

## Rebajar la edad de diagnóstico del autismo: la neurociencia del desarrollo social afronta un importante problema de salud pública

Ami Klin, Cheryl Klaiman, Warren Jones

**Resumen.** El trastorno del espectro autista (autismo) es una familia de trastornos del neurodesarrollo de origen genético y de elevada prevalencia y heterogeneidad que puede tener efectos devastadores para el niño, la familia, y los sistemas sanitario y educativo. A pesar de los avances en la detección sistemática a través de escalas y cuestionarios y en la armonización de los métodos de diagnósticos, la edad de diagnóstico del autismo en Estados Unidos ronda todavía los 4 o 5 años, y aún más en los colectivos desfavorecidos, lo que supone varios años después del segundo o tercer año de vida en que un especialista puede diagnosticarlo con fiabilidad. Dado que la detección y el tratamiento precoz son dos factores primordiales para optimizar el desenlace del trastorno, y dado que el diagnóstico es casi siempre una condición necesaria para que las familias puedan acceder al tratamiento precoz, la rebaja de la edad de diagnóstico se ha convertido en una de las mayores prioridades de la disciplina. Los últimos avances en la neurociencia del desarrollo social anuncian la aparición de métodos basados en el rendimiento, rentables y viables en el ámbito extrahospitalario, y sugieren un método complementario para fomentar el cribado universal y ampliar el acceso al diagnóstico. Estudios pequeños, pero cruciales, ya han descrito experimentos que diferencian grupos de niños en riesgo de sufrir autismo de los grupos de control y, hasta ahora, por lo menos un estudio ha podido predecir la clasificación diagnóstica y el grado de incapacidad por medio de un experimento breve. A pesar de que el camino para convertir esos métodos en eficaces herramientas de cribado diagnóstico será largo y de que conviene evitar conclusiones precipitadas, tal esfuerzo podría ser crítico para abordar este problema de salud pública de alcance mundial.

**Palabras clave.** Autismo. Fijación de la mirada. Infancia. Interacción social de carácter visual. Prodrómico. Seguimiento ocular. Trastorno del espectro autista.

### El autismo como problema de salud pública: la necesidad de rebajar la edad de diagnóstico

El autismo es un trastorno del neurodesarrollo de base biológica extremadamente complejo [1]. Es uno de los trastornos con mayor componente hereditario [2], pero no existe ningún marcador molecular que por sí solo defina su diagnóstico. Muy al contrario, las investigaciones apuntan a que en su etiología podrían estar involucrados entre 300 y 500 genes, en su mayor parte desconocidos [3-5]. Sólo en un porcentaje minoritario de pacientes (< 1% [6]) se ha vinculado con un solo gen, y no está clara la medida en que cada patrón o patrones de variantes génicas o de expresión indican el riesgo de padecer el trastorno. Hay muchas esperanzas depositadas en la neurobiología del desarrollo del autismo [7], pero el trastorno todavía se diagnostica a través de la conducta por la presencia desde muy corta edad de deficiencias persistentes en las competencias de comunicación e interacción social, así como de con-

ductas restrictivas y repetitivas [8]. Los marcadores más fiables para el diagnóstico precoz son: escasa interacción y atención prestada a las demás personas [9,10], escasa atención a la mirada de los demás, no responder cuando se los llama por su nombre y, por último, incapacidad para participar en juegos de imitación y vocalizaciones recíprocas [11-13].

El autismo afecta aproximadamente a 1 de cada 68 personas [14]. Esto significa que hay más niños con autismo que afectados por cáncer, diabetes juvenil, fibrosis quística y distrofia muscular juntos [15]. El autismo genera una incapacidad permanente que afecta a las competencias sociales y comunicativas del individuo durante toda la vida [16]. La intensidad difiere, pero todos los casos padecen sustanciales alteraciones de las competencias sociales y comunicativas que precisan atención especializada de un tipo u otro [17,18]. Aparte de las dificultades médicas y los problemas cotidianos que afrontan los autistas y sus familias, el cálculo del coste económico anual para la sociedad supera los 136.000

Marcus Autism Center. Children's Healthcare of Atlanta & Emory University School of Medicine. Atlanta, Georgia, Estados Unidos.

#### Correspondencia:

Ami Klin, PhD. Marcus Autism Center. Children's Healthcare of Atlanta & Emory University School of Medicine. 1920 Briarcliff Rd NE. Atlanta GA 30329, USA.

#### E-mail:

ami.klin@emory.edu

#### Declaración de intereses:

El presente trabajo ha recibido subvenciones de la Simons Foundation y el National Institute of Mental Health (R01 MH083727; P50-MH100029). Las fundaciones Marcus Foundation, J.B. Whitehead Foundation, Cox Foundation y Georgia Research Alliance han prestado soporte adicional.

#### Agradecimientos:

Queremos expresar nuestro agradecimiento a las familias de los niños por su tiempo y dedicación en los diversos estudios aquí comentados. También queremos extender nuestra gratitud a los colegas y estudiantes por su contribución al trabajo experimental y clínico descrito en el artículo.

#### Aceptado tras revisión externa:

15.01.15.

#### Cómo citar este artículo:

Klin A, Klaiman C, Jones W. Rebajar la edad de diagnóstico del autismo: la neurociencia del desarrollo social afronta un importante problema de salud pública. *Rev Neurol* 2015; 60 (Supl 1): S3-11.

English version available at [www.neurologia.com](http://www.neurologia.com)

© 2015 Revista de Neurología

millones de dólares sólo en Estados Unidos [19-21], y se calcula que la atención del afectado y la carga económica para él y su familia son de 2,4 millones de dólares a lo largo de su vida [22].

La detección y el tratamiento precoz del niño autista se consideran dos de los pilares fundamentales para mejorar la situación de los afectados por este trastorno [23-26]. Cuanto antes se confirme el diagnóstico, mejor será el resultado a la larga [23]. Como en la mayoría de casos los síntomas de los trastornos del espectro autista (TEA) ya están presentes entre los 18 y los 24 meses [27], la American Academy of Pediatrics aconseja el cribado universal del autismo en ese intervalo de edad [28]. Por desgracia, sólo el 8% de los médicos de atención primaria de Estados Unidos evalúa rutinariamente a los niños de esa edad en sus consultas por autismo [29,30]. El cribado de otros retrasos del neurodesarrollo también dista de ser universal. En consecuencia, sólo al 20% de los niños que en años posteriores precisan servicios educativos especiales se les detecta su problemática antes del tercer año de vida [31]. Las limitaciones de tiempo [32] y la carencia de un instrumento de cribado o diagnóstico eficaz y rentable para el autismo y los retrasos del desarrollo afines [33] han sido señaladas como principales culpables del fracaso de los médicos de atención primaria en la detección del trastorno. Los facultativos son propensos a adoptar una postura expectante que demora el diagnóstico hasta el momento en que los síntomas son obvios e innegables. En un estudio de los registros de vigilancia del Center for Disease Control and Prevention de Estados Unidos [34], incluso a los niños que fueron objeto de una evaluación inicial por un posible TEA a una media de edad de 4 años no se les acabó diagnosticando dicho trastorno como mínimo hasta los 5 años en promedio. Esa demora en el diagnóstico entra en contradicción directa con el cuadro inicial de síntomas conductuales: el 30% de los padres de niños con TEA sospechó problemas de desarrollo antes del primer aniversario del niño; el 50%, a los 18 meses; y el 80%, a los 2 años [35-37]. Pese a ello, la mediana de edad del diagnóstico en Estados Unidos sigue siendo 5,5 años [38]. Esa edad tardía lo es aún más en los colectivos desfavorecidos, cuyo acceso a especialistas médicos es limitado: en Estados Unidos, el diagnóstico en las familias de renta baja, pertenecientes a etnias minoritarias o de entornos rurales, se retrasa en promedio otro año y medio más [39-41]. El retraso del diagnóstico provoca el consiguiente retraso en la intervención y el tratamiento. De ese modo, el momento en que es posible diagnosticar el autismo con precisión se pospo-

ne hasta varios años después de un período de enorme neuroplasticidad [42] –el que va del nacimiento al tercer año–, y el desarrollo acaecido en ese lapso ya ha dejado una huella profunda en el curso del trastorno [43]. Con ello se pierde una oportunidad única para mejorar la eficacia del tratamiento y los resultados logrados [26].

### Avances en la neurociencia del desarrollo social del autismo: la interacción social en los bebés y niños normales, y su alteración en los niños autistas

Desde las primeras horas de vida, los bebés normales exhiben una atención preferente hacia las personas. Reconocen y prefieren la voz materna antes que la de otra mujer desconocida, pero prefieren el sonido de ésta antes que el silencio [44]. Los recién nacidos fijan su mirada preferentemente en los rostros que los miran a ellos en lugar de los que miran a otra parte [45], y a los 3 meses la dirigen a la región ocular cuando miran rostros parlantes [46]. Los bebés también son capaces de imitar los gestos faciales de una persona [47], pero no imitaciones similares hechas por un dispositivo mecánico [48]. Este indicio indica que los niños normales tienen predisposición a interactuar con los aspectos sociales del mundo que los rodea: la dimensión social es la parte más sobresaliente desde el punto de vista del comportamiento y, por tanto, acapara la mayor parte de la atención del niño normal.

En cambio, en lo que concierne a los bebés autistas, los datos disponibles indican que no es así. Los indicadores más fiables para el diagnóstico temprano de los niños autistas se centran en las alteraciones de la interacción típica con el mundo social: escasa interacción con los demás y mirada esquiva [12], no responder cuando se los llama por su nombre, contacto visual reducido, e incapacidad para participar en juegos de imitación y en vocalizaciones recíprocas [11,49]. Si bien hasta hace poco el grueso de los conocimientos sobre los dos primeros años de vida de los niños autistas procedían de relatos retrospectivos de los padres y análisis de filmaciones familiares hechas por los padres antes del diagnóstico [11,12], en el último lustro han visto la luz estudios prospectivos con niños con alto riesgo de autismo, en ocasiones desde el nacimiento. Aprovechando la alta recurrencia entre hermanos –se ha llegado a diagnosticar autismo o síntomas transitorios o subliminales de éste hasta en uno o dos de cinco hermanos pequeños de un niño autista [50]–, se cuentan por decenas los estudios prospectivos cen-

trados en los ‘bebés hermanos’ [51], los cuales han arrojado luz sobre el desencadenamiento del autismo en los dos primeros años de vida. Si bien la mayoría de los estudios ha versado, hasta el momento, en la aparición de los síntomas iniciales [52-54], varios estudios experimentales han girado en torno a las anomalías en los procesos normales de socialización. Por medio de estudios del comportamiento, seguimiento ocular, electrofisiología, resonancia magnética funcional y con tensor de difusión, los investigadores han podido verificar la alteración de los procesos fundamentales de interacción social desde el primer año de vida [55-60]. La gran mayoría de estudios, sin embargo, sólo ha sido capaz de describir diferencias de grupo –en que las comparaciones se hacen entre hermanos con alto riesgo (con y sin autismo confirmado) y controles–. En otras palabras, dichos estudios no pudieron predecir con sus mediciones experimentales el resultado ni el grado de incapacidad de cada bebé a título individual. Y, aunque los resultados del grupo prodrómico generan la promesa de medidas predictivas de la incapacidad basadas en el rendimiento –determinadas, por lo general, clínicamente a los 24-36 meses de edad–, carecen de relevancia inmediata para el objetivo de crear una prueba de cribado o diagnóstica que facilite la detección de los niños en riesgo antes de la aparición de los síntomas o que sustituya a un método diagnóstico gestionado por médicos especialistas. Con todo, hay signos de que esta situación está cambiando. Tales tentativas se centran en las anomalías de la mirada: el modo en que los bebés dirigen preferentemente su mirada y son sensibles al valor social y comunicativo de la mirada de los demás, que abordaremos a continuación.

### La mirada en los bebés posteriormente diagnosticados como autistas

La mirada anómala constituye uno de los rasgos definitorios del trastorno autista [8] y es un punto clave en los test diagnósticos estandarizados [61]. Tales anomalías han sido ampliamente probadas por estudios de seguimiento ocular [55,62,63], exámenes electrofisiológicos [57,64], incluidos registros intracraneales [65], así como en estudios de resonancia magnética funcional [66-68]. La naturaleza conservada [69,70], la aparición temprana [45,46] y el papel crítico de la fijación de la mirada en la socialización [69,71] instaron a nuestro grupo a examinar en bebés y niños pequeños autistas la fijación preferente de la mirada en los ojos de los adultos que se aproximan a ellos. En un primer estudio [63],

mostramos a niños de 2 años una serie de vídeos donde una actriz miraba directamente a la cámara, haciendo el papel de cuidadora, e invitaba al espectador a participar en juegos tradicionales de interacción para bebés como ‘te lo doy-te lo quito’ o ‘cucú trastrás’, al tiempo que se medían los patrones de fijación de la mirada de los pequeños con seguimiento ocular (*eye tracking*). Se estudiaron tres grupos: niños de 1 a 3 años con autismo (TEA), controles normales y controles no autistas con retraso del desarrollo. Los niños con TEA fijaban menos la mirada que los otros dos grupos: la mediana de fijación de la mirada resultó, de hecho, menos de la mitad que la mostrada por los niños normales y con retraso del desarrollo. Dos observaciones más redoblaron la importancia de este resultado. En primer lugar, la fijación de la mirada en los niños con TEA estuvo correlacionada con su grado de incapacidad social (valorada con instrumentos clínicos estandarizados), confiriendo así a este ensayo conductual validez clínica. Y, en segundo lugar, los niños con TEA también manifestaron mayor fijación en la boca que los controles. A la luz de nuestros estudios de orientación preferente hacia el movimiento biológico [72] (el movimiento de los seres vivos) [73,74] –en el que la conducta visual de los niños autistas pareció depender básicamente de la sincronía audiovisual más que de la naturaleza social de los estímulos–, planteamos la hipótesis de que la mayor fijación de la mirada en la boca era fruto de su interacción con los estímulos del vídeo en forma de combinación de características físicas, carentes de significado social, puesto que la boca es el lugar de mayor sincronía audiovisual en los rostros parlantes (por la coordinación de los sonidos del habla con el movimiento de los labios) [72].

Nuestros resultados sustentan la opinión vertida en la primera descripción conocida del autismo por Leo Kanner [75], quien describió los ‘trastornos autistas del contacto afectivo’ como ‘congénitos’, desde el nacimiento. Tanto nuestro grupo como otros defendemos desde hace tiempo la idea de que la causa de la incapacidad social llamada autismo son las alteraciones de los mecanismos habituales de acción social adaptativa que aparecen a muy temprana edad [43,76,77]. Con todo, hasta ahora, la hipótesis sólo se sustentaba en pruebas indirectas, ya que el conocimiento de los dos primeros años de vida de los niños autistas era hasta hace poco francamente limitado (aunque creciente), básicamente porque el diagnóstico del autismo tiene lugar, como muy pronto, en el segundo o tercer años de vida [49]. Entiéndase aquí por ‘congénito’ la materialización conductual de las predisposiciones genéticas

de una manera observable y mensurable. Aunque varios estudios han revelado el procesamiento neural atípico de los estímulos sociales en bebés con riesgo de autismo o en bebés a los que se ha acabado diagnosticando el autismo después [56,57], la observación directa y la cuantificación de la progresión del autismo durante el desarrollo temprano no han estado disponibles hasta hace poco [78], entre ellas las alteraciones potenciales de las conductas adaptativas sociales de aparición temprana. Esta laguna en el conocimiento clínico y experimental ha sido crítica. Los dos primeros años del bebé constituyen el período más importante y más rápido de crecimiento neural y del comportamiento de todo el desarrollo posnatal humano [79]. En un trastorno con un componente hereditario de tanto peso [2] y cuya etiología genética multifactorial probablemente comienza a influir en el desarrollo desde el nacimiento, si no antes [6], el mapeo minucioso de la conducta social, los cambios cerebrales y los procesos génicos en los dos primeros años de vida son fundamentales para entender la patogenia y acotar las hipótesis de comportamiento-cerebro-gen [1].

Esta situación nos impulsó a realizar nuestro último estudio sobre la fijación de la mirada en el autismo [80]. A bebés a los que posteriormente se les diagnosticó autismo y a bebés normales se les mostraron escenas grabadas en vídeo de actrices que actuaban como cuidadoras mientras interactuaban con niños en juegos infantiles. Como en nuestro estudio anterior [63], la exploración visual del niño se midió con una técnica de seguimiento ocular. Los datos se recabaron mensualmente, desde los 2 a los 6 meses de edad, y a partir de entonces trimestralmente hasta los 18 meses, con un último punto en los 24 meses (10 puntos de tiempo en total). La determinación del diagnóstico se produjo a los 24 meses, y su certeza, a los 36 meses. Con los datos de la fijación de la mirada de los niños normales se trazaron 'gráficos de crecimiento' de la interacción social de carácter visual (Figura, a), que se compararon con los datos de los bebés posteriormente diagnosticados como autistas (Figura, b). Los niños normales miraron más a los ojos que a ninguna otra zona de la pantalla (boca, cuerpo y objetos) entre los 2 y los 6 meses; la fijación de la mirada aumentó constantemente durante ese período y permaneció bastante estable hasta los 24 meses.

Dada nuestra hipótesis de que los niños autistas sufren una deficiencia congénita que afecta a su capacidad para atender preferentemente a los ojos de los demás, esperábamos que su grado de fijación de la mirada sería menor que el de los niños normales desde el primer punto de recogida de datos (Figura, c).

Nuestros resultados rebaten tal hipótesis (Figura, d y e): la fijación de la mirada dio comienzo más o menos a la par que en los controles normales, pero después disminuyó continuamente a partir del segundo mes hasta llegar a un nivel cercano a la mitad que el de los controles a los 24 meses. El deterioro en la fijación de la mirada ya estaba en curso en el primer semestre.

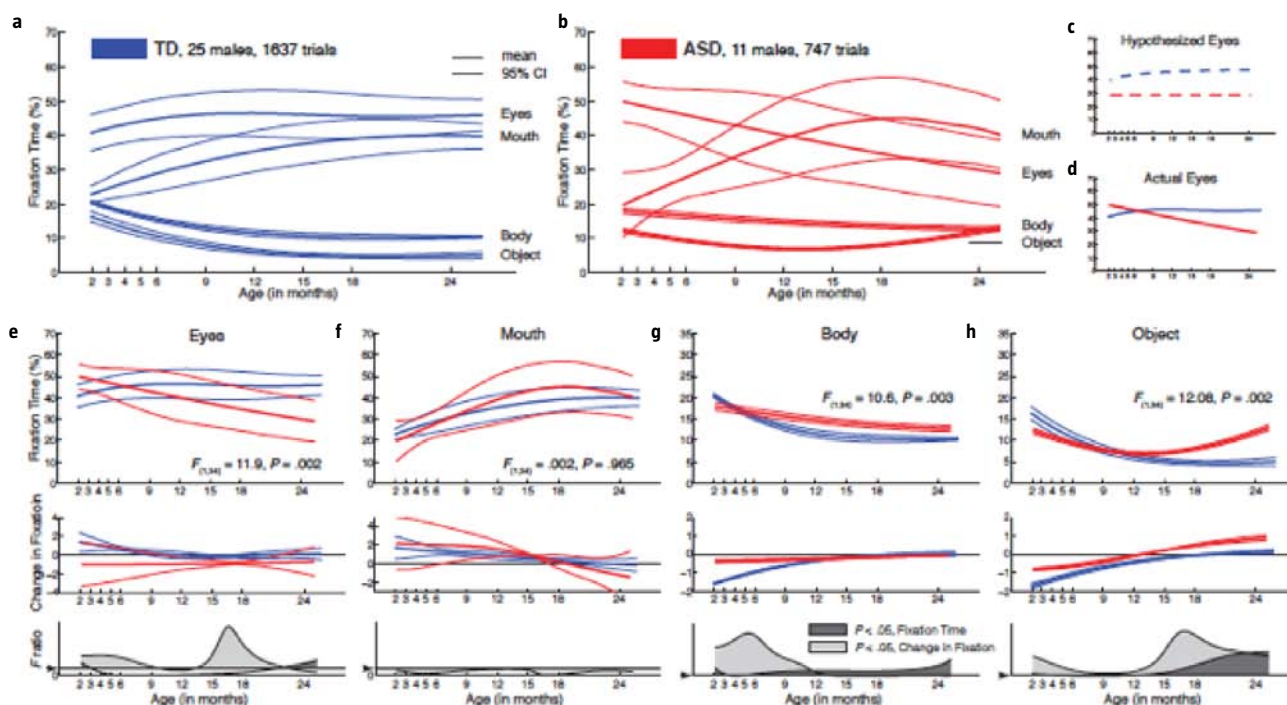
Dos observaciones más confirieron mayor significación a este hallazgo. En primer lugar, el declive de la fijación de la mirada en el primer semestre de vida estuvo estrechamente asociado con el resultado del diagnóstico a los 36 meses de edad. Estas diferencias del desarrollo en el grado de atención preferente hacia la mirada de otras personas resultó ser un marcador fiable del diagnóstico un año y medio antes de que los niños fueran diagnosticados por medios convencionales y dos años y medio antes del diagnóstico de certeza [80]. En segundo lugar, en los niños autistas, el grado de declive en la fijación ocular fue un predictor fiable del nivel de incapacidad social al final del estudio (medido con instrumentos clínicos estandarizados): los niños cuyo grado de atención ocular disminuyó con más rapidez también mostraron mayor incapacidad social en momentos posteriores [80].

Era ésta la primera vez que un método experimental basado en el rendimiento demostraba tener utilidad clínica con niños pequeños a nivel individual, prediciendo tanto su diagnóstico (autismo u otro trastorno) como la gravedad del trastorno (es decir, en qué punto del espectro de la incapacidad autista recae el cuadro que presenta cada niño en concreto). Sin duda, el estudio está pendiente de la necesaria replicación y confirmación, sólo posibles con estudios mucho mayores. Pero señala la posibilidad de que, en un futuro no muy lejano, los parámetros basados en el rendimiento puedan ser utilizados para analizar y cuantificar el autismo. No obstante, queda mucho por hacer para que esta tecnología sea aplicable en la práctica clínica. Con todo, tiene posibilidades de aportar soluciones al enorme problema de salud pública que representa la tardía edad de diagnóstico y el tratamiento del autismo.

### La neurociencia del desarrollo social afronta un problema de salud pública importante

La transformación de los métodos experimentales concebidos en el laboratorio en parámetros cuantitativos, objetivados y basados en el rendimiento del autismo que sean aplicables en el ámbito extrahospitalario exigirá numerosos pasos, pero este largo

**Figura.** Curvas de crecimiento de la interacción social de carácter visual en niños con desarrollo normal (TD) y en niños diagnosticados con trastorno del espectro autista (TEA). a) Fijación de la mirada en los ojos, la boca, el cuerpo y el objeto entre el segundo y el 24.º mes de vida en varones normales (azul) y b) con TEA (rojo). En contra de la hipótesis de la reducción congénita de la atención preferente hacia los ojos en el TEA, los bebés con dicho trastorno comienzan a manifestar el declive medio en la fijación de la mirada entre el segundo y el 24.º mes de vida. Las curvas de la fijación media de la mirada teórica (c) y real (d) aparecen dibujadas en azul en el caso de los niños normales y en rojo en el de los niños con TEA. Cambio longitudinal de la fijación en: e) los ojos, f) la boca, g) el cuerpo y h) las regiones de objetos. Las líneas oscuras de cada color representan las curvas medias de fijación respecto al tiempo; el recuadro central representa el cambio de la fijación con el tiempo (primera derivada, en unidades de cambio porcentuales por mes); y el recuadro inferior representa las funciones del valor  $F$  correspondientes a las comparaciones puntuales de la fijación y del cambio de ésta entre grupos. Las comparaciones puntuales con valores  $F$  superiores a  $F_{crit}$  (para 1,34, g.l. = 4,13;  $p = 0,05$ , señalados con flechas sobre el eje del cociente  $F$ ) aparecen sombreadas en gris medio (comparación de los datos de fijación) y en gris claro (comparación de los datos del cambio de la fijación). (Por cortesía de *Nature*.)



camino ya ha sido coronado con éxito en otros campos de la medicina y la ciencia. Si bien nuestro método de seguimiento ocular para bebés y niños en su primera infancia es el primero en demostrar relevancia a escala individual [80], en estos momentos se hallan en curso investigaciones sustanciales con muchos otros métodos basados en técnicas de seguimiento ocular, electroencefalograma y resonancia magnética, métodos que también podrían ser trascendentes a escala individual en un futuro próximo. En todos los casos, empero, los estudios probablemente son pequeños y destinados a generar hipótesis y explorar los mecanismos del desarrollo vinculados con la patogenia del autismo. Serán precisos estudios multicéntricos de gran entidad para corroborar la ‘eficacia’ diagnóstica del

procedimiento (demostrar que el método es beneficioso en un ensayo clínico), así como para convertir esas tecnologías en algo aplicable en la práctica clínica. La prueba definitiva provendrá de la investigación de su ‘efectividad’ (demostrar que las ventajas del método son trasladables a la práctica clínica). Este esfuerzo traslacional exigirá recopilar información de gestores sanitarios, médicos y padres sobre los obstáculos y los factores facilitadores para el traslado de un método basado en la evidencia a la práctica real. Son necesarias estrategias de implementación para hallar métodos que mejoren las posibilidades de éxito de la solución propuesta. Este dilema de la implementación está presente en muchas disciplinas médicas. Sin embargo, en el ámbito del autismo existe una necesidad apremiante de si-

nergia entre los investigadores clínicos que construyen la base probatoria y los médicos clínicos que tienen que adoptar tales soluciones. Factores importantes son las realidades de la práctica médica, la cultura y el nivel de recursos, así como las presiones e incentivos que imperan en el entorno clínico en cuestión. Éstos son asuntos centrales de un campo de investigación incipiente y crítico que ha sido denominado ciencia de la implementación [81], situado en la encrucijada entre los avances científicos y los cambios a gran escala en la práctica médica. Las mejores soluciones logradas por los laboratorios universitarios tendrán poca repercusión en los niños y las familias afectadas por el autismo si no se traducen en soluciones viables con las que el ámbito extrahospitalario pueda afrontar problemas importantes de salud pública [82,83].

Hay dos modos solapados de que los métodos de la neurociencia del desarrollo social concebidos en el laboratorio puedan progresar en su objetivo de rebajar la edad de diagnóstico del autismo en el ámbito extrahospitalario: como instrumentos de cribado universales y como medidas indirectas para la evaluación diagnóstica. El cribado ha experimentado notables avances en el último decenio [84]. Ahora hay disponibles escalas y cuestionarios de cribado cuya difusión en las consultas de atención primaria es cada vez mayor [84], pero, tal y como se ha indicado antes, distan mucho de ser universales a pesar de las directivas de la American Academy of Pediatrics [17,18,84]. La prevalencia del autismo es lo bastante alta y sus efectos tan perjudiciales para los niños y sus familias como onerosos para los sistemas sanitario, educativo y de ayuda a todas las edades [19-22] como para justificar el objetivo de cribado universal. Y el cribado universal es la solución definitiva para reducir las actuales diferencias sociales en el acceso a los servicios médicos que todavía afectan a grandes sectores de la población estadounidense [28-30]. Aunque estos métodos de cribado basados en escalas y cuestionarios son rentables, no se ajustan al modelo más habitual de cobertura médica proporcionado por la seguridad social ni son aceptados como 'test médicos'. Resultaría difícil concebir un método de cribado 'a base de lápiz y papel' para enfermedades tales como el cáncer o la diabetes infantil. En este sentido, los métodos experimentales validados pueden facilitar la difusión del cribado del autismo como parte de la atención ordinaria en medicina primaria. Pero esto sólo se logrará si esos métodos y técnicas experimentales demuestran ser económicamente rentables y viables en el contexto del atareado y excesivamente gravado consultorio de atención primaria.

La posibilidad de que los métodos experimentales puedan actuar como medidas indirectas del diagnóstico clínico iría, a primera vista, en contra de todo lo que sabemos sobre los métodos de referencia en la práctica médica, que implican el despliegue de instrumentos estandarizados manejados por médicos especialistas (2008). Los instrumentos de diagnóstico de referencia son evaluaciones estandarizadas y validadas que miden la incapacidad social causada por el autismo mediante la observación del comportamiento por parte del médico –p. ej., la escala de observación diagnóstica del autismo (ADOS) [85]– y la entrevista con los padres –entrevista diagnóstica del autismo-revisada (ADI-R) [86]–. Las mejores directrices médicas para la evaluación diagnóstica exhaustiva también demandan evaluaciones estandarizadas de las competencias cognitivas y lingüísticas del niño [87]. Pero, por desgracia, el uso de tales instrumentos de referencia en el ámbito extrahospitalario es bastante limitado.

En Estados Unidos, el diagnóstico de la mayoría de los casos de autismo corre a cargo de los médicos de atención primaria. Pero, en cambio, los instrumentos diagnósticos de referencia brillan prácticamente por su ausencia en sus consultas: la ADI-R y la ADOS se emplean en menos del 0,1% y 2,1% de las evaluaciones diagnósticas del autismo [88]. Y, por si eso no bastara, sólo en el 30% de las evaluaciones se emplean instrumentos de menor calidad (inferiores a los métodos de referencia), como cuestionarios y listas de comprobación para los padres [88], corriendo el resto de las evaluaciones diagnósticas del autismo (más del 67%) a cargo de instrumentos que no están ni armonizados ni validados. El uso de los instrumentos de referencia queda circunscrito a los centros especializados, cuya capacidad asistencial es limitada. Los especialistas en implementación podrían haber predicho el porqué de la escasa adopción de esos instrumentos, por lo demás eficaces, en el marco de la atención primaria: someter a los pacientes a éstos requiere un tiempo excesivo (cerca de 1,5-2 horas en el caso de la ADI-R y 1 hora en el de la ADOS) y, además, demandan gran formación y experiencia para garantizar la fiabilidad de la administración del test y la valoración, puesto que dependen de la valoración subjetiva por parte del especialista tanto de la descripción del informante (en la ADI-R) como de las observaciones de la conducta del paciente (en la ADOS). Estos factores merman gravemente la eficacia de tales instrumentos, por un lado, porque impiden su difusión y adopción generalizada, y, por otro, porque limitan enormemente el acceso al proceso diagnóstico y su consecución a efectos de poder optar a los

servicios especializados, a causa del escaso número de facultativos expertos en el ámbito extrahospitalario. Éste es el panorama diagnóstico en el que los métodos y las técnicas rentables podrían agilizar y ampliar la disponibilidad del proceso diagnóstico.

Ya se anticipa que los métodos surgidos de la neurociencia del desarrollo social se traducirán en 'instrumentos de cribado universal' o en 'medidas indirectas diagnósticas', pero será fundamental evitar conclusiones precipitadas –como se ha dicho, el camino que separa los pequeños estudios de eficacia en el laboratorio de la práctica diaria en la consulta es largo y arduo–. Los estudios clínicos rigurosos y dotados de la potencia adecuada en los consultorios de atención primaria marcan la pauta para recabar pruebas de la eficacia de todo procedimiento médico [89,90]. Sin embargo, la promesa de que la investigación traslacional pueda hacer llegar la ciencia básica a la población justifica ese esfuerzo [91].

## Conclusión

El autismo es un trastorno del neurodesarrollo de origen genético de alta prevalencia y de efectos permanentes y potencialmente devastadores, cuyos síntomas conductuales aparecen en los dos primeros años de vida. A pesar de los datos que indican que el diagnóstico y el tratamiento precoz pueden mejorar sustancialmente el desenlace, la edad de diagnóstico en el ámbito extrahospitalario es todavía tardía, circunstancia que impide aprovechar la oportunidad que brinda la neuroplasticidad propia de los dos primeros años de vida. Rebajar la edad de diagnóstico para facilitar a los niños autistas el acceso al tratamiento precoz se ha convertido en una de las principales prioridades de la investigación en este campo. Los últimos avances de la neurociencia del desarrollo social ya se han materializado en métodos experimentales que permiten identificar marcadores del trastorno antes de la aparición franca de los síntomas y mucho antes de que los especialistas puedan diagnosticarlo con fiabilidad. Las nuevas técnicas tienen muchas posibilidades de convertirse en instrumentos prácticos objetivos, cuantitativos, eficaces y rentables, susceptibles de lograr una amplia difusión. El quid de la cuestión radica en no tomar conclusiones precipitadas basadas en pequeños estudios de eficacia a escala de laboratorio hasta no contar con estudios clínicos de mayor entidad en que participen múltiples centros, acompañados por la implementación de iniciativas científicas dirigidas a convertir esos nuevos conocimientos científicos en soluciones fac-

tibles para el ámbito extrahospitalario. Con todo, hay que decir que esta nueva perspectiva era impensable hace sólo un lustro. El éxito de la iniciativa reclama el esfuerzo concertado y decidido de los neurocientíficos sociales, los médicos clínicos y los especialistas en implementación [91].

## Bibliografía

1. DiCicco-Bloom E, Lord C, Zwaigenbaum L, Courchesne E, Dager SR, Schmitz C, et al. The developmental neurobiology of autism spectrum disorder. *J Neurosci* 2006; 26: 6897-906.
2. Constantino JN, Todorov A, Hilton C, Law P, Zhang Y, Molloy R, et al. Autism recurrence in half siblings: strong support for genetic mechanisms of transmission in TEA. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 137-8.
3. O'Roak BJ, Vives L, Girirajan S, Karakoc E, Krumm N, Coe BP, et al. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature* 2012; 485: 246-50.
4. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey J, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature* 2012; 485: 237-41.
5. Neale BM, Kou Y, Liu L, Ma'ayan A, Samocha KE, Sabo A, et al. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders. *Nature* 2012; 485: 242-5.
6. Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet* 2008; 9: 341-55.
7. State MW, Sestan N. Neuroscience. The emerging biology of autism spectrum disorders. *Science* 2012; 337: 1301-3.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
9. Merin N, Young GS, Ozonoff S, Rogers SJ. Visual fixation patterns during reciprocal social interaction distinguish a subgroup of 6-month-old infants at-risk for autism from comparison infants. *J Autism Dev Disord* 2007; 37: 108-21.
10. Elsabbagh M, Volein A, Holmboe K, Tucker L, Csibra G, Baron-Cohen S, et al. Visual orienting in the early broader autism phenotype: disengagement and facilitation. *J Child Psychol Psychiatry* 2009; 50: 637-42.
11. Daniels AM, Mandell DS. Explaining differences in age at autism spectrum disorder diagnosis: a critical review. *Autism* 2013; 18: 583-97.
12. Osterling JA, Dawson G, Munson JA. Early recognition of 1-year-old infants with autism spectrum disorder versus mental retardation. *Dev Psychopathol* 2002; 14: 239-51.
13. Landa RJ, Holman KC, Garrett-Mayer E. Social and communication development in toddlers with early and later diagnosis of autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 853-64.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years –Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010. *Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63: 1-21.
15. Exhorn KS. The autism sourcebook. Everything you need to know about diagnosis, treatment, coping, and healing. New York: Regan Books; 2005.
16. Volkmar F, Lord C, Bailey A, Schultz RT, Klin A. Autism and pervasive developmental disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2004; 45: 135-70.
17. Committee on Children with Disabilities. American Academy of Pediatrics: the pediatrician's role in the diagnosis and management of autistic spectrum disorder in children. *Pediatrics* 2001; 107: 1221-6.
18. Committee on Children with Disabilities. Technical report: the pediatrician's role in the diagnosis and management of autistic spectrum disorder in children. *Pediatrics* 2001; 107: E85.

19. Peacock G, Amendah D, Ouyang L, Grosse SG. Autism spectrum disorders and health care expenditures: the effects of co-occurring conditions. *J Dev Behav Pediatr* 2012; 33: 2-8.
20. Cidav Z, Marcus SC, Mandell DS. Implications of childhood autism for parental employment and earnings. *Pediatrics* 2012; 129: 617-23.
21. Wang L, Mandell DS, Lawer L, Cidav Z, Leslie DL. Healthcare service use and costs for autism spectrum disorder: a comparison between Medicaid and private insurance. *J Autism Dev Disord* 2013; 43: 1057-64.
22. Buescher AV, Cidav Z, Knapp M, Mandell DS. Costs of autism spectrum disorders in the United Kingdom and the United States of America. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 721-8.
23. Warren Z, McPheeters ML, Sathe N, Foss-Feig JH, Glasser A, Veenstra-Vanderweele J. A systematic review of early intensive intervention for autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2011; 127: e1303-11.
24. Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, Greenon J, et al. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics* 2010; 125: e17-23.
25. Zwaigenbaum L, Bryson S, Garon N. Early identification of autism spectrum disorders. *Behav Brain Res* 2013; 251: 133-46.
26. Dawson G, Jones E, Merkle K, Venema K, Lowy R, Faja S, et al. Early behavioral intervention is associated with normalized brain activity in young children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51: 1150-9.
27. Osterling J, Dawson G. Early recognition of children with autism: a study of first birthday home video tapes. *J Autism Dev Disord* 1994; 24: 247-57.
28. Johnson CP, Myers SM. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2007; 120: 1183-215.
29. Dosreis S, Weiner CL, Johnson L, Newschaffer CJ. Autism spectrum disorder screening and management practices among general pediatric providers. *J Dev Behav Pediatr* 2006; 27 (Suppl 2): S88-94.
30. Heidgerken AD, Geffken G, Modi A, Frakey L. A survey of autism knowledge in a health care setting. *J Autism Dev Disord* 2005; 35: 323-30.
31. US Department of Education. 30th Annual Report to Congress on the Implementation of the Individuals with Disabilities Education Act; 2011.
32. Honigfeld L, Chandhok L, Spiegelman K. Engaging pediatricians in developmental screening: the effectiveness of academic detailing. *J Autism Dev Disord* 2012; 42: 1175-82.
33. Al-Qabandi M, Gorter JW, Rosenbaum P. Early autism detection: are we ready for routine screening? *Pediatrics* 2011; 128: e211-7.
34. Wiggins LD, Baio J, Rice C. Examination of the time between first evaluation and first autism spectrum diagnosis in a population-based sample. *J Dev Behav Pediatr* 2006; 27 (Suppl 2): S79-87.
35. Chawarska K, Paul R, Klin A, Hannigen S, Dichtel LE, Volkmar F. Parental recognition of developmental problems in toddlers with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2007; 37: 62-72.
36. Young RL, Brewer N, Pattison C. Parental identification of early behavioural abnormalities in children with autistic disorder. *Autism* 2003; 7: 125-43.
37. Wetherby AM, Brosnan-Maddox S, Peace V, Newton L. Validation of the Infant-Toddler Checklist as a broadband screener for autism spectrum disorders from 9 to 24 meses of age. *Autism* 2008; 12: 487-511.
38. Shattuck PT, Durkin M, Maenner M, Newschaffer C, Mandell DS, Wiggins L, et al. Timing of identification among children with an autism spectrum disorder: findings from a population-based surveillance study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 474-83.
39. Mandell DS, Listerud J, Levy SE, Pinto-Martin JA. Race differences in the age at diagnosis among medicaid-eligible children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 1447-53.
40. Mandell DS, Novak MM, Zubritsky CD. Factors associated with age of diagnosis among children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2005; 116: 1480-6.
41. Mandell DS, Wiggins LD, Carpenter LA, Daniels J, DiGiuseppe C, Durken MS, et al. Racial/ethnic disparities in the identification of children with autism spectrum disorders. *Am J Public Health* 2009; 99: 493-8.
42. Johnson MH. Cortical plasticity in normal and abnormal cognitive development: evidence and working hypotheses. *Dev Psychopathol* 1999; 11: 419-37.
43. Klin A, Jones W, Schultz R, Volkmar F. The enactive mind, or from actions to cognition: lessons from autism. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003; 358: 345-60.
44. DeCasper AJ, Fifer WP. Of human bonding: newborns prefer their mothers' voices. *Science* 1980; 208: 1174-6.
45. Farroni T, Csibra G, Simion F, Johnson MH. Eye contact detection in humans from birth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 9602-5.
46. Haith MM, Bergman T, Moore MJ. Eye contact and face scanning in early infancy. *Science* 1977; 198: 853-5.
47. Meltzoff AN, Moore MK. Imitation of facial and manual gestures by human neonates. *Science* 1977; 198: 75-8.
48. Meltzoff AN, Moore MK. Early imitation within a functional framework: The importance of person identity, movement, and development. *Infant Behav Dev* 1992; 15: 479-505.
49. Chawarska K, Volkmar FR, Klin A, eds. Autism spectrum disorders in infants and toddlers: diagnosis, assessment and treatment. New York: Guilford Press; 2008.
50. Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics* 2011; 128: e488-95.
51. Zwaigenbaum L, Thurm A, Stone W, Baranek G, Bryson S, Iverson J, et al. Studying the emergence of autism spectrum disorders in high-risk infants: methodological and practical issues. *J Autism Dev Disord* 2007; 37: 466-80.
52. Macari SL, Campbell D, Gengoux GW, Saulnier CA, Klin A, Chawarska K. Predicting developmental status from 12 to 24 meses in infants at risk for autism spectrum disorder: a preliminary report. *J Autism Dev Disord* 2012; 42: 2636-47.
53. Ozonoff S, Losif AM, Baugio F, Cook IC, Hill MM, Hutman T, et al. A prospective study of the emergence of early behavioral signs of autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49: 256-66.
54. Zwaigenbaum L, Bryson S, Garon N. Early identification of autism spectrum disorders. *Behav Brain Res* 2013; 251:133-46.
55. Chawarska K, Macari S, Shic F. Decreased spontaneous attention to social scenes in 6-month-old infants later diagnosed with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 195-203.
56. Luyster RJ, Wagner JB, Vogel-Farley V, Tager-Flusberg H, Nelson CA. Neural correlates of familiar and unfamiliar face processing in infants at risk for autism spectrum disorders. *Brain Topogr* 2011; 24: 220-8.
57. Elsabbagh M, Mercure E, Hudry K, Chandler S, Pasco G, Charman T, et al. Infant neural sensitivity to dynamic eye gaze is associated with later emerging autism. *Curr Biol* 2012; 22: 338-42.
58. Elison JT, Paterson S, Wolff JJ, Reznick S, Sasson NJ, Gu H, et al. White matter microstructure and atypical visual orienting in 7-month-olds at risk for autism. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 899-908.
59. Klin A, Shultz S, Jones W. Social visual engagement in infants and toddlers with autism: Early developmental transitions and a model of pathogenesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; Oct 16. [Epub ahead of print].
60. Courchesne E, Redcay E, Morgan JT, Kennedy DP. Autism at the beginning: microstructural and growth abnormalities underlying the cognitive and behavioral phenotype of autism. *Dev Psychopathol* 2005; 17: 577-97.
61. Lord C, Rutter M, DiLavore P, Risi S. ADOS Toddler Module: ADOS-T: Manual. Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 2008.
62. Klin A, Jones W, Schultz R, Volkmar F, Cohen D. Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 809-16.



63. Jones W, Carr K, Klin A. Absence of preferential looking to the eyes of approaching adults predicts level of social disability in 2-year-olds with autism. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 946-54.
64. Elsabbagh M, Volein A, Csibra G, Homboe K, Garwood H, Tucker L, et al. Neural correlates of eye gaze processing in the infant broader autism phenotype. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 31-8.
65. Rutishauser U, Tudusciuc O, Wang S, Mamelak AN, Ross IB, Adolphs R. Single-neuron correlates of atypical face processing in autism. *Neuron* 2013; 80: 887-99.
66. Dalton KM, Nacewicz BM, Johnston T, Schaefer HS, Gernsbacher MA, Goldsmith HH, et al. Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nat Neurosci* 2005; 8: 519-26.
67. Kliemann D, Dziobek I, Hatri A, Baudewig J, Heekeren HR. The role of the amygdala in atypical gaze on emotional faces in autism spectrum disorders. *J Neurosci* 2012; 32: 9469-76.
68. Davies MS, Dapretto M, Sigman M, Sepeta L, Bookheimer SY. Neural bases of gaze and emotion processing in children with autism spectrum disorders. *Brain Behav* 2011; 1: 1-11.
69. Emery NJ. The eyes have it: the neuroethology, function and evolution of social gaze. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 581-604.
70. Bard KA. Primate parenting. In Bornstein M, ed. *Handbook of parenting*. Vol. 2. Biology and ecology of parenting. 2 ed. Mahwah, NJ: Erlbaum; 2002. p. 99-140.
71. Kampe KKW, Frith CD, Dolan RJ, Frith U. Reward value of attractiveness and gaze. *Nature* 2001; 413: 589-90.
72. Klin A, Lin DJ, Gorrindo P, Ramsay G, Jones W. Two-year-olds with autism fail to orient towards human biological motion but attend instead to non-social, physical contingencies. *Nature* 2009; 459: 257-61.
73. Fox R, McDaniel C. The perception of biological motion by human infants. *Science* 1982; 218: 486-7.
74. Johnson MH. Biological motion: a perceptual life detector? *Curr Biol* 2006; 16: R376-7.
75. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child* 1943; 2: 217-50.
76. Dawson G, Meltzoff AN, Osterling J, Rinaldi J, Brown E. Children with autism fail to orient to naturally occurring social stimuli. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 479-85.
77. Schultz RT. Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. *Int J Dev Neurosci* 2005; 23: 125-41.
78. Rogers SJ. What are infant siblings teaching us about autism in infancy? *Autism Res* 2009; 2: 125-37.
79. Johnson M. Functional brain development in humans. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 475-83.
80. Jones W, Klin A. Attention to eyes is present but in decline in 2-6-month-old infants later diagnosed with autism. *Nature* 2013; 504: 427-31.
81. Curran JA, Grimshaw JM, Hayden JA, Campbell B. Knowledge translation research: the science of moving research into policy and practice. *J Contin Educ Health Prof* 2011; 31: 174-80.
82. Freed GA. Society for Pediatric Research. 2007 Presidential Address: expanding the research continuum –from bench to implementation. *Pediatr Res* 2007; 62: 370-3.
83. Locke J, Olsen A, Wideman R, Downey MM, Kretzmann M, Kasari C, et al. A tangled web: the challenges of implementing an evidence-based social engagement intervention for children with autism in urban public school settings. *Behav Ther* 2015; 46: 54-67.
84. Daniels AM, Halladay AK, Shih A, Elder LM, Dawson G. Approaches to enhancing the early detection of autism spectrum disorders: a systematic review of the literature. *J Am Acad Child Psy* 2014; 53: 141-52.
85. Lord C, Rutter M, DiLavore P, Risi S. *Autism Diagnostic Observation Schedule*. Los Angeles: Western Psychological Services; 1999.
86. Lord C, Rutter M, LeCouteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 1994; 24: 659-85.
87. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, Baranek GT, Cook EH, Dawson G, et al. Practice parameter: screening and diagnosis of autism. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2000; 55: 468-79.
88. Wiggins LD, Baio J, Rice C. Examination of the time between first evaluation and first autism spectrum diagnosis in a population-based sample. *J Dev Behav Pediatr* 2006; 27 (Suppl 2): S79-87.
89. Mansi BA, Clark J, David FS, Gesell TM, Glasser S, Gonzalez J, et al. Ten recommendations for closing the credibility gap in reporting industry-sponsored clinical research: a joint journal and pharmaceutical industry perspective. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 424-9.
90. TDR Diagnostics Evaluation Expert Panel. Evaluation of diagnostic tests for infectious diseases: general principles. *Nat Rev Microbiol* 2010; 8 (Suppl 12): S17-29.
91. Insel TR, Gogtay N. National Institute of Mental Health Clinical Trials: new opportunities, new expectations. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 745-6.

## Reducing age of autism diagnosis: developmental social neuroscience meets public health challenge

**Summary.** Autism spectrum disorder (autism) is a highly prevalent and heterogeneous family of neurodevelopmental disorders of genetic origins with potentially devastating implications for child, family, health and educational systems. Despite advances in paper-and-pencil screening and in standardization of diagnostic procedures, diagnosis of autism in the US still hovers around the ages of four or five years, later still in disadvantaged communities, and several years after the age of two to three years when the condition can be reliably diagnosed by expert clinicians. As early detection and treatment are two of the most important factors optimizing outcome, and given that diagnosis is typically a necessary condition for families to have access to early treatment, reducing age of diagnosis has become one of the greatest priorities of the field. Recent advances in developmental social neuroscience promise the advent of cost-effective and community-viable, performance-based procedures, and suggest a complementary method for promoting universal screening and much greater access to the diagnosis process. Small but critical studies have already reported on experiments that differentiate groups of children at risk for autism from controls, and at least one study so far could predict diagnostic classification and level of disability on the basis of a brief experiment. Although the road to translating such procedures into effective devices for screening and diagnosis is still a long one, and premature claims should be avoided, this effort could be critical in addressing this worldwide public health challenge.

**Key words.** Autism. Autism spectrum disorder. Eye fixation. Eye-tracking. Infancy. Prodromal. Social visual engagement.