

BIOMARCADORES DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA BASADOS EN BIOSEÑALES, REALIDAD VIRTUAL E INTELIGENCIA ARTIFICIAL

MARIANO ALCAÑIZ¹, IRENE A. CHICCHI GIGLIOLI¹, MARIAN SIRERA², ELEONORA MINISSI¹, LUIS ABAD²

¹Instituto de Investigación e Innovación en Bioingeniería (i3), Universidad Politécnica de Valencia,

²Centro de Desarrollo Cognitivo Red Cenit, Valencia, España

Resumen Se ha observado que la estratificación de trastornos del espectro autista (TEA) generada por las escalas actuales no es efectiva para la personalización de tratamientos tempranos. La evaluación clínica de TEA requiere su consideración como un continuo de déficits, y existe la necesidad de identificar parámetros biológicamente significativos (biomarcadores) que tengan el poder de caracterizar automáticamente a cada individuo en diferentes etapas del desarrollo neurológico. El incipiente campo de la psiquiatría computacional (CP) intenta satisfacer las necesidades de diagnóstico de precisión mediante el desarrollo de potentes técnicas computacionales y matemáticas. Una creciente actividad científica propone el uso de medidas implícitas basadas en bioseñales para la clasificación de ASD. Las tecnologías de realidad virtual (VR) han demostrado potencial para las intervenciones de TEA, pero la mayoría de los trabajos han utilizado la realidad virtual para el aprendizaje / objetivo de las intervenciones. Muy pocos estudios han utilizado señales biológicas para el registro y el análisis detallado de las respuestas conductuales que se pueden utilizar para monitorear o producir cambios a lo largo del tiempo. En el presente trabajo se introduce el concepto de biomarcadores conductuales basados en VR o VRBB. Los VRBB van a permitir la clasificación de TEA utilizando un paradigma de psiquiatría computacional basado en procesos cerebrales implícitos medidos a través de señales psicofisiológicas y el comportamiento de sujetos expuestos a complejas réplicas de condiciones sociales utilizando interfaces de realidad virtual.

Palabras clave: Trastorno del espectro autista, biomarcadores, biosensores, realidad virtual, inteligencia artificial, psiquiatría computacional

Abstract *Autism spectrum disorder biomarkers based on biosignals, virtual reality and artificial intelligence.*

It has been observed that the stratification of Autism Spectrum Disorders (ASD) generated by the current scales is not effective for the personalization of early treatments. The clinical evaluation of ASD requires its consideration as a continuum of deficits, and there is a need to identify biologically significant parameters (biomarkers) that have the power to automatically characterize each individual at different stages of neurological development. The emerging field of computational psychiatry (CP) attempts to meet the needs of precision diagnosis by developing powerful computational and mathematical techniques. A growing scientific activity proposes the use of implicit measures based on biosignals for the classification of ASD. Virtual reality (VR) technologies have demonstrated potential for ASD interventions, but most of the work has used virtual reality for the learning / objective of interventions. Very few studies have used biological signals for recording and detailed analysis of behavioral responses that can be used to monitor or produce changes over time. In this paper the concept of behavioral biomarkers based on VR or VRBB is introduced. VRBB will allow the classification of ASD using a paradigm of computational psychiatry based on implicit brain processes measured through psychophysiological signals and the behavior of subjects exposed to complex replicas of social conditions using virtual reality interfaces.

Key words: Autism spectrum disorder, biomarkers, biosensors, virtual reality, artificial intelligence, computational psychiatry

El *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) y las escalas de diagnóstico integrales del TEA tales como *Autism Diagnostic Observation Schedule* (Ados)¹ y *Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R)², han facilitado el progreso en la comprensión del TEA,

sin embargo, un número significativo de problemas diagnósticos persisten³. Las escalas de diagnóstico de TEA actuales se basan en la cuantificación de los patrones de comportamiento del niño y de los padres que deben ser observados y evaluados por personal clínico con amplia experiencia en psiquiatría infantil. Esto hace que los procesos actuales de diagnóstico de TEA sean muy dependientes de la experiencia del equipo clínico, y muy costosos, tanto en tiempo como en dinero. Por otro

Dirección postal: Prof. Mariano Alcañiz Raya - Univ. Politécnica Valencia. I3B/CPI cubo azu - Camino vera s/n, 46022, valencia (España)
e-mail: malcaniz@i3b.upv.es

lado, se ha observado que la estratificación generada por los actuales sistemas de diagnóstico de TEA no es efectiva cuando se trata de personalizar los tratamientos tempranos, lo que reduce significativamente la efectividad y eficiencia de dichos tratamientos. Se ha sugerido que el enfoque actual para el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos del desarrollo heterogéneos, como el TEA, debe redefinirse y conceptualizarse desde una perspectiva de desarrollo interdisciplinaria⁴.

Los criterios utilizados actualmente para los subtipos de autismo se basan en el número y la distribución de los descriptores de comportamiento y no tienen en cuenta las diferencias cuantitativas en la gravedad de los síntomas en cada una de las dimensiones individuales. La evaluación clínica desde una perspectiva de diagnóstico y tratamiento requiere la consideración del TEA como un continuo de déficits dentro de los tres dominios de la tríada autista. Por lo tanto, se necesitan biomarcadores (definidos como “una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica”) ⁵, que estratifiquen las poblaciones de pacientes de acuerdo con distintos subtipos biológicos.

La necesidad de biomarcadores para TEA

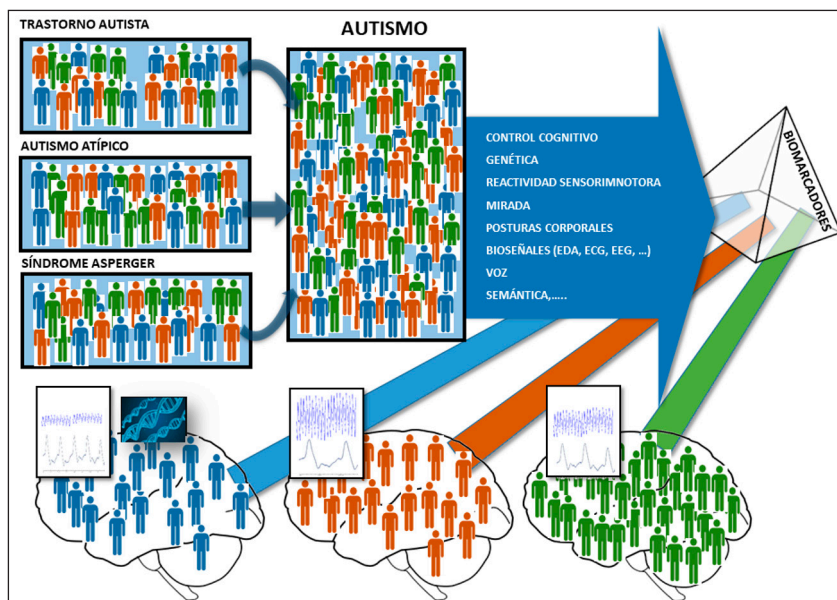
En los últimos años, ha habido un progreso significativo en genética y neurociencia básica, con la promesa de mejorar nuestra comprensión y tratamientos de enfer-

medades mentales, incluido el TEA. Sin embargo, la traducción ha sido sorprendentemente lenta: hay muy pocos tratamientos efectivos o pruebas clínicas fiables disponibles. Un desafío crucial que enfrenta el campo es la falta de precisión científica y relevancia biológica en los sistemas actuales de diagnóstico/clasificación psiquiátrica. Una gran proporción de los criterios de diagnóstico se basa en los síntomas directamente observables por los médicos o los padres, con pocos fundamentos biológicos. Por ejemplo, el nivel de contacto visual en una situación social utilizada en las evaluaciones de autismo depende de creencias culturales y normas sociales sin un estándar universal. Los criterios actuales basados en los síntomas aún no son lo suficientemente confiables como para proporcionar información sobre los mecanismos neurobiológicos subyacentes para guiar aún más los estudios genéticos y de neurociencia. Existe una necesidad importante de tener pruebas biomédicas más objetivas para monitorear con precisión el desarrollo neurológico humano y la progresión de la enfermedad, ayudando así al diagnóstico de TEA y guiando la investigación adicional en esta área.

Es cuestionable la eficacia del enfoque tradicional de tratar de encontrar pruebas con una correspondencia uno a uno con las definiciones psiquiátricas actuales basadas en síntomas⁶. En cambio, es necesario centrarse en desarrollar mediciones biológicas objetivas para complementar el enfoque de observación actual, para sentar las bases de una clasificación biológica del TEA más precisa (Fig. 1).

El incipiente campo del paradigma de la psiquiatría computacional (PC) intenta satisfacer las necesidades

Fig.1.– Mediciones biológicas para sentar bases de una clasificación más precisa de trastornos del espectro autista (TEA)



de diagnóstico de precisión mediante el desarrollo de potentes técnicas computacionales y matemáticas^{7, 8}.

Psiquiatría computacional (PC)

La PC tiene como primer objetivo modelizar los procesos cerebrales, para luego poder comprender cómo las percepciones, pensamientos y comportamientos ‘anormales’ asociados a la enfermedad mental se relacionan con la función normal y los procesos neurales. Al formalizar matemáticamente la relación entre síntomas, entornos y neurobiología, espera proporcionar herramientas para identificar las causas de síntomas particulares en pacientes individuales.

La PC está motivada, al menos en parte, por las deficiencias de los actuales sistemas de clasificación psiquiátrica DSM-5,1 el *International Statistical Classification of Diseases and Related Health* (ICD-102), en los que los síntomas implican el diagnóstico y carecen de explicaciones mecanicistas de los síntomas mentales. La fiabilidad de los sistemas de diagnóstico se “dió por hecha al precio de la validez”⁹, lo que significa que los médicos tienen cierta confianza en que, dado un conjunto de síntomas, todos harán un diagnóstico consistente, pero no confían en que ese diagnóstico corresponda a una entidad biológica o psicológica única, o que puede predecir el resultado de la enfermedad o de un tratamiento dado. Del mismo modo, el modelo biopsicosocial de enfermedad mental¹⁰ ha tenido un gran éxito al ayudar a los médicos a comprender la enfermedad a nivel humano, pero como explicación causal falla: sus partes constituyentes (particularmente las biológicas y psicosociales) están separadas por una amplia brecha explicativa.

El Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) ha propuesto nuevos criterios tales como *Research Domain Criteria*¹¹ (RDoC) en un intento por revivir la clasificación psiquiátrica con una dosis vigorizante de validez mecanicista. El RDoC consta de cinco “dominios” de funciones mentales que se describen en múltiples niveles o “unidades de análisis”: se espera que estas unidades produzcan biomarcadores para distinguir el funcionamiento normal y anormal. En principio, este enfoque tiene varias ventajas, pero observamos que el RDoC actual (es un documento de trabajo) considera el trastorno psiquiátrico, incluidos sus factores de riesgo social, a través de una lente biológica. De hecho, sus unidades de análisis pasan de “genes” a “moléculas” a “células” a “circuitos” a “fisiología”, y luego pasan directamente a “comportamiento”. La PC dota de varias herramientas para unir dichos niveles.

Recientemente, se han propuesto varios enfoques de PC para muchos trastornos mentales, como depresión, esquizofrenia, ansiedad y síntomas funcionales. Los resultados más relevantes se han logrado con depresión y esquizofrenia.

La justificación científica para usar la PC en los TEA se propuso en un artículo reciente y estimulante que presentaba una explicación normativa de los síntomas perceptivos del autismo en términos de limitaciones de la inferencia bayesiana. Ver¹² para más detalles. Estos trabajos previos proponen una fuerte justificación sobre el uso potencial de la PC para superar los problemas actuales asociados con la clasificación de TEA descrita anteriormente.

Neurociencia cognitiva social y procesos implícitos como pilares para biomarcadores de TEA

Estudios recientes han progresado en la distinción objetiva de los pacientes con TEA de los controles mediante la aplicación de técnicas de aprendizaje máquina a los datos de neuroimagen como fMRI¹³. Sin embargo, estos enfoques tienen ciertas limitaciones¹⁴: primero, las características seleccionadas en estos estudios son en general complejas y contradictorias, sin garantía de ayudar a identificar los sustratos neurales subyacentes. En segundo lugar, las clasificaciones en estos estudios no surgen ciegamente de los conjuntos de datos, sino que se guían por el diagnóstico cualitativo psiquiátrico basado en los síntomas. Tercero, los resultados de la clasificación son binarios, sin evaluar la gravedad de la enfermedad. Todavía existe la necesidad de identificar parámetros biológicamente / teóricamente significativos (biomarcadores) que tengan el poder de caracterizar automáticamente a cada individuo en diferentes etapas del desarrollo neurológico.

La investigación más reciente se ha centrado principalmente en estudiar y comprender los circuitos cerebrales potencialmente relacionados con el desarrollo neurológico y el TEA. Sin embargo, es de igual importancia estudiar también los resultados de comportamiento correspondientes¹⁵. Comprender los resultados conductuales puede proporcionar alguna orientación para los estudios cerebrales directos. La información contenida en los resultados de comportamiento parece haber sido pasada por alto en su mayoría.

El estudio de la condición social sobre cómo las personas procesan, almacenan y aplican información sobre otras personas y situaciones sociales puede proporcionarnos información objetiva sobre la evaluación de TEA. Los avances recientes en Neurociencia Cognitiva Social (NCS), disciplina que se ocupa del estudio de los procesos biológicos y los aspectos que subyacen en la cognición, subrayan el hecho de que la mayoría de las teorías de cognición social suponían que los humanos podían deliberar y verbalizar con precisión sus actitudes, emociones y comportamientos¹⁶. Los avances recientes en NCS están demostrando que la mayoría de los procesos cerebrales que regulan nuestras interacciones sociales son proce-

tos implícitos, que ocurren automáticamente y fuera del control y la conciencia¹⁷. Las medidas implícitas pueden definirse como métodos y /o técnicas de investigación alternativas capaces de capturar los procesos cerebrales implícitos o sus resultados, incluidas las imágenes cerebrales, el monitoreo del comportamiento y los resultados psicosomáticos. Existe un creciente interés reciente en la comunidad científica sobre el desarrollo de técnicas de medición implícita para procesos cerebrales implícitos que obvian el uso de medidas explícitas¹⁸. Las diferentes técnicas utilizadas se basan en mediciones que a su vez están relacionadas con algún proceso implícito.

La introducción de métricas implícitas como variables de entrada de biomarcadores para la evaluación de ASD, implica una evolución hacia un diagnóstico cuantitativo, capaz de superar los criterios que pueden evaluarse con las herramientas de evaluación tradicionales.

Una actividad científica en crecimiento reciente propone el uso de medidas implícitas para la clasificación de ASD. Su aplicación se ha llevado a cabo mediante el uso de actividad cerebral, señales fisiológicas y respuestas conductuales, con el objetivo de obtener la estructura conductual del paciente con TEA mientras está expuesto a un estímulo.

Hasta ahora, las metodologías de medición implícita descritas anteriormente se pueden dividir en dos grupos: observar el comportamiento del participante en un escenario real o diseñar experimentos en entornos de laboratorio. El principal problema con los escenarios reales es que no es fácil estudiar las respuestas humanas en situaciones reales, debido a la incapacidad del experimentador para controlar completamente los estímulos involucrados en la experiencia. Por el contrario, en entornos de laboratorio, los sujetos enfrentan estímulos controlados que no incluyen otras variables que están presentes en situaciones de la vida real, lo que lleva a una baja validez ecológica del experimento.

La realidad virtual (RV) surge como una tecnología prometedora que puede superar los problemas mencionados anteriormente. La realidad virtual ofrece la posibilidad de generar diversas situaciones reales, incluidas situaciones sociales que generan experiencias corporales en las que el cuerpo, el entorno y el cerebro están estrechamente relacionados.

El concepto de biomarcador conductual basado en realidad virtual

El análisis de las medidas psicofisiológicas y conductuales han demostrado su potencial para el desarrollo de bio-

marcadores del TEA como una medida cuantitativa que estratifica las poblaciones de pacientes de acuerdo con distintos subtipos biológicos, lo que permite una caracterización precisa y sólida de neurodesarrollo individualizado. Sin embargo, la mayoría de los estudios relacionados con TEA y procesos implícitos solo han analizado una sola señal, y no el uso sincronizado de varias señales biológicas sobre el mismo tema, lo que sin duda aumentaría la confiabilidad de las métricas obtenidas, como ha sido recientemente propuesto¹⁹.

Por otro lado, estos estudios han utilizado técnicas de procesamiento de señales clásicas junto con métodos estadísticos tradicionales para correlacionar las señales biológicas con la gravedad del TEA. La compleja relación entre la neurobiología del cerebro, su entorno y los síntomas mentales del TEA requiere el uso de técnicas de psiquiatría computacional aplicadas al análisis de señales psicofisiológicas. Estas técnicas han demostrado su robustez para la clasificación de construcciones cognitivas y emocionales complejas, como ha sido descrito recientemente por nuestro equipo²⁰.

Las tecnologías de realidad virtual (RV) han demostrado su potencial como técnicas de entrenamiento de habilidades para niños, adolescentes y adultos con autismo. Sin embargo, muy pocos estudios han utilizado señales biológicas para el registro y el análisis detallado de las respuestas conductuales que se pueden usar para monitorear o producir cambios a lo largo del tiempo, y cuando se han propuesto, solo han rastreado una única señal.

En este trabajo, establecemos que es posible obtener biomarcadores para la clasificación de ASD utilizando un paradigma de psiquiatría computacional basado en procesos cerebrales implícitos medidos a través de señales psicofisiológicas y el comportamiento de sujetos expuestos a complejas réplicas de condiciones sociales utilizando interfaces de realidad virtual. Esto puede conducir a una nueva conceptualización de biomarcadores que hemos denominado como biomarcadores conductuales basados en realidad virtual o *Virtual Reality Based Behavioral Biomarkers* (VRBB).

Por lo tanto, establecemos como hipótesis central que los VRBB pueden ser una herramienta útil que estratifique las poblaciones de pacientes con TEA de acuerdo con distintos subtipos biológicos.

La metodología propuesta para la obtención de los VRBB se basa en un acoplamiento sinérgico de los siguientes tres campos científicos: psiquiatría computacional, procesamiento de señales sociales y realidad virtual (Fig. 2).

Fig.2.- Biomarcadores conductuales basados en realidad virtual (VRBB) acoplados a otros campos científicos



Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Hus V, Gotham K, Lord C. Standardizing ADOS domain scores: Separating severity of social affect and restricted and repetitive behaviours. *J Autism Developm Disorders* 2014; 44: 2400-12.
- Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive development disorders. *Journal Autism Developm Disorders* 1994; 24: 659-85.
- Volkmar FR, State M, Klin A. Autism and autism spectrum disorders: diagnostic issues for the coming decade. *J Child Psychol Psychiatry* 2009; 50: 108-15.
- Reiss AL. Childhood developmental disorders: an academic and clinical convergence point for psychiatry, neurology, psychology and pediatrics. *J Child Psychol Psychiatry* 2009; 50: 87-98.
- Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS* 2010; 5: 463-6.
- Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it?. *Molecular psychiatry* 2012, 17: 1174-9.
- Wang XJ, Krystal JH. Computational psychiatry. *Neuron* 2014; 84: 638-54.
- Montague PR, Dolan RJ, Friston KJ, Dayan P. Computational psychiatry. *Trends Cogn Sciences* 2012; 16: 72-80.
- Kirmayer LJ, Crafa D. What kind of science for psychiatry? *Front Hum Neurosci* 2014; 8: 435.
- Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science* 1977; 196 (4286): 129-36.
- Insel T, Cuthbert B, Garvey M, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Molecular psychiatry* 2010; 17: 1174-9.
- Lawson RP, Rees G, Friston KJ. An aberrant precision account of autism. *Front Hum Neurosci* 2014; 8: 302.
- Yahata, N. et al. A small number of abnormal brain connections predicts adult autism spectrum disorder. *Nat Commun* 2016; 7: 11254. <https://doi.org/10.1038/ncomms>.
- Mesibov GB. What is TGD-NOS and how is it diagnosed? *J Autism Dev Disord* 1997; 27: 497-8.
- Krakauer JW, Ghazanfar AA, Gomez-Marín A, MacIver MA, Poeppel D. Neuroscience needs behavior: correcting a reductionist bias. *Neuron* 2017; 93: 480-90.
- Nosek BA, Hawkins CB, Frazier RS. Implicit social cognition: From measures to mechanisms. *Trends in cognitive sciences* 2011; 15:152-9.

17. Forscher PS, Lai CK, Axt JR, et al. A meta-analysis of procedures to change implicit measures. *J Pers Soc Psychol* 2019; 117: 522-59.
18. Ledoux K, Coderre E, Bosley L, Buz E, Gangopadhyay I, Gordon B, The concurrent use of three implicit measures (eye movements, pupillometry, and event-related potentials) to assess receptive vocabulary knowledge in normal adults. *Behav Res Methods* 2016; 48: 285-305.
19. Chicchi Giglioli IA, Pravettoni G, Sutil Martín DL, Parra E, Alcañiz M. A novel integrating virtual reality approach for the assessment of the attachment behavioral system. *Front Psych* 2017; 8: 959.
20. Marín-Morales J, Higuera-Trujillo JL, Greco A, et al. Affective computing in virtual reality: emotion recognition from brain and heartbeat dynamics using wearable sensors. *Scientific reports* 2018; 8: 13657.