



Revisión narrativa

Rol del glutamato en el control de síntomas del trastorno del espectro autista

DOI: 10.5377/alerta.v8i3.20715

Valeria María Mendoza Rodríguez¹, Daniela Marisol Rodríguez Olivares², Francisco Javier Villatoro Rubio^{3*}, Pablo Ernesto Salazar Colocho⁴

1-4. Facultad de Ciencias de la Salud Dr. Luis Edmundo Vásquez, Universidad Dr. José Matías Delgado, Antiguo Cuscatlán, El Salvador.

*Correspondencia
✉ frankciss8th@gmail.com

1. 0009-0000-6180-6778 3. 0009-0008-8917-8775
2. 0009-0005-1102-8791 4. 0000-0002-8265-5603

Resumen

El trastorno del espectro autista es una condición compleja y persistente que ha recibido cada vez más atención en las últimas décadas. Diversas investigaciones han resaltado el papel del neurotransmisor glutamato en este trastorno, sugiriendo que las alteraciones en su funcionamiento podrían desempeñar un papel clave en el desarrollo de sus síntomas. Para la elaboración de esta revisión narrativa, se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, MEDLINE, Google Académico, SciELO y PsycARTICLES de los años 2019 a 2024, se seleccionaron artículos originales y de revisión en inglés y español, con el objetivo de evidenciar la influencia del desequilibrio neuroquímico en el desarrollo del trastorno del espectro autista. Se demuestra la existencia de una relación entre el desequilibrio neuroquímico del glutamato y algunos síntomas del trastorno del espectro autista, que permite involucrar los receptores de dicho neurotransmisor como objetivos terapéuticos; se ha observado un desarrollo positivo en el coeficiente intelectual verbal y una mejora en la capacidad de respuesta social después del tratamiento con moduladores alostéricos de los receptores de glutamato.

Palabras clave

Trastorno del Espectro Autista, Receptores de Glutamato, Trastornos del Neurodesarrollo.

Abstract

Autism spectrum disorder is a complex and persistent condition that has received increasing attention through the recent decades. Numerous research studies have highlighted the role of the neurotransmitter glutamate in this disorder, suggesting that alterations in its function could be significant in the development of the disorder's symptoms. Literature research was conducted in the PubMed, MEDLINE, Google Scholar, Scielo, and PsycARTICLES databases from 2019 to 2024, original and review articles in English and Spanish were selected to evidence the influence of neurochemical imbalance on the development of autism symptoms. The findings proved a relationship between the neurochemical imbalance of glutamate and some symptoms of ASD, suggesting that the receptors of this neurotransmitter could be involved as therapeutic targets, positive developments were observed in verbal intellectual quotient and improvement in social responsiveness after treatment with allosteric modulators of glutamate receptors.

Keywords

Autism Spectrum Disorder, Glutamate Receptors, Neurodevelopmental Disorders.

Introducción

El trastorno del espectro autista (TEA) es un conjunto de trastornos del neurodesarrollo complejos y persistentes que se caracterizan por dos dominios principales: interacción y comunicación social; y comportamientos restrictivos y repetitivos. Es importante mencionar que los síntomas deben de estar presentes desde etapas tempranas del desarrollo y causar alteraciones sociales y ocupacionales clínicamente significativasⁱ. Este espectro engloba una diversidad de trastornos que comparten características como dificultades en la comunicación social, comportamientos restringidos y la exhibición

de conductas repetitivasⁱⁱ. En las últimas décadas, la incidencia del TEA ha aumentado globalmente, y afecta tanto a niños como a niñas, esto podría deberse al aumento de herramientas diagnósticas de dicho trastorno. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que uno de cada 100 niños es diagnosticado con TEA, en Estados Unidos; para el año 2016, uno de cada 36 niños fue diagnosticado con este trastornoⁱⁱⁱ. El TEA plantea retos económicos y sociales en los pacientes, con costos de mantenimiento y subsistencia que superan los 60 000 dólares anuales en Estados Unidos. Además, solamente entre el 15 % y el 20 % de los adultos con TEA tienen empleo^{iv}.

ACCESO ABIERTO

Glutamate's role in symptom control of autism spectrum disorder

Citación recomendada:
Mendoza Rodriguez VM, Rodriguez Olivares DM, Villatoro Rubio FJ, Salazar Colocho PE. Rol del glutamato en el control de síntomas del trastorno del espectro autista. Alerta. 2025;8(3):297-304. DOI: 10.5377/alerta.v8i3.20715

Editor:
Veralís Morán.

Recibido:
31 de julio de 2024.

Aceptado:
1 de julio de 2025.

Publicado:
31 de julio de 2025.

Contribución de autoría:
VMMR¹, DMRO², FJVR³, PESC⁴: análisis de los datos, redacción, revisión y edición. VMMR¹, DMRO², FJVR³: concepción del estudio, búsqueda bibliográfica. FJVR³: diseño del manuscrito. PESC⁴: manejo de datos o software.

Conflictos de intereses:
Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Actualmente, el origen del TEA no se comprende por completo. Sin embargo, se reconoce como una condición compleja en la que interactúan factores genéticos, neurobiológicos y del entorno^v. Un ejemplo de esto son las mutaciones en genes responsables de la codificación de receptores de diversos neurotransmisores, que se ven comprometidos en el TEA, y de esta manera contribuyen a algunas de sus características distintivas, como el glutamato, un neurotransmisor crucial con efectos excitatorios que está involucrado en el TEA^{vi}. Existen distintos estudios como los de Hardan *et al.*, Schiller *et al.*, o Soorya *et al.*, en los que se ha demostrado la eficacia de los fármacos que actúan en la regulación de las concentraciones de glutamato a nivel cerebral con la finalidad de proporcionar una nueva herramienta terapéutica para el control de síntomas de los pacientes con TEA, lo cual es de suma importancia debido al limitado número de tratamientos disponibles^{vii-ix}. Estudios, a nivel preclínico y clínico, han corroborado la eficacia de los moduladores alostéricos de receptores de glutamato para regular la excitabilidad neuronal y la conducción sináptica, lo que disminuye los efectos conductuales y cognitivos propios del trastorno de espectro autista^x.

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en bases de datos para la realización de esta revisión narrativa, incluyendo PubMed, MEDLINE, Google Académico, Scielo y PsycARTICLES. Se utilizaron palabras clave como «autismo», «intervención», «glutamato», «receptores» y «terapias», tanto en español como en inglés, para ampliar los resultados de la búsqueda. Se seleccionaron 50 artículos científicos, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión seleccionados de las publicaciones obtenidas, utilizando los filtros de búsqueda. Uno de los criterios de inclusión para la selección de estudios fue, que estos estén publicados entre los años 2019 y 2024. Además, se consideraron únicamente estudios experimentales y descriptivos, disponibles en idioma español o inglés. Se excluyó aquellos con falta de documentación adecuada, para confirmación del diagnóstico por herramientas estandarizadas, a fin de evidenciar la influencia del desequilibrio neuroquímico con el desarrollo de síntomas del trastorno del espectro autista.

Discusión

Aspectos generales del trastorno de espectro autista y los receptores de glutamato

El TEA es un trastorno generalizado del desarrollo neurológico que puede dificultar la

adquisición de habilidades. La OMS lo define por dificultades en las habilidades sociales y en la comunicación con el entorno, así como por comportamientos inflexibles o repetitivos, intereses inusuales y variaciones en la percepción de estímulos sensoriales. Su desarrollo se ve influenciado por una variedad de factores, que incluyen aspectos ambientales, genéticos y prenatales^{xi}.

Se caracteriza por una etiología multifactorial, aunque todavía no se ha identificado una causa precisa que desencadene los cambios neurológicos asociados. Sin embargo, se ha observado una alteración en la conectividad cerebral, tanto en su funcionamiento como en su estructura^{xii}. Este fenómeno puede presentarse en personas de diversas razas, etnias, niveles socioeconómicos y sexo, aunque es más frecuente en niños que en niñas, la proporción es aproximadamente de dos a uno^{xiii}.

Los síntomas clínicos suelen identificarse típicamente durante el segundo año de vida, aunque en algunas ocasiones pueden aparecer antes. Pueden manifestarse de diferentes maneras: en algunos casos, un niño sigue un desarrollo típico para luego experimentar un estancamiento; en otros casos, puede ocurrir lo contrario, donde niños que han seguido un patrón normal experimentan una regresión en el lenguaje, la comunicación y la pérdida de habilidades previamente adquiridas^{xiv}.

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su quinta edición (DSM-5) categoriza el TEA en tres niveles de severidad, los cuales incluyen síntomas asociados con la comunicación social, comportamientos repetitivos y restringidos. El primer nivel implica una necesidad de apoyo, el segundo nivel una necesidad de apoyo sustancial; y el tercer nivel denota una necesidad de apoyo muy sustancial^{xv}.

Diversos factores influyen a nivel cerebral en el origen biológico del TEA. Entre ellos, se destacan alteraciones en las vías neuronales, en particular, el desequilibrio entre las vías glutamatérgicas (excitadoras) y GABAérgicas (inhibidoras), así como disfunciones en la vía colinérgica, la plasticidad sináptica y los procesos de estrés oxidativo. De igual manera se señalan diversos trastornos comórbidos en el TEA como, por ejemplo: trastorno por ansiedad, procesamiento sensorial, sueño, déficit atencional, oposicionista desafiante, discapacidad intelectual, obsesivo compulsivo, etc^{xvi}.

El glutamato, uno de los neurotransmisores claves del sistema nervioso central (SNC), desempeña un papel fundamental en la transmisión normal entre neuronas, lo que facilita la comunicación entre ellas.

Además, juega un papel crucial en los cambios plásticos del SNC durante el desarrollo, así como en los procesos de aprendizaje y memoria. Su disfunción se ha asociado con diversas enfermedades, entre ellas el Alzheimer, Parkinson, ciertas formas de epilepsia y está relacionado en el tratamiento del TEA^{xvii}.

Los avances en la tecnología genética y las pruebas diagnósticas han permitido identificar causas específicas del TEA en aproximadamente el 40 % de los pacientes que cuentan con acceso a servicios genéticos especializados. Estos estudios se centran en la detección de síndromes genéticos, alteraciones moleculares y citogenéticas, así como en trastornos metabólicos. Por ejemplo, los trastornos mitocondriales pueden afectar hasta al 20 % de las personas con TEA, junto con la posible implicación de otros trastornos metabólicos^{xviii}.

El glutamato y sus receptores en el desarrollo del autismo

El desarrollo cerebral es un proceso sumamente complejo que involucra numerosos eventos como la sinaptogénesis, la arborización axonal y dendrítica, la migración neuronal y la plasticidad sináptica, entre otros. Estos procesos tienen como objetivo establecer la funcionalidad completa del cerebro^{xix}. Sin embargo, en ocasiones, pueden ocurrir alteraciones a nivel celular, bioquímico y estructural durante el desarrollo neonatal. Dentro de las posibles causas neurobiológicas del autismo, se ha sugerido la presencia de anomalías en la formación y función de las sinapsis^{xx}.

El glutamato que es una sustancia utilizada como sustrato en la síntesis de proteínas, es el neurotransmisor excitador más prevalente en el cerebro, que se emplea en aproximadamente dos tercios de las sinapsis. La transmisión glutamatérgica está involucrada en la regulación de sistemas motores, sensoriales y cognitivos, así como también juega un papel fundamental en la plasticidad sináptica, en el adulto, la neurogénesis y neurodegeneración^{xxi}.

Durante el desarrollo cerebral, los receptores del glutamato experimentan cambios en su distribución y características moleculares, lo que hace que el cerebro sea más susceptible a las variaciones en la neurotransmisión del glutamato durante el crecimiento. Por esta razón, el papel de los neurotransmisores y sus receptores durante las primeras etapas del desarrollo resulta de suma importancia^{xxii}.

Durante la década de los 90, los primeros estudios centrados en los niveles plasmáticos de glutamato revelaron un aumento significativo, en estos niveles, en niños con TEA en

comparación con los controles. De igual manera, en investigaciones más recientes se ha demostrado una disminución en los niveles plasmáticos de glutamina, que están directamente relacionados con los niveles de glutamato^{xxiii}. Esta misma relación entre glutamato-glutamina se ha observado en familiares de pacientes con TEA, así como al comparar pacientes con autismo con individuos sanos. Estas investigaciones subrayan claramente la implicación de la concentración de glutamato en el desarrollo de este trastorno^{xxiv}.

El desequilibrio entre GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio, y el glutamato, el principal neurotransmisor excitatorio, es un área de interés en la investigación sobre el trastorno del espectro autista, debido a que se ha sugerido que este desequilibrio podría contribuir a los síntomas observados en el trastorno del espectro autista^{xxv}. Por otra parte, se ha planteado que podría existir una hiperactividad del sistema glutamatérgico o una subactividad del sistema gabaérgico en ciertas áreas del cerebro de las personas con trastorno del espectro autista, lo que podría contribuir a una mayor excitabilidad neuronal, problemas en la modulación del procesamiento sensorial y dificultades en la integración de la información sensorial, que son características comunes del autismo^{xxvi}.

En un estudio realizado por Ajram *et al.*, se encontró una relación reducida de GABA/glutamato en el lóbulo frontal de niños con autismo, en el lóbulo occipital de adolescentes con TEA altamente funcional, y en la corteza prefrontal de adultos con este trastorno^{xxvii}. Por otro lado, en una investigación realizada en 2020 en Nueva Jersey, por Bhandari *et al.*, se observó un aumento de los niveles de GABA en la corteza visual, una reducción de los niveles de GABA en la corteza motora sensitiva, y una disminución en la relación de GABA/creatinina en la corteza cingulada anterior en niños con TEA en comparación con individuos de control. Estos hallazgos resaltan la importancia del equilibrio entre los estímulos excitatorios e inhibitorios en el desarrollo del autismo^{xxviii}.

Cabe mencionar que la señalización excitatoria de los neurotransmisores, mediada por los receptores de glutamato, regula funciones cognitivas como la memoria y el aprendizaje, que suelen estar comprometidas en el autismo^{xxix}. Además, al encontrarse a lo largo del sistema nervioso central, el glutamato desempeña un papel fundamental en el desarrollo cerebral al influir en procesos como la migración neuronal, la diferenciación, la supervivencia y la formación de sinapsis^{xxx}. Sin embargo, en concentraciones elevadas, el glutamato puede actuar como una

neurotoxina potente que provoca la muerte celular, lo que podría formar parte de la fisiopatología de ciertos trastornos neurológicos, entre ellos el TEA. Aunque el glutamato tiene dificultades para cruzar la barrera hematoencefálica, sus niveles plasmáticos y en el SNC están estrechamente relacionados^{xxxii}.

Se ha observado que los niños con TEA tienen concentraciones plasmáticas de glutamato, significativamente más altas, en comparación con controles sanos y controles con discapacidad intelectual, lo que se ha corroborado en estudios *post mortem* que revelan cambios anatómicos en regiones como el cerebelo y el hipocampo^{xxxiii}. Estos hallazgos respaldan la idea de que las alteraciones en la señalización del glutamato pueden tener un papel importante en la fisiopatología del autismo. No obstante, se necesitan más investigaciones para comprender desde una perspectiva mecanicista los fundamentos del origen del TEA.

Es fundamental reconocer que el autismo es un trastorno complejo y multifactorial, y que la relación entre el desequilibrio en la neurotransmisión del GABA y el glutamato con los síntomas del TEA, aún no se comprende por completo. No obstante, esta área de investigación continúa siendo de gran relevancia y podría ofrecer nuevas perspectivas sobre la biología subyacente del TEA y posibles enfoques terapéuticos^{xxxiv}. Por otra parte, es importante mencionar que los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluRs) son un tipo de receptores acoplados a proteínas G que se activan por acción del glutamato en el SNC. En general, se encargan de afinar la eficacia sináptica y regular la precisión de la neurotransmisión. Entre los ocho subtipos, mGluR1 y mGluR5 pertenecen a la familia del grupo 1 (Gp1) y están asociados con diversos trastornos neurológicos entre los cuales destacan la enfermedad de Alzheimer, el autismo y la enfermedad de Parkinson^{xxxv}. Los mGluRs del grupo 1 comprenden dos miembros, mGluR1 y mGluR5, que se distribuyen de manera diferente en todo el SNC. Mientras que mGluR1 se encuentra principalmente en el hipocampo, el cerebelo y la sustancia negra, mGluR5 se expresa en el hipocampo, la amígdala, el bulbo olfatorio, el estriado, el núcleo accumbens, el septum y el cuerno dorsal^{xxxvi}.

Además, los Gp1 mGluRs también pueden ser afectados por la unión alostérica de ciertos moduladores, como los moduladores alostéricos positivos (PAMs) y los moduladores alostéricos negativos (NAMs), los cuales provocan sensibilización o desensibilización de estos receptores. Los PAMs y NAMs regulan indirectamente la transmisión de glutamato y, por lo tanto, son utili-

zados en ensayos clínicos dirigidos a trastornos del SNC relacionados^{xxxvii}.

Si bien el mecanismo patogénico exacto del TEA sigue siendo esquivo, estudios en modelos de ratones con TEA y pacientes, sugieren la participación de los Gp1 mGluRs en el trastorno^{xxxviii}. El CFMTI, un antagonista selectivo de mGluR1, mejora los déficits de interacción social inducidos por el MK-801 en roedores, lo que sugiere el potencial terapéutico de los antagonistas de mGluR1 para abordar la interacción social patológica^{xxxix}.

Sin embargo, la investigación sobre mGluR1 se ha centrado principalmente en disfunciones cognitivas en lugar de emocionales y de comportamiento en modelos de roedores con TEA. Aunque los antagonistas de mGluR1 han mostrado eficacia en modelos de esquizofrenia, su aplicación en el TEA no ha sido tan ampliamente estudiada. La investigación en este ámbito es limitada, y se requieren más estudios para determinar su eficacia y seguridad en el tratamiento del TEA^{xxxix}.

El TEA está influenciado por factores genéticos y ambientales, lo que sugiere que el tratamiento con antagonistas de los Gp1 mGluRs puede abordar síntomas individuales en lugar del trastorno en su conjunto. Por lo tanto, puede ser necesario un tratamiento combinado de múltiples terapias para intervenir eficazmente en la progresión del TEA.

Antagonistas de receptores de glutamato y control de síntomas en pacientes autistas

El tratamiento para el TEA se realiza en diversas áreas, entre ellas un conjunto de intervenciones cognitivo-conductuales con terapias de lenguaje, ocupacionales y físicas; así como en algunos casos tratamientos farmacológicos. Desde la perspectiva cognitiva, se busca proporcionar un enfoque sistemático y regular, que fomente la aplicación de habilidades autorregulatorias del niño en una variedad de situaciones sociales^{xl,xli}.

Aunque actualmente no existen medicamentos aprobados para el control de los síntomas centrales del TEA, se recurre a un tratamiento psicofarmacológico para abordar otros síntomas comunes en pacientes con autismo^{xviii}. Este incluye el uso de estimulantes, agonistas alfa-2, anticonvulsivos y antidepresivos para la intervención de síntomas como la hiperactividad, falta de atención, impulsividad, irritabilidad, agresión, conducta autolesiva, conductas repetitivas e insomnio. Además, los antipsicóticos como la risperidona y el aripiprazol los cuales están autorizados para el manejo de la irritabilidad asociada con el trastorno^{xlii}.

Dado el extenso papel del glutamato en la neurotransmisión y su conexión con el desarrollo de diversas patologías, se han realizado ensayos clínicos que utilizan varias drogas que bloquean los receptores NMDA, los dos tipos de receptores de glutamato, son los metabotropos y los ionotropos^{xlvi}. Esto ha permitido establecer vínculos entre estos receptores y trastornos del sistema nervioso central, tales como la epilepsia, el dolor, la isquemia, las adicciones, enfermedades neurodegenerativas y déficits sociales^{xliv-xlv}.

El reconocimiento de la implicación del glutamato en diversas condiciones neurológicas ha impulsado la búsqueda y la investigación de fármacos que modulan específicamente la vía glutamatérgica, se centra en los receptores metabotrópicos de glutamato (mGlu). Se ha prestado especial atención a la memantina, que actúa sobre los receptores NMDA^{xlvii}. La memantina es un antagonista no competitivo con una notable selectividad por los receptores NMDA en el cerebro. Esta acción permite restablecer la transmisión neuronal glutamatérgica fisiológica y mejorar los efectos patológicos asociados a elevadas concentraciones de glutamato sináptico^{xlviii}.

Hardan *et al.*, en su estudio doble ciego compararon el tratamiento con memantina de niños con TEA, la mitad de los participantes recibieron memantina como coadyuvante, mientras que la otra mitad recibió solo un placebo. El estudio se centró en evaluar la eficacia y seguridad de la memantina en niños con autismo. En cuanto a la seguridad, el estudio encontró que el 64 % de los individuos, experimentaron efectos adversos leves como mareos, cefalea, fatiga, náuseas, estreñimiento o diarrea y solo el 0,7 % experimentó efectos graves que resultaron en la interrupción del tratamiento^{vii}.

Se observó una mejora en la capacidad de respuesta social en todos los grupos del estudio (memantina y placebo). Sin embargo, tras finalizar el tratamiento, los participantes con placebo o dosis reducida mostraron un empeoramiento en la Escala de Respuesta Social (SRS), con aumentos de +10 a +20 puntos respecto a sus puntuaciones durante el tratamiento. Además, un mayor porcentaje de pacientes con placebo (73 %) presentó un aumento significativo en la puntuación SRS, en comparación con los tratados con dosis reducida (66,7 %) y dosis completa de memantina (64,3 %), lo que sugiere que la memantina podría ofrecer una mejora más sostenida en los síntomas del trastorno autista^{vii}.

En el ensayo clínico llevado a cabo por Soorya *et al.*, se investigó el uso de memantina como coadyuvante en compara-

ción con un placebo en adolescentes con autismo, con el propósito de evaluar su impacto en las habilidades sociales. Los resultados revelaron una significativa mejora en la memoria de reconocimiento verbal entre los participantes tratados con memantina. Además, al analizar el coeficiente intelectual de los individuos que recibieron memantina, se observó un desarrollo positivo en el coeficiente intelectual verbal después del tratamiento^{viii}.

Lo anterior concuerda con el ensayo clínico llevado a cabo por Schiller *et al.*, en 2023, en el cual se examinó el efecto de la memantina en pacientes con encefalopatía epiléptica, dentro de los cuales se encontraban diez pacientes que habían sido previamente diagnosticados con trastorno por déficit de atención e hiperactividad y ocho pacientes diagnosticados previamente con trastorno de espectro autista. Durante el estudio, se identificaron mejoras significativas en los electroencefalogramas (EEG) de los participantes tratados con memantina, incluyendo una reducción en la amplitud y frecuencia de descargas epileptiformes, menos despertares nocturnos, y ausencia de convulsiones en los EEG de seguimiento en dos pacientes que inicialmente las presentaban. También se observó un menor deterioro funcional en estos participantes, aunque no se encontraron diferencias significativas respecto al placebo^{ix}.

En la evaluación neuropsicológica, los participantes con TDAH y TEA tratados con memantina mostraron puntuaciones más bajas en escalas como el Conners-3 ($p = 0,039$), en comparación con sus valores iniciales, mientras que el grupo placebo no mostró cambios significativos ($p > 0,05$). Además, los tratados con memantina presentaron una reducción en los índices globales de impulsividad y habilidad emocional, lo cual sugiere una mejora en habilidades sociales y cognitivas^{ix}.

Debido a todas estas nuevas investigaciones, se pueden ampliar las terapias con fármacos moduladores alotérmicos de mGluR, y así lograr regular de manera selectiva la excitabilidad neuronal y la conducción sináptica. Lo que permite menores efectos conductuales y cognitivos propio de muchos trastornos cerebrales como el TEA, y mejorar la capacidad de respuesta social de los pacientes^x. Aunque no se ha demostrado una relación directa entre la disminución de los síntomas del TEA con el uso de fármacos alotérmicos de receptores de glutamato, algunas investigaciones han concluido en que existe una mejoría en ciertas capacidades sociales, lo que constituye un precedente importante para estudios futuros.

Conclusión

El trastorno espectro autista es una condición compleja que engloba una diversidad de trastornos que comparten características como dificultades en la comunicación social, comportamientos restringidos y la exhibición de conductas repetitivas. La investigación ha destacado el papel del glutamato en este trastorno; demuestran que las alteraciones en su función son significativas en el desarrollo del trastorno. Estas alteraciones influyen en la comunicación entre las neuronas y contribuyen así a los síntomas del autismo, como las dificultades en la interacción social y los patrones de comportamiento repetitivos. Debido a estudios experimentales, tanto a nivel preclínico y clínico, se logra verificar que las terapias con fármacos moduladores alotérmicos de receptores metabotrópicos logran regular de manera selectiva la excitabilidad neuronal y la conducción sináptica lo que permite menores efectos conductuales y cognitivos propios del trastorno de espectro autista y ayudan a su capacidad de respuesta social sobre todo a nivel verbal.

Agradecimiento

Al Comité de Investigación de la Escuela de Medicina de la Universidad Dr. José Matías Delgado.

Financiamiento

Para este estudio no se recibió ninguna fuente de financiamiento.

Referencias bibliográficas

- i. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013. 50-59 p.
- ii. Oakley B, Loth E, Murphy D. Autism and mood disorders. *Int Rev Psychiatry*. 2021;33(3):280-299. [DOI: 10.1080/09540261.2021.1872506](https://doi.org/10.1080/09540261.2021.1872506)
- iii. Organización Mundial de la Salud. Autismo. OMS. 2023. Fecha de consulta: 6 de abril de 2025. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
- iv. Maenner M, Shaw K, Baio J, Washington A, Patrick M, DiRienzo M, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveill Summ*. 2020; 69 (4):1-12 Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/ss/ss6904a1.htm>
- v. Satterstrom F, Kosmicki J, Wang J, Breen M, De Rubeis S, An J, et al. Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell*. 2020;180(3):568-584.e23. [DOI: 10.1016/j.cell.2019.12.036](https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.12.036)
- vi. Wang L, Wang B, Wu C, Wang J, Sun M. Autism Spectrum Disorder: Neurodevelopmental Risk Factors, Biological Mechanism, and Precision Therapy. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):1819. [DOI: 10.3390/ijms24031819](https://doi.org/10.3390/ijms24031819)
- vii. Hardan A, Hendren R, Aman M, Robb A, Melmed R, Andersen K, et al. Efficacy and safety of memantine in children with autism spectrum disorder: Results from three phase 2 multicenter studies. *Autism*. 2019;23(8):2096-111. [DOI: 10.1177/1362361318824103](https://doi.org/10.1177/1362361318824103)
- viii. Soorya L, Fogg L, Ocampo E, Printen M, Youngkin S, Halpern D, et al. Neurocognitive Outcomes from Memantine: A Pilot, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2021;31(7):475-484. [DOI: 10.1089/cap.2021.0010](https://doi.org/10.1089/cap.2021.0010)
- ix. Schiller K, Berrahmoune S, Dassi C, Corriveau I, Ayash T, Osterman B, et al. Randomized placebo-controlled crossover trial of memantine in children with epileptic encephalopathy. *Brain*. 2023;146(3):873-879. [DOI: 10.1093/brain/awac380](https://doi.org/10.1093/brain/awac380)
- x. Luessen D, Conn P. Allosteric Modulators of Metabotropic Glutamate Receptors as Novel Therapeutics for Neuropsychiatric Disease. *Pharmacol Rev*. 2022;74(3):630-661. [DOI: 10.1124/pharmrev.121.000540](https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000540)
- xi. Escobar L, Sánchez C, Andrade J, Saltos L. El trastorno del espectro autista (tea) y los métodos de enseñanza para niños en el aula de clases. Digital Publisher CEIT. 2024;9(1-1):82-98. [DOI: 10.33386/593dp.2024.1-1.2263](https://doi.org/10.33386/593dp.2024.1-1.2263)
- xii. Gómez- M. Conexión neuronal en el trastorno del espectro autista. *Psiquiatr Biol*. 2019;26(1):7-14. [DOI: 10.1016/j.psiq.2019.02.001](https://doi.org/10.1016/j.psiq.2019.02.001)
- xiii. Yáñez C, Maira P, Elgueta C, Brito M, Crockett M, Troncoso L, et al. . Estimación de la prevalencia de trastorno del espectro autista en población urbana chilena. *Andes pediatr*. 2021;92(4):519-525. [DOI: 10.32641/andespediatr.v92i4.2503](https://doi.org/10.32641/andespediatr.v92i4.2503)
- xiv. Espín J, del Valle M, Espín Jaime F. Lo que es trastorno del espectro autista y lo que no lo es. *An Pediatr Contin*. 2013;11(6):333-341. [DOI: 10.1016/S1696-2818\(13\)70155-0](https://doi.org/10.1016/S1696-2818(13)70155-0)
- xv. Waizbard E, Fein D, Lord C, Amaral D. Autism severity and its relationship to

- disability. *Autism Res.* 2023;16(4):685-696. [DOI: 10.1002/aur.2898](https://doi.org/10.1002/aur.2898)
- xvi. Reyes E, Pizarro L. Rol de la terapia farmacológica en los trastornos del espectro autista. *Revista Médica Clínica las Condes.* 2022;33(4):387-99. [DOI: 10.1016/j.rmcl.2022.07.002](https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.07.002)
- xvii. Zhang D, Hua Z, Li Z. The role of glutamate and glutamine metabolism and related transporters in nerve cells. *CNS Neurosci Ther.* 2024;30(2):e14617. [DOI: 10.1111/cns.14617](https://doi.org/10.1111/cns.14617)
- xviii. Genovese A, Butler M. The Autism Spectrum: Behavioral, Psychiatric and Genetic Associations. *Genes (Basel).* 2023;14(3):677. [DOI: 10.3390/genes14030677](https://doi.org/10.3390/genes14030677)
- xix. Vásquez B, del Sol M. Rol de la Neuroglia en el trastorno del espectro autista. *International Journal of Morphology.* 2021;39(3):920-927. [DOI: 10.4067/S0717-95022021000300920](https://doi.org/10.4067/S0717-95022021000300920).
- xx. Egbenya D, Aidoo E, Kyei G. Glutamate receptors in brain development. *Childs Nerv Syst.* 2021;37(9):2753-8. [DOI: 10.1007/s00381-021-05266-w](https://doi.org/10.1007/s00381-021-05266-w)
- xxi. Marotta R, Risoleo M, Messina G, Parisi L, Carotenuto M, Vetri L, et al. The Neurochemistry of Autism. *Brain Sci.* 2020;10(3):163. [DOI: 10.3390/brainsci10030163](https://doi.org/10.3390/brainsci10030163)
- xxii. Khalifa D, Shahin O, Salem D, Raafat O. Serum glutamate was elevated in children aged 3-10 years with autism spectrum disorders when they were compared with controls. *Acta Paediatrica.* 2019;108(2):295-9. [DOI: 10.1111/apa.14477](https://doi.org/10.1111/apa.14477)
- xxiii. Takado Y, Sato N, Kanbe Y, Tomiyasu M, Xin L, Near J, et al. Association between Brain and Plasma Glutamine Levels in Healthy Young Subjects Investigated by MRS and LC/MS. *Nutrients.* 2019;11(7):1649. [DOI: 10.3390/nu11071649](https://doi.org/10.3390/nu11071649)
- xxiv. Sears SM, Hewett SJ. Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance. *Exp Biol Med (Maywood).* 2021;246(9):1069-83. [DOI: 10.1177/1535370221989263](https://doi.org/10.1177/1535370221989263)
- xxv. Port R, Oberman L, Roberts T. Revisiting the excitation/inhibition imbalance hypothesis of ASD through a clinical lens. *Br J Radiol.* 2019;92(1101):20180944. [DOI: 10.1259/bjr.20180944](https://doi.org/10.1259/bjr.20180944)
- xxvi. Edmondson D, Xia P, Keehn R, Dydak U, Keehn B. A magnetic resonance spectroscopy study of superior visual search abilities in children with autism spectrum disorder. *Autism Res.* 2020;13(4):550-562. [DOI: 10.1002/aur.2258](https://doi.org/10.1002/aur.2258)
- xxvii. Ajram L, Horder J, Mendez M, Galanopoulos A, Brennan L, Wichers R, et al. Shifting brain inhibitory balance and connectivity of the prefrontal cortex of adults with autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry.* 2017;7(5):e1137. [DOI: 10.1038/tp.2017.104](https://doi.org/10.1038/tp.2017.104)
- xxviii. Bhandari R, Palwal JK, Kuhad A. Neuropsychopathology of Autism Spectrum Disorder: Complex Interplay of Genetic, Epigenetic, and Environmental Factors. *Adv Neurobiol.* 2020;24:97-141. [DOI: 10.1007/978-3-030-30402-7_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-30402-7_4)
- xxix. Morland C, Nordengen K. N-Acetyl-Aspartyl-Glutamate in Brain Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(3):1268. [DOI: 10.3390/ijms23031268](https://doi.org/10.3390/ijms23031268)
- xxx. Nisar S, Bhat A, Masoodi T, Hashem S, Akhtar S, Ali TA, et al. Genetics of glutamate and its receptors in autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry.* 2022;27(5):2380-2392. [DOI: 10.1038/s41380-022-01506-w](https://doi.org/10.1038/s41380-022-01506-w)
- xxxi. Nicosia N, Giovenzana M, Misztak P, Mingardi J, Musazzi L. Glutamate-Mediated Excitotoxicity in the Pathogenesis and Treatment of Neurodevelopmental and Adult Mental Disorders. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12):6521. [DOI: 10.3390/ijms25126521](https://doi.org/10.3390/ijms25126521)
- xxxii. Cai J, Ding L, Zhang JS, Xue J, Wang LZ. Elevated plasma levels of glutamate in children with autism spectrum disorders. *Neuroreport.* 2016;27(4): 272-276. [DOI: 10.1097/WNR.0000000000000532](https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000532)
- xxxiii. Baribeau D, Anagnostou E. Novel treatments for autism spectrum disorder based on genomics and systems biology. *Pharmacology & Therapeutics.* 2022;230:107939. [DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107939](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107939)
- xxxiv. Toledano A, Enriquez V, Naya S, Briz V, Alfaro R, Parra M, et al. Enhanced mGluR5 intracellular activity causes psychiatric alterations in Niemann Pick type C disease. *Cell Death Dis.* 2024;15(10):771. [DOI: 10.1038/s41419-024-07158-8](https://doi.org/10.1038/s41419-024-07158-8)
- xxxv. Jójárt B, Orgován Z, Márki Á, Pándy-Szekerés G, Ferenczy G, Keserű G. Allosteric activation of metabotropic glutamate receptor 5. *J Biomol Struct Dyn.* 2020;38(9):2624-2632. [DOI: 10.1080/07391102.2019.1638302](https://doi.org/10.1080/07391102.2019.1638302)
- xxxvi. Rafiee F, Rezvani R, Motaghi M, Yousem D, Yousem I. Brain MRI in Autism Spectrum Disorder: Narrative Review and Recent Advances. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2022;55(6):1613-1624. [DOI: 10.1002/jmri.27949](https://doi.org/10.1002/jmri.27949)
- xxxvii. Su LD, Wang N, Han J, Shen Y. Group 1 Metabotropic Glutamate Receptors in Neurological and Psychiatric Diseases: Mechanisms and Prospective. *Neuroscientis.* 2022;28(5):453-468. [DOI: 10.1177/10738584211021018](https://doi.org/10.1177/10738584211021018)
- xxxviii. Carey C, Singh N, Dunn J, Sementa T, Mendez M, Velthuis H, et al. From bench to bedside: The mGluR5 system in people with and without autism spectrum disorder and

- animal model systems. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):395. [DOI: 10.1038/s41398-022-02143-1](https://doi.org/10.1038/s41398-022-02143-1)
- xxix. Dogra S, Conn P. Metabotropic Glutamate Receptors As Emerging Targets for the Treatment of Schizophrenia. *Mol Pharmacol*. 2022;101(5):275-285. [DOI: 10.1124/mol pharm.121.000460](https://doi.org/10.1124/mol pharm.121.000460)
- xl. Centro para el control y la prevención de las enfermedades CDC. Tratamientos e intervenciones para los trastornos del espectro autista. 2024. Fecha de consulta: 6 de abril de 2025. Disponible en: <https://www.cdc.gov/autism/es/treatment/tratamientos-e-intervenciones-para-los-trastornos-del-espectro-autista.html>
- xli. Barris N, Rubiales J, Labandal L. Estrategias conductuales en niños y niñas con trastorno del espectro autista: una revisión sistemática. *Actualidades en Psicología*. 2023;37. [DOI: 10.15517/ap.v37i134.51016](https://doi.org/10.15517/ap.v37i134.51016)
- xlii. Henneberry E, Lamy M, Dominick K, Erickson C. Decades of Progress in the Psychopharmacology of Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2021;51(12):4370-4394. [DOI: 10.1007/s10803-021-05237-9](https://doi.org/10.1007/s10803-021-05237-9)
- xliii. Groc L, Choquet D. Linking glutamate receptor movements and synapse function. *Science*. 2020;368(6496):eaay4631. [DOI: 10.1126/science.aay4631](https://doi.org/10.1126/science.aay4631)
- xliv. Huang L, Xiao W, Wang Y, Li J, Gong J, Tu E, et al. Metabotropic glutamate receptors (mGluRs) in epileptogenesis: an update on abnormal mGluRs signaling and its therapeutic implications. *Neural Regen Res*. 2023;19(2):360-368. [DOI: 10.4103/1673-5374.379018](https://doi.org/10.4103/1673-5374.379018)
- xlv. Kim J, Kang S, Choi T, Chang K, Koo J. Metabotropic Glutamate Receptor 5 in Amygdala Target Neurons Regulates Susceptibility to Chronic Social Stress. *Biol Psychiatry*. 2022;92(2):104-115. [DOI: 10.1016/j.biopsych.2022.01.006](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.01.006)
- xlvi. Dogra S, Conn P. Targeting metabotropic glutamate receptors for the treatment of depression and other stress-related disorders. *Neuropharmacology*. 2021;196:108687. [DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108687](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108687)
- xlvii. Zohny S, Habib M, Mohamad M, Elayat W, Elhossiny R, El-Salam M, et al. Memantine/Aripiprazole Combination Alleviates Cognitive Dysfunction in Valproic Acid Rat Model of Autism: Hippocampal CREB/BDNF Signaling and Glutamate Homeostasis. *Neurotherapeutics*. 2023;20(2):464-483. [DOI: 10.1007/s13311-023-01360-w](https://doi.org/10.1007/s13311-023-01360-w)
- xlviii. Kuns B, Rosani A, Patel P, Varghese D. Memantine. StatPearls Publishing. 2024. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500025/>