

**NEUROINFLAMACIÓN: NUEVAS OPORTUNIDADES DE MARCADORES PARA ABORDAR EL AUTISMO****NEUROINFLAMMATION: NEW OPPORTUNITIES OF MARKERS TO APPROACH THE AUTISM**

Iris Dany Carmentate Rodríguez <https://orcid.org/0000-0002-6282-3120>

Conrado Ronaliet Álvarez Borges <https://orcid.org/0000-0001-7395-6853>

Sorahy Santander García <https://orcid.org/0000-0002-2278-2344>

Selmira Dallamy Pérez Viciado <https://0009-0005-2098-9412>

Institución: Facultad de Ciencias Médicas Sancti Spíritus

Localidad, Sancti Spíritus, Cuba

**Resumen**

Introducción: hasta hace algún tiempo existían limitaciones al ofrecer el diagnóstico de autismo. Hoy lo que más preocupa a la comunidad científica es lograr establecer este diagnóstico en edades tempranas. Desde hace algunos años se le ha atribuido un importante papel a la neuroinflamación en los trastornos del neurodesarrollo. Se ha identificado marcadores neuroinflamatorios que sustentan este papel y refuerzan las posibilidades de un diagnóstico, pronóstico y evaluación más precisa. Objetivos: Identificar en los trabajos revisados cuales fueron los principales marcadores neuroinflamatorios relacionados con los TEA y señalar su valor. Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica narrativa a través de una búsqueda en bases de datos bibliográficas como PubMed, Lilacs, Google académico, Cumed. Se utilizaron descriptores en inglés y español. Análisis e integración de la información: Se exponen argumentos relacionados con la neuroinflamación y algunos marcadores haciendo énfasis en su principal valor predictivo, diagnóstico o pronóstico. Consideraciones finales: La comunidad científica se encuentra inmersa en investigaciones que den paso a las identificaciones de biomarcadores para poder aplicar ensayos clínicos y debidamente resaltar su valor agregado como marcador ya sea predictivo, diagnóstico, pronóstico, entre otros. Las limitaciones que resaltan los estudios revisados están centradas en el tipo de muestra y su homogeneidad, así como en el tipo de marcador que se busca y el fluido corporal a estudiar pues su heterogeneidad no ha permitido aplicarlos a otros contextos. Los marcadores neurobiológicos relacionados con los índices de inflamación son de muy fácil aplicación y los recursos que se requiere para ello no suelen ser costosos por lo que la población tiene acceso al mismo.

**Palabras clave:** autismo; neuroinflamación; biomarcadores

**Abstract**

Introduction: until some time ago limitations existed when offering the autism diagnosis. Today that more it worries to the scientific community it is to be able to establish this diagnosis in early ages. For some years it has been attributed an important paper to the neuroinflamación in the dysfunctions of the neurodesarrollo. It has been identified markers neuroinflammatory that sustain this paper and they reinforce the possibilities of a diagnosis, presage and more precise evaluation. Objectives: To identify in the revised works which were the main markers neuroinflammatory related with the FIREBRAND and to point out their value. Methods: It was

carried out a review bibliographical narrative through a search in bibliographical databases as PubMed, Lilacs, academic Google, Cumed. Describers were used in English and Spanish. Analysis and integration of the information: Arguments related with the neuroinflamación and some markers are exposed making emphasis in their main value predictive, diagnosis or presage. Final considerations: The scientific community is immersing in investigations that open the way to the biomarcadores identifications to be able to apply clinical rehearsals and properly to stand out its value either added as marker predictive, diagnosis, presage, among others. The limitations that stand out the revised studies are centered in the sample type and their homogeneity as well as in the marker type that is looked for and the corporal fluid to study its heterogeneity them has not allowed to apply them to other contexts. The neurobiologic markers related with the inflammation indexes are of very easy application and the resources that it is required for they usually are not it expensive for what the population has access to the same one.

## **Introducción**

La categoría de los trastornos del espectro autista se ha abordado desde hace varios años. Su denominación conceptual ha ido variando en los distintos clasificadores tal y como ha ocurrido con las teorías que se han invocado en su aparición. Muchos factores genéticos, ambientales, biológicos, bioquímicos y estructurales se han estudiado demostrándose los cambios que pueden suceder en estos casos, sin embargo, desde hace aproximadamente la neuroinflamación se ha ido postulando como uno de los elementos claves en la aparición de muchas enfermedades y sobre todo en los TEA.<sup>1</sup>

Las alteraciones en áreas tan sensibles como lo es la comunicación e interacción social, comportamiento y lenguaje demandan de un abordaje oportuno para entender lo que sucede con el niño o niña afectado y poder arribar a determinaciones diagnósticas<sup>2</sup>. Es de interés para el terapeuta llegar a una definición certera ya que ello depende el actuar en cada caso en particular.

Los clasificadores diagnósticos ofrecen pautas que permiten ir aplicándose a cada caso y llegar a este tipo de conclusión diagnóstica, pero tratándose de niños transitando por etapas tan complejas del desarrollo pueden tener comportamientos que ofrecen dudas al evaluador<sup>3</sup>. El apoyo en test, escalas evaluadoras y observacionales facilitan este proceso, aunque se trata casi siempre de una evaluación cualitativa. Se carece de evaluaciones cuantitativas que puedan tener mayor acercamiento a un diagnóstico definitivo y menor margen de error al abordarlo.

Muchos factores han sido estudiados y se encuentran relacionados con la aparición de los TEA, sin embargo, en los últimos años el papel de la neuroinflamación ha sido definido como uno de los elementos más relevantes en la aparición del trastorno<sup>4</sup>. Se reconoce que la neuroinflamación, como respuesta inmunológica innata del sistema nervioso central, puede estar inducida por múltiples condiciones, lo que la relaciona con el inicio de la patogénesis de diferentes enfermedades<sup>4,5</sup>. Lleva consigo afectación de la neuromodulación, neurogénesis y la neurotransmisión mecanismos implicados en el comportamiento humano<sup>6</sup>.

La psiquiatría basa sus diagnósticos en la observación clínica del paciente, la descripción de su comportamiento y de esta manera va asociando síntomas y signos que dan lugar a entidades sindrómicas y nosológicas. Contar con marcadores que sean indicadores de un desarrollo típico o atípico fortalecerá el proceso diagnóstico y terapéutico. Una vez que los mismos sean identificados son sometidos a procesos de evaluación sobre su valor en diferentes sentidos, mientras la comunidad científica llama a la búsqueda incesante en estas áreas donde nos corresponde iniciar investigaciones para el acercamiento al tema y entender más sobre la génesis de los trastornos, la evolución e incluso la comorbilidad con otras enfermedades.

Se decide realizar una revisión bibliográfica partiendo del papel de la neuroinflamación y los principales biomarcadores estudiados, así como el valor concedido a los mismos desde diferentes aristas.

### **Métodos**

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa a través de una búsqueda en bases de datos bibliográficas como PubMed, Lilacs, Google académico, Cumed. Se utilizaron descriptores en inglés y español. Para la realización de esta revisión bibliográfica se comenzó a recopilar artículos similares y que se enfocaran en el estudio de biomarcadores en enfermedades neurológicas, psiquiátricas pero particularizando en el autismo desde enero del 2022 a enero del 2023.

### **Análisis y síntesis de la información**

Desde hace varios años se viene haciendo referencia al autismo con diferentes sinonimias. En los clasificadores actuales para las enfermedades mentales se incluye un grupo de entidades dentro de los cuales se encuentran los trastornos del neurodesarrollo y los trastornos del espectro autista (TEA). Se caracterizan por déficit en los dominios principales: la interacción social y la presencia de patrones de conductas e intereses restringidos, repetitivos y estereotipados <sup>3</sup>.

El desarrollo neurológico o neurodesarrollo, se define como el conjunto de procesos a través de los cuales se organiza y madura en el tiempo el sistema nervioso (SN). Ocurre como una secuencia ordenada de cambios que experimenta el SN durante la vida que da lugar a la adquisición de nuevas y más complejas habilidades funcionales <sup>7</sup>. Cualquier falla, ruptura o alteración en los períodos críticos del desarrollo puede dar lugar a trastornos con implicaciones variadas en los niños en los que estas tengan lugar.<sup>8</sup>

Es así que en la etiología se invocan procesos relacionados con la neuroinflamación, se reconoce que esta, como respuesta inmunológica innata del sistema nervioso central, puede estar inducida por múltiples condiciones, lo que la relaciona con el inicio de la patogénesis de diferentes enfermedades. Lleva consigo afectación de la neuromodulación, neurogénesis y la neurotransmisión mecanismos implicados en el comportamiento humano <sup>9</sup>.

En un estudio bibliométrico que trazó como objetivo describir la historia del desarrollo global y el estado actual de la neuroinflamación en el TEA se reveló puntos críticos y las fronteras de la investigación para proporcionar referencias que contribuyan a ampliar las investigaciones relacionadas con este campo. Quedó al descubierto el indudable papel de la neuroinflamación en el desarrollo del TEA, pero se sugieren estudios relacionados

con los cambios en las citoquinas, las células gliales, así como las vías relacionadas con la neuroinflamación en el TEA <sup>10</sup>.

¿Por qué surge la necesidad de búsqueda de estos biomarcadores?

Desde hace dos décadas ha aumentado significativamente la prevalencia de los TEA <sup>11</sup>, las anomalías neuroconductuales, las alteraciones neurobiológicas y las conductas disruptivas que se presentan exigen de un diagnóstico más temprano, sin embargo, esto no ha sucedido. Las etapas por las que transita el niño pueden traer dudas en relación a determinados logros del desarrollo y dificulta en ocasiones establecer diferencias entre el desarrollo típico y el atípico <sup>12</sup>.

La definición de estos trastornos continúa siendo clínica apoyada en escalas valorativas que son influyentes más no decide el diagnóstico pues se trata de pruebas subjetivas donde la aplicación al niño o a los adultos en determinado momento puede dejar sesgos y no permiten una definición diagnóstica. Se da paso a la estimulación y la valoración un tiempo después. En esta espera pueden superarse limitaciones presentadas por el niño que realmente no estaban en el espectro, pero los que están incluidos se van retrasando en recibir el tratamiento oportuno y definitivo.

Contar con pruebas que confluyan en valores cuantitativos sería de vital importancia para evitar estos sesgos y demoras en el diagnóstico, es así que la comunidad científica se centra en el análisis de la neuroinflamación a través de biomarcadores que en otras enfermedades han demostrado tener buenos resultados <sup>7,8</sup>.

### **Marcadores**

La psiquiatría actual basa su diagnóstico en el método clínico partiendo de observaciones y análisis del comportamiento, esto genera síntomas, signos, se establecen agrupaciones sindrómicas y deriva un diagnóstico nosológico. No existen métodos ni técnicas que permitan o ayuden a un diagnóstico más certero por lo que es ineludible la búsqueda de marcadores que permitan discernir entre lo típico y lo atípico.

Un marcador es una característica medible, evaluable como un indicador de procesos biológicos normales, patológicos, respuesta terapéutica, otros pueden ser diagnósticos, pronósticos<sup>13</sup>. Los mismos deberán ser evaluados según la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, además deberán ser validados en poblaciones amplias mediante procesos muy estandarizados <sup>13</sup>.

### **Neuroinflamación**

Este término se ha utilizado para describir diversos fenómenos patológicos, que abarcan desde la alteración de la morfología de la glía hasta la destrucción de tejidos por leucocitos que migran desde la periferia. La misma es una señal de peligro que trae repercusiones en la salud y el funcionamiento cerebral. Es una respuesta inmune exagerada, persistente. Pueden existir múltiples causas de esta neuroinflamación como son las infecciones, traumatismos, estrés, toxinas, enfermedades crónicas. Una vez dañada las células gliales se afecta la función neuronal, la neurotransmisión, la neurogénesis además ante diversos estímulos considerados como agresión, estas células cambian completamente su patrón de actividad y se transforman en células inmunitarias favoreciendo la neuroinflamación<sup>6</sup>.

## Discusión

Durante el año 2019 y 2020 la Dra. Robinson Agramonte y otros colaboradores se dieron a la tarea de estudiar el autismo y las comorbilidades unido a los principales biomarcadores que pudieran ser predictores de estas comorbilidades. Destaca la importancia del sueño y los mecanismos inflamatorios en la plasticidad cerebral y la construcción de las conexiones funcionales normales, así como del impacto de las comorbilidades en la progresión de los trastornos del espectro autista. La epilepsia y los trastornos del sueño son comorbilidades frecuentes en el autismo; justificando su estudio declara que no existen biomarcadores de utilidad para la evaluación temprana del riesgo de presentar estas comorbilidades, lo que dificulta una intervención temprana más eficaz en el autismo.

Describen focos epileptógenos y algunas ondas electroencefalográficas que fueron tomadas como referencias para evaluar el patrón repetitivo de estos en pacientes con el trastorno en cuestión y las comorbilidades que tomaron como referencias<sup>14, 15</sup>. Finalmente declara el aporte de herramientas que permiten estratificar los fenotipos clínicos en el autismo y la estimación prodrómica de la progresión de la enfermedad, basado en el análisis de la epileptogenicidad, los trastornos del sueño y parámetros moleculares basados en la evaluación del perfil de citoquinas en el autismo <sup>14</sup>.

Mara Parellada<sup>16</sup> y colaboradores realizaron recientemente una revisión sistemática con el objetivo de catalogar y evaluar biomarcadores de respuesta correlacionados con los TEA para mejorar los ensayos clínicos y así guiar las intervenciones en el autismo. Destacaron criterios para centrarse en la investigación y tuvieron en cuenta que se tratara de estudios de intervención, en humanos, investigaciones originales, que correlacionaran biomarcadores.

Encontraron muchos biomarcadores referidos por otros autores dentro de los que prevalecieron: biomarcadores moleculares, dígame citocinas, factores de crecimiento, de estrés oxidativo, neurotransmisores, hormonas. Le siguen los marcadores de neurofisiología como el EEG y seguimiento ocular y por último los de neuroimagen. Mara señaló que los estudios fueron muy heterogéneos en cuanto a la muestra, el enfoque de biomarcadores analizados e incluso la muestra para su análisis lo que obstaculizó el metaanálisis. Por este motivo destacó en sus conclusiones los imperativos metodológicos para la investigación de biomarcadores en los TEA <sup>16</sup>. A pesar de la necesidad de enfocarse en estos tipos de estudio será de gran utilidad apropiarse de unos en el que se pueda contar con los recursos necesarios y se tenga acceso a ellos.

Recientemente, en febrero de este año, Cortese realiza una revisión sistemática partiendo de lo relevante que sería poder contar con biomarcadores válidos, fiables y ampliamente utilizables para el diagnóstico oportuno de los TEA. Similar a la autora anterior los estudios heterogéneos las muestras limitadas de pacientes, así como los biomarcadores a identificar no permitieron unificar los resultados, además no se midieron otras pruebas métricas de interés para definir la validez del biomarcador como lo es el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo. Sugiere así en los próximos estudios enfocarse en la uniformidad de los marcadores a estudiar para evitar factores de confusión <sup>17</sup>. Queda claro el camino trazado en la búsqueda de estos biomarcadores por lo que a medida que se vayan desarrollando investigaciones se irá perfilando esta área del

conocimiento. Los estudios deben estar centrados en poblaciones homogéneas y aplicar la búsqueda de un mismo biomarcador partiendo del mismo tipo de fluido para estudiar, ello puede facilitar la generalización de los resultados.

Otros autores se han enfocado en otros marcadores como lo es la magnetoencefalografía. Este componente de respuesta evocada auditiva M50 y que se detecta por el magnetoencefalograma es estudiada por Roberts Timothy PL<sup>18</sup>. Se apoyó en las discapacidades cognitivas y de lenguaje que tienen estos niños y pudo apreciar con la prueba que estos tenían respuestas exacerbadas, encontrándose fuera del rango de valores predecibles a partir del modelo de desarrollo típico. Con el estudio logra una estrategia para comprender mejor la disfunción cerebral que se produce en niños con estas discapacidades<sup>18</sup>. Ya existe evidencias de varios estudios enfocados en las comorbilidades con el TEA, lo cual abre las puertas para otras investigaciones y enfocadas en la búsqueda de valores predictivos cuando estas comorbilidades se hagan visibles teniendo en cuenta que el TEA no siempre se muestra tal y como lo dictan las pautas.

Se llevó a cabo un estudio observacional en varios sitios de niños con TEA y otros con desarrollo típico a los que se les aplicó una batería para estudiar los procesos atencionales relacionados con el seguimiento ocular, lo consideraron una prueba precisa, rentable y con buena usabilidad convirtiéndola en una plataforma prometedora para el desarrollo de biomarcadores y usarlos en ensayos clínicos para el TEA. Las tareas mostraron excelentes resultados y cumplieron con las expectativas de validez de constructo además de que se pudo estratificar los grupos de TEA según sus resultados. Este estudio proporciona un camino para avanzar en los esfuerzos de desarrollar biomarcadores para su uso en ensayos clínicos una vez que fue aceptado por el programa de calificación de biomarcadores<sup>19</sup>.

### **Marcadores de inflamación**

Enfocados en lo sencillo, lo menos costoso y lo más accesible a la población se han realizado estudios partiendo de un examen sanguíneo normal con un conteo plaquetario, partiendo de los índices y ratios que se establecen se ha podido aplicar los índices de inflamación, de ellos derivan ratio neutrófilos/ linfocitos (NLR), ratio plaquetas/ linfocitos (PLR), ratio linfocitos/ monocitos (LMR), índices de inflamación sistémica (IIS). Está demostrado el papel de la neuroinflamación, así como la participación del sistema inmunológico en diferentes patologías y entidades, las enfermedades psiquiátricas incluidas los trastornos del desarrollo neurológico están siendo estudiadas en este sentido por las necesidades de un diagnóstico oportuno para su debida intervención.

La enfermedad de Huntington ha sido una de las enfermedades degenerativas estudiadas, el daño neuronal que ocurre es el causante de un desarrollo complejo de la misma. Se ha identificado una disregulación en el sistema inmune y se ha descrito marcadores inmunes hallados en el plasma de estos pacientes que pueden servir de guías para evaluar el curso de la enfermedad<sup>20</sup>. En este caso se destaca otro valor de los marcadores y es el pronóstico.

Otra condición del Sistema nervioso central estudiada ha sido la esclerosis múltiple, donde los índices de inflamación sistémica se han estudiado como marcadores con valor pronóstico para las discapacidades que esta genera <sup>21</sup>.

Fabiana Novellino señala en su estudio que el conteo de células sanguíneas deriva ratios que pueden ser utilizados como biomarcadores en enfermedades neurológicas, destacando que podría resultar de utilidad en la enfermedad de Alzheimer, el trastorno afectivo bipolar y esclerosis múltiple. Se enfoca en el valor pronóstico y estratificación según la severidad <sup>1</sup>. Estudió la ratio NLR, PLR, LMR. Encontró diferencias de estos y valores elevados en algunas situaciones especiales como la metástasis cerebral, destacó así su importancia como marcador de valor pronóstico útil además en tumores cerebrales como gliomas, meningiomas, meduloblastomas y metástasis de cáncer de pulmón<sup>1</sup>. Los pacientes con deterioro cognitivo temprano tienen niveles más altos de NLR, PLR y niveles más bajos de LMR que los pacientes en el grupo de mejoría neurológica temprana <sup>1</sup>.

El síndrome de las piernas inquietas fue estudiado en este sentido sin embargo los índices de inflamación no mostraron valores significativos para atribuirle un valor como biomarcadores <sup>22</sup>.

En el 2021 se desarrolló una investigación cuyos resultados se exponen en el formato de un artículo original el cual destaca el papel de la inflamación periférica evaluada a través de la ratio Neutrófilos/ linfocitos en enfermedades neurodegenerativas. En una muestra de 100 pacientes con enfermedad de Parkinson y 94 con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, incluyeron 61 controles para los valores referenciales de este ratio. En relación con el ratio neutrófilos/ linfocitos encontraron diferencias de estadísticamente significativas en el grupo con enfermedad de Parkinson con respecto al grupo control. Por otro lado, los resultados encontrados en los pacientes con Alzheimer no fueron significativos <sup>23</sup>.

Como sea, los estudios se han enfocado en la búsqueda de biomarcadores, cuantificables que resulten en mejoras para la atención médica integral, una vez que se logre agilizar y llegar a un diagnóstico certero, se podrá brindar la atención diferenciada y particularizada a este grupo de trastornos que por su heterogeneidad clínica requiere de este enfoque personalizado.

## **Conclusiones**

La comunidad científica se encuentra inmersa en investigaciones que den paso a las identificaciones de biomarcadores para poder aplicar ensayos clínicos y debidamente resaltar su valor agregado como marcador ya sea predictivo, diagnóstico, pronóstico, entre otros. Las limitaciones que resaltan los estudios revisados están centradas en el tipo de muestra y su homogeneidad, así como en el tipo de marcador que se busca y el fluido corporal a estudiar; pues su heterogeneidad no ha permitido aplicarlos a otros contextos. Los marcadores neurobiológicos relacionados con los índices de inflamación son de muy fácil aplicación y los recursos que se requiere para ello no suelen ser costosos por lo que la población tiene acceso al mismo. Se deberá incrementar los estudios en poblaciones con TEA e indagar su comportamiento relacionado con las

comorbilidades, severidad del trastorno, respuesta al tratamiento, para ampliar esta área de investigación y en un futuro cercano poder contar con estas evidencias y facilitar el desarrollo de la ciencia.

## Referencias Bibliográficas

1. Novellino F, Sacca V, Donato A, et al. (2020) Innate immunity: a common denominator between neurodegenerative and neuropsychiatric diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 21(3): 1115. DOI:10.3390/ijms21031115
2. Far Gianopulos T. Diagnóstico precoz e intervención temprana del Trastorno del espectro autista (TEA) de los médicos pediatras en Panamá. *Rev Conducta Científica*. 2019 [acceso 18/02/2022];2(1):41-7. Disponible en: <http://revistas.ulatina.edu.pa/index.php/conductacientifica/article/view/71>
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edn. Washington DC, 2013. Disponible en: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
4. Halepoto DM, AL- Ayadhi LY, Alhowikan AM, Elamin NE. Papel de la autoinmunidad en el daño neuronal en niños con trastornos del espectro autista. *Pak J Med Ciencias*. 2023 noviembre-diciembre; 39(6): 1858-1864. Doi: 10.12669/pjms.39.6.6804. PMID: 37936741; PMCID: PMC10626070.
5. Ermakov EA, Mednova IA, Boiko AS, Buneva VN, Ivanova SA. Desregulación de quimiocinas y neuroinflamación en la esquizofrenia: una revisión sistemática. *Int J Mol Ciencia*. 22de enero de 2023; 24 (3): 2215. Doi: 10.3390/ijms24032215. IDPM: 36768537; PMCID: PMC9917146.
6. Xin Y, Tian M, deng S, Li J, Yang M, Gao J, Pei X, Wang Y, Tan J, Zhao F, Gao Y, Gong Y. The key drivers of brain injury by systemic inflammatory responses after sepsis: Microglia and neuroinflammation. *Mol Neurobiolol*. 2023 Mar; 60(3): 1369-1390. Doi: 10.1007/s12035-022-03148-z. Epub 2022 Nov 29. PMID: 36445634; PMCID: PMC9899199.
7. Foster J, López I. Human neurodevelopment: A continuous changes process of an open and context-sensitive system. *Rev. Med. Las Condes*. 2022 [acceso 5/05/2023]; 33(4):338-346. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.06.001>
8. Cisneros-Franco JM, Voss P, Thomas ME, Villers-Sidani E. Critical periods of brain development. *Handb Clin Neurol*. 2020; 173:75-88. Disponible en <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00009-5>.
9. Liew Y, Retinasamy T, Arulsamy A, Alí I, Jones NC, O Brien TJ, Shaikh MF. Neuroinflammation: A common pathway in Alzheimers disease and epilepsy. *J Alzheimers Dis*. 2023; 94(s1):S253- S265. Doi: 10.3233/JAD-230059. PMID: 37092226; PMC10473147.
10. Shen Y, Zhong JG, Lan WT, Li YH, Gong JH, Zhao BX, Hou XH. Bibliometric study of neuroinflammation in autism spectrum disorder. *Front Psychiatry*. 2023 Jan 19; 14:1086068.doi: 10.3389/fpsy.2023.1086068. PMID: 36741118; PMCID: PMC9893120.
11. Jinan Z, Fobonne E, Scolah J, Ibrahim A, Durkin M, Saxena S, Yusuf A at al. Global prevalence of Autism: A systematic review update. *Autism Research*. 2022;15(5):778-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/aur.2696>

12. Girault JB, Piven J. The neurodevelopment of Autism from infancy through toddlerhood. *Neuroimaging Clin N Am.* 2020 Feb; 30(1):97-114. Doi: 10.1016/j.nic.2019.09.009. Epub 2019 Nov11. PMID: 31759576; PMCID: PMC6878903.
13. A. Abi- Dargham, G. Horga. The search for imaging biomarkers in psychiatric disorders. *Nat Med.* 2016; 22:1248-1255. Disponible en doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.4190>
14. Agramonte MdiÁR, Cuesta HV, Chacón LMM, Martín MM, Batista SB, Fraguela MEG. Caracterización de biomarcadores predictivos de comorbilidades en el autismo. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba.* 2019; 9(3):1. Disponible <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/709>
15. García RJG, Robinson- Agramonte MdLA. Comorbilidad en pacientes con trastornos del neurodesarrollo. *Rev Cub De Pediatría.*2020; 92(4):e1108.
16. Parellada M, Andreu- Bernabeu A, Gurdeus M, San José Cáseres A, Urbiola E, Carpenter LL, Kraguljac NV, McDonald WM, Nemeroff CB, Rodríguez CI at al. In Search of Biomarkers to guide interventions in Autism Spectrum Disorder: A systematic review. *Am J Psychiatry.* 2023 Jan 1; 180(1):23-40. Disponible en doi: 10.1176/appi.ajp.21100992.
17. Cortese S, Solmi M, Michelini G, Bellato A, Blanner C, Canozzi A, Eudave L, Farhat LC, Hojlund M et al. Candidate diagnostic biomarkers for neurodevelopmental disorders in children and adolescents: a systematic review. *World Psychiatry.* 2023 Feb; 22(1):129-149. Disponible en doi: 10.1002/wps.21037.
18. Roberts TPL, Kuschner ES, Edgar JC. Biomarkers for autism spectrum disoreder: opportunities for magnetoencephalography 8MEG). *J Neurodev Disord.* 2021 Sep 15; 13(1):34. Doi: 10.1186/s11689-021-09385-y. PMID: 34525943; PMCID: PMC8442415.
19. Shic F, Naples AJ, Barney EC, Chang SA, Li B, McAllister T, Kim M, Dommer KJ, Hasselmo S, Atyabi A, et all. The autism biomarkers consortium for clinical trials: evaluation of a battery of candidate eye tracking biomarkers for use in autism clinical trials. *Mol Autism.* 2022 Mar 21; 13(1):15.doi: 10.1186/s13229-021-00482-2. PMID: 35313957; PMCID: PMC10124777.
20. Edward Wild, Maria Björkqvist & Sarah J Tabrizi (2008) Immune markers for Huntington's disease? *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8:12, 1779-1781. Disponible en: DOI:10.1586/14737175.8.12.1779. <https://doi.org/10.1586/14737175.8.12.1779>.
21. Hikmet Saçmacı, Tülin Aktürk, Nermin Tanık. The Predictive Value of the Systemic Immune-inflammation Index as a New Prognostic Marker for Disability in Patients with Multiple Sclerosis. *Turk J Neurol* 2021; 27:133-139. Disponible en: DOI:10.4274/tnd.2021.50329.
22. Ali Zeynal Abidin Tak, Yıldızhan Şengül. Evaluation of Inflammation with Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Platelet-to-lymphocyte Ratio in Restless Legs Syndrome. *Turk J Neurol* 2018; 24:259-263. Disponible en: DO I: 10.4274/tnd.98474.
23. Sonat Pınar Kara, Bengü Altunan, Aysun Unal. Investigation of the peripheral inflammation (neutrophil–lymphocyte ratio) in two neurodegenerative diseases of the central nervous system. *Neurological Sciences.* Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05507-5>.

Los autores declaran que no hay conflictos de intereses.

**Participación en la investigación.**

Iris Dany Carmentate Rodríguez: Plantea la idea científica para realizar la investigación, recopilación, análisis de la información, elaboración del informe final.

Conrado Ronaliet Álvarez Borges: Recopilación de información, análisis de documentos, revisión de bibliografía.

Sorahy Santander García: Recopilación de información, análisis de documentos, revisión de bibliografía.