

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA: EYE-TRAKING E INTEGRACIÓN SENSORIAL

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS: EYE-TRAKING AND SENSORY INTEGRATION

LILIA MESTAS HERNÁNDEZ

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza
Universidad Nacional Autónoma de México

FERNANDO GORDILLO LEÓN

GABRIELA CASTILLO-PARRA

Universidad Camilo José Cela

ALEJANDRO EDUARDO ESCOTTO CÓRDOVA

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza
Universidad Nacional Autónoma de México

e-mail: fgordillo@ucjc.edu

RESUMEN

Los trastornos del espectro autista (TEA), con un alto componente hereditario y una prevalencia en progresivo aumento, tienen como síntomas nucleares unos marcados déficits en la integración social derivados de anomalías en el denominado «cerebro social». El diagnóstico temprano permitiría una mayor eficacia en el tratamiento y el desarrollo integral de las personas con este tipo de trastornos. En la presente revisión se analizan y discuten las últimas aportaciones en el diagnóstico y tratamiento de los TEA. Las técnicas de seguimiento ocular (eye-tracking) permitirían una detección temprana de la sintomatología autista y en concreto la referida a los déficits sociales, como las anomalías en la orientación de la mirada ante rostros humanos. De igual

ABSTRACT

Autism spectrum disorders (ASD), with a high hereditary component and a progressive increase in prevalence have nuclear symptoms as a marked deficits in social integration, derived from anomalies in the so-called «social brain». Early diagnosis would allow more effective treatment and integral development of people with these disorders. In this review the latest contributions in the diagnosis and treatment of ASD is examined. Eye-tracking techniques would allow early detection of autistic symptoms and specifically referred to the social deficits, such as abnormalities in the orientation look at human faces. Similarly, neuroimaging techniques show a reduced cerebral brain at birth which rises to five years old, and it attenuates until adulthood arrival. These data,

manera, las técnicas de neuroimagen evidencian un volumen cerebral reducido al nacer, que aumenta hasta los cinco años y se atenúa hasta llegada la edad adulta. Estos datos, junto a otros como las anomalías epileptiformes y electroencefalográficas, permitirían delimitar con mayor claridad la presencia de un TEA. Respecto a los tratamientos, la integración sensorial plantea un enfoque teórico que se adecua a los déficits centrales del autismo, si bien con poco respaldo empírico hasta la fecha. Se discute la relevancia de estas técnicas de diagnóstico y la necesidad de consensuar un protocolo de aplicación que permita mejorar la eficacia de los tratamientos orientados a la integración de los TEA en el contexto social.

PALABRAS CLAVE

Autismo, Eye-Traking, Integración sensorial, Neuroimagen, TEA, Tratamiento.

along with others like epileptiform and electroencephalographic abnormalities, would allow more clearly delineate the presence of TEA. Regarding treatment, sensory integration audience a theoretical approach that fits the core deficits of autism, although with little empirical support to date. The relevance of these diagnostic techniques and the need to agree on a protocol implementation that will improve the effectiveness of treatments aimed at the integration of TEA in the social context is discussed.

KEYWORDS

Autismo, Eye-Traking, Sensory integration, Neuroimaging, TEA, Treatment.

El autismo es un trastorno del neurodesarrollo con una compleja base biológica, y un alto componente hereditario (DiCicco-Bloom et al., 2006), sin embargo no existe un marcador molecular que lo caracterice por sí solo, estimándose la participación de entre 300 y 500 genes (Klin, Klaiman, & Jones, 2015). La clasificación de los Trastornos del Espectro Autista (TEA) propone un criterio dimensional con base en un *continuum* de severidad, que no se limitaría a cumplir criterios de una categoría diagnóstica (American Psychiatric Association [APA], 2013). Bajo este planteamiento, la distinción entre autismo y Síndrome de Asperger (SA) se establecería respecto al nivel de afectación cognitiva y al momento de aparición, siendo en el autismo antes de los 3 años con afectación cognitiva, y en el SA entre los 4 y los 11 años sin afectación del lenguaje y la funcionalidad cognitiva. Por esta razón, resulta clave establecer el grado de severidad de los síntomas para poder implementar tratamientos eficaces, y de igual importancia será que dicha afectación y su

grado sean valorados de manera temprana, de forma que se mejore notablemente el pronóstico y desarrollo integral de los niños con TEA (Díaz-Atienza, García, & Martín, 2004; Fortea, Escandell, & Castro, 2013).

La detección temprana de la sintomatología autista no es la tónica general. El primer contacto con los centros médicos se realiza a través de la atención primaria (AP), donde los pediatras consideran al niño en su contexto, y realizan el seguimiento de su desarrollo con especial atención a los problemas de salud (Pueyo, Baranda, Valderas, Starfield, & Rajmil, 2011). Debería ser en la AP donde se pudieran observar con mayor frecuencia las primeras dificultades en el desarrollo de los niños; sin embargo, resulta habitual que no se detecten antes de los 3 años, aunque padres y profesionales pueden sospechar algún problema en el desarrollo antes de los 18 meses de edad (Hernández et al., 2005). Respecto a la prevalencia y en concreto en México (Guajajuato), uno de los primeros estudios epidemiológicos sobre autismo realizados en este país evidenció un porcentaje del 0,87, es decir, casi 1 de cada 100 niños tenía el diagnóstico de autismo (Fombonne et al., 2016). Se han reportado índices similares en la mayoría de los países donde se han realizado estudios epidemiológicos sobre TEA (Elsabbagh et al., 2012). En la actualidad a nivel mundial se considera que 1 de cada 175 niños nacen con este trastorno, con sensibles variaciones en la frecuencia dependiendo del país (Oviedo, Manuel-Apollinar, de la Chesnaye, & Guerra-Arraiza, 2015).

Con una prevalencia significativa, que además se está incrementando de manera progresiva en las últimas décadas, la eficacia en el diagnóstico resulta fundamental en tanto podría explicar parte de este aumento por una sobreestimación en la detección del trastorno (Hansen, Schendel, & Parner, 2015). Los marcadores que se muestran más eficaces a la hora del diagnóstico son (Daniels & Mandell, 2013): 1) poca atención prestada al resto de las personas; 2) poca atención a la mirada de los demás; 3) no responder cuando se les llama por su nombre; 4) dificultades para participar en juegos de imitación y vocalizaciones recíprocas. En los últimos años, y teniendo en cuenta la sensibilidad para el diagnóstico de estas señales sociales, la neurociencia del desarrollo social ha planteado métodos que permitirían identificar marcadores del trastorno antes de la aparición clara de los síntomas y del diagnóstico de los especialistas, como son 1) el seguimiento ocular en bebés y niños en la primera infancia (Jones, Carr, & Klin, 2008); 2) la electroencefalografía (Palau-Baduell, Valls-Santasusana, Salvadó-Salvadó, & Clofent-Torrentóy, 2013), y las técnicas de neuroimagen (Chanel, Pichon, Conty, Berthoz, Chevallier, & Grèzes, 2015), con el objetivo de que todas estas metodologías, una vez demostrada su eficacia en el diagnóstico, pudieran ser aplicadas en la práctica clínica (Klin et al., 2015).

SEGUIMIENTO OCULAR (EYE-TRACKING) COMO TÉCNICA DE DIAGNÓSTICO EN LOS TEA

En las especies no humanas, la mirada directa al perceptor tiende a generar una respuesta aversiva por ser considerada una señal de peligro (Emery, 2000), sin embargo, en los humanos, seguramente por ser una vía fundamental para la transmisión no verbal de la información, se ha convertido en un importante medio para la comunicación e interacción social (Csibra & Gergely, 2006). Este papel fundamental en la comunicación se evidenciaría en la relevancia que la zona de los ojos tiene para el reconocimiento de la identidad, la edad, el género y el tipo de expresión (Itier & Batty, 2009). Recientes investigaciones plantean que la percepción del contacto visual estaría modulando la activación de las redes neuronales del denominado «*cerebro social*» (Senju & Johnson, 2009). En esta red neuronal estarían involucrados el córtex orbitofrontal (COF), el córtex cingulado anterior (CCA), el giro fusiforme (GF), el surco temporal superior (STS), la amígdala (AMG), el giro frontal inferior (GFI) y el córtex parietal posterior (CPP) (Amaral, Schumann, & Nordahl, 2008). Dentro del «*cerebro social*», la amígdala jugaría un papel fundamental en la fijación de la mirada ante estímulos relevantes (Senju & Johnson, 2009). En concreto, como parte integrante de la vía rápida subcortical para la detección de caras (Johnson, 2005; LeDoux, 1996), y junto al colículo superior y al núcleo pulvinar, operaría con frecuencia espacial visual baja modulando el procesamiento cortical de la información social (Senju & Johnson, 2009).

Los recién nacidos tienden a mirar a las caras que les miran directamente a ellos y no a las que miran a otros objetos o personas (Farroni, Csibra, Simion, & Johnson, 2002), y es a partir de los tres meses cuando empiezan a mirar a las personas mientras hablan (Haith, Bergman, & Moore, 1977). Estos datos estarían evidenciando la predisposición de los recién nacidos a interactuar con los aspectos sociales del contexto (Klin et al., 2015). En este sentido, la mirada, por el importante papel que juega en las interacciones sociales, cobra especial relevancia en la caracterización del autismo, y posiblemente en su diagnóstico. Mediante técnicas de seguimiento ocular (*Eye-Tracking*) y en diferentes ámbitos, se han encontrado evidencias consistentes de anomalías en la mirada de las personas con autismo (Chawarska, Macari, & Shic, 2013; Klin, Jones, Schultz, Volkmar, & Cohen, 2002; Jones et al., 2008; Pierce, Marinero, Hazin, McKenna, Barnes, & Malige, 2015; Yaneva, Temnikova, & Mitkov, 2015).

En adolescentes con TEA y mediante este tipo de técnicas se ha relacionado la atención prestada a los ojos y la boca con el desarrollo del lenguaje y la competencia comunicativa (Norbury, Brock, Cragg, Einav, Griffiths, & Nation,

2009). Si bien las anomalías estarían referidas a una disfunción motora ocular, y no tanto a la iniciación del movimiento o al enganche/desenganche de los objetos visuales simples (Johnson, Lum, Rinehart, & Fielding, 2016). No sin cierta controversia, algunos autores consideran que los autistas no presentan dificultades en el escaneo general del rostro, y que los déficits se centrarían en el escaneo de la región de los ojos, derivado de una marcada tendencia a evitar el contacto ocular (Yi et al., 2013). Por otro lado, si bien los TEA manifiestan patrones diferentes en el escaneo de la zona de los ojos respecto a la población general, mantendrían intacto el procesamiento distintivo de la cara por tipo de raza (*propia vs otra*) (Yi et al., 2016).

Sin duda, las técnicas de seguimiento ocular serán de gran importancia en los próximos años para el diagnóstico temprano del autismo, como así lo evidencian diferentes estudios que utilizando esta técnica han obtenido altos porcentajes de diferenciación en variables de fijación ocular en población autista (Frazier et al., 2016). Teniendo en cuenta que la visión es una consecuencia de los procesos cognitivos y una ventana a las nuevas experiencias, este tipo de técnicas resultan muy útiles para la clasificación, cuantificación y caracterización de una gran variedad de trastornos neuropsiquiátricos (Shic, 2016), entre ellos los TEA.

NEUROIMAGEN Y ELECTROENCEFALOGRAFÍA COMO TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO EN LOS TEA

En los TEA se produce cierto grado de macrocefalia con una alta variabilidad, que se ha asociado con retrasos en la adquisición del lenguaje (Lainhart et al., 2006). Los autistas se sitúan, como grupo y respecto al diámetro de la cabeza, en percentiles del 60 al 70 (Quijada, 2008). Este anormal aumento del volumen cerebral afecta a la sustancia blanca radiada periférica, con mayor relevancia en los lóbulos frontales, con un incremento de las conexiones corticocorticales intrahemisféricas, sin que se vean afectadas las interhemisféricas, ni las conexiones entre corteza y estructuras subcorticales (Leinhart, 2006). En términos generales, los estudios que han utilizado técnicas de neuroimagen han reportado incrementos en el volumen total del cerebro (Proal, Olvera, Blancas, Chalita, & Castellanos, 2013), si bien los niños con TEA presentan un volumen cerebral reducido al nacer que aumenta hasta los cinco años para posteriormente producirse una atenuación del crecimiento hasta llegada la edad adulta (Stanfield, McIntosh, Spencer, Philip, Gaur, & Lawrie, 2008). Se considera, por lo tanto, que los cambios en el volumen

cerebral son variables a lo largo del desarrollo desde la infancia a la edad adulta, considerándose el autismo como un trastorno dinámico (Lange et al., 2015).

Las técnicas de neuroimagen han permitido encontrar diferencias entre los TEA y la población general en diferentes procesos cognitivos como la atención y la memoria de trabajo (Rahko et al., 2016); la empatía, las decisiones basadas en información social (Schneider et al., 2013); el lenguaje (Herringshaw, Ammons, DeRamus, & Kana, 2016); el procesamiento sensorial (Hames et al., 2016) y el emocional (Kana, Patriquin, Black, Channell, & Wicker, 2016). Por otro lado, los hallazgos encontrados con la electroencefalografía son muy variados, derivado de la propia variabilidad de los sujetos que se agrupan bajo en término TEA, así como de las diferentes metodología utilizadas, incluso de las dificultades en la colaboración que muestran este tipo de pacientes; sin embargo, sí parece estar clara la relación entre autismo y anomalías epileptiformes y en el electroencefalograma del sueño, aspectos poco estudiados y de gran relevancia para el adecuado funcionamiento de los procesos cognitivos (Palau-Baduell et al., 2013).

TRATAMIENTO TERAPÉUTICO EN EL AUTISMO

Si bien hay consenso respecto a los beneficios de un diagnóstico eficaz que facilite una intervención temprana, no lo hay tanto respecto a qué terapia es la mejor. Los programas de intervención tendrían por objetivo potenciar los diferentes ámbitos del desarrollo del niño, para fomentar la mayor independencia posible en las actividades diarias (Sandall, Hemmerter, Smith, & McLean, 2005). Resulta claro que la intervención debe basarse en un modelo multidisciplinar, intensivo y precoz, donde participen diversos especialistas, la propia familia, y el entorno educativo y comunitario (Volkmar et al., 2014). Además, debe ser personalizado por la alta variabilidad existente dentro de los TEA. Para el tratamiento de aspectos como la agresividad, hiperactividad, desatención y conductas autolesivas prevalecen intervenciones educativas y conductuales (Posey & McDougle, 2001).

El proceso educativo resultaría fundamental para el desarrollo de las competencias sociales (Fuentes-Biggi et al., 2006). La necesidad de dotar a los TEA de competencias sociales se plantea desde tres enfoques distintos dentro de los métodos psicoeducativos, como son: a) comunicación; b) estrategias de desarrollo y educacionales; c) uso de principios conductuales para mejorar lenguaje y comportamiento (Howlin, Magiati, & Charman, 2009). En concreto, las conductuales se basan en el entrenamiento de los niños en habilidades y comportamientos sociales (Lovaas, 2003); también las intervenciones evolutivas (técnicas sociales y de co-

municación); terapias específicas centradas en el desarrollo de habilidades sociales, de comunicación, psicomotor, habilidades; y por último, intervenciones centradas en el contexto familiar. En cualquier caso, las intervenciones más adecuadas serían las denominadas combinadas, que permiten la integración de diferentes técnicas, personalizando el tratamiento para cada paciente (Mechán, 2016). En este sentido, las intervenciones que tienen base conductiva pero que integran diferentes metodologías y se realizan en ambientes estructurados, parecen incidir de manera positiva en el aprendizaje de nuevas competencias en los TEA (Mulas et al., 2010).

Otras técnicas como la estimulación cerebral profunda (*DBS; Deep Brain Stimulation*) se han mostrado eficaces en diferentes trastornos como el síndrome de Tourette o el Parkinson (Hamani et al., 2014; Schrock et al. 2015; Taghva, Malone, & Rezai, 2013), y se han documentado algunos estudios que muestran mejorías en sujetos con TEA, en concreto cuando los síntomas son muy persistentes y refractarios a la medicación, casos en los que además tienen asociados trastornos comórbidos que reducen considerablemente la calidad de vida de este tipo de pacientes (Park et al., 2016). También la intervención biomédica mediante medicamentos (e.g., risperidona, aripiprazol), permitiría el tratamiento de los síntomas y trastornos comórbidos relacionados con los TEA, como son los desórdenes compulsivos, la esquizofrenia o los trastornos del estado de ánimo (Kerbeshian, Burd, & Avery, 2001). Por último, diferentes terapias alternativas sin eficacia probada, como las dietas libres de gluten o caseína, o las basadas en complementos dietéticos y/o vitamínicos, han tomado auge en las últimas décadas (Amminger et al., 2007; Findling et al., 1997; Kern et al., 2001; Christison & Ivany, 2006; Millward, Ferriter, Calver, & Connell-Jones, 2008).

INTEGRACIÓN SENSORIAL EN EL AUTISMO

La estimulación cerebral no invasiva resulta una herramienta prometedora para el tratamiento de diferentes trastornos, entre ellos el autismo, y en especial cuando se utiliza con niños, donde se evidencian mayores niveles de plasticidad neuronal que incrementaría la eficacia de este tipo de terapias basadas en la modulación de la actividad cerebral (Rubio-Morell, Rotenberg, Hernández-Expósito, & Pascual-Leone, 2011). La estimulación sensorial parte de varios supuestos que intentan explicar los beneficios sobre el sistema mente-cerebro-cuerpo (Bundy, Lane, & Murray, 2002; Monsalve & Roza, 2009): 1) plasticidad del sistema nervioso central en todas las etapas de la vida; 2) la integración sensorial se desarrolla; 3) las funciones cerebrales trabajan integradamente; 4) las interacciones

adaptativas son indispensables para la integración sensorial; 5) las personas tienen una orientación interna para participar en actividades sensoriomotoras que promueve la integración sensorial. En este sentido, cabe pensar en la interdependencia de sus partes. El sistema cerebro-cuerpo se regularía a través de elementos químicos y biológicos, mientras que la mente lo haría a través de elementos psicológicos. De forma que cuando se estimula el cuerpo se activarían los centros cerebrales que podrían dar lugar a cambios en los procesos mentales (Monsalve & Rozo, 2009).

Bajo estos supuestos y como abordaje terapéutico, la teoría de la integración sensorial permitiría mejorar la conducta adaptativa, reduciendo los problemas de procesamiento sensorial, y así se ha evidenciado respecto a la conducta social en algunos estudios (Fazlioglu & Baran, 2008); sin embargo, un reciente metaanálisis concluye que los datos existentes hasta la fecha son inconsistentes y adolecen de fallos metodológicos, por lo que no se podría apoyar la eficacia de este tipo de terapias (Lang et al., 2012). Las personas con TEA, y de manera más evidente en niños, presentan dificultades para la integración sensorial, bien porque la información que reciben es limitada o porque no llegan a integrar correctamente la información que les llega de los diferentes sentidos. Esto les puede llevar a percibir situaciones neutras como amenazantes por la incapacidad para integrar toda la información de manera correcta (Zimmer & Desche 2012). Esta incapacidad para modular, discriminar coordinar y organizar la información sensorial se denomina Disfunción de Integración Sensorial (DIS) (Baranek, 2002). Sin bien las terapias basadas en la estimulación cerebral no invasiva no han mostrado hasta la fecha resultados consistentes (Lang et al., 2012), resulta adecuado pensar que las limitaciones sensoriales presentes en los TEA se ajustan al planteamiento propuesto por este tipo de terapias, que requieren una mejor planificación y adecuación al reto que supone el tratamiento individualizado de los TEA.

Diferentes estructuras cerebrales estarían implicadas en el procesamiento sensorial, participando de manera coordinada en la adecuada integración de la información. El 20% de la población tiene lo que se denomina sensibilidad al procesamiento sensorial (PAS; Personas con Alta Sensibilidad), que se relaciona con una alta sensibilidad y capacidad de respuesta al medio ambiente y a los estímulos sociales. Esta alta sensibilidad se ha relacionado con un incremento en la actividad de regiones involucradas en la atención y la planificación de la acción, como el cíngulo y el área premotora. Por otro lado, ante el procesamiento de estímulos sociales, como fotografías de expresiones faciales de alegría y tristeza, en PAS se activaron regiones involucradas en los procesos de conciencia, integración de la

información sensorial, empatía y planificación de la acción, como son el cíngulo, la ínsula, la circunvolución frontal inferior, el giro temporal medio y el área premotora (Acevedo et al., 2014).

Una alta sensibilidad sensorial puede ser en sí mismo un síntoma de un TEA (Aron, Aron, & Jagiellowicz, 2012). Sin embargo, hay que distinguir entre la sensibilidad sensorial extrema debida a dificultades en el procesamiento de la información sensorial, como la que pueden sufrirse en los TEA, y otro tipo de sensibilidad sensorial que se limitaría a la eficacia en el procesamiento de la información sensorial, sin verse afectada la integración de dicha información (Aron et al., 2012). Este déficit sensorial está presente en la mayoría de los casos con autismo involucrando a múltiples sistemas sensoriales, debiendo ser identificado y tratado en la intervención terapéutica (Blanche & Reinoso, 2007). Las intervenciones centradas en los procesos de integración sensorial podrían disminuir las dificultades en el contexto social que presentan las personas con autismo, en tanto los déficits en el procesamiento sensorial estarían afectando a las actividades de la vida diaria, dando lugar a comportamientos desadaptativos y generando aislamiento social (Ortiz, 2014).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La nueva clasificación dimensional de los TEA propone un nuevo reto en el tratamiento, en tanto el *target* terapéutico no solo debe ser individualizado, también debe atender a los diferentes grados mostrados en la sintomatología. En este punto, el sustrato neuronal puede ser un adecuado punto de partida. Estructuras como la amígdala, la corteza prefrontal y el surco temporal superior, centralizarían los déficits socioemocionales evidenciados por los TEA.

Son muchos los tratamientos disponibles; sin embargo, esta gran variedad de posibilidades en la mayoría de los casos adolece de un claro basamento científico. A través de internet se iguala la opinión de todos los «expertos», teniendo la experiencia personal de los familiares de personas con TEA, en muchas ocasiones, mayor peso que las conclusiones obtenidas de los datos contrastados experimentalmente (Matson, Adams, Williams, & Rieske, 2013). Parece clara, y así queda reflejado en la clasificación realizada en el DSM-5 (APA, 2013), la necesidad de desarrollar estrategias de intervención individualizadas que se ajusten a las necesidades de la persona en cada momento vital (Martínez & Cuesta, 2012). Por otro lado, una de las grandes dificultades que emerge de los diferentes niveles de entendimiento tratados en este artículo, es la incapacidad de los profesionales sanitarios y de la enseñanza para acceder al mundo fenoménico de las personas

con TEA. Esto impide tener parte de la información que rodea a estas personas y que permitiría optimizar las terapias existentes para su mejor integración en la sociedad. Se necesita comprender cómo es el mundo de las personas con TEA, cómo experimentan la vida y cómo son sus emociones y sentimientos (Jiménez, 2012).

A modo de conclusión se pueden extraer de esta revisión los siguientes puntos de interés: a) necesidad de reducir los tiempos de diagnóstico para incrementar la eficacia de los tratamientos; b) apoyarse para el diagnóstico en las nuevas técnicas que empiezan a dar resultados interesantes en el diagnóstico de los TEA, como el seguimiento ocular y las técnicas de neuroimagen; c) en los primeros meses de vida, la fijación de la mirada de los niños en el rostro humano ante las señales sociales parece un adecuado indicador de diagnóstico; d) las técnicas de neuroimagen evidencian un incremento del volumen cerebral en los TEA, que progresaría de manera diferente a la población normal. De igual manera, este incremento podría ser un marcador adecuado para el diagnóstico; e) si bien la electroencefalografía no muestra diferencias significativas en los TEA respecto a la población general, sí parece clara una mayor frecuencia en esta población de anomalías epileptiformes y en el electroencefalograma del sueño, que son aspectos relevantes pero poco estudiados; f) terapias que trabajen con diagnósticos tempranos a través de técnicas de integración sensorial, podrían ser de gran utilidad para la adecuada integración de las personas con TEA en la sociedad.

REFERENCIAS

- Acevedo, B. P., Aron, E. N., Aron, A., Sangster, M-D., Collins, N., & Brown, L. L. (2014). The highly sensitive brain: an fMRI study of sensory processing sensitivity and response to others' emotions. *Brain and Behavior*, 4(4), 580-594. doi: 10.1002/brb3.24
- Amaral, D. G., Schumann, C. M., & Nordahl, C. W. (2008). Neuroanatomy of autism. *Trends in Neurosciences*, 31, 137-145. doi: 10.1016/j.tins.2007.12.005
- American Psychiatric Association (2013). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales-DSM-5*. Madrid: Panamericana.
- Amminger, G. P., Berger, G. E., Schafer, M. R., Klier, C., Friedrich, MH., & Feucht, M. (2007). Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: A doubleblind placebo controlled pilot study. *Biological Psychiatry*, 61, 551-553. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.05.007

- Aron, E. N., Aron, A., & Jagiellowicz, J. (2012). Sensory Processing Sensitivity: A review in the Light of the evolution of biological responsivity. *Personality and Social Psychology Review* 20(10), 1-21. doi: 10.1177/1088868311434213
- Baranek, G. T. (2002). Efficacy of sensory and motor interventions for children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 32(5), 397-422. doi: 10.1023/A:1020541906063
- Blanche, E. & Reinoso, G. (2007). Revisión de la literatura: déficit de procesamiento sensorial en el espectro del autismo. *Revista Chilena de terapia ocupacional*, 7(1), 1-6.
- Bundy, A., Lane, S. & Murray, E. *Sensory Integration theory and practice*. 2nd ed. Philadelphia: F.A. Davis Company; Bundy, A., Lane, S., & Murray, E. (2002). *Sensory Integration theory and practice*. (2a. ed.) Philadelphia: F.A. Davis Company.
- Christison, G. W., & Ivany, K. (2006). Elimination diets in autism spectrum disorders: any wheat amidst the chaff? *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 27 (Suppl 2), S162-171. doi: 10.1097/00004703-200604002-00015
- Chanel, G., Pichon, S., Conty, L., Berthoz, S., Chevallier, C., & Grèzes, J. (2015). Classification of autistic individuals and controls using cross-task characterization of fMRI activity. *Neuroimage: Clinical*, 17, 10, 78-88. doi: 10.1016/j.nicl.2015.11.010.
- Chawarska, K., Macari, S., & Shic, F. (2013). Decreased spontaneous attention to social scenes in 6-month-old infants later diagnosed with autism spectrum disorders. *Biological Psychiatry*, 74, 195-203. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.11.022
- Csibra, G. & Gergely, G. (2006). Social learning and social cognition: The case for pedagogy. En Y. Munakata, M.H. Johnson (Eds.), *Processes of change in brain and cognitive development*. Attention and Performance XXI (pp. 249-274). Oxford: Oxford University Press.
- Daniels, A. M. & Mandell, D. S. (2013). Explaining differences in age at autism spectrum disorder diagnosis: A critical review. *Autism*, 18(5), 583-97. doi: 10.1177/1362361313480277
- Díaz-Atienza, F., García, C. & Martín, A. (2004). Diagnóstico precoz de los Trastornos Generalizados del Desarrollo. *Revista de Psiquiatría y Psicología del Niño y del Adolescente*, 4(2): 127-144.
- DiCicco-Bloom, E., Lord, C., Zwaigenbaum, L., Courchesne, E., Dager, S. R., Schmitz, C., ... Young, L. J. (2006). The developmental neurobiology of autism

- spectrum disorder. *The Journal of Neuroscience*, 26(26), 6897-6906. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1712-06.2006
- Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y. J., Kim, Y. S., Kauchali, S., Marcín, C., ... Fombonne, E. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Research*, 5, 160-79. doi: 10.1002/aur.239.
- Emery, N.J. (2000). The eyes have it: The neuroethology, function and evolution of social gaze. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 24, 581-604. doi: 10.1016/S0149-7634(00)00025-7
- Fazlioglu, Y. & Baran, G. A (2008). A sensory integration therapy program on sensory problems for children with autism. *Perceptual and Motor Skills*, 106(2), 415-422. doi: 10.2466/pms.106.2.415-422
- Farroni, T., Csibra, G., Simion, F., & Johnson, M. H. (2002). Eye contact detection in humans from birth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99, 9602-9605. doi: 10.1073/pnas.152159999
- Findling, R. L., Maxwell, K., Scotese-Wojtila, L., Huang, J., Yamashita, T., & Wiznitzer, M. (1997). High-dose pyridoxine and magnesium administration in children with autistic disorder: an absence of salutary effects in a double-blind, placebo controlled study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 27, 467-478. doi: 10.1023/A:1025861522935
- Fombonne, E., Marcin, C., Manero, A. C., Bruno, C., Diaz, M., Villalobos, K., ... Nealy, B. (2016). Prevalence of autism spectrum disorders in Guanajuato, Mexico: The Leon survey. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(5), 1669-1685. doi: 10.1007/s10803-016-2696-6
- Fortea, M. S., Escandell, M. O., & Castro, J. J. (2013). Detección temprana del autismo: Profesionales implicados. *Revista Española de Salud Pública*, 87, 191-199.
- Frazier, T. W., Klingemier, E. W., Beukemann, M., Speer, L., Markowitz, L., Parikh, S., ... Strauss, M. S. (2016). Development of an Objective Autism Risk Index Using Remote Eye Tracking. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 55(4), 301-309. doi: 10.1016/j.jaac.2016.01.011
- Fuentes-Biggi, J., Ferrari-Arroyo, M. J., Boada-Muñoz, L., Tourino-Aguilera, E., Artigas-Pallarés, J., Belinchón-Carmona, M., ... Posada-De la Paz (Grupo de Estudio de los Trastornos del Espectro Autista del Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo, España) Guía de buena práctica para el tratamiento de los trastornos del espectro autista. *Revista de Neurología*, 43, 425-438.

- Haith, M. M., Bergman, T., & Moore, M. J. (1977). Eye contact and face scanning in early infancy. *Science*, 198, 853-5. doi: 10.1126/science.918670
- Hamani, C., Pilitsis, J., Rughani, A. I., Rosenow, J. M., Patil, P. G., Slavin, K. S., ... Kalkanis, S.; American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery; Congress of Neurological Surgeons; CNS and American Association of Neurological Surgeons (2014) Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: systematic review and evidence-based guideline sponsored by the American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery and the Congress of Neurological Surgeons (CNS) and endorsed by the CNS and American Association of Neurological Surgeons. *Neurosurgery*, 75, 327-333.
- Hames, E. C., Murphy, B., Rajmohan, R., Anderson, R. C., Baker, M., Zupancic, S., ... Richman D. (2016). Visual, Auditory, and Cross Modal Sensory Processing in Adults with Autism: An EEG Power and BOLD fMRI Investigation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 167. doi: 10.3389/fnhum.2016.00167
- Hansen, S. N., Schendel, D. E., & Parner, E. T. (2015). Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders the proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA Pediatrics*, 169(1), 56-62. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.1893
- Herringshaw, A. J., Ammons, C. J., DeRamus, T. P., & Kana, R. K. (2016). Hemispheric differences in language processing in autism spectrum disorders: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Autism Research*. doi: 10.1002/aur.1599
- Hernández, J.M., Artigas-Pallarés, J., Martos-Pérez, J., Palacios-Antón, S., Fuentes-Biggi, J., Belinchón-Carmona, M., ... Posada-De la Paz, M. (Grupo de Estudio de los Trastornos del Espectro Autista del Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo, España). (2005). Guía de buena práctica para la detección temprana de los trastornos del espectro autista. *Revista de Neurología*, 41(4), 237-245.
- Howlin, P., Magiati, I., & Charman, T. (2009). Systematic review of early intensive behavioral interventions for children with autism. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 114, 23-41. doi: 10.1352/2009.114:23;nd41
- Itier, R.J. & Batty, M. (2009). Neural bases of eye and gaze processing: the core of social cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33, 843-863. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.02.004

- Jiménez, P. (2012). Reflexiones y dudas en torno a los trastornos del espectro autista y su educación. *Educatio Siglo XXI*, 30(1), 187-214.
- Jones, W., Carr, K., & Klin A. (2008). Absence of preferential looking to the eyes of approaching adults predicts level of social disability in 2-year-olds with autism. *Archives of General Psychiatry*, 65, 946-54. doi:10.1001/archpsyc.65.8.946
- Johnson, M. H. (2005). Subcortical face processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 766-774. doi: 10.1038/nrn1766
- Johnson, B. P., Lum, J. A., Rinehart, N. J., & Fielding, J. (2016). Ocular motor disturbances in autism spectrum disorders: Systematic review and comprehensive meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 69, 260-279. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.08.007.
- Kana, R. K., Patriquin, M. A., Black, B. S., Channell M. M., & Wicker, B. (2016). Altered Medial Frontal and Superior Temporal response to implicit processing of emotions in autism. *Autisms Research*, 9(1), 55-66. doi: 10.1002/aur.1496
- Kern, J. K., Miller, V. S., Cauller, P. L., Kendall, P. R., Mehta, P. J., & Dodd, M. (2001). Effectiveness of N,N-dimethylglycine in autism and pervasive developmental disorder. *Journal of Child Neurology*, 16, 169-173.
- Kereshian, J., Burd, L., & Avery, K. (2001). Pharmacotherapy of autism: A review and clinical approach. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 13, 199-228. doi:10.1023/A:1016686802786
- Klin, A., Jones, W., Schultz, R., Volkmar, F., & Cohen D. (2002). Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. *Archives of General Psychiatry*, 59, 809-16. doi: 10.1001/archpsyc.59.9.809.
- Klin, A., Klaiman, C., & Jones, W.(2015). Rebajar la edad de diagnóstico del autismo: la neurociencia del desarrollo social afronta un importante problema de salud pública. *Revista de Neurología*, 60 (Supl 1): S3-S11.
- Lainhart, J. E., Bigler, E. D., Bocian, M., Coon, H., Dinh, E., Dawson, G., ... Volkmar, F. (2006). Head circumference and height in autism: A study by the collaborative program of excellence in autism. *American Journal of Medical Genetics Part A* 140A: 2257-2274. doi: 10.1002/ajmg.a.31465
- Lang, R., O'Reilly, M., Healy, O., Rispoli, M., Lydon, H., Streusand, W., ... Giesbers, S. (2012). Sensory integration therapy for autism spectrum disorders: A sys-

- tematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 6, 1004-1018. doi: 10.1016/j.rasd.2012.01.006
- Lange, N., Travers, B. G., Bigler, E. D., Prigge, M. B. D., Froehlich, A. L., Nielsen, J. A., ...Lainhart, J. E. (2015). Longitudinal volumetric brain changes in autism spectrum disorder ages 6–35 years. *Autism Research*, 8(1), 82-93. doi: 10.1002/aur.1427
- LeDoux, J. E. (1996). *The emotional brain*. New York: Simon & Schuster.
- Leinhardt, J. E. (2006). Advances in autism neuroimagen research for the clinician and genetist. *American Journal of Medical Genetics*, 142 (1), 33-39. doi: 10.1002/ajmg.c.30080
- Lovaas, O. I. (2003). *Teaching individuals with developmental delays: Basic intervention techniques*. Austin, TX: Pro-Ed.
- Martínez, M. A. & Cuesta, J. L. (2012). *Todo sobre el autismo*. Tarragona: Altaria.
- Matson, J. L, Adams, H. L., Williams, L. W., & Rieske RD. (2013). Why are there so many unsubstantiated treatments in autism? *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7(3): 466-474. doi: 10.1016/j.rasd.2012.11.006
- Merchán, J. (2016). *Cognición no social y neuroimagen en TEA sin discapacidad intelectual*. Tesis Doctoral; Universidad Complutense de Madrid.
- Millward, C., Ferriter, M., Calver, S., & Connell-Jones G. (2008). Gluten and casein free diets for autistic spectrum disorder. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 16(2), CD003498. doi: 10.1002/14651858.CD003498.pub3
- Monsalve, A. M., & Rozo, C. M. (2009). Integración sensorial y demencia tipo Alzheimer: principios y métodos para la rehabilitación. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 38(4), 717-738.
- Mulas, F., Ros-Cervera, G., Millá, M. G., Etchepareborda, M. C., Abad, L., & Téllez de Meneses, M. (2010). Modelos de intervención en niños con autismo. *Revista de Neurología*, 50(Supl 3), S77-84.
- Norbury, C. F., Brock, J., Cragg, L., Einav, S., Griffiths, H., & Nation, K. (2009). Eye-movement patterns are associated with communicative competence in autistic spectrum disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50(7), 834-842. doi:10.1111/j.1469-7610.2009.02073.x
- Ortiz, J. H. (2014). Terapia de integración sensorial en niños con trastorno de espectro autista. *TOG (A coruña)*, 11(19), 1-13. Disponible en <http://www.revistatog.com/num19/pdfs/original5.pdf>

- Oviedo, N., Manuel-Apolinar, L., de la Chesnaye, E., & Guerra-Arraiza, C. (2015). Aspectos genéticos y neuroendocrinos en el trastorno del espectro autista. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 72(1), 5-14. doi: 10.1016/j.bmhmx.2015.01.010
- Palau-Baduell, M., Valls-Santasusana, A., Salvadó-Salvadó, B., & Clofent-Torrentó, M. (2013). Aportación del electroencefalograma en el autismo. *Revista de Neurología*, 56(Supl 1), S35-S43.
- Park, H. R., Lee, J. M., Moon, H. E., Lee, D. S., Kim, B. N., Kim, J., ... Paek, S. H. (2016). A short review on the current understanding of autism spectrum disorders. *Experimental Neurobiology*, 25(1), 1-13. doi: 10.5607/en.2016.25.1.1
- Pierce, K., Marinero, S., Hazin, R., McKenna, B., Barnes, C. C., & Malige, A. (2015). Eye tracking reveals abnormal visual preference for geometric images as an early biomarker of an autism spectrum disorder subtype associated with increased symptom severity. *Biological Psychiatry*, 15, 79(8), 657-666. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.03.032.
- Posey, D. J. & McDougle, C. J. (2001). Pharmacotherapeutic management of autism. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2, 587-600. doi: 10.1517/14656566.2.4.587
- Proal, E., González, J., Blancas, A. S., Chalita, P. J., & Castellanos, X. (2013). Neurobiología del autismo y TDAH mediante técnicas de neuroimagen: divergencias y convergencias. *Revista de Neurología*, 57, S163-S175.
- Pueyo, M. J., Baranda, L., Valderas, J., Starfield, B., & Rajmil, L. (2011). Papel del pediatra de atención primaria y coordinación con atención especializada. *Anales de Pediatría*, 75, 247-252. doi: 10.1016/j.anpedi.2011.07.010
- Quijada, C. (2008). Espectro autista. *Revista Chilena de Pediatría*, 79, 86-91.
- Rahko, J. S., Vuontela, V. A., Carlson, S., Nikkinen, J., Hurtig, T. M., Kuusikko-Gauffin, S., ... Kiviniemi, V. J. (2016). Attention and working memory in adolescents with autism spectrum disorder: A functional MRI study. *Child Psychiatry & Human Development*, 47, 503-517. doi: 10.1007/s10578-015-0583-6
- Rubio-Morell, B., Rotenberg, A., Hernández-Expósito, S., & Pascual-Leone, A. (2011). Uso de la estimulación cerebral no invasiva en los trastornos psiquiátricos de la infancia: nuevas oportunidades y retos diagnósticos y terapéuticos. *Revista de Neurología*, 53(4), 209-225.
- Sandall, S., Hemmerter, M., Smith, B., & McLean, M. (2005). *DEC recommended practices: a comprehensive guide for practical application in early intervention/early childhood special education*: Longmont, CO: Sopris West.

- Stanfield, A. C., McIntosh, A. M., Spencer, M. D., Philip, R., Gaur, S., & Lawrie, S. M. (2008). Towards a neuroanatomy of autism: A systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *European Psychiatry, 23*(4), 289-299. doi: 10.1016/j.eurpsy.2007.05.006
- Senju, A. & Johnson, M.H. (2009). The eye contact effect: mechanisms and development. *Trends in Cognitive Sciences, 13*, 127-134. doi: 10.1016/j.tics.2008.11.009.
- Shic, F. (2016). Eye Tracking as a behavioral biomarker for psychiatric conditions: The road ahead. *Journal of The American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 55*(4), 267-268. doi: 10.1016/j.jaac.2016.02.002
- Schneider, K., Pauly, K. D., Gossen, A., Mevissen, L., Michel, T. M., Gur, R. C., ... Habel U. (2013). Neural correlates of moral reasoning in autism spectrum disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci, 8*(6), 702-710. doi: 10.1093/scan/nns051
- Schrock, L. E., Mink, J. W., Woods, D. W., Porta, M., Servello, D., Visser-Vandewalle, V., ...Okun, M. S. (2015). Tourette Syndrome Association International Deep Brain Stimulation (DBS) Database and Registry Study Group.
- Taghva, A. S., Malone, D. A., & Rezai, A. R. (2013). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *World Neurosurgery, 80*, S27.e17-S27.e24. doi: 10.1016/j.neuron.2005.02.014
- Volkmar, F., Siegel, M., Woodbury-Smith, M., King, B., McCracken, J., & State, M. (2014). American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 53*(2), 237-57. doi: 10.1016/j.jaac.2013.10.013.
- Yaneva, V., Temnikova, I., & Mitkov, R. (2015). Accessible texts for autism: An Eye-Tracking study. In *Proceedings of the 17th International ACM SIGACCESS Conference on Computers & Accessibility* (pp. 49-57). ACM.
- Yi, L., Fan, Y., Quinn, P. C., Feng, C., Huang, D., Li, J., ... Lee, K. (2013). Abnormality in face scanning by children with autism spectrum disorder is limited to the eye region: Evidence from multi-method analyses of eye tracking data. *Journal of Vision August, 13*(5). doi:10.1167/13.10.5
- Yi, L., Quinn, p. c., Fan, Y., Huang, D., Feng, C., Joseph, L., ...Leeh, K. (2016). Children with Autism Spectrum Disorder scan own-race faces differently from

other-race faces. *Journal of Experimental Child Psychology*, 141, 177-186. doi: 10.1016/j.jecp.2015.09.011

Zimmer, M. & Desche, L. (2012). Sensory integration therapies for children with developmental and behavioral disorders. *Pediatrics*, 129(6), 1186-1199. doi:10.1542/peds.2012-0876