



## Revisión

# Diagnóstico del trastorno del espectro autista: revisión sistemática

Tania Pacheco Ramos, José Luis González Mora\*

Departamento de Ciencias Médicas Básicas. Sección de Fisiología. Facultad de Ciencias de La Salud. Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 11 de abril de 2023

Aceptado el 25 de agosto de 2024

On-line el 27 de septiembre de 2024

#### Palabras clave:

Diagnóstico del trastorno del espectro autista

Espectroscopia de resonancia magnética

Resting state

Electroencefalograma

Volumetría cerebral

### R E S U M E N

Diagnosticar de forma precoz es un objetivo principal de la investigación médica. En el caso de los trastornos del espectro autista (TEA), se ha realizado, casi siempre, mediante cuestionarios psicométricos, que han demostrado su fiabilidad, pero no están exentos de sesgos que pueden retardar el diagnóstico de TEA. Por eso, la aparición de otras técnicas que mejoraran el diagnóstico de forma fidedigna supuso un avance muy importante para los pacientes.

Existen diferentes técnicas diagnósticas, tales como concentración de determinadas proteínas en sangre, espectroscopia por resonancia magnética, seguimiento del movimiento de los ojos, volumetría cerebral por resonancia magnética y electroencefalografía en estado de reposo, que pueden ayudar mucho en la detección de TEA, bien por sí solas, bien como complemento de los tradicionales test.

El objetivo de esta revisión es dar a conocer las posibilidades actuales de diagnóstico de los TEA para detectar dichos trastornos de forma precoz.

© 2024 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Publicado por Ergon Creación, S.A.

### Diagnosis of the autism spectrum disorder: a systematic review

#### A B S T R A C T

Early diagnosis is a major goal of medical research. In the case of autism spectrum disorder (ASD), it has almost always been carried out through psychometric questionnaires that have shown reliability but are not free from biases that may prolong the diagnosis of ASD. Therefore, the emergence of other techniques that improve diagnosis reliably represents a significant advance for patients.

Different diagnostic techniques have been developed, such as concentration of certain proteins in blood, magnetic resonance spectroscopy, eye-tracking, volumetry of the brain, and resting-state electroencefalogram, which can greatly aid in the detection of ASD, either alone or as a complement to traditional tests.

#### Keywords:

ASD diagnosis

Spectroscopy

Resting state

EEG

Volumetry

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jlgonzal@ull.edu.es](mailto:jlgonzal@ull.edu.es) (J.L. Gonzalez Mora).

<http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2024.041>

2254-5506 / © 2024 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

The aim of this review is to present the current diagnostic possibilities for detecting ASD early.

© 2024 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Published by Ergon Creación, S.A

## Introducción

Los trastornos del espectro autista (TEA) afectan a la capacidad de comunicación y al comportamiento por disfuncionalidades en el desarrollo<sup>1</sup>; dada la edad de aparición de los TEA y su dificultad de diagnóstico, este puede llegar a retrasarse en el tiempo, por lo que es necesario obtener métodos precoces<sup>2</sup>.

Las herramientas diagnósticas más utilizadas son test psicométricos, que miden diferentes dimensiones del comportamiento y del desarrollo.

El *Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT)*<sup>3</sup> es la primera prueba de cribado que se realiza en atención primaria ante la sospecha de los TEA; después, la escala de observación para el diagnóstico del autismo (ADOS-2)<sup>4</sup> y la entrevista para el diagnóstico del autismo revisada (ADI-R)<sup>5</sup> son las pruebas más frecuentes y proporcionan información diagnóstica fiable.

Otros cuestionarios también son aplicados<sup>6</sup>, entre los que destacan:

- Cociente de Espectro Autista (AQ)<sup>7</sup>. Es muy utilizado y se encuentra en varias versiones validadas a la población correspondiente.
- Cociente de Empatía (EQ). Las personas con TEA muestran comportamientos poco empáticos, que delatan falta de entendimiento con los sentimientos e intenciones de las personas que los rodean<sup>8</sup>. Barón-Cohen describió por primera vez el test interactivo sobre el Cociente de Empatía<sup>9</sup>. Las personas con TEA muestran comportamientos altamente sistemáticos y conviene cuantificar el EQ junto con el test de Cociente de Sistematización<sup>10</sup>.
- Cociente de Empatía / Sistematización (EQC\_SQC)<sup>11</sup>. Evalúa la empatía de las personas, que puede definirse como la capacidad de responder de forma afectiva adecuadamente.

Los test anteriores, en sus versiones para adolescentes o niños, están pensados para que lo contesten los padres o cuidadores y pueden estar sesgados por éstos, ya que no dan tanta importancia a los síntomas y retrasan el diagnóstico.

La prevalencia del autismo es mayor en hombres que en mujeres, por lo que muchos de los test psicométricos desarrollados han sido diseñados para su uso en el sexo masculino, lo que infravalora la incidencia de los TEA en las niñas. Esto supone retrasar el diagnóstico precoz, ya que se asocian los síntomas con otras alteraciones<sup>12</sup>.

No existe actualmente una prueba capaz de diagnosticar con certeza la presencia de los TEA en un análisis de sangre. Hewitson<sup>13</sup> ha identificado 9 proteínas presentes en sangre que son diferentes entre las personas con TEA y personas del grupo control. La alta correlación de estos hallazgos con el test

ADOS-2 sugiere que se abre una posibilidad en el diagnóstico de los TEA mediante el estudio de estas proteínas en sangre.

Otra forma de diagnóstico de los TEA es el estudio de seguimiento de la mirada, por la relación que existe entre conducta humana y movimiento de los ojos<sup>14</sup>. Mediante dispositivos como el *eye tracker*<sup>15</sup>, estudios efectuados en nuestro laboratorio<sup>16</sup> han medido el componente aloentrico de la mirada, cuya afectación puede ser causa de la falta de ajuste social en los TEA<sup>17</sup>.

El seguimiento del movimiento de los ojos puede estudiar la atención, ya que desempeña un factor importante en el diagnóstico de los TEA, pues lo relaciona con diferencias anatómicas y fisiológicas en la corteza del cíngulo posterior<sup>16</sup>, que se correlacionan con los movimientos oculares observados.

Con el desarrollo de nuevas posibilidades metodológicas en neuroimagen, como la espectroscopia por resonancia magnética (ERM), se comenzó a analizar la presencia de metabolitos en diferentes áreas del cerebro de forma no invasiva. Se pretendía relacionar la cantidad de distintos metabolitos que muestran diferencias entre personas con TEA frente a los grupos control, incluyendo algunos trabajos de nuestro grupo<sup>18-25</sup>. Los más estudiados con esta técnica son el N-acetil-L-aspartato, la creatina total, el mio-inositol, la colina y el incremento de líquido cefalorraquídeo.

Se han observado cambios en la volumetría cerebral de niños con TEA; si bien dichas diferencias no aparecen en las niñas, también se observa que la maduración del cerebro no cumple los mismos plazos en unos y otras con TEA que en los grupos control. Un aspecto a tener en cuenta es la velocidad de crecimiento de la materia blanca: a menor velocidad de desarrollo más graves son los TEA<sup>26,27</sup>.

Otra técnica diagnóstica es el encefalograma en estado de reposo (*Resting State EEG*), utilizado para observar posibles alteraciones electrofisiológicas: indica la presencia de un TEA cuando aparece excesiva activación a bajas y altas frecuencias y una conectividad alterada en las ondas cerebrales<sup>28</sup>.

## Material y métodos

El presente estudio es una revisión sistemática mediante la propuesta de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*<sup>29</sup>, que incluye en la búsqueda bibliográfica estudios originales, revisiones y casos clínicos acerca del diagnóstico en los TEA.

La revisión bibliográfica se llevó a cabo entre los meses de noviembre de 2022 y marzo de 2023 utilizando las bases de datos PubMed y Google Scholar; las palabras clave, o descriptores, fueron organizados en diferentes combinaciones:

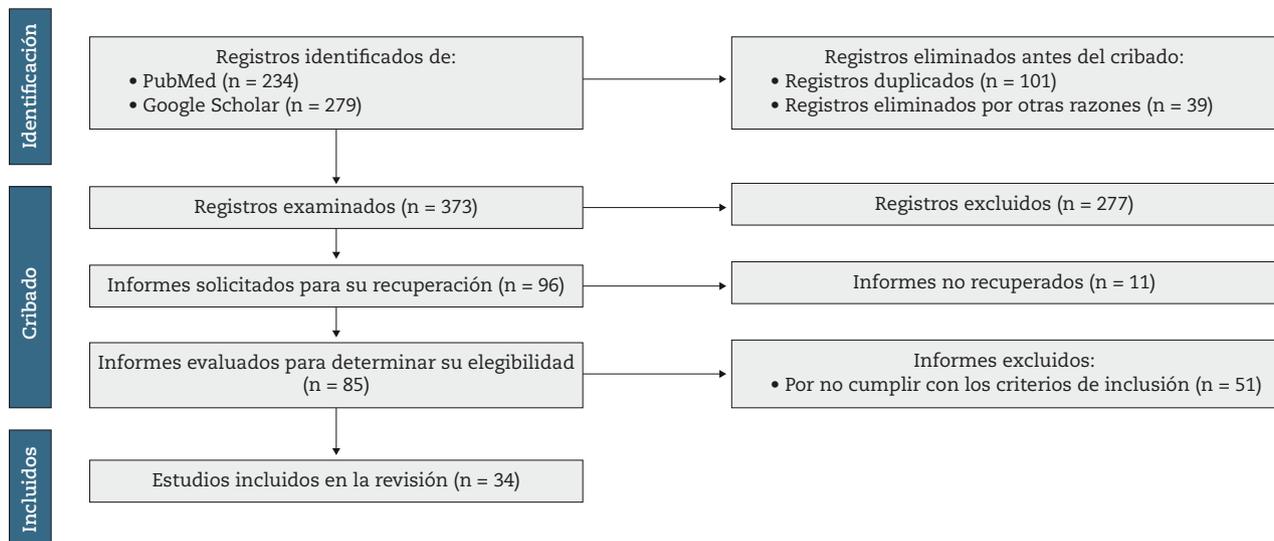


Figura 1 – Diagrama de flujo de la revisión.

“Autism Spectrum Disorder Diagnosis”, “Autism Spectrum Definition”, “Pruebas Diagnósticas TEA”, “Cuestionarios TEA”, “Autism Spectrum Quotient”. No se estableció un rango de tiempo determinado, puesto que muchos de los test y bibliografía encontrados se remontaban a 1900.

Los criterios de inclusión consistían en: 1) estar escritos en lengua inglesa o española, 2) ser artículos de intervención, revisión, metaanálisis y 3) ser manuales clínicos publicados. Se excluyó cualquier resultado en forma de artículo de opinión o web divulgativa, así como generalistas acerca del diagnóstico de los TEA.

La calidad de los artículos seleccionados se analizó mediante listas de verificación del *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* y del *Critical Appraisal Skills Programme*. Dos revisores los evaluaron independientemente y fueron comparados con el grupo de investigadores firmante.

## Resultados

Se identificaron 85 estudios que cumplían los criterios de inclusión después de efectuar la búsqueda en las bases de datos. Una vez leídos los resúmenes de cada texto y verificado el cumplimiento de los criterios de exclusión, se eliminaron 66 textos. Finalmente se incluyeron 34 para la presente revisión.

La agrupación de los textos se realizó en dos categorías: definición y diagnóstico de los TEA. Esta última categoría se dividió en tres subcategorías: diagnóstico psicométrico, diagnóstico por seguimiento de ojos y diagnóstico por espectroscopia de resonancia magnética.

## Comentario

Si bien el diagnóstico de los TEA mediante test psicométricos es válido y fiable<sup>30</sup>, la edad de los afectados, el sexo de los

afectados y otros factores, como la realización de los test por parte de los progenitores, pueden suponer que el diagnóstico se retrase considerablemente, más en el caso de las niñas, dada su menor incidencia, y a la especificidad de los test, muchos de los cuales se han diseñado con niños<sup>30-32</sup>.

Ante la necesidad de establecer un diagnóstico precoz, otras técnicas pueden suponer un avance, tanto cualitativo como cuantitativo en términos de tiempo, para lograr dicho diagnóstico: análisis de sangre<sup>13</sup> que permiten detectar diferencias en hasta nueve proteínas que intervienen en diferentes procesos como la respuesta inmunitaria, la actividad de la MAPK14, y diferentes señalizadores de receptores de glutamato, todos ellos en estrecha relación con los TEA<sup>33</sup>; también se ha estudiado el seguimiento del movimiento de los ojos que sirve para estudiar el interés y la motivación<sup>34</sup>, y técnicas de espectroscopia de resonancia magnética que detectan la presencia de diferentes metabolitos en el cerebro<sup>18-24</sup>.

Las investigaciones efectuadas han establecido correlaciones entre los diferentes metabolitos estudiados y los test psicométricos de los TEA, lo que los han convertido en una alternativa a estos últimos.

El estudio de la volumetría del cerebro también ha demostrado resultados en el diagnóstico de los TEA y su gravedad. En niños se muestran diferencias claras en la volumetría, pero en niñas no ocurre lo mismo, por lo que se necesita un estudio más profundo de la cantidad de materia gris y blanca y de su crecimiento<sup>26,27</sup>.

## Conclusión

La mayor parte de pruebas diagnósticas de los TEA se basan en evaluaciones psicométricas, como el ADOS-2 y el ADI-R. Dichas pruebas disponen de diferentes versiones para ser realizadas, bien de forma autoadministrada, bien por los padres/tutores de los menores con sospecha de padecer un TEA; no obstante, el diagnóstico de TEA puede complementarse con pruebas de

laboratorio basadas en análisis de sangre, mediante técnicas de seguimiento de mirada y mediante técnicas de imagen por resonancia magnética.

Estas pruebas pueden emplearse por separado o conjuntamente para lograr un diagnóstico precoz que facilite la incorporación de los niños con TEA a una intervención precoz.

Como futuras líneas de investigación, destacan las técnicas espectroscópicas en nuevas zonas del cerebro, la volumetría, la materias gris y blanca y el flujo de líquido cefalorraquídeo, además de también las técnicas de *eyetracking* y electroencefalografía en estado de reposo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Financiación

Este trabajo ha recibido financiación para su ejecución del proyecto PROID2021010096 de la Agencia Canaria de Investigación, Innovación y Sociedad de la Información del Gobierno de Canarias y del Servicio de Resonancia Magnética para Investigaciones Biomédicas de la Universidad de La Laguna.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hodges H, Fealko C, Soares N. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Transl Pediatr.* 2020; 9(Suppl 1): S55-65.
- Gillberg C, Ehlers S, Schaumann H, Jakobsson G, Dahlgren SO, Lindblom R, et al. Autism under age 3 years: a clinical study of 28 cases referred for autistic symptoms in infancy. *J Child Psychol Psychiatry.* 1990; 31(6): 921-34.
- Dumont-Mathieu T, Fein D. Screening for autism in young children: The modified checklist for autism in toddlers (M-CHAT) and other measures. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2005; 11(3): 253-62.
- Lord C, Rutter M, Dilavore PC, Risi S, Gotham K, Bishop SL, et al. Parte I: Módulos 1-4. Parte II: Módulo T Adaptación española: *Autismo-2*. Madrid: TEA Ediciones; 2015.
- Rutter M, Le Couteur A, Lord C. ADI-R. Entrevista para el diagnóstico del autismo - Revisada [Internet]. [cited 2023 Apr 1]. Madrid: TEA Ediciones; 2023. Disponible en: <https://web.teaediciones.com/adi-r-entrevista-para-el-diagnostico-del-autismo---revisada.aspx>
- Sharma SR, Gonda X, Tarazi FI. Autism spectrum disorder: Classification, diagnosis and therapy. *Pharmacol Ther.* 2018; 190: 91-104.
- Jobe LE, Williams White S. Loneliness, social relationships, and a broader autism phenotype in college students. *Pers Individ Dif.* 2007; 42(8): 1479-89.
- Auyeung B, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Allison C. The autism spectrum quotient: Children's version (AQ-Child). *J Autism Dev Disord.* 2008; 38(7): 1230-40.
- Baron-Cohen S, Hoekstra RA, Knickmeyer R, Wheelwright S. The autism-spectrum quotient (AQ)--adolescent version. *J Autism Dev Disord.* 2006; 36(3): 343-50.
- Auyeung B, Wheelwright S, Allison C, Atkinson M, Samarawickrema N, Baron-Cohen S. The children's empathy quotient and systemizing quotient: Sex differences in typical development and in autism spectrum conditions. *J Autism Dev Disord.* 2009; 39(11): 1509-21.
- Baron-Cohen S, Richler J, Bisarya D, Gurunathan N, Wheelwright S. The systemizing quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high-functioning autism, and normal sex differences. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sc.* 2003; 358(1430): 361-74.
- Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ.* 2018; 67(6): 1-23.
- Hewitson L, Mathews JA, Devlin M, Schutte C, Lee J, German DC. Blood biomarker discovery for autism spectrum disorder: A proteomic analysis. *PLoS One.* 2021; 16(2).
- Allison T, Puce A, McCarthy G. Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cogn Sci [Internet].* 2000; 4(7): 267-78.
- Huey EB. On the psychology and physiology of reading. I. *Am J Psychol.* 1900; 11(3): 283.
- China Manrique de Lara A, Jiménez de Espinoza C., González-Mora JL. A fast automated diagnosis system for autism spectrum disorders based on eye tracking Technology. En: *The Lancet Neurology Conference.* London; 2016.
- Leekam SR, López B, Moore C. Attention and joint attention in preschool children with autism. *Dev Psychol.* 2000; 36(2): 261-73.
- Libero LE, Reid MA, White DM, Salibi N, Lahti AC, Kana RK. Biochemistry of the cingulate cortex in autism: An MR spectroscopy study. *Autism Res [Internet].* 2016; 9(6): 643-57.
- Libero LE, DeRamus TP, Lahti AC, Deshpande G, Kana RK. Multimodal neuroimaging-based classification of autism spectrum disorder using anatomical, neurochemical, and white matter correlates. *Cortex.* 2015; 66: 46-59.
- Oblak AL, Rosene DL, Kemper TL, Bauman ML, Blatt GJ. Altered posterior cingulate cortical cytoarchitecture, but normal density of neurons and interneurons in the posterior cingulate cortex and fusiform gyrus in autism. *Autism Res.* 2011; 4(3): 200-11.
- Libero LE, Reid MA, White DM, Salibi N, Lahti AC, Kana RK. Biochemistry of the cingulate cortex in autism: An MR spectroscopy study. *Autism Res.* 2016; 9(6): 643-57.
- Jiménez-Espinoza C, Marcano Serrano F, González-Mora JL. N-Acetylaspartyl-glutamate metabolism in the cingulate cortices as a biomarker of the etiology in ASD: A 1H-MRS model. *Molecules.* 2021; 26(3).
- Montanari M, Martella G, Bonsi P, Meringolo M. Autism Spectrum disorder: Focus on glutamatergic neurotransmission. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(7).
- Toczylowska B, Zieminska E, Polowy R, Olszynski KH, Lazaewicz JW. NMR-Based metabolomics of rat hippocampus, serum, and urine in two models of autism. *Mol Neurobiol.* 2022; 59(9): 5452-75.
- Jimenez-Espinoza C, Serrano FM, González-Mora JL, Jimenez-Espinoza C, Serrano FM, González-Mora J. The voluntary imagination impairment in ASD linked to the neuropeptide N-Acetyl-aspartyl glutamate imbalance on cingulate cortices. *MOL2NET'21, Conference on Molecular, Biomed., Comput. & Network Science and Engineering, 7<sup>th</sup> ed. USE.DAT-07: USA-Europe Data Analysis Trends Congress, Cambridge, UK-Bilbao, Basque Country-Miami, USA, 2021.*
- Lee JK, Andrews DS, Ozonoff S, Solomon M, Rogers S, Amaral DG, et al. Longitudinal evaluation of cerebral growth across childhood in boys and girls with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry.* 2021; 90(5): 286-94.
- Andrews DS, Lee JK, Harvey DJ, Waizbard-Bartov E, Solomon M, Rogers SJ, et al. A Longitudinal Study of White Matter Development in Relation to Changes in Autism Severity Across Early Childhood. *Biol Psychiatry.* 2021; 89(5): 424-32.

28. Wang J, Barstein J, Ethridge LE, Mosconi MW, Takarae Y, Sweeney JA. Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders. *J Neurodev Disord.* 2013; 5(1): 24.
29. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372: n71.
30. Velarde-Incháustegui M, Ignacio-Espiritu ME, Cárdenas-Soza A. Diagnóstico de trastorno del espectro autista-TEA, adaptándonos a la nueva realidad, Telesalud. *Rev Neuropsiquiatr.* 2021; 84(3): 175-82.
31. Randall M, Egberts KJ, Samtani A, JPM Scholten R, Hooft L, Livingstone N, et al. Diagnostic tests for autism spectrum disorders (ASD) in preschool children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 7(7): CD009044.
32. Green RM, Travers AM, Howe Y, McDougle CJ. Women and autism spectrum disorder: Diagnosis and implications for treatment of adolescents and adults. *Curr Psychiatry Rep.* 2019; 21(4): 22.
33. Abrahams BS, Arking DE, Campbell DB, Mefford HC, Morrow EM, Weiss LA, et al. SFARI Gene 2.0: a community-driven knowledgebase for the autism spectrum disorders (ASDs). *Mol Autism.* 2013; 4(1): 36.
34. Blaser E, Eglington L, Carter AS, Kaldy Z. Pupillometry reveals a mechanism for the autism spectrum disorder (ASD) advantage in visual tasks. *Sci Rep.* 2014; 4: 4301.