

# BASES FISIOPATOLÓGICAS DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

Relevancia de las neuronas espejo en su patogénesis



**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

**TUTORES:** M.D. Ganfornina, D. Sánchez

**ALUMNO:** Sergio García González

TRBAJO DE FIN DE  
GRADO

CURSO 2019/20

*“Siempre llegarás a alguna parte si caminas lo suficiente.”*

## **ÍNDICE**

- 1. RESUMEN.**
- 2. METODOLOGÍA.**
- 3. INTRODUCCIÓN.**
  - 3.1** Trastorno del Espectro Autista. Definición y evolución del término.
  - 3.2** Factores de riesgo del Trastorno del Espectro Autista.
- 4. ¿QUÉ SON LAS NEURONAS ESPEJO?**
- 5. FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA DE NEURONAS ESPEJO.**
  - 5.1** Actividad eléctrica encefálica del SNE.
- 6. ROL DE LAS NEURONAS ESPEJO EN EL TEA.**
  - 6.1** Actividad eléctrica encefálica del SNE en TEA.
  - 6.2** Neuronas espejo como predictoras de TEA en neonatos.
- 7. OTRAS TEORÍAS DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA.**
- 8. DISCUSIÓN.**
- 9. CONCLUSIONES.**
- 10. BIBLIOGRAFÍA.**
- 11. ANEXOS**

## 1. RESUMEN.

Desde el descubrimiento de las neuronas espejo por Giacomo Rizzolatti en 1996<sup>(1,2)</sup>, junto al hallazgo de sus homólogas en humanos<sup>(3)</sup>, el Sistema de Neuronas Espejo se ha postulado a través de los años, hasta la actualidad, como una de las posibles bases fisiopatológicas que explicaría el Trastorno del Espectro Autista. Mediante el presente Trabajo de Fin de Grado, se revisarán diferentes artículos que podrían sustentar dicha hipótesis, tratando de esclarecer el rol que juega el Sistema de Neuronas Espejo en esta patología.

**Abreviaturas:** Trastorno del Espectro Autista (TEA), Sistema de Neuronas Espejo (SNE), Corteza Premotora Ventral (CPM ventral), Lóbulo Parietal Inferior (LPI), Giro Frontal Inferior (GFI), Sulcus Temporal Superior (STS), Resonancia Magnética funcional (RMf), Estimulación Magnética Transcraneal (EMT), Resonancia Magnética de difusión (RMd), Emulation and Planning-Mimicry (EP-M), Electroencefalograma (EEG), Near Infra-Red Spectroscopy (NIRS), Magnetoencefalografía (MEG), STORM (Social Top-Down Response Modulation), Sistema de Mentalización (SM), Córtex Prefrontal Dorsomedial (CPFdm), Unión Temporoparietal (UTP), Córtex Órbitofrontal (COF).

## 2. METODOLOGÍA.

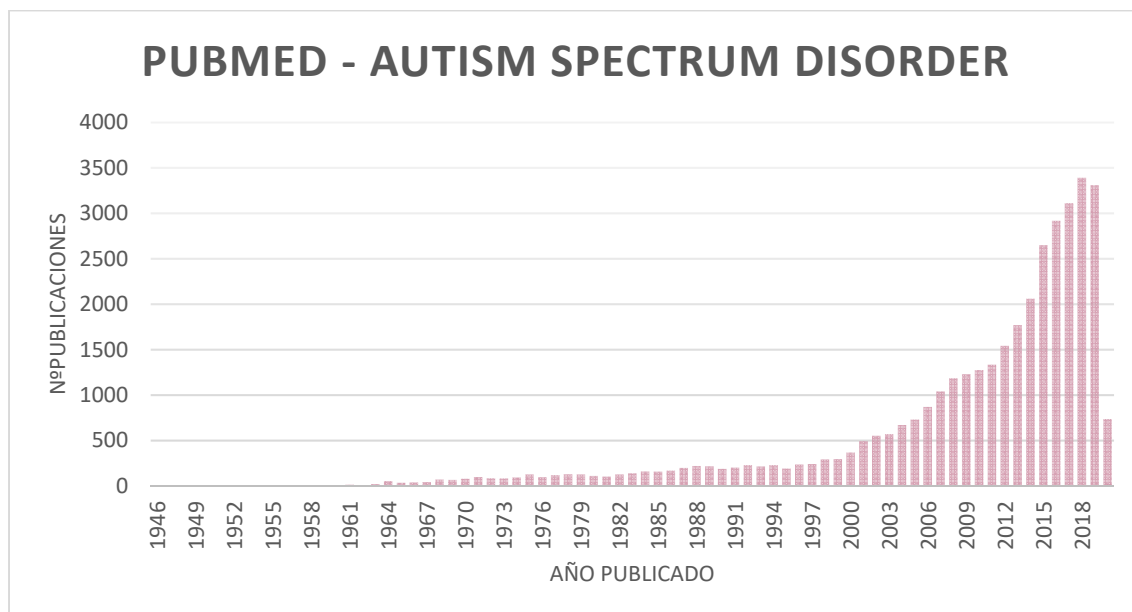
La realización de este Trabajo de Fin de Grado se ha basado en la búsqueda de artículos con diferentes herramientas de búsqueda en bases de datos bibliográficas, como PubMed, ScienceDirect y Google Scholar. Como criterios de búsqueda se utilizaron las palabras clave “mirror neuron system”, “autism spectrum disorder”, “epigenetic”, así como sus análogas en castellano. Posteriormente, con objeto de acotar la búsqueda, los datos se filtraron por meta-análisis, publicados en los últimos 5 años o referentes a humanos, según la búsqueda realizada (ver Anexo 1).

Finalmente, los artículos se seleccionaron en función de la presencia o ausencia de alguna de las palabras clave en el resumen de los mismos, obteniéndose como base bibliográfica del presente TFG veintiocho artículos.

Sumado a ello, y tratando de obtener una visión general sobre esta patología, precediendo a la búsqueda bibliografía se realizó una lectura comprensiva del libro *Trastorno del Espectro Autista: Investigaciones y perspectivas*<sup>(4)</sup>.

### 3. INTRODUCCIÓN.

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es una patología de creciente interés en los últimos años. Prueba de ello es el aumento del número de publicaciones en PubMed referentes al TEA, como puede observarse en la siguiente gráfica.



**Gráfica 1.** Creada a partir de los datos obtenidos del cronograma de PubMed para “autism spectrum disorder” el 26/03/2020.

Así mismo, desde el hallazgo de las llamadas “neuronas espejo”, numerosos autores han tratado de colocarlas en el punto de mira de la fisiopatología del TEA.

A pesar de todo, a día de hoy la etiología y fisiopatología del autismo continúa siendo desconocida, si bien con el avance de la tecnología y la ciencia se van acotando las posibilidades, apuntando todo ello hacia una base multifactorial y heterogénea.

#### 3.1 Trastorno del Espectro Autista. Definición y evolución del término.

El TEA es una compleja patología en la que se entremezclan trastornos neurológicos y psíquicos relacionados con problemas en el neurodesarrollo<sup>(4)</sup>, dando como resultado una alteración de la conducta infantil, y posteriormente del adolescente y el adulto. Entre los rasgos característicos de esta enfermedad se encuentra un déficit para la interacción social y la comunicación; problemas de reconocimiento de las emociones ajenas, de empatía y a la hora de formar

vínculos emocionales; así como unos intereses limitados y la realización de conductas estereotipadas<sup>(5)</sup>.

Se trata de una patología con una prevalencia mundial de aproximadamente un 1%, afectando hasta cinco veces más al género masculino que al femenino<sup>(6)</sup>, y vinculándose en más de un 70% de los sujetos afectos a otras patologías neuropsiquiátricas<sup>(4)</sup>.

El autismo fue descrito por primera vez en 1943 por el psiquiatra Leo Kanner, quien lo denominó “autismo infantil temprano”. El doctor Hans Asperger, un año más tarde (1944), volvió a utilizar este término para referirse a lo que finalmente denominaría como Síndrome de Asperger. Durante los últimos 65 años el concepto de autismo ha ido evolucionando hasta llegar a nuestros días, en que todavía sigue siendo un término en constante remodelado<sup>(6)</sup>.

Las primeras teorías sugirieron que el autismo era debido a la forma en que los “malos padres” trataban a sus hijos. Posteriormente, esta patología se vinculó a trastornos metabólicos como la fenilcetonuria, pero se terminó por ver que estos casos constituían meras excepciones del total de casos. En la década de los sesenta y setenta, se pensó que se trataba de una forma de psicosis y esquizofrenia en la infancia. En 1980 se empezó a considerar ya un desorden del desarrollo, y se incluyó en el DMS-III como “*pervasive developmental disorder*”. Por último, en 2013 fue tratado en el DMS-V como “*autism spectrum disorder*”, confiriendo al término un sentido más amplio. Esto ha conllevado a un aumento de su prevalencia<sup>(7)</sup> en los últimos años, probablemente por la amplitud del término y una mejora en la capacidad de diagnosticarlo<sup>(6)</sup>.

### **3.2 Factores de riesgo del Trastorno del Espectro Autista.**

A día de hoy, se desconoce la causa específica del TEA. Se trata de una compleja interacción entre genética, epigenética y factores ambientales<sup>(6,8)</sup>.

El TEA es una patología que se desarrolla antes de los tres años de edad. Existe en esta enfermedad un fuerte componente hereditario, dado que en padres con un hijo afecto de TEA, el riesgo de tener un segundo hijo con la patología es de entre el 2-18%<sup>(7)</sup>, siendo la concordancia entre gemelos monocigóticos del 70-90%, y en dicigóticos del 0-30%<sup>(6)</sup>.

Se han identificado más de seiscientos genes implicados en el TEA, si bien la mayoría de ellos contribuyen en pequeña medida a su patogénesis.

- **Factores de riesgo medioambientales<sup>(7)</sup>:**
  - Edad avanzada de los progenitores.
  - Obesidad: las madres obesas tienen más de un 70% de probabilidad de tener un hijo con TEA. La obesidad materna, y en menor medida la paterna, se ha relacionado con efectos adversos en el neurodesarrollo del niño, aumentando la incidencia de TEA, TDAH, y una disminución de la capacidad cognitiva. El ambiente obesigénico al que se expone el feto en el útero contribuye a la disregulación de genes relacionados con el metabolismo lipídico, señales inflamatorias y neurodesarrollo. Así mismo, la exposición temprana a un ambiente uterino obesigénico se ha relacionado con modificaciones epigenéticas en la descendencia<sup>(9)</sup>.
  - Ácido valproico: este fármaco antiepiléptico, conocido ya por sus efectos teratogénicos durante el embarazo, podría aumentar el riesgo de TEA en el recién nacido mediante cambios epigenéticos en marcadores.
  - Contaminación: ciertos agentes químicos presentes en la polución ambiental son neurotóxicos y pueden alterar la metilación del DNA, disminuyendo los niveles de metilación y dando lugar a una expresión anormal de los genes relacionados con el TEA.
- **Factores de riesgo genéticos:** se trata de alteraciones en genes que codifican proteínas sinápticas, regulan la transcripción génica y vías de remodelado de la cromatina.
  - Síndrome del X frágil: hasta un 10% de niños con TEA tienen alguna alteración genética o cromosómica. El síndrome del X frágil es la causa genética más común de TEA.
  - Oxitocina: hormona neuropeptídica producida por la pituitaria que actúa como neuromodulador. Cuando su gen se ve afecto por algún polimorfismo de un único nucleótido (ej: rs6084258), aumenta la cantidad de oxitocina en el plasma y da lugar a diferentes fenotipos dentro del TEA<sup>(7)</sup>. La plasticidad y reorganización del cerebro depende de varios neuropéptidos, entre ellos la oxitocina. Ésta incrementa la expresión de proteínas

del citoesqueleto relacionadas con el crecimiento neuronal, con efecto a corto plazo en el remodelado del citoesqueleto de actina. Dicho remodelado se ha postulado como uno de los factores críticos en el TEA. Además, se ha propuesto que la oxitocina es un factor crucial para regular los comportamientos sociales, al contribuir al reconocimiento facial y a la percepción de “pistas sociales”<sup>(10)</sup>.

- Mutaciones en gen SHANK3: 1% de todos los casos. Codifica proteínas sinápticas e interviene en la formación de espinas dendríticas.
- Anticuerpos reactivos a Caspr2: estos anticuerpos se han hallado en madres de niños con TEA. En ratones se ha visto que estos anticuerpos, al unirse a Caspr2, podrían dar lugar a una disminución de la cantidad de dendritas en neuronas excitatorias y del número de neuronas inhibitorias del hipocampo.
- Deleciones/duplicaciones en cromosoma 15q13.3: locus del TEA.
- **Factores de riesgo epigenéticos:**
  - Metilación del DNA: diferentes tóxicos medioambientales pueden causar alteraciones en el DNA. Los cambios epigenéticos resultan difíciles de estudiar dado que varían con el tiempo y en los diferentes tejidos del organismo. Se estudia si la activación del sistema inmune podría provocar remodelaciones en regiones cromosómicas que dieran lugar a cambios en la expresión de genes relacionados con el cerebro en la descendencia. Así mismo, una desregulación en micro-RNAs podría dar lugar a una metilación anormal del DNA en genes relacionados con el TEA.
  - Mutación en MECP2: 4% de los casos. Se trata de un gen que “lee” la información epigenética y modifica la estructura de la cromatina.
  - Enzimas de la vía folato-metionina: cualquier cambio en los niveles de folato o sus metabolitos podría dar lugar a cambios en la metilación del DNA, y con ello afectar a genes involucrados en el TEA. La enzima metilentetrahidrofolato reductasa es codificada por el gen MTHFR. Polimorfismos en este gen se consideran un factor de riesgo para el desarrollo del TEA. Se ha encontrado esta asociación en países donde el embarazo no se suplementa con folato.



- Acetilación de histonas: más del 68% de pacientes con TEA tienen un “acetiloma” común pese a su heterogénea etiología.

Otros factores que se han asociado al TEA son: estrés oxidativo, neuroinflamación y disfunción mitocondrial<sup>(6)</sup>. Cabe destacar que las vacunas NO han sido demostradas como causa de autismo. El estudio fraudulento publicado en 1998 en que se hacía referencia a este dato ha sido refutado en numerosas ocasiones<sup>(7)</sup>.

Aunque se han encontrado varios genes relacionados con el TEA, como los ya citados, éstos no explican la gran mayoría de los casos de TEA, tan sólo una minoría, y otros muchos factores genéticos permanecen sin descubrir<sup>(7)</sup>. A pesar de que se empiezan a conocer algunas de las bases genéticas del TEA, no hay todavía ningún tratamiento en base al genotipo de la enfermedad<sup>(11)</sup>.

Tras el hallazgo de neuronas espejo en monos a finales de los noventa, y su posterior constatación y localización en el sistema nervioso de los seres humanos por Jacoboni y Dapretto<sup>(12)</sup>, el Sistema de Neuronas Espejo (SNE) se ha convertido en una de las teorías centrales sobre la fisiopatología del autismo, bajo el nombre de “*broken mirror theory*” (Teoría del Espejo Roto)<sup>(13)</sup>.

#### 4. ¿QUÉ SON LAS NEURONAS ESPEJO?

Al hablar de neuronas espejo nos referimos a un tipo de neuronas visomotoras descubiertas por primera vez en la corteza premotora ventral (área F5) y lóbulo parietal inferior de macacos<sup>(3,5)</sup>. Estas neuronas descargan con movimientos motores voluntarios, así como cuando observamos estos movimientos en otras personas<sup>(3)</sup>.

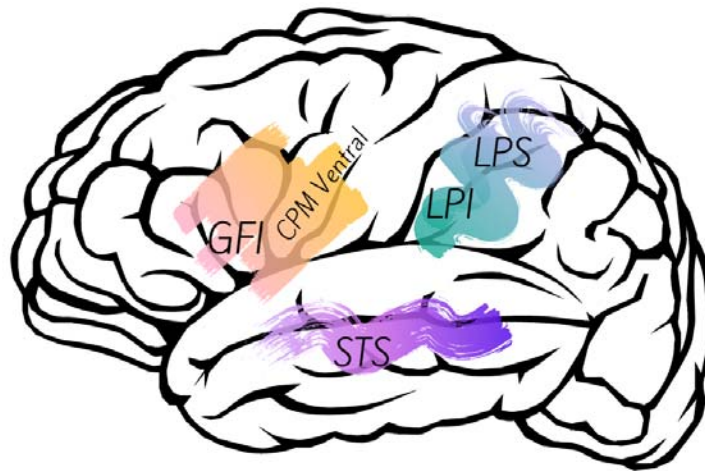
Dado que estas neuronas “motoras” participan en la realización de nuestros movimientos, pero también responden al observar movimientos en un contexto determinado, se puede establecer que no son neuronas motoras, ni sensoriales, sino ambas cosas al mismo tiempo<sup>(14)</sup>.

En los seres humanos, estas neuronas son las que permiten entender las acciones e intenciones de los demás mediante el aprendizaje observacional. Con el uso de diferentes técnicas de imagen y de neurofisiología se ha podido

demostrar la existencia del sistema de neuronas espejo en humanos en varias regiones<sup>(12,15,16)</sup>, entre ellas:

- Corteza Premotora Ventral (CPM ventral).
- Lóbulo Parietal Inferior (LPI).
- Giro Frontal Inferior (GFI).
- Sulcus Temporal Superior (STS).

Estas áreas, comunicadas entre sí, forman lo que se denomina el Sistema de Neuronas Espejo (sistema frontoparietal)<sup>(3)</sup>.



**Figura 1.** Representación de las áreas del SNE. En naranja: Giro Frontal Inferior (GFI) y Corteza Premotora Ventral (CPM Ventral); en azul: Lóbulo Parietal Inferior (LPI) y Lóbulo Parietal Superior (LPS); en morado: Sulcus Temporal Superior (STS).

La existencia de este sistema en seres humanos fue sugerida por la facilidad con que, en condiciones normales, somos capaces de entender el lenguaje corporal de los demás y comprenderlo<sup>(5)</sup>.

Las neuronas espejo nos permiten entender las acciones y vincularlas con otras relacionadas funcionalmente, es decir, a acciones con funciones similares. Pueden predecir, por “claves” del entorno, cuál es el siguiente movimiento que se espera que realice el sujeto observado, dado que tienen una representación mental de la acción, que ya han visualizado y/o realizado en otras ocasiones<sup>(5)</sup>.

Por lo tanto, el SNE es el encargado del aprendizaje por imitación. Se encarga tanto de imitar como de entender la acción imitada, las razones que subyacen al acto. Entender, en definitiva, a la otra persona y sus intenciones<sup>(17)</sup>.

Debe tenerse en cuenta que el SNE es un sistema motor especial de orden superior, que a través de técnicas de imagen como la resonancia magnética funcional (RMf) y la estimulación magnética transcraneal (EMT) parece ser relativamente bilateral en el ser humano. Aunque el hemisferio izquierdo podría ser multimodal para el SNE, el derecho sería solo visual<sup>(16)</sup>.

## **5. FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA DE NEURONAS ESPEJO.**

Concebimos el SNE como una red integradora que comunica información entre diferentes regiones del cerebro. Dada la complejidad del SNE, junto con la influencia expansiva e integradora del mismo en el cerebro, resulta difícil entender su actividad por completo, así como el fenotipo al que da lugar cuando falla<sup>(18)</sup>.

En un adulto sano, observar un movimiento en otra persona no provoca que se desencadene ese mismo movimiento en el observador, pero sí que se ha podido comprobar mediante EMT que existe una activación motora subliminal asociada a la acción observada, existiendo así una fuerte relación entre la acción y la salida motora evocada<sup>(3)</sup>. Debe tenerse en cuenta que esto solo ocurre cuando el observador conoce el movimiento (forma parte de su repertorio). Si no es así, no se activa el SNE<sup>(3,19)</sup>.

Ocurre también que a mayor conocimiento del observador sobre la acción observada, más neuronas se activan<sup>(3)</sup>.

Realmente, a la hora de la activación del SNE, importa más la finalidad del movimiento que cómo se ejecute exactamente (es decir, las neuronas espejo “disparan” por finalidad). Responden ante la finalidad del movimiento<sup>(5)</sup>.

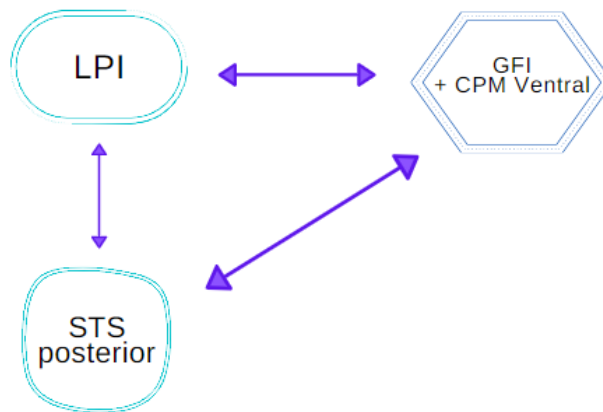
Cuando nosotros realizamos una acción en un contexto, dicha acción lleva asociada unas intenciones o un propósito concreto, y como tal es almacenada en la red neuronal que se crea, como un conjunto acción-ejecución-intención, que será llevado a cabo posteriormente por assembleas neuronales. De esta manera, al almacenarse la acción con su intención, al ver una acción llevada a cabo por otra persona en un determinado contexto, somos capaces de deducir qué intención o propósito tiene esa persona en concreto<sup>(15,19)</sup>.

Las neuronas espejo descargan al inicio del movimiento incluso sin verlo<sup>(5)</sup>. El SNE descarga de media 340 ms antes de que ocurra la acción<sup>(18)</sup>, lo cual

concuenda con que este sistema nos permita en cierto modo predecir las consecuencias de una acción, o el comportamiento de los demás.

Además, cada vez hay más evidencias de que el SNE tiene un papel en la capacidad de las personas para comprender las intenciones ajenas. Para ello, la parte del SNE que interviene es el Giro Frontal Inferior del hemisferio derecho<sup>(5,16,20)</sup>.

Se ha propuesto el siguiente circuito neuronal para la imitación:



**Figura 2.** Creada a partir del texto del artículo "The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction."

La entrada visual del SNE procede del área posterior del Sulcus Temporal Superior. Esta área proporciona una orden visual superior describiendo la acción a imitar. La información llega al Lóbulo Parietal Inferior, que se hace cargo de los aspectos motores de la imitación e integra la información visual con la motora<sup>(15)</sup>, y de ahí es enviada al Giro Frontal Inferior, que procesa el objetivo o finalidad de la acción imitada.

El GFI tiene dos partes funcionales:

- Ventral: específica para la imitación, por lo que sólo muestra actividad al imitar.
- Dorsal: la zona "espejo". Activa durante la observación, pero también durante la imitación.

Las conexiones entre estas tres áreas se han comprobado mediante estudios de resonancia magnética de difusión (RMd). El fascículo arcuato conecta STS con GFI. Además de esta conexión, existen otros dos tractos de sustancia blanca que comunican STS con LPI y LPI con GFI.

La vía GFI → LPI → STS es la encargada de enviar de vuelta la información al sistema visual para poder establecer una relación entre la información visual de lo observado y el plan motor imitativo<sup>(16)</sup>.

Según el modelo EP-M (del inglés *Emulation and Planning – Mimicry*) el SNE estaría dividido en dos vías<sup>(21)</sup>:

- **Vía de la Emulación:** encargada de la imitación explícita. De ella forman parte STS, LPI e GFI (de manera similar a la vista anteriormente (ver arriba)).
- **Vía de la Mímica:** responsable de la imitación refleja. A través de la conexión entre STS e GFI por el fascículo arcuato. Se encarga de planificar las acciones.

Este modelo sugiere que las conexiones entre dichas áreas del SNE son bidireccionales, lo cual permitiría que adaptemos nuestros patrones mentales motoras cuando el objetivo del acto motor no está claro, ayudándonos a entender el propio acto motor<sup>(15)</sup>.

A pesar de todo, resulta evidente que es necesaria la participación de otras redes neuronales en la imitación, como por ejemplo la interacción del SNE con áreas motoras y córtex prefrontal durante el aprendizaje por imitación<sup>(16)</sup>.

Además, el SNE se relaciona con otras áreas y sistemas del sistema nervioso, entre ellas el Sistema Límbico. El área frontal del SNE envía información a la ínsula, que a su vez se la envía a otras estructuras del sistema límbico, de manera que nos permite internalizar el significado de las emociones faciales que observamos o imitamos<sup>(22)</sup>. Esta interacción con el Sistema Límbico es lo que nos permite también el aprendizaje social ("*social mirroring*")<sup>(16)</sup>.

Dado que el comportamiento imitativo es esencial para el desarrollo de habilidades cognitivas sociales, parece lógico pensar que el SNE podría jugar un papel relevante en la cognición social y la empatía. La relación del SNE con la ínsula y otras estructuras límbicas como la amígdala podría ser la red neuronal involucrada en la empatía<sup>(16)</sup>.

También existen teorías que sugieren la vinculación entre el SNE y el lenguaje, proponiendo que las neuronas espejo podrían ser las precursoras de los sistemas neuronales relacionados con el lenguaje, dada la homología entre el

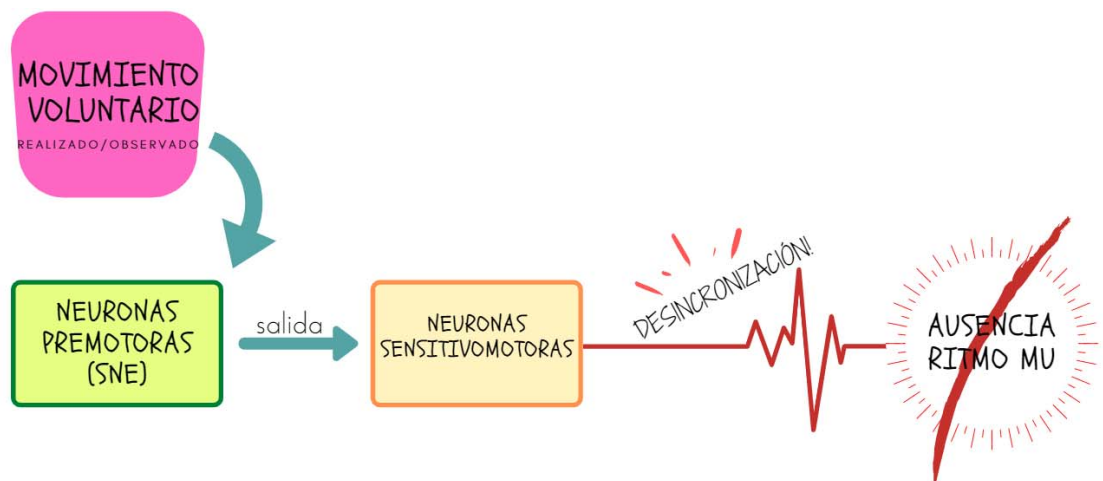
área F5 en macacos y el área de Broadmann 44 (en GFI) en humanos, sumado a la teoría evolutiva del lenguaje que sugiere un origen gestual del mismo<sup>(16)</sup>.

### 5.1 Actividad eléctrica encefálica del SNE<sup>(23)</sup>.

En condiciones normales, en reposo y con los ojos cerrados la frecuencia predominante del electroencefalograma (EEG) en un sujeto sano es de entre 8 y 12 hercios, lo que se conoce como ritmo alfa (ritmo  $\alpha$  = 8-12 Hz).

El ritmo mu ( $\mu$ ) se observa en sujetos en reposo, más frecuentemente en individuos jóvenes, en derivaciones centrales del EEG, las correspondientes a la circunvolución prefrontal, con una frecuencia entre 8 y 13 hercios (ritmo  $\mu$  = 8-13 Hz). Este ritmo es la traducción al EEG de la actividad sincrónica de las neuronas sensitivomotoras corticales cuando están en reposo. Al activarse, estas neuronas se desincronizan, y el ritmo mu desaparece o bien se reduce a más de la mitad con respecto al reposo. Esto quiere decir que este ritmo se ve suprimido al realizar cualquier movimiento, tanto activo, como reflejo o pasivo, momento en que las neuronas sensitivomotoras de la corteza cerebral se activan. Además, se ha comprobado que también se anula al observar un movimiento en otra persona, e incluso cuando pensamos en realizar un movimiento<sup>(5)</sup>.

Mediante resonancia magnética funcional (RMf) se ha podido observar la conexión existente entre el SNE y la corteza sensitivomotora primaria, lugar donde el ritmo mu es generado<sup>(23,24)</sup>.



**Figura 3.** Creada a partir del artículo "Trastornos del espectro autista y ritmo mu. Una nueva perspectiva neurofisiológica."

Estudios de EEG realizados en niños menores de 11 años muestran una supresión del ritmo mu tanto al ejecutar acciones como al observarlas. Dado que esta supresión del ritmo mu se considera una señal de la actividad del SNE, sugiere que el SNE está funcionando desde edades tempranas<sup>(16)</sup>. Así mismo, mediante estudios con NIRS<sup>(25)</sup> (*Near Infra-Red Spectroscopy*) se ha podido observar también actividad del SNE en niños de hasta 6 meses de edad<sup>(16,18)</sup>.

## **6. ROL DE LAS NEURONAS ESPEJO EN EL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA.**

Los bebés comienzan a imitar desde las 48 horas de vida hasta los dos meses, momento en que empieza a disminuir ese “automatismo”, que vuelve a surgir hacia el año de edad con comportamientos a imitar más complejos.

Esta imitación desde una edad tan temprana parece tener un rol importante en el desarrollo del control motor y habilidades sociales como la comprensión del comportamiento ajeno.

Algunas teorías le dan más importancia a la teoría del SNE, y otras más recientes, menos. En cualquier caso, su papel resulta innegable, pues es lo que nos permite entender las acciones y los actos de los demás<sup>(15)</sup>. De esta manera, un desarrollo temprano del SNE sugiere un aprendizaje social más fácil<sup>(18)</sup>.

La imitación social es un proceso de aprendizaje en el que vamos creando un mapa mental con los comportamientos que observamos y conocemos. Una acción observada crea una simulación en nuestra mente, originándose a su vez una respuesta automática apropiada a esa acción.

Este mapeo es lo que permite a las personas adquirir un repertorio de significados sociales para comunicarse (bien sea de manera verbal, motora, simbólica...), así como para interpretar los estímulos internos propios e integrarlos de acuerdo al aprendizaje social.

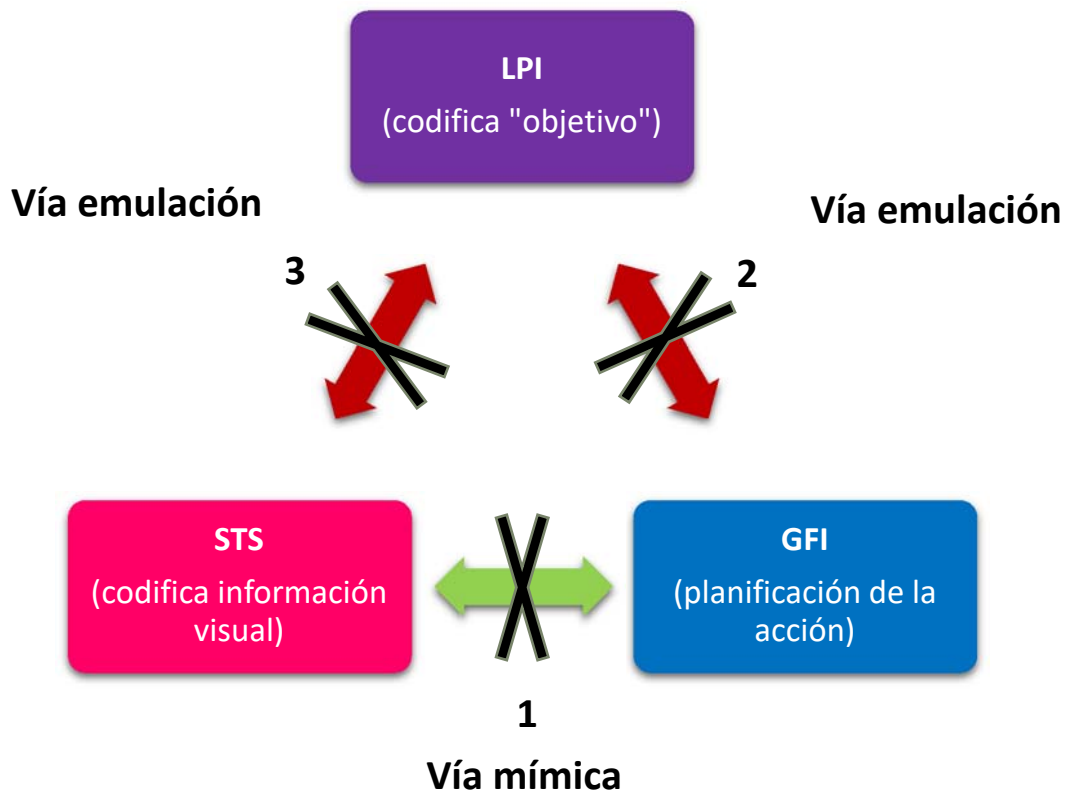
Si este mapeo se viera interferido, como podría pasar en el TEA, daría lugar a un fallo en las funciones neurotípicas de integración social<sup>(18)</sup>.

El niño sano imita mediante la activación del SNE, mientras que el niño con TEA requiere el uso de otras estrategias para poder imitar, como puede ser el aumento de la atención visual y motora, de manera que no interiorizan el sentimiento que imitan<sup>(22)</sup>.

Entender una acción en su conjunto consta de dos partes: comprender la acción motora (qué), e inferir la intención tras la acción (por qué). Es en esta segunda parte en la que los niños con TEA tienen dificultades<sup>(15)</sup>, en deducir la intención del acto de su simple observación.

Dado que en las personas que padecen TEA no todas las imitaciones les resultan complejas de entender (por ejemplo, entienden peor acciones sin un significado), parece indicar que el déficit del SNE no es global, sino de determinadas regiones del SNE o de su conectividad y sincronización funcional.

En base al modelo EP-M diferentes autores han tratado de explicar el TEA. Concretamente, qué resultado tendría la afectación de unas conexiones u otras del SNE.



**Figura 4.** Creado a partir del artículo "A systems level analysis of the mirror neuron hypothesis and imitation impairments in autism spectrum disorders".

1. **Disrupción entre STS y GFI (vía de la mímica)**: dificultades en la regulación de la imitación refleja/automática.
2. **Disrupción entre LPI y GFI**: dificultades en aspectos de planificación de la imitación, así como en deducir las intenciones del acto, pero no en identificar el objetivo final de la acción.



**3. Disrupción entre LPI y STS:** dificultades en imitar acciones con significado (más raro en TEA).

Las investigaciones sobre el comportamiento de los autistas parecen orientar a que en algunas regiones del SNE podría haber una disminución de conexiones, mientras que otras áreas del mismo no se verían afectas en principio. En concreto, las conexiones anómalas serían entre STS y GFI, y entre LPI y GFI<sup>(15)</sup>.

Además, estudios morfoanatómicos han mostrado que existe una anomalía estructural en regiones del SNE. Mediante magnetoencefalografía (MEG) se observa un retraso en la activación de la región temporal cuando a personas con TEA se les pide que imiten una acción. Esto sugiere un defecto en la comunicación entre el SNE y la salida visual, es decir, un déficit de conexión entre STS y GFI, y entre GFI y LPI. Parece ser que en el TEA existe una menor actividad del GFI, lo cual es inversamente proporcional a la severidad de los síntomas del TEA<sup>(5,16,22)</sup> según las escalas clínicas (a menor actividad de GFI, mayor severidad de los síntomas)<sup>(16)</sup>.

Es por todo ello que actualmente se tiende más a pensar que el problema no reside únicamente en áreas del SNE, sino en su conectividad, tanto entre ellas como con otras regiones del cerebro, de manera que da lugar a que el cerebro se comporte como una unidad menos cohesiva<sup>(18)</sup>.

Lo que ocurre en el cerebro del niño con TEA es que bien sea por un fallo en el mecanismo de apoptosis de las neuronas, por un exceso de proliferación de las mismas o por errores en la migración, se acaba produciendo un aumento de las conexiones neuronales de corto alcance, así como una disminución de las de largo alcance, dando lugar a una serie de anomalías funcionales propias del TEA<sup>(26,27)</sup>.

El aumento de conexiones de corta distancia se traduce en un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento cognitivo. Es decir, al niño con TEA le resulta más difícil procesar la información<sup>(26)</sup>.

Curiosamente, este aumento en el número de neuronas y con ello de conexiones a corta distancia tiene lugar en áreas entre las cuáles se encuentra el SNE (lóbulo temporal, frontal, parietal, sistema límbico y cerebelo). Se cree que el

origen de esto pueda ser una división heterocrómica de las células germinales periventriculares, con posterior defecto en la migración de neuronas. Esto se ve avalado también por el hallazgo de somas neuronales entre la sustancia blanca, lo cual constituye un impedimento para que distintas áreas del cerebro puedan comunicarse correctamente. Junto a esto, se ha observado que los pacientes con TEA presentan un cuerpo calloso más pequeño de lo normal, lo que se traduce en una infraconexión interhemisférica que les dificulta la integración de la información procesada<sup>(26)</sup>.

La variabilidad de déficits sociales, de comunicación y comportamentales entre pacientes con TEA puede deberse a la variable conectividad cerebral (aumentada o disminuida), así como a las diferentes anomalías en sustancia blanca y gris que podría conducir a diversos defectos en la conectividad. Además, debe tenerse en cuenta también la influencia de las exposiciones ambientales y la susceptibilidad genética<sup>(18)</sup>.

Pese a todo, resulta cada vez más evidente que el cerebro funciona como un sistema continuo, donde cada operación influye sobre las demás, y de igual modo debe considerarse al SNE.

Recientes estudios de neuroimagen sugieren que el defecto del SNE en pacientes con TEA podría verse disminuido con la edad. Sin embargo, otros estudios no han encontrado evidencia de que el SNE pueda verse corregido con el paso del tiempo<sup>(28)</sup>.

### **6.1 Actividad eléctrica encefálica del SNE en TEA.**

En personas afectas de TEA, al realizarse un EEG se ha podido observar que el ritmo mu se suprime cuando realizan un movimiento, pero no así al observar un movimiento en otras personas, lo cual sugiere que existe algún defecto en el SNE. Sin embargo, llama la atención que al observar el movimiento en gente familiar para ellos, sí que aparece la supresión del ritmo mu<sup>(15,23)</sup>. Es por ello que se ha sugerido que en los TEA exista un cierto efecto umbral, de manera que requieran una mayor activación del SNE para poder suprimir el ritmo mu (un extraño podría no ser suficiente estímulo para una persona con TEA<sup>(24)</sup>), o bien que el SNE funcione de manera más deficiente por la conexión anómala con

otras áreas del cerebro. Se cree que cuanto menor es la supresión del ritmo mu en una persona con TEA, de mayor gravedad son los síntomas<sup>(23)</sup>.

Por lo tanto, si el SNE está dañado en los TEA, esto explicaría que en ellos no se observe la supresión de ondas mu cuando observan acciones, pero sí cuando las realizan ellos mismos. Estas ondas mu tampoco son suprimidas en tareas de imitación. Todo ello sugiere que este funcionamiento anormal del SNE es más marcado en actividades con una cierta relevancia social<sup>(24)</sup>.

A pesar de todo, a día de hoy todavía es necesario aclarar ciertos puntos, dado que las ondas mu son un indicador indirecto de la acción del SNE, y que no siempre ha podido observarse una supresión anómala del ritmo mu<sup>(24)</sup>.

## **6.2 Neuronas espejo como predictoras de TEA en neonatos.**

Mediante el uso de técnicas como el EEG se ha podido demostrar la supresión del ritmo mu en niños cuando estos realizan u observan acciones. Esto, como ya se ha dicho, se considera señal de la activación del SNE, y marcador de su actividad.

El SNE podría ser la base que capacita a los niños para responder adecuadamente a los estímulos y comportamientos maternos, a través de la comunicación facial mediante señales. Las capacidades imitativas de los recién nacidos pueden informarnos sobre el desarrollo temprano del SNE, teniendo en cuenta su plasticidad y diferencias individuales.

Algunos estudios han sugerido que niños con alto riesgo de desarrollo de TEA, como hermanos de niños afectos de TEA, muestran niveles más bajos de sincronía con sus madres en comparación con los niños con bajo riesgo de padecer TEA, lo cual podría ser indicativo de ciertas dificultades en sensibilidad social desde etapas tempranas. Debido a estos datos, se cree que la variabilidad en la capacidad de imitar de los neonatos podría reflejar diferencias individuales en su SNE, ayudando así a la detección temprana de déficits sociales, como ocurre en el TEA<sup>(29)</sup>.

## **7. OTRAS TEORÍAS DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA.**

Tras el descubrimiento del SNE en los seres humanos, y su vinculación al TEA a través de la Teoría del Espejo Roto, muchos otros autores han propuesto teorías alternativas que también incluyen disfunciones en el SNE.

- **Modelo STORM** (*Social Top-down Response Modulation*): este modelo constaría de dos partes: un “mapeo” de lo visual a lo motor (*visual-to-motor mapping*) y un sistema modulador superior (*top-down modulation system*). La información pasa del sistema visual superior al córtex parietal inferior (SNE), de ahí al córtex premotor y por último a la corteza motora. A su vez, este estímulo sensorial es sometido a una evaluación social, que actuaría a modo de control superior, dando finalmente una “salida motora” (reacción) a lo procesado por el SNE. De esta manera, se entiende que el SNE sí participa pero no exclusivamente, sino sometido a un control superior (*top-down*), que es una evaluación del contexto social. Sin embargo, este modelo no sabe determinar si lo que falla en el TEA es la instauración de un control superior adecuado, o el hecho de que los pacientes carecen de ciertos roles sociales básicos, como no establecer contacto visual<sup>(13)</sup>.
- **Modelo de filtro social:** algunos autores señalan que en la vía de la emulación del modelo EP-M el LPI podría ejercer de filtro social en los individuos sanos, de manera que sólo llegaría al GFI la información socialmente relevante. En las personas afectas de TEA el LPI trabajaría de manera defectuosa, dando lugar a una exceso de filtración que impediría que la información social relevante para entender las acciones llegase al GFI<sup>(15)</sup>.
- **Modelo del Sistema de Mentalización y SNE:** El Sistema de Mentalización (SM) es entendido por ciertos autores como aquel encargado de interpretar los comportamientos y atribuir estados mentales a los demás. Constaría de tres partes:
  - Córtex prefrontal dorsomedial (CPFdm).
  - Unión temporoparietal (UTP).
  - Córtex orbitofrontal (COF).

Este modelo parte de la base de que para inferir el estado mental de los demás a partir de sus actos intervienen dos sistemas, el SNE y el SM. Se ha propuesto que en aquellas tareas de mentalización que requieran un procesamiento de las acciones de las personas es necesaria una mayor conexión entre estos dos sistemas, de manera que la información cinemática captada por el SNE sea interpretada por el SM. En sujetos con TEA, proponen una conexión deficiente entre el SM y el SNE, sobre todo para interpretar comportamientos ajenos. En personas con TEA de

alto grado se ha visto una conexión más reducida entre CPFdm y el GFI, concretamente al realizar estas tareas de mentalización, lo que daría lugar a una menor capacidad para inferir las intenciones sociales. Al disminuir la conexión entre estas áreas, disminuiría la integración de información cinemática y contextual, dando lugar a las dificultades sociales propias del TEA.

## **8. DISCUSIÓN.**

La fisiopatología del TEA es un tema complejo del que se conoce tan solo una pequeña parte, por lo que es necesario seguir investigando sobre ello. Conocer las causas del TEA permitirá desarrollar tratamientos orientados a las mismas, mejorando la calidad de vida de estos pacientes.

La gran mayoría de los autores coinciden en que el TEA se trata de una patología multifactorial, en la que intervienen factores genéticos, ambientales e inflamatorios, contribuyendo en mayor o menor medida al desarrollo de la misma.

Si bien las alteraciones en el SNE se han postulado en los últimos años como causa del TEA, resulta difícil explicar toda la patología del espectro en base a un daño único en este sistema. Todo parece indicar a que probablemente exista un defecto en este sistema de neuronas, pero esta no parece ser la causa única ni exclusiva de la enfermedad, sino más bien una causa añadida a las ya comentadas.

Los últimos estudios tratan de dar otra perspectiva al papel del SNE en el TEA, tratando de verlo como un posible biomarcador de discapacidad en pacientes afectados. Déficits en el SNE parietofrontal junto con una conexión anormal (disminuida) podrían ser el primer marcador neuroanatómico relacionado con el autismo<sup>(24)</sup>.

Existen ciertas críticas a la Teoría del Espejo Roto que deben tenerse en cuenta para posteriores estudios. Por ejemplo, podría ocurrir que otros procesos neurales interfieran y falseen una disminución de la activación del SNE en el TEA, o bien que no se trate de un déficit focal del SNE dado que en la imitación se requiere la cooperación de diferentes sistemas neuronales.

No es probable que un déficit en el SNE sea el responsable de toda la sintomatología del TEA, pero sí es cierto que estas áreas, junto con otros sistemas sensitivos y motores, son necesarias para la imitación y otras habilidades sociales.

El SNE es aún un campo novel sobre el que seguir investigando, que puede resultar clave en la detección precoz del TEA, fundamental para la buena evolución clínica de estos pacientes.

Para concluir, cabe lanzar algunas preguntas que surgen de la lectura bibliográfica sobre este tema: ¿cómo de específicos son los marcadores de actividad del SNE, como puede ser el ritmo mu en EEG?, ¿juega el SNE algún papel relevante en otras patologías con disfunciones sociales y en trastornos del comportamiento?, ¿quién controla y modula al SNE? Responder a estas preguntas puede ser clave para comprender en profundidad este sistema neuronal, y ser capaces de entender las bases neurobiológicas de trastornos que afectan a la esfera social, como ocurre en el TEA.

## **9. CONCLUSIONES.**

Pese a ser el SNE un descubrimiento relativamente reciente en el mundo científico, ya han sido elaboradas numerosas hipótesis sobre su composición, funcionamiento y rol en diferentes patologías.

Del presente TFG pueden extraerse las siguientes conclusiones sobre el SNE y su relevancia en el TEA:

1. El TEA es una enfermedad multifactorial de la que aún se sabe muy poco respecto a su fisiopatología.
2. Defectos en el SNE parecen ser una causa, entre otras, de las disfunciones del TEA, sobre todo aquellas relacionadas con comportamientos sociales.
3. No parece probable que sólo alteraciones del SNE puedan explicar todas las características de esta patología.
4. Se postula el SNE como un posible biomarcador de discapacidad en los pacientes afectos de TEA.
5. Es necesario continuar las investigaciones sobre el TEA, así como la relación que guarda con este trastorno el SNE, a fin de conseguir un mejor entendimiento de la patología y con ello tratar o paliar los síntomas de la misma.

## 10. BIBLIOGRAFÍA.

1. Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G. Action recognition in the premotor cortex. *Brain J Neurol.* abril de 1996;119 ( Pt 2):593-609.
2. Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L. Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res.* marzo de 1996;3(2):131-41.
3. Cattaneo L, Rizzolatti G. The mirror neuron system. *Arch Neurol.* mayo de 2009;66(5):557-60.
4. Zuddas A. Trastornos del espectro autista: investigaciones y perspectivas. 2019.
5. Rizzolatti G, Fabbri-Destro M, Cattaneo L. Mirror neurons and their clinical relevance. *Nat Clin Pract Neurol.* enero de 2009;5(1):24-34.
6. Ivanov HY, Stoyanova VK, Popov NT, Vachev TI. Autism Spectrum Disorder - A Complex Genetic Disorder. *Folia Med (Plovdiv).* marzo de 2015;57(1):19-28.
7. Waye MMY, Cheng HY. Genetics and epigenetics of autism: A Review. *Psychiatry Clin Neurosci.* abril de 2018;72(4):228-44.
8. Hsueh Y-P. Synaptic Formation, Neural Circuits and Neurodevelopmental Disorders Controlled by Signaling, Translation, and Epigenetic Regulation. *Dev Neurobiol.* 2019;79(1):2-7.
9. Neri C, Edlow AG. Effects of Maternal Obesity on Fetal Programming: Molecular Approaches. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 3 de septiembre de 2015;6(2):a026591.
10. Falugy HE, Filova B, Ostatnikova D, Bacova Z, Bakos J. Neuronal morphology alterations in autism and possible role of oxytocin. *Endocr Regul.* 1 de enero de 2019;53(1):46-54.
11. Nicolini H, Laboratorio de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México, México. Autism, the current pathological trend in psychiatry. *Salud Ment.* 24 de junio de 2018;41(3):105-7.
12. Ruggieri VL. Empatía, cognición social y trastornos del espectro autista. *Rev Neurol.* 2013;56(S01):13.
13. Hamilton AF de C. Reflecting on the mirror neuron system in autism: a systematic review of current theories. *Dev Cogn Neurosci.* enero de 2013;3:91-105.
14. Cornelio Nieto JO. Autismo infantil y neuronas en espejo. *Rev Neurol.* 2009;48(S02):27.
15. Kana RK, Wadsworth HM, Travers BG. A systems level analysis of the mirror neuron hypothesis and imitation impairments in autism spectrum disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* enero de 2011;35(3):894-902.
16. Iacoboni M, Dapretto M. The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nat Rev Neurosci.* diciembre de 2006;7(12):942-51.

17. Hamilton AF de C, Brindley RM, Frith U. Imitation and action understanding in autistic spectrum disorders: how valid is the hypothesis of a deficit in the mirror neuron system? *Neuropsychologia*. 9 de abril de 2007;45(8):1859-68.
18. Saffin JM, Tohid H. Walk like me, talk like me. The connection between mirror neurons and autism spectrum disorder. *Neurosci Riyadh Saudi Arab*. 2016;21(2):108-19.
19. García García E, García García E. Neuropsicología y Educación. De las neuronas espejo a la teoría de la mente. *Rev Psicol Educ*. 2008;1(3):69-89.
20. Cole EJ, Barraclough NE, Andrews TJ. Reduced connectivity between mentalizing and mirror systems in autism spectrum condition. *Neuropsychologia*. 2019;122:88-97.
21. Hamilton AF de C. Emulation and mimicry for social interaction: a theoretical approach to imitation in autism. *Q J Exp Psychol* 2006. enero de 2008;61(1):101-15.
22. Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY, et al. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci*. enero de 2006;9(1):28-30.
23. Palau-Baduell M, Valls-Santasusana A, Salvadó-Salvadó B. [Autism spectrum disorders and mu rhythm. A new neurophysiological view]. *Rev Neurol*. 1 de marzo de 2011;52 Suppl 1:S141-146.
24. Perkins T, Stokes M, McGillivray J, Bittar R. Mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. octubre de 2010;17(10):1239-43.
25. Geddes L. The big baby experiment. *Nature*. 5 de noviembre de 2015;527(7576):22-5.
26. Gómez-León MI. Conexión neuronal en el trastorno del espectro autista. *Psiquiatr Biológica*. 1 de enero de 2019;26(1):7-14.
27. Kron M, Howell CJ, Adams IT, Ransbottom M, Christian D, Ogier M, et al. Brain activity mapping in Mecp2 mutant mice reveals functional deficits in forebrain circuits, including key nodes in the default mode network, that are reversed with ketamine treatment. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 3 de octubre de 2012;32(40):13860-72.
28. Enticott PG, Kennedy HA, Rinehart NJ, Tonge BJ, Bradshaw JL, Taffe JR, et al. Mirror neuron activity associated with social impairments but not age in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*. 1 de marzo de 2012;71(5):427-33.
29. Simpson EA, Murray L, Paukner A, Ferrari PF. The mirror neuron system as revealed through neonatal imitation: presence from birth, predictive power and evidence of plasticity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014;369(1644):20130289.

**Agradecimientos:** *A Diego y Lola, por ser mi particular camino de baldosas amarillas. A mi familia, por ser, pero sobre todo por estar. En especial a mis abuelos, por ser símbolo de resiliencia y ejemplo a seguir. A mis amigos, por su eterna paciencia. Y a Pilar, porque con los años ha ido haciendo cada vez más honor a su nombre. A todos vosotros, gracias.*



## 11. ANEXOS.

### I. Registro de Búsqueda

FECHA	BASE DE DATOS	PALABRAS CLAVE	FILTROS	REGISTROS ENCONTRADOS	REGISTROS SELECCIONADOS	ARTÍCULO
04/10/2019	Google Scholar	autism spectrum disorder "mirror sistem"	-	2440	3	3, 13, 24
04/10/2019	Google Sholar	autism spectrum disorder "mirror neuron hypothesis "	-	638	1	17
04/10/2019	Google Scholar	"systems level analysis" mirror neuron hypothesis	-	242	1	15
04/10/2019	Google Scholar	autismo Y neuronas espejo	booleano Y	1390	3	12, 19, 23
04/10/2019	Google Scholar	neuronas espejo Y trastornos del espectro autista	booleano Y	1270	1	14
04/10/2019	Google Scholar	mirror neurons AND autism	booleano AND	14000	2	5, 26
04/10/2019	Google Scholar	mirror neuron system	-	26300	1	16
04/10/2019	PubMed	mirror neurons AND autism	booleano AND	137		
	" "	" "	Humans	116	3	18, 20, 22
04/10/2019	PubMed	autism AND epigenetic	booleano AND, Humans	426	2	7, 8
04/10/2019	PubMed	autism spectrum				

		disorder AND mirror neuron	booleano AND Humans Meta- análisis	3	1	28
17/10/2019	PubMed	autism AND neuronal	booleano AND Humans	2782	1	10
17/10/2019	PubMed	autism spectrum disorder AND genetic	booleano AND Humans	7239	1	6
05/11/2019	Science- Direct	autism AND mimicry	booleano AND	728	1	21

## II. Miniatura Póster

# BASES FISIOPATOLÓGICAS DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA:

Relevancia de las neuronas espejo en su patogénesis

Autor: Sergio García González  
Tutores: M.D. Ganfornina, D. Sánchez  
Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid



## RESUMEN

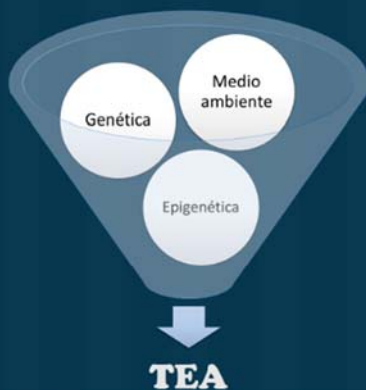
Desde el descubrimiento de las neuronas espejo por Giacomo Rizzolatti en 1996, junto al hallazgo de sus homólogas en humanos, el Sistema de Neuronas Espejo (SNE) se ha postulado a través de los años como una de las posibles bases fisiopatológicas que explicaría el Trastorno del Espectro Autista (TEA). Mediante el presente Trabajo de Fin de Grado, se revisarán diferentes artículos que podrían sustentar dicha hipótesis, tratando de esclarecer el rol que juega el Sistema de Neuronas Espejo en esta patología.

## METODOLOGÍA

- 1º **Búsqueda** de artículos con diferentes herramientas de búsqueda en bases de datos bibliográficas (PubMed, ScienceDirect, Google Scholar).
- 2º **Criterios** de búsqueda: palabras clave "mirror neuron system", "autism spectrum disorder", "epigenetic" (y sus análogas en castellano).
- 3º **Filtros**: metaanálisis, publicados en los últimos 5 años o referentes a humanos.
- 4º **Selección** de artículos en función de la presencia/ausencia de alguna de las palabras clave en el resumen de los mismos.

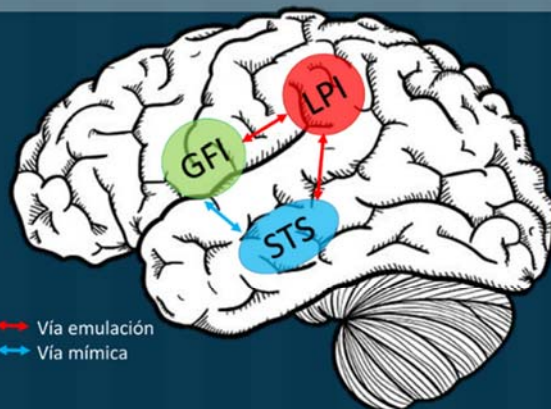
Total artículos revisados: 28

## FACTORES DE RIESGO



**Figura 1.** El TEA es una compleja patología neuropsiquiátrica de origen multifactorial. Entre estas causas formarían parte posibles defectos del SNE.

## SISTEMA DE NEURONAS ESPEJO



**Figura 2.** El SNE está compuesto principalmente por Girus Frontal Inferior (GFI), Lóbulo Posterior Inferior (LPI) y Sulcus Temporal Superior (STS), entre las cuales se establecen diferentes conexiones y vías que permiten el aprendizaje por imitación. Son estas conexiones las que se verían alteradas, en distinto grado y forma, en el TEA.

## CONCLUSIONES

- El TEA es una enfermedad multifactorial de la que aún se sabe muy poco respecto a su fisiopatología.
- Defectos en el SNE parecen ser una causa, entre otras, de las disfunciones del TEA, sobre todo aquellas relacionadas con comportamientos sociales.
- No parece probable que sólo alteraciones del SNE puedan explicar todas las características de esta patología.
- Se postula el SNE como un posible biomarcador de discapacidad en los pacientes afectados de TEA.
- Es necesario continuar las investigaciones sobre el TEA, así como la relación que guarda con este trastorno el SNE, a fin de conseguir un mejor entendimiento de la patología y con ello tratar o paliar los síntomas de la misma

