S., Reiss, A. & Hardan, A.Y. (2014). A preliminary longitudinal volumetric MRI study of amygdala and hippocampal volumes in autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *48*, 124-128. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.010>
- Baron-Cohen, S., Leslie, A.M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a “theory of mind?”. *Cognition*, *21*, 37–46.
- Basson, M.A., & Wingate, R.J. (2013). Congenital hypoplasia of the cerebellum: developmental causes and behavioral consequences. *Frontiers in neuroanatomy*, *7*, 29.
- Bauman, M.L. & Kemper, T.L. (1985). Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology*, *35*, 866-874.
- Bauman, M.L., & Kemper, T.L. (2005). Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *23*(2-3), 183-7.
- Becker, E.B. & Stoodley, C.J. (2013). Autism spectrum disorder and the cerebellum. *International Review of Neurobiology*, *113*, 1–34.
- Bennetto, L., Pennington, B.F., & Rogers, S.J. (1996). Intact and impaired memory functions in autism. *Child Development*, *67*, 1816–1835.

- Bush, G., Luu, P., & Posner, M.I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 215–222.
- Calder, A.J., Lawrence, A.D., & Young, A.W. (2001). Neuropsychology of fear and loathing. *Nature Reviews Neuroscience*, 2, 352-63
- Carlson, S.M., Moses, L.J., & Breton, C. (2002). How specific is the relation between executive function and theory of mind? Contributions of inhibitory control and working memory. *Infant and Child Development*, 11(2), 73–92. <http://dx.doi.org/10.1002/icd.298>.
- Carper, R.A., & Courchesne, E. (2005). Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. *Biological Psychiatry*, 57(2), 126-133.
- Carper, R.A., Moses, P., Tigue, Z.D., & Courchesne, E. (2002). Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *Neuroimage*, 16, 1038-1051.
- Carr, L., Iacoboni, M., Dubeau, M.C., Mazziotta, J.C., & Lenzi, G.L. (2003). Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 29, 5497-5502.
- Casey, B., Galván, A., & Somerville, L.H. (2016). Beyond simple models of adolescence to an integrated circuit-based account: A commentary. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 17, 128-130.
- Cerliani, L., Mennes, M., Thomas, R.M., Di Martino, A., Thioux, M., & Keysers, C. (2015). Increased functional connectivity between subcortical and cortical resting-state networks in autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*, 72, 767–777. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0101>.
- Organización Mundial de la Salud (1993). *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados con la Salud (CIE-10)*.
- Conty, L., & Grezes, J. (2012). Look at me, I'll remember you: the perception of self-relevant social cues enhances memory and right hippocampal activity. *Human Brain Mapping*, 33(10), 2428–2440.
- Corbett, B.A., Carmean, V., Ravizza, S., Wendelken, C., Henry, M.L. et al. (2009). A functional and structural study of emotion and face processing in children with autism. *Psychiatry Research*, 173, 196–205.

- Corbett, B.A., & Constantine, L.J. (2006). Autism and attention deficit hyperactivity disorder: assessing attention and response control with the integrated visual and auditory continuous performance test. *Child Neuropsychology*, *12*(4–5), 335–348. [PubMed: 16911977]
- Costa, R.C., & Lampreia, C. (2012). Findings on sensory deficits in autism: Implications for understanding the disorder. *Psychology Neuroscience*, *5*, 231–237.
- Courchesne, E., Yeung-Courchesne, R., Press, G., Hesselink, J., & Jernigan, T. (1988). Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *The New England Journal of Medicine*, *318*, 1349–1354. doi: 10.1056/NEJM198805263182102
- Courchesne, E., Karns, C.M., Davis, H.R., Ziccardi, R., Carper, R.A., Tigue, Z.D.,... & Courchesne, R.Y. (2001). Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*, *57*, 245–254.
- Courchesne, E., Carper, R., & Akshoomoff, N. (2003). Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA*, *290*, 337–344.
- Courchesne, E., Redcay, E., Kennedy, D.P., et al. (2004). The autistic brain: birth through adulthood. *Current Opinion in Neurology*, *17*, 489–496.
- Courchesne, E., & Pierce, K. (2005). Brain overgrowth in autism during a critical time in development: implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *23*, 153–170.
- Courchesne, E., Pierce, K., Schumann, C.M., Redcay, E., Buckwalter, J.A., Kennedy, D.P., & Morgan, J. (2007). Mapping early brain development in autism. *Neuron*, *56*, 399–413. [PubMed: 17964254]
- Courchesne, E., Webb, S.J., & Schumann, C.M. (2010). From toddlers to adults: The changing landscape of the brain in autism. In Amaral, D.G., Dawson, G., & Geschwind, D.H., editors. *Autism Spectrum Disorders*. Oxford University Press.
- Courchesne, E., Campbell, K., & Solso, S. (2011a). Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Research*, *1380*, 138–145.
- Davis, M., & Whalen, P.J. (2001). The amygdala: vigilance and emotion. *Molecular Psychiatry*, *6*, 13–34.

- Dawson, G., Webb, S., & McPartland, J. (2005). Understanding the nature of face processing impairment in autism: insights from behavioral and electrophysiological studies. *Developmental Neuropsychology*, 27, 403-424.
- Delmonte, S., Gallagher, L., O'Hanlon, E., McGrath, J., & Blasters, J. (2013). Functional and structural connectivity of frontostriatal circuitry in autism spectrum disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 430. <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2013.00430>.
- Dementieva, Y.A., et al. (2005). Accelerated head growth in early development of individuals with autism. *Pediatric Neurology*, 32, 102-108.
- D'Mello, A.M., Crocetti, D., Mostofsky, S.H., et al. (2015). Cerebellar gray matter and lobular volumes correlate with core autism symptoms. *Neuroimage: Clinical Journal*, 7, 631-639.
- Di Martino, A., Ross, K., Uddin, L.Q., Sklar, A.B., Castellanos, F.X., & Milham, M.P. (2009). Functional brain correlates of social and nonsocial processes in autism spectrum disorders: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 65(1), 63-74.
- Di Martino, A., Fair, D.A., Kelly, C., Satterthwaite, T.D., Castellanos, F.X., Thomason, M.E.,... & Milham, M.P. (2014a). Unraveling the miswired connectome: a developmental perspective. *Neuron*, 83, 1335-1353. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2014.08.050>.
- Donovan, A.P.A. & Basson, M.A. (2016). The neuroanatomy of autism-a developmental perspective. *Journal of Anatomy*, 1-12. doi: 10.1111/joa.12542
- Duerden, E.G., Mak-Fan, K.M., Taylor, M.J., & Roberts, S.W. (2012). Regional differences in grey and white matter in children and adults with autism spectrum disorders: an activation likelihood estimate (ALE) meta-analysis. *Autism Research*, 5, 49-66. doi: 10.1002/aur.235
- Etchepareborda, M.C., Díaz-Lucero, A., Pascuale, M.J., Abad-Mas, L., y Ruiz-Andrés, R. (2007). Síndrome de Asperger, los pequeños profesores: habilidades especiales. *Revista de Neurología*, 44(2), 43-47.
- Farrar, M.J., & Maag, L. (2002). Early language development and the emergence of phonemic awareness. *First Language*, 22, 197-213.

- Fanselow, M.S., & Dong, H.W. (2010). Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*, 65(1), 7–19.
- Fatemi, S.H., Aldinger, K.A., Ashwood, P., et al. (2012). Consensus Paper: Pathological role of the cerebellum in autism. *Cerebellum* 11, 777–807.
- Fischl, B., Salat, D.H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M.,... Dale, A.M. (2002). Whole Brain Segmentation: Automated Labeling of Neuroanatomical Structures in the Human Brain. *Neuron*, 33, 341-355.
- Fischl, B., Salat, D.H., van der Kouwe, A.J., Makris, N., Ségonne, F., Quinn, B.T., & Dale, A.M. (2004). Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage*, 23(1), S69-84.
- Fried, R., Joshi, G., Bhide, P., et al. (2016). A study of the neuropsychological correlates in adults with high functioning autism spectrum disorders. *Acta Neuropsychiatrica*, 28(5), 286–295.
- Gadad, B.S., Hewitson, L., Young, K.A., et al. (2013). Neuropathology and animal models of autism: genetic and environmental factors. *Autism Research and Treatment*, Article ID: 731935.
- Geurts H.M., Verte S., Oosterlaan J., Roeyers H., & Sergeant J.A. (2004). How specific are executive functioning deficits in attention deficit hyperactivity disorder and autism? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(4), 836–854. (PubMed: 15056314).
- Gillberg, C.A. (2002). *Guide to Asperger Syndrome*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Goldberg, M.C., Mostofsky, S.H., Cutting, L.E., Mahone, E.M., Astor, B.C., Denckla, M.B., et al. (2005). Subtle executive impairment in children with autism and children with ADHD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35(3), 279-293 (PubMed: 16119469).
- Goldstein, G. & Beers, S.R. (2004). *Comprehensive Handbook of Psychological Assessment, Intellectual and Neuropsychological Assessment, 1*. New Jersey, USA: Jon Wiley and Sons.
- Greicius, M.D., Krasnow, B., et al. (2003). Regional analysis of hippocampal activation during memory encoding and retrieval: fMRI study. *Hippocampus*, 13(1), 164–174.

- Hadjikhani, N., Joseph, R.M., Snyder, J., and Tager-Flusberg, H. (2006). Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. *Cerebral Cortex*, *16*, 1276–1282.
- Hamilton, K., Hoogenhout, M. & Malcolm-Smith, S. (2016). Neurocognitive considerations when assessing Theory of Mind in Autism Spectrum Disorder. *Journal and Adolescent Mental Health*, *28*(3), 233-241. <http://dx.doi.org/10.2989/17280583.2016.1268141>
- Happé, F. (1995). The role of age and verbal ability in the theory of mind task performance of subjects with autism. *Child Development*, *66*, 843–855. <http://dx.doi.org/10.2307/1131954>.
- Happé, F., & Frith, U. (1996). The neuropsychology of autism. *Brain*, *119*(4), 1377–1400. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/119.4.1377>
- Hardan, A.Y., Girgis, R.R., Adams, J., Gilbert, A.R., Keshavan, M.S., & Minshew, N.J. (2006). Abnormal brain size effect on the thalamus in autism. *Psychiatry Research*, *147*, 145–151. [PubMed: 16945509].
- Hardan, A.Y., Girgis, R.R., Adams, J., Gilbert, A.R., Melhem, N.M., Keshavan, M.S., et al. (2008a). Brief report: abnormal association between the thalamus and brain size in Asperger's disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *38*, 390-394. DOI: 10.1007/s10803-007-0385-1.
- Hardan, A.Y., Minshew, N.J., Melhem, N.M., Srihari, S., Jo, B., Bansal, R., et al. (2008b). An MRI and proton spectroscopy study of the thalamus in children with autism. *Psychiatry Research*, *163*, 97-105.
- Hardan, A.Y., Libove, R.A., Keshavan, M.S., Melhem, N.M. & Minshew, N.J. (2009). A Preliminary Longitudinal MRI Study of Brain Volume and Cortical Thickness in Autism. *Biological Psychiatry*, *66*(4), 320-326.
- Hazlett, H.C., Poe, M., Gering, G., Smith, R.G., Provenzale, J., Ross, A. et al. (2005). Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. *Archives of General Psychiatry*, *62*(12), 1366-1376.
- 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. [PubMed: 16139816].

- Haznedar, M.M., Buchsbaum, M.S., Hazlett, E.A., LiCalzi, E.M., Cartwright, C. & Hollander, E. (2006). Volumetric analysis and three-dimensional glucose metabolic mapping of the striatum and thalamus in patients with autism spectrum disorders. *American Journal of Psychiatry*, *163*, 1252–1263. (PubMed: 16816232).
- Hedvall, A., Fernell, E., Holm, A., Asberg-Johnels, J., Gillberg, C., & Billstedt, E. (2013). Autism, processing speed, and adaptive functioning in preschool children. *Scientific World Journal*, *2013*, Article ID 158263.
- Henderson, H., Schwartz, C., Mundy, P., Burnette, C., Sutton, S., Zahka, N. & Pradella, A. (2006). Response monitoring, the error-related negativity, and differences in social behaviour in autism. *Brain and Cognition*, *61*(1), 96-109. doi: 10.1016/j.bandc.2005.12.009.
- Herbert, M.R., et al. (2004). Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Annals of Neurology*, *55*, 530–540.
- Hoddenbach, E., Koot, H.M., Clifford, P., Gevers, C., Clauser, C., Boer, F., & Begeer, S. (2012). Individual differences in the efficacy of a short theory of mind intervention for children with autism spectrum disorder: A randomized controlled trial. *Trials*, *13*(206), 1-7. <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-13-206>.
- Hollander, E., Anagnostou, E., Chaplin, W., Esposito, K., Haznedar, M.M., Licalzi, E.,... & Buchsbaum, M. (2005). Striatal Volume on Magnetic Resonance Imaging and Repetitive Behaviors in Autism. *Biological Psychiatry*, *58*(3), 226-232. doi:10.1016/j.biopsych.2005.03.040
- Hoogenhout, M., & Malcolm-Smith, S. (2014). Theory of mind in Autism Spectrum Disorder: Does DSM classification predict development? *Research in Autism Spectrum Disorders*, *8*(6), 597–607. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rasd.2014.02.005>.
- Howard, M.A., Cowell, P.E., Bowcher, J., Broks, P., Mayes, A., Farrant, A., et al. (2000). Convergent neuroanatomical and behavioural evidence of an amygdala hypothesis of autism. *Neuroreport*, *11*, 2931-2935.
- Kana, R.K., Libero, L.E., & Moore, M.S. (2011). Disrupted cortical connectivity theory as an explanatory model for autism spectrum disorders. *Physics of Life Reviews*, *8*(4), 410-37.

- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, *10*, 217-250.
- Kawashima, R., Sugiura, M., et al. (1999). The human amygdala plays an important role in gaze monitoring. A PET study. *Brain*, *122*(4), 779–783.
- Kelly, A.M.C., Di Martino, A., Uddin, L., Shehzad, Z., Gee, D.G., Reiss, P.T.,...Milham, M.P. (2008). Development of anterior cingulate functional connectivity from late childhood to early adulthood. *Cerebral Cortex*, *19*, 640-657. doi: 10.1093/cercor/bhn117
- Khundrakpam, B.S., Lewis, J.D., Kostopoulos, P., Carbonell, F. & Evans, A.C. (2017). Cortical Thickness Abnormalities in Autism Spectrum Disorders Through Late Childhood, Adolescence and Adulthood: A Large-Scale MRI Study. *Cerebral Cortex*, *27*, 1721-1731. doi: 10.1093/cercor/bhx038
- Kim, J.E., Lyoo, I.K., et al. (2010a). Laterobasal amygdalar enlargement in 6- to 7-year-old children with autism spectrum disorder. *Archives of General Psychiatry*, *67*(11), 1187-1197.
- Kim, S.Y., Mo, J.W., et al. (2010b). The expression of non-clustered protocadherins in adult rat hippocampal formation and the connecting brain regions. *Neuroscience*, *170*(1), 189–199.
- Koshino, H., Carpenter, P.A., Minshew, N.J., Cherkassky, V.L., Keller, T.A., & Just, M.A. (2005). Functional connectivity in an fMRI working memory task in high-functioning autism. *Neuroimage*, *24*(3), 810-21.
- Koshino, H., Kana, R.K., Keller, T.A., Cherkassky, V.L., Minshew, N.J., & Just, M.A. (2008). fMRI Investigation of Working Memory for Faces in Autism: Visual Coding and Underconnectivity with Frontal Areas. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *18*(2), 289–300. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhm054>
- Langen, M., Schnack, H.G., Nederveen, H., Bos D., Lahuis, B.E., De Jonge, M., et al. (2009). Changes in the developmental trajectories of striatum in autism. *Biological Psychiatry*, *66*, 327-333.
- Langen, M., Bos, D., Noordermeer, S.D.S., Nederveen, H., van Engeland, H. & Durston, S., (2013). Changes in the Development of Striatum Are Involved in

Repetitive Behavior in Autism. *Biological Psychiatry*.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.08.013>

Langen, M., Bos, D., Noordermeer, S.D., Nederveen, H., Engeland, H., & Durston, S. (2014). Changes in the development of striatum are involved in repetitive behaviour in autism. *Biological Psychiatry*, 76(5), 405-411.

Li, G., Jiang, W., Du, Y., & Rossbach, K. (2017). Intelligence profiles of Chinese school-aged boys with high-functioning ASD and ADHD. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 1541-1549.

Lin, H-Y., Ni, H-C., Lai, M-C., Tseng, W-Y.I., & Gau, S.S-F. (2015). Regional brain volume differences between males with and without autism spectrum disorder are highly age-dependent. *Molecular Autism*, 6, 29. DOI: 10.1186/s13229-015-0022-3

Mantini, D., & Vanduffel, W. (2013). Emerging roles of the brain's default network. *Neuroscientist*, 19, 76-87. doi: 10.1177/1073858412446202.

McAlonan, G.M., Cheung, V., Cheung, C., Suckling, J., Lam, G.Y., Tai, K.S., ...Chua, S.E. (2005). Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. *Brain*, 128, 268-276. doi: 10.1093/brain/awh332

Milligan, K., Astington, J.W., & Dack, L.A. (2007). Language and theory of mind: Meta-analysis of the relation between language ability and false belief understanding. *Child Development*, 78(2), 622-646. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-8624.2007.01018.x>

Minshew, N.J., & Keller, T.A. (2010). The nature of brain dysfunction in autism: functional brain imaging studies. *Current Opinion in Neurology*, 23, 124–130.

Mosconi, M.W., Cody-Hazlett, H., Poe, M.D., et al. (2009). Longitudinal study of amygdala volume and joint attention in 2- to 4-year old children with autism. *Archives in General Psychiatry*, 66, 509–516.

Moya-Albiol, L., Herrero, N., y Bernal, M.C. (2010). Bases neuronales de la empatía. *Revista de Neurología*, 50, 89-100.

Munson, J., Dawson, G., Abbott, R., et al. (2006). Amygdalar volume and behavioral development in autism. *Archives in General Psychiatry*, 63(6), 686–693. [PubMed: 16754842]

- Muñoz-Yunta, J.A., Díez-Cuervo, A., Fuentes-Biggi, J., Canal-Bedia, R., Idiazábal-Aletxa, M.A.,... y Posada-De la Paz, M. (2005). Guía de buena práctica para el diagnóstico de los trastornos del espectro autista. *Revista de Neurología*, 41(5), 299-310.
- Nacewicz, B.M., Dalton, K.M., et al. (2013). Amygdala volume and nonverbal social impairment in adolescent and adult males with autism. *Archives in General Psychiatry*, 63(12), 1417–1428.
- Nedelcu, D.G., y Buceta, M.J. (2012). Perfil cognitivo de los niños con Trastorno de Asperger y Autismo de Alto Funcionamiento. *Revista Iberoamericana de Diagnóstico y Evaluación*, 2(34), 103-116.
- Nordahl, C.W., Scholz, R., Yang, X., Buonocore, M.H., Simon, T., Rogers, S., et al., (2012). Increased rate of amygdala growth in children aged 2 to 4 years with autism spectrum disorders: a longitudinal study. *Archives in General Psychiatry*, 69, 53–61.
- Oliveras-Rentas, R.E., Kenworthy, L., Roberson, R.B., Martin, A., & Wallace, G.L. (2012). WISC-IV Profile in High-Functioning Autism Spectrum Disorders: Impaired Processing Speed is Associated with Increased Autism Communication Symptoms and Decreased Adaptive Communication Abilities. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(5), 655-664.
- Ozonoff, S., Cook, I., Coon, H., Dawson, G., Joseph, R. et al. (2004). Performance on Cambridge neuropsychological test automated battery subtests sensitive to frontal lobe function in people with autistic disorder: evidence from the collaborative programs of excellence in autism network. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34, 139–150.
- Padmanabhan, A., Lynn, A., Foran, W., Luna, B., & O'Hearn, K. (2013). Age related changes in striatal resting state functional connectivity in autism. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, article 814. <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2013.00814>.
- Palmen, S.J., van Engeland, H., Hof, P.R., & Schmitz, C. (2004). Neuropathological findings in autism. *Brain*, 127(12), 2572-83.
- Palmen, S.J., et al. (2005). Increased gray-matter volume in medication-naïve high-functioning children with autism spectrum disorder. *Psychological Medicine*, 35, 561–570.

- Peterson, C., & Slaughter, V. (2009). Theory of mind in children with autism and typical development: Links between eye-reading and false belief understanding. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 3, 462–473.
- Pierce, K., & Courchesne, E. (2001). Evidence for a cerebellar role in reduced exploration and stereotyped behavior in autism. *Biological Psychiatry*, 49(8), 655–664.
- Raznahan, A., Lerch, J.P., Lee, N., Greenstein, D., Wallace, G.L., Stockman, M., et al. (2011). Patterns of coordinated anatomical change in human cortical development: a longitudinal neuroimaging study of maturational coupling. *Neuron*, 72, 873–884. [PubMed: 22153381]
- Redcay, E. (2008). The superior temporal sulcus performs a common function for social and speech perception: implications for the emergence of autism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32, 123-42.
- Redcay, E., & Courchesne, E. (2005). When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biological Psychiatry*, 58(1), 1-9.
- Ritvo, E.R., Freeman, B.J., Scheibel, A.B., Duong, T., Robinson, H., Guthrie, D., et al. (1986). Lower Purkinje cell counts in the cerebella of four autistic subjects: initial findings of the UCLA-NSAC Autopsy Research Report. *American Journal of Psychiatry*, 143, 862–866.
- Rojas, D.C., Peterson, E., Winterrowd, E., Reite, M.L., Rogers, S.J., & Tregellas, J.R. (2006). Regional grey matter volumetric changes in autism associated with social and repetitive behavior symptoms. *BMC Psychiatry*, 6, 56.
- Ruggieri, V.L. (2013). Empatía, cognición social y trastornos del espectro autista. *Revista de Neurología*, 56(1), S13-S21.
- Rump, K.M., Giovannelli, J.L., Minshew, N.J., & Strauss, M.S. (2009). The development of emotion recognition in individuals with autism. *Child Development*, 80(5), 1434-47.
- Say, G.N., Sahin, B., Aslan, K., Akbas, S., Incesu, L., & Ceyhan, M. (2014). Increased Laterality of the Thalamus in Children and Adolescents with Asperger's Disorder: A MRI and Proton Spectroscopy Study. *Psychiatry investing*, 11(3), 237-242. <http://dx.doi.org/10.4306/pi.2014.11.3.237>

Schuetze, M., Park, M.T.M., Cho, I.Y.K., McMaster F.P., Chakravarty M.M., & Bray S.L. (2016). Morphological alterations in the thalamus, striatum and pallidum in Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 41, 2627-2637. doi:10.1038/npp.2016.64

Schumann, C.M., & Amaral, D.G. (2006). Stereological analysis of amygdala neuron number in autism. *Journal of Neuroscience*, 26(29), 7674-9.

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. *Journal of Neuroscience*, 24, 6392-6401.

Schumann, C., 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, 942-949.

Schumann, C.M., Bloss, C.S., Barnes, C.C., Wideman, G.M., Carper, R.A., Akshoomoff N.,... Courchesne, E. (2010). Longitudinal magnetic resonance image study of cortical development through early childhood in autism. *Journal of Neuroscience*, 30, 4419–4427. [PubMed: 20335478].

Shaw, P., Kabani, N.J., Lerch, J.P., Eckstrand, K., Lenroot, R. et al. (2008). Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *Journal of Neuroscience*, 28, 3586–3594.

Shen, M.D., Kim, S.H., McKinstry, R.C., Gu, H., Hazlett, H.C., Nordahl, C.W.,... Piven, J. (2017). Increased Extra-axial Cerebrospinal Fluid in High-Risk Infants Who Later Develop Autism. *Biological Psychiatry*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.02.1095>

Slade, L., & Ruffman, T. (2005). How language does (and does not) relate to theory of mind: A longitudinal study of syntax, semantics, working memory and false belief. *British Journal of Developmental Psychology*, 23(1), 117–141. <http://dx.doi.org/10.1348/026151004X21332>.

Solomon, M., Ozonoff, S.J., Cummings, N., & Carter, C.S. (2008). Cognitive control in autism spectrum disorders. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 26(2), 239-47.

- Sparks, B.F., Friedman, S.D., Shaw, D.W., Aylward, E.H., Echelard, D., et al. (2002). Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology*, *59*, 184–192.
- Steele, S., Joseph, R.M., & Tager-Flusberg, H. (2003). Brief report: Developmental change in theory of mind abilities in children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *33*(4), 461–467.
- Stoodley, C.J., & Schmahmann, J.D. (2010). Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex*, *46*, 831–844. doi: 10.1016/j.cortex.2009.11.008
- Strick, P.L., Dum, R.P., & Fiez, J.A. (2009). Cerebellum and nonmotor function. *Annual Review of Neuroscience*, *32*, 413-34.
- Thakkar, K.N., Polli, F.E., Joseph, R.M., Tuch, D.S., Hadjikhani, N., Barton, J.J.S., & Manoach, D.S. (2008). Response monitoring, repetitive behaviour and anterior cingulate abnormalities in autism spectrum disorders (ADS). *Brain*, *131*, 2464-2478. doi: 10.1093/brain/awn099
- Thirion-Marissiaux, A.F., & Nader-Grosbois, N. (2008). Theory of mind “beliefs”, developmental characteristics and social understanding in children and adolescents with intellectual disabilities. *Research in Developmental Disabilities*, *29*(6), 547–566. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2007.09.004>
- Uddin, L.Q., Supekar, K., Lynch, C.J., Khouzam, A., Phillips, J., Feinstein, C., et al. (2013). Salience network-based classification and prediction of symptom severity in children with autism. *JAMA Psychiatry*, *70*(8), 869-879. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.104.
- Van der Geest, J.N., Kemner, C., Camfferman, G., Verbaten, M.N., van Engeland, H. (2001). Eye movements, visual attention, and autism: a saccadic reaction time study using the gap and overlap paradigm. *Biological Psychiatry*, *50*(8), 614-9.
- Volkmar, F., Chawarska, K., & Klin, A. (2005). Autism in infancy and early childhood. *Annual Review of Psychology*, *56*, 315–336.
- Wans, A.T., Lee, S.S., Sigman, M., & Dapretto, M. (2006). Neural basis of irony comprehension in children with autism: the role of prosody and context. *Brain*, *129*(4), 932-43.

Wegiel, J., Flory, M., Kuchna, I. et al. (2014b). Stereological study of the neuronal number and volume of 38 brain subdivisions of subjects diagnosed with autism reveals significant alterations restricted to the striatum, amygdala and cerebellum. *Acta Neuropathologica Communications*, 2, 141.

Wing, L. (1981), Asperger's Syndrome: A clinical account. *Psychological Medicine*, 11, 115-30.

Wing, L. (1988). *Aspects of Autism: Biological Research*. London: Gaskell, Royal College of Psychiatrists and The National Austistic Society.

Zielinski, B.A., Prigge, M.B., Nielsen, J.A., et al. (2014). Longitudinal changes in cortical thickness in autism and typical development. *Brain*, 137, 1799–1812.

7. ANEXOS

ANEXO I.

Tabla 1. Trastorno de Asperger en la CIE-10 (1993) y en el DSM-5 (2013)

CIE-10 (1993)	DSM-5 (2013)
Autismo infantil	Trastorno del espectro del autismo, nivel 1 (Trastorno de Asperger y Autismo de Alto Funcionamiento)
Autismo atípico	Trastorno del espectro del autismo, nivel 2
Síndrome de Rett	Trastorno del espectro del autismo, nivel 3
Otro trastorno desintegrativo de la infancia	
Síndrome de Asperger	
Otro trastorno generalizado del desarrollo	
Trastorno generalizado del desarrollo inespecífico	

Trastorno hiperactivo con retraso mental
y movimientos estereotipados

Tabla 2. Niveles de severidad del TEA, según el DSM-5 (APA, 2013).

Niveles de severidad	Comunicación social	Intereses restringidos y conducta repetitiva
<p>Nivel 3 Requiere un apoyo muy sustancial</p>	<p>Déficits severos en habilidades de comunicación social verbal y no verbal que causan alteraciones severas en el funcionamiento, inicia muy pocas interacciones y responde mínimamente a los intentos de relación de otros. Por ejemplo, una persona con muy pocas palabras inteligibles que raramente inicia interacciones sociales, y que cuando lo hace, realiza aproximaciones inusuales únicamente para satisfacer sus necesidades y sólo responde a acercamientos sociales muy directos.</p>	<p>La inflexibilidad del comportamiento, la extrema dificultad afrontando cambios u otros comportamientos restringidos/repetitivos, interfieren marcadamente en el funcionamiento en todas las esferas. Gran malestar o dificultad al cambiar el foco de interés o la conducta.</p>
<p>Nivel 2 Requiere un apoyo sustancial</p>	<p>Déficits marcados en habilidades de comunicación social verbal y no verbal; los déficit sociales son aparentes incluso con apoyos; inician un número limitado de interacciones sociales; y responden de manera atípica o reducida a los intentos de relación de otros. Por ejemplo, una persona que habla con frases sencillas, cuya capacidad para interactuar se limita a intereses restringidos y que manifiesta</p>	<p>El comportamiento inflexible, las dificultades para afrontar el cambio, u otras conductas restringidas/repetitivas, aparecen con la frecuencia suficiente como para ser obvios a un observador no entrenado e interfieren con el funcionamiento en una variedad de contextos. Gran malestar o dificultad al cambiar el foco de interés o la conducta.</p>

comportamientos atípicos a nivel no verbal.		
Nivel 1	<p>Sin apoyo in situ, las dificultades de comunicación social causan alteraciones evidentes. Muestra dificultades iniciando interacciones sociales y ofrece ejemplos claros de respuestas atípicas o fallidas a las aperturas sociales de otros. Puede parecer que su interés por interactuar socialmente está disminuido. Por ejemplo, una persona que es capaz de hablar usando frases completas e implicarse en la comunicación pero que a veces falla en el flujo de ida y vuelta de las conversaciones y cuyos intentos por hacer amigos son atípicos y generalmente fracasan</p>	<p>La inflexibilidad del comportamiento causa una interferencia significativa en el funcionamiento en uno o más contextos. Los problemas de organización y planificación obstaculizan la independencia.</p>
Requiere apoyo		

ANEXO II

Criterios diagnósticos para los TEA, según el DSM-V (APA, 2013).

A. Déficits persistentes en comunicación social e interacción social a lo largo de múltiples contextos, según se manifiestan en los siguientes síntomas, actuales o pasados:

1. Déficits en reciprocidad socio-emocional; rango de comportamientos que, por ejemplo, van desde mostrar acercamientos sociales inusuales y problemas para mantener el flujo de ida y vuelta normal de las conversaciones, a una disposición reducida por compartir intereses, emociones y afecto o un fallo para iniciar la interacción social o responder a ella.

2. Déficit en conductas comunicativas no verbales usadas en la interacción social; rango de comportamientos que, por ejemplo, van desde mostrar dificultad para integrar conductas comunicativas verbales y no verbales; a anomalías en el contacto visual y el lenguaje corporal o déficit en la comprensión y uso de gestos, una falta total de expresividad emocional o de comunicación no verbal.
3. Déficit para desarrollar, mantener y comprender relaciones; rango de comportamientos que van, por ejemplo, desde dificultades para ajustar el comportamiento para encajar en diferentes contextos sociales; a dificultades para compartir juegos de ficción o hacer amigos; hasta una ausencia aparente de interés en la gente.

Especificar la severidad actual:

La severidad se basa en la alteración social y comunicativa y en la presencia de patrones de comportamientos repetitivos y restringidos.

B. Patrones repetitivos y restringidos de conductas, actividades e intereses, que se manifiestan en, al menos dos de los siguientes síntomas, actuales o pasados (los ejemplos son ilustrativos, no exhaustivos, ver texto):

1. Movimientos motores, uso de objetos o habla estereotipados o repetitivos (ej., movimientos motores estereotipados simples, alinear objetos, dar vueltas a objetos, ecolalia, frases idiosincrásicas).
2. Insistencia en la igualdad, adherencia inflexible a rutinas o patrones de comportamiento verbal y no verbal ritualizado (ej., malestar extremo ante pequeños cambios, dificultades con las transiciones, patrones de pensamiento rígidos, rituales para saludar o comer siempre lo mismo).
3. Intereses altamente restringidos, obsesivos, que son anormales por su intensidad o su foco (ej., apego excesivo o preocupación excesiva con objetos inusuales, intereses excesivamente circunscritos o perseverantes).
4. Hiper- o hipo-reactividad sensorial o interés inusual en aspectos sensoriales del entorno (ej., indiferencia aparente al dolor/temperatura, respuesta adversa a sonidos o texturas específicas, oler o tocar objetos en exceso, fascinación por las luces u objetos que giran).

Especificar la severidad actual:

La severidad se basa en la alteración social y comunicativa y en la presencia de patrones de comportamientos repetitivos y restringidos.

C. Los síntomas deben estar presentes en el período de desarrollo temprano (aunque pueden no manifestarse plenamente hasta que las demandas del entorno excedan las capacidades del niño, o pueden verse enmascaradas en momentos posteriores de la vida por habilidades aprendidas).

D. Los síntomas causan alteraciones clínicamente significativas a nivel social, ocupacional o en otras áreas importantes del funcionamiento actual.

E. Estas alteraciones no se explican mejor por la presencia de una discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) o un retraso global del desarrollo. La discapacidad intelectual y el trastorno del espectro de autismo con frecuencia coocurren; para hacer un diagnóstico de comorbilidad de trastorno del espectro de autismo y discapacidad intelectual, la comunicación social debe estar por debajo de lo esperado en función del nivel general de desarrollo.

Nota: Los individuos con un diagnóstico DSM-IV bien establecido de trastorno autista, síndrome de Asperger o trastorno generalizado del desarrollo no especificado, deben recibir el diagnóstico de trastorno del espectro de autismo. Los individuos que tienen marcados déficits en comunicación social, pero cuyos síntomas no cumplen los criterios para el trastorno de espectro de autismo, deberán ser evaluados para el trastorno de comunicación social (pragmática).

Especificar si:

Se acompaña o no de discapacidad intelectual.

Se acompaña o no de un trastorno del lenguaje.

Se asocia con una condición médica o genética o con un factor ambiental conocido (Nota de codificación: use un código adicional para identificar la condición médica o genética).

Se asocia con otro trastorno del neurodesarrollo, mental o del comportamiento (Nota de codificación: use otro(s) código(s) adicional(es) para identificar el trastorno del neurodesarrollo, mental o del comportamiento asociado).

Con catatonía (hacer referencia a los criterios de catatonía asociada con otro trastorno mental) (**Nota de codificación:** use el código adicional 293.89 [F06.1] catatonía asociada con trastorno del espectro de autismo para indicar la presencia de catatonía comórbida).

ANEXO III

Tabla 3. Descripción de las pruebas neuropsicológicas.

Escala de Inteligencia Wechsler para Niños (WISC-IV)

Para evaluar la inteligencia se utilizó la Escala de Inteligencia Wechsler para Niños (*Wechsler Intelligence Scale for Children, Fourth Edition, WISC-IV*, Wechsler, 2005). Esta prueba evalúa la capacidad cognitiva global y cuatro índices o dominios cognitivos específicos de la inteligencia, dos de ellos evalúan la inteligencia general verbal (*Comprensión Verbal*) y la no verbal (*Razonamiento Perceptivo*), y los dos restantes evalúan habilidades de procesamiento cognitivo (*Memoria de Trabajo* y *Velocidad de Procesamiento*). En la Tabla 3 aparecen los cuatro índices con las subpruebas correspondientes de cada uno.

Tabla 3. Índices del WISC-IV y las subpruebas de cada uno.

<p>Índice de Comprensión Verbal (ICV)</p> <p><i>Semejanzas:</i> Evalúa la capacidad de formar conceptos, de razonamiento verbal abstracto, pensamiento lógico y la distinción de características esenciales y secundarias.</p> <p><i>Vocabulario:</i> Evalúa el nivel de desarrollo del lenguaje, el conocimiento léxico, la expresión verbal y el conjunto de conocimientos adquiridos.</p> <p><i>Comprensión:</i> Evalúa la capacidad de razonamiento, de juicio social y de conocimiento de las normas de conducta convencionales para resolver problemas cotidianos.</p>
<p>Índice de Razonamiento Perceptivo (IRP)</p> <p><i>Cubos:</i> Evalúa la capacidad de comprender la inteligencia espacial, de organizar y planificar el espacio y la coordinación visomotora durante un intervalo de tiempo establecido.</p> <p><i>Conceptos:</i> Evalúa la capacidad de razonamiento abstracto y de formación de categorías a partir de material visual.</p>

<p><i>Matrices</i>: Evalúa la capacidad de razonamiento por analogías visuales e implica la integración de información visual.</p>
<p>Índice de Memoria de Trabajo (IMT)</p>
<p><i>Dígitos</i> (orden directo y orden inverso): Evalúa la capacidad de memoria auditiva inmediata, la memoria secuencial, la atención y la flexibilidad cognitiva.</p> <p><i>Letras y Números</i>: Evalúa la capacidad de retener y combinar dos tipos de información para organizarla de acuerdo a unas consignas.</p>
<p>Índice de Velocidad de Procesamiento (IVP)</p>
<p><i>Claves</i>: Evalúa la destreza visomotora, la velocidad y la precisión ante una tarea de copia de figuras simples y la memoria visual a corto plazo.</p> <p><i>Búsqueda de símbolos</i>: Evalúa la coordinación visomotora y la rapidez asociativa, la discriminación visual, la concentración y la resistencia ante una tarea repetitiva.</p>

Teoría de la Mente (ToM)

Tal y como se ha mencionado anteriormente, la Teoría de la Mente (ToM) es la capacidad y habilidad para inferir y representar los estados mentales, intenciones y deseos de los demás (Lampreia, 2004; Hare, 2007). La evaluación de la ToM se llevó a cabo mediante pruebas que evalúan distintos aspectos de la misma. En el **anexo II** se explica más detalladamente en qué consiste cada prueba.

1. ***Test de la Mirada para niños***, de Baron-Cohen et al. (2001). Valora la habilidad para identificar una emoción a partir de una expresión determinada (empatía).
2. Historias de meteduras de pata (*Faux Pas Recognition Test*), de Baron-Cohen et al. (1999): ***Historia del avión e Historia del pastel*** (versión adaptada de Serrano, 2012). Valora aspectos más complejos dentro de la ToM así como una medida de la sensibilidad social.
3. Falsas Creencias de 2º Orden: ***Historia del heladero*** (Perner & Wimmer, 1985) e ***Historia de los hermanos y la tableta de chocolate*** (Sullivan et al., 1994). Evalúa la habilidad para atribuir falsas creencias a distintas personas en una situación de interacción social, diferenciando que cada uno puede tener distintos estados mentales y éstos pueden diferir de los propios. En este caso, las falsas

creencias de segundo orden implican atribuir a una persona determinadas creencias acerca de un tercero.

4. Historias Extrañas (Happé, 1994): *Mentira piadosa, El malentendido, Emociones contrarias y Forma de hablar*. Evalúa la capacidad para dejar de lado la literalidad y extraer un significado determinado en un contexto social particular. El personaje hace un comentario que no debe entenderse en sentido literal y el niño debe explicar a qué se refiere exactamente.

Tabla 4. Estadísticos descriptivos para ambos grupos en las pruebas de inteligencia.

ÍNDICES GENERALES		
	Control	Paciente
CI Verbal	115,88 (11,82)	103,13 (11,94)
CI No Verbal	111,54 (14,94)	97,95 (14,58)
Memoria de trabajo (MT)	108,71 (14,51)	97,29 (16,07)
Velocidad procesamiento (VP)	107,96 (12,77)	93,90 (14,91)
SUBPRUEBAS		
	Control	Paciente
Cubos	34 (13,34)	26,33 (14,08)
Semejanzas	23,75 (6,96)	19,67 (8,09)
Dígitos	14,92 (2,75)	12,76 (3,02)
Conceptos	18,88 (2,71)	16,05 (3,29)
Claves	45,79 (12,60)	38,62 (12,00)
Vocabulario	37,63 (8,59)	31,52 (11,28)
Letras y números	17,75 (2,98)	15,33 (3,65)
Matrices	22,46 (5,46)	18,43 (4,30)
Comprensión	23,29 (4,92)	18,76 (6,14)
Búsqueda de símbolos	12,33 (2,37)	9,62 (3,31)
Aritmética	22,46 (3,75)	19,24 (6,12)

Tabla 4. Estadísticos descriptivos para ambos grupos en las pruebas de ToM.

Subpruebas	Control	Paciente
Puntuación global ToM	37,54 (4,79)	32,98 (7,34)
Test de la Mirada	18,33 (2,56)	17,00 (3,91)
Historias de Happé	6,67 (1,05)	5,75 (1,54)
Falsas creencias de segundo orden	3,71 (1,41)	2,85 (1,51)
Meteduras de pata	8,83 (1,58)	7,42 (2,41)
Puntuación global ToM	37,54 (4,79)	32,98 (7,34)