

Tratamiento del autismo con estimulación magnética: bases neurofisiológicas

Autism treatment with magnetic stimulation: neurophysiological bases

Gabriel Augusto Castillo Castelblanco (1), Sergio Francisco Ramírez García (2), Diana Jeannette Peñuela Novoa (3), José Fernando Hernández Preciado (4).

RESUMEN

El Autismo y los Trastornos del Espectro Autista son trastornos del neurodesarrollo. Los períodos críticos del neurodesarrollo finalizan en la consolidación estructural de un circuito neuronal y su conectividad. Esos períodos están regulados por interneuronas inhibitorias que expresan la proteína parvalbúmina. La ausencia de parvalbúmina en el Autismo conlleva a un desequilibrio de la relación excitación inhibición. La hiperexcitabilidad impiden la adecuada sincronización y conectividad con otras regiones cerebrales. La estimulación magnética cerebral en el Autismo y los TEA intentan modificar las anomalías neurofisiológicas de los circuitos comprometidos.

PALABRAS CLAVES: Autismo, Trastorno del Espectro Autista, Trastornos del Neurodesarrollo, Neurofisiología, Estimulación Magnética Transcraneal (DeCS).

SUMMARY

Autism and Autism Spectrum Disorders are neurodevelopmental disorders. The critical periods of neurodevelopment end in the structural consolidation of a neuronal circuit and its connectivity. These periods are regulated by inhibitory interneurons that express the parvalbumin protein. The absence of parvalbumin in Autism leads to an imbalance of the excitation inhibition ratio. Hyperexcitability prevents adequate synchronization and connectivity with other brain regions. Transcranial Magnetic Stimulation in Autism and ASD attempts to modify the neurophysiological abnormalities of the compromised circuits.

KEY WORDS: Autism, Autism Spectrum Disorder, Neurodevelopmental Disorders, Neurophysiology, Transcranial Magnetic Stimulation (MeSH).

JUSTIFICACIÓN

Los estudios científicos han mostrado que basado en la evidencia, la eficacia del tratamiento del autismo con estimulación magnética es de tipo C, o “posiblemente efectivo” (1). En el presente documento describimos las bases neuro-

fisiológicas por las cuales la estimulación magnética puede representar una nueva estrategia terapéutica en el autismo, la cual está dirigida a mejorar los síntomas nucleares o sus síntomas asociados, pero no para revertir el fenotipo del TEA como tal (1,2).

- (1) Neurólogo Clínica Reina Sofía. Profesor de Neurología Hospital Universitario San José Infantil. Neurofisiólogo Hospital Mayor de Méderi. Bogotá, D.C., Colombia.
- (2) Neurólogo, neurofisiólogo, especialista en docencia universitaria; profesor titular de Neurología, Fundación Universitaria para las Ciencias de la Salud (FUCS); coordinador académico, Servicio de Neurología, Hospital Universitario San José Infantil. Bogotá, D.C., Colombia
- (3) Terapeuta Ocupacional, OTR. Integración Sensorial. Bogotá, D.C., Colombia.
- (4) Neurólogo; Maestría en Neurobiología y Neurociencias del Comportamiento, candidato a doctorado en Neurociencias Cognitivas; instructor Programa de Psiquiatría, Fundación Universitaria Sanitas; especialista Servicio de Neurología, Hospital Universitario San José Infantil; especialista Servicio de Neurología Hospital Militar Central. Bogotá, D.C., Colombia

INTRODUCCIÓN

Las anomalías neurobiológicas del autismo o los trastornos del espectro autista (TEA) están asociados con cambios en la citoarquitectura y la organización neuronal, los cuales pueden estar determinados por la interacción de mecanismos genéticos, ambientales e inmunológicos (3), que finalmente llevan a producir un trastorno de la conectividad cerebral y la sincronización cortico-cortical y cortico-subcortical (4).

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es un procedimiento neurofisiológico en el cual se aplica un pulso magnético que atraviesa el hueso y al llegar a la corteza cerebral tiene la capacidad de inducir un campo eléctrico de intensidad suficiente para despolarizar los axones superficiales y activar los circuitos cerebrales (5). La aplicación de pulsos magnéticos repetitivos (EMTr) es una forma de tratamiento para problemas neurológicos y psiquiátricos (5-7). Uno de los principales mecanismos de acción de la EMTr se ha relacionado con los procesos de plasticidad cerebral, tipo potenciación a largo plazo (PLP) y depresión a largo plazo (DLP) (5,8). La aplicación de una sesión diaria de EMTr durante varios días puede producir cambios de excitabilidad que pueden durar desde días hasta meses (1,2).

NEURODESARROLLO, PLASTICIDAD CEREBRAL Y AUTISMO

La plasticidad cerebral es una propiedad intrínseca del sistema nervioso que le permite al individuo adaptarse a su entorno a través del fortalecimiento o el debilitamiento de la sinapsis, la poda o la adición de conexiones sinápticas y la promoción de la neurogénesis (9,10). Durante el neurodesarrollo, la estructura básica del cerebro se establece inicialmente mediante programas genéticos y luego se moldea activamente por el entorno en el que el individuo está inmerso. Ese moldeamiento activo por el entorno corresponde a la plasticidad neuronal dependiente de la experiencia, la cual está estrictamente regulada durante los periodos críticos (9-11). Los periodos críticos corresponden a las ventanas de tiempo durante las cuales se producen las modificaciones de los circuitos neuronales dependientes de la experiencia y que finalizan en la consolidación estructural de un determinado circuito neuronal y su conectividad (9-11). Se ha visto que las regiones relacionadas con la producción de lenguaje y las habilidades sociales tienen un pico de desarrollo sináptico en la corteza frontal y prefrontal (periodo crítico) entre el primer y tercer año de edad, lo cual coincide con el momento en que los síntomas conductuales de los pacientes con TEA se hacen evidentes (10).

En los periodos críticos existe un aumento en la capacidad para la plasticidad cerebral (11). A su vez los periodos críticos están regulados o dependen de interneuronas inhibi-

torias GABAérgicas que expresan la proteína parvalbúmina enlazadora de calcio (11).

La relación entre la excitación y la inhibición (E/I) es importante para que se pueda tener una adecuada plasticidad cerebral durante el neurodesarrollo (12); se ha visto que anomalías en la relación E/I han sido implicadas en la fisiopatología del autismo (12). El bloqueo de la síntesis de GABA conduce a cambios relacionados con una plasticidad excitatoria excesiva, como son el aumento de la densidad y la complejidad del axón acompañado de una reducción en la poda y eliminación de las sinapsis (10). Esta situación ha sido demostrada en animales por medio del modelo genético PV knockout que genera la ausencia de neuronas GABAérgicas que expresen la parvalbúmina, el cual constituye el mejor modelo animal de los TEA pues produce a nivel experimental los tres síntomas nucleares (13).

En pacientes con TEA, los estudios de patología han mostrado que se presenta un defecto inhibitorio en la corteza cerebral, específicamente a nivel de la organización de las minicolumnas (14,15). La minicolumnopatía está representada por una disminución significativa del espacio que rodea al neuropilo, sitio donde se realizan los procesos de inhibición lateral (14,15). Esta disminución del tono inhibitorio en el autismo conlleva a un incremento de la relación excitación/inhibición (E/I) que conlleva a un estado de hiperexcitabilidad o estado hiperpotenciado del microcircuito local (10). El estado hiperpotenciado del autismo va a generar una plasticidad excitatoria excesiva representada por arborización dendrítica excesiva y un incremento en el número de terminaciones sinápticas, lo que genera a nivel local una conectividad redundante (10).

Esto conlleva a que los circuitos locales tengan una autonomía excesiva que hace difícil la sincronización con microcircuitos distantes, lo que explica las alteraciones de la conectividad de largo alcance que presentan los pacientes con autismo (2,10).

Al respecto, el grupo de Pittsburgh (16-19), que se ha destacado por realizar estudios de neuroimágenes en pacientes con TEA, ha demostrado alteraciones en la conectividad entre diferentes áreas corticales que incluyen: 1. Entre las áreas temporoparietales y la región prefrontal medial/orbital cuyas redes están relacionadas con la teoría de la mente (16). 2. Entre la corteza del cíngulo y las áreas parietales, fundamentales en las tareas de respuesta inhibitoria (17). 3. Entre la corteza prefrontal dorsolateral y el área parietal inferior, relacionada con las funciones ejecutivas en la resolución de problemas, usando la tarea de la torre de Londres (18). 4. Entre la región frontal inferior y la región parietal inferior en la comprensión de frases que requieren alta imaginación, como por ejemplo: “El número ocho cuando se gira 90 grados se parece a un par de anteojos” (19).

NEUROFISIOLOGÍA TERAPÉUTICA EN EL AUTISMO

La falta de inhibición cortical se ha constituido en la base neurofisiológica para el uso de la EMT en el tratamiento del TEA. Hasta el momento los sitios escogidos como blancos han sido la corteza prefrontal, el área motora suplementaria y la pars triangularis izquierda, buscando ofrecer mejoría en la interacción social, los movimientos estereotipados y la comunicación verbal (1). Es de gran importancia apoyar

las investigaciones que permitan dilucidar si en los TEA la estimulación magnética puede tener eficacia terapéutica definitiva o no, hasta el momento el nivel de evidencia científica al respecto es de tipo C, “posiblemente efectivo” (1).

Conflicto de intereses

El autor declara que no tiene ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el artículo presentado.

REFERENCIAS

- Oberman LM, Enticott PG, Casanova MF, Rotenberg A, Pascual-Leone A, McCracken JT; TMS in ASD Consensus Group. Transcranial Magnetic Stimulation in Autism Spectrum Disorder: Challenges, Promise, and Roadmap for Future Research. *Autism Res.* 2016;9(2): 184-203. <https://doi.org/10.1002/aur.1567>
- Oberman LM, Rotenberg A, Pascual-Leone A. Use of transcranial magnetic stimulation in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2015;45:524-36. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1960-2>
- Pardo CA, Eberhart CG. The neurobiology of autism. *Brain Pathol.* 2007;17(4):434-47. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00102.x>
- Sporns O. *Networks of the Brain.* Cambridge: The MIT Press. 2011. pp 207-249.
- Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol.* 2014;125(11):2150-206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
- Castillo G, García G, Bojaca G. La estimulación magnética transcraneal (EMT) en la evaluación y el tratamiento del ACV. *Acta Neurol Colomb.* 2009;25(4):262-266.
- Castillo GA, Restrepo JA. Estimulación transcraneal en la Rehabilitación Cognitiva. *Acta Neurol Colomb.* 2012;28:55-57.
- Bliss TV, Cooke SF. Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66 (Suppl 1):3-17. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011001300002>
- Oberman L, Pascual-Leone A. Changes in plasticity across the lifespan: cause of disease and target for intervention. *Prog Brain Res.* 2013;207:91-120. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63327-9.00016-3>
- Oberman LM, Rotenberg A, Pascual-Leone A. Aberrant Brain Plasticity in Autism Spectrum Disorders. En: Tracy, J, Hampstead, B, Sathian K. editores. *Cognitive Plasticity in Neurologic Disorders.* Oxford University Press 2015. p 176-196.
- LeBlanc JJ, Fagiolini M. Autism: a “critical period” disorder?. *Neural Plast.* 2011;921680. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/921680>
- Uzunova G, Pallanti S, Hollander E. Excitatory/inhibitory imbalance in autism spectrum disorders: Implications for interventions and therapeutics. *World J Biol Psychiatry.* 2016; 17(3):174-86. <http://dx.doi.org/10.3109/15622975.2015.1085597>
- Wöhr M, Orduz D, Gregory P, Moreno H, Khan U, Vörckel KJ, et al. Lack of parvalbumin in mice leads to behavioral deficits relevant to all human autism core symptoms and related neural morphofunctional abnormalities. *Transl Psychiatry.* 2015;5:e525. <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2015.19>
- Casanova M. Minicolumnopathy of Autism Spectrum Disorders. En: Buxbaum JD y Hof PR editores. *The Neuroscience of Autism Spectrum Disorder.* Elsevier. 2013. pp 327-333.
- Casanova MF, Sokhadze E, Opris I, Wang Y, Li X. Autism spectrum disorders: linking neuropathological findings to treatment with transcranial magnetic stimulation. *Acta Paediatr.* 2015;104(4): 346-55. <http://dx.doi.org/10.1111/apa.12943>
- Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, Minshew NJ, Just MA. Atypical frontal-posterior synchronization of Theory of Mind regions in autism during mental state attribution. *Soc Neurosci.* 2009;4(2):135-52. <http://dx.doi.org/10.1080/17470910802198510>
- Kana RK, Keller TA, Minshew NJ, Just MA. Inhibitory control in high-functioning autism: Decreased activation and underconnectivity in inhibition networks. *Biol Psychiatry.* 2007;62(3):198-206. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.004>
- Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Kana RK, Minshew NJ. Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: Evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb Cortex.* 2007;17(4): 951-61. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhl006>
- Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., Just, M. A. Sentence comprehension in autism: Thinking in pictures with decreased functional connectivity. *Brain.* 2006;129(9): 2484-93. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awl164>