

Diagnóstico temprano del TEA utilizando biomarcadores: una revisión narrativa

LUNA MADDALON¹, MARIA ELEONORA MINISSI¹, MARIANO ALCAÑIZ¹

¹Laboratory of Immersive Neurotechnologies, Institute Human-Tech, Universitat Politècnica de València, Valencia, Spain

Resumen El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un conjunto de condiciones de trastornos del neurodesarrollo caracterizadas por desafíos sociales, comportamientos repetitivos y dificultades de comunicación. Aunque el diagnóstico tradicionalmente se basa en observaciones conductuales, nuevos enfoques biomédicos, como los Criterios de Dominio de Investigación (RDoC), buscan identificar biomarcadores que combinen factores genéticos, neuronales y conductuales. Entre los biomarcadores destacados se incluyen variantes genéticas, alteraciones moleculares como niveles anormales de neurotransmisores y marcadores relacionados con disfunciones inmunitarias. Los organoides cerebrales también han permitido investigar mecanismos neuronales específicos. En neuroimagen, técnicas como la resonancia magnética funcional (fMRI) y la espectroscopía funcional por infrarrojo cercano (fNIRS) han identificado patrones de conectividad atípicos en infantes con alto riesgo de TEA. Asimismo, medidas como la electroencefalografía (EEG) y el seguimiento ocular han revelado diferencias en atención visual y actividad cerebral, mientras que indicadores fisiológicos como la actividad electrodermal (EDA) y la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) reflejan disfunciones sensoriales y autonómicas. El uso de biomarcadores digitales está en auge, con dispositivos como tablets y realidad virtual que capturan datos sobre la interacción infantil. Analizados mediante inteligencia artificial, estos datos prometen mejorar la detección temprana del TEA, aunque necesitan mayor validación. La integración de enfoques tradicionales y digitales es clave para avanzar en el diagnóstico e intervención.

Palabras clave: Trastorno del Espectro Autista, Biomarcador, Diagnóstico Temprano, Evaluación, Niños

Abstract Autism Spectrum Disorder (ASD) encompasses a range of neurodevelopmental conditions characterized by social challenges, repetitive behaviors, and communication difficulties. While diagnosis traditionally relies on behavioral observations, new biomedical approaches, such as the Research Domain Criteria (RDoC), aim to identify biomarkers that integrate genetic, neural, and behavioral factors. Notable biomarkers include genetic variants, molecular alterations such as abnormal neurotransmitter levels, and markers associated with immune dysfunction. Brain organoids have also enabled the investigation of specific neural mechanisms. In neuroimaging, techniques such as functional magnetic resonance imaging (fMRI) and functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) have identified atypical connectivity patterns in infants at high risk for ASD. Similarly, measures like electroencephalography (EEG) and eye tracking have revealed differences in visual attention and brain activity, while physiological indicators such as electrodermal activity (EDA) and heart rate variability (HRV) reflect sensory and autonomic dysfunctions. The use of digital biomarkers is rapidly growing, with devices like tablets and virtual reality capturing data on children's interactions. Analyzed using artificial intelligence, these data show promise for improving early ASD detection, though further validation is needed. Integrating traditional and digital approaches is essential for advancing diagnosis and intervention strategies.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, Biomarker, Early Diagnosis, Assessment, Children

Introducción

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un conjunto de trastornos del neurodesarrollo que afecta aproximadamente a 1 de cada 36 niños, según estudios recientes (Maenner, 2023). Se caracteriza por dificultades en la interacción social, comportamientos repetitivos y problemas de comunicación. Dada su alta prevalencia, el diagnóstico temprano es fundamental para implementar intervenciones que puedan mejorar significativamente la calidad de vida de los individuos afectados y optimizar su desarrollo social, cognitivo y conductual (Wiggins et al., 2020).

Tradicionalmente, el diagnóstico del TEA se basa en criterios observacionales y conductuales, como los establecidos en el DSM. Sin embargo, estos enfoques presentan limitaciones, ya que no permiten detectar señales fisiológicas y neurobiológicas sutiles que podrían ser clave en la detección temprana del trastorno. En este contexto, el Proyecto de Criterios de Dominio de Investigación (RDoC) del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) ofrece una perspectiva biológica de los trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo el TEA. Este enfoque identifica cinco dominios principales para examinar el funcionamiento neurobiológico: sistemas de valencia negativa, sistemas de valencia positiva, sistemas cognitivos, procesos sociales y sistemas de regulación y procesamiento sensorial.

Los biomarcadores representan una herramienta poderosa para superar las limitaciones de los enfoques tradicionales. Estos indicadores objetivos permiten comprender mejor los mecanismos subyacentes del TEA, facilitando el desarrollo de diagnósticos más precisos y tratamientos personalizados. En este artículo, se revisan las principales categorías de biomarcadores: moleculares, de neuroimagen, neurofisiológicos, fisiológicos y digitales, destacando los avances recientes y los retos aún pendientes.

Biomarcadores moleculares

El estudio de los biomarcadores moleculares en el TEA se centra principalmente en la genética. Investigaciones recientes han identificado mutaciones raras y variantes comunes que contribuyen al riesgo de desarrollar TEA. Se estima que el riesgo poligénico explica hasta el 50% de los casos, mientras que las mutaciones de alto impacto representan el 15% (Nisar & Haris, 2023). Estos hallazgos subrayan la complejidad de las interacciones entre genes y factores ambientales en el desarrollo del TEA.

Un avance significativo en este ámbito es el uso de organoides cerebrales, modelos tridimensionales que replican las características clave del tejido neuronal humano. Estos organoides han permitido estudiar los efectos de las mutaciones asociadas al TEA en procesos como la migración neuronal, la conectividad sináptica y los desequilibrios excitatorios/inhibitorios, proporcionando una comprensión más profunda de los mecanismos celulares subyacentes (Bicks & Geschwind, 2024).

Además, se han explorado biomarcadores más allá de la genética, como los niveles alterados de neurotransmisores (serotonina, dopamina y GABA), hormonas (melatonina)

y factores inflamatorios como las citoquinas. Aunque estos biomarcadores ofrecen pistas prometedoras, muchos de ellos no son específicos del TEA y pueden estar presentes en otros trastornos neuropsiquiátricos. Por lo tanto, se requiere investigación adicional para validar su utilidad clínica (Parellada et al., 2023).

Biomarcadores de neuroimagen

Las técnicas de neuroimagen, tanto estructurales como funcionales, han revolucionado la comprensión del TEA. Estas herramientas permiten observar cambios en la anatomía y actividad cerebral asociados con el trastorno, ofreciendo una ventana única al desarrollo temprano del cerebro.

En el ámbito de la neuroimagen estructural, estudios con resonancia magnética (RM) han identificado patrones de crecimiento cerebral atípico en niños con TEA. Por ejemplo, se ha observado un aumento inicial en el volumen de materia gris y blanca en regiones clave como la corteza temporal, el lóbulo frontal y la corteza cingulada, seguido de una desaceleración o regresión en etapas posteriores del desarrollo (Lewis et al., 2014). Estos cambios podrían estar relacionados con los déficits sociales y cognitivos característicos del TEA.

Por otro lado, la neuroimagen funcional, que incluye técnicas como la resonancia magnética funcional (fMRI) y la espectroscopía funcional por infrarrojo cercano (fNIRS), ha revelado patrones de conectividad atípicos en infantes con alto riesgo de TEA. Estudios con fNIRS han mostrado hiperconectividad en redes relacionadas con el procesamiento del lenguaje a los tres meses de edad, seguida de una disminución significativa a los 12 meses, lo que podría ser un predictor temprano de los síntomas del trastorno (Liu et al., 2020).

Aunque estas técnicas ofrecen un gran potencial, es necesario superar retos como la estandarización de protocolos y la identificación de biomarcadores específicos que puedan ser aplicados clínicamente (Clairmont et al., 2022).

Biomarcadores neurofisiológicos

El EEG y el seguimiento ocular son dos herramientas clave para estudiar los biomarcadores neurofisiológicos en el TEA. La electroencefalografía (EEG) permite registrar la actividad eléctrica del cerebro, proporcionando información sobre los ritmos neuronales y los patrones de conectividad.

Investigaciones con EEG han identificado oscilaciones neuronales atípicas en infantes con TEA, incluyendo reducciones en la potencia espectral de las bandas delta, theta, alfa y gamma. Estas alteraciones podrían reflejar interrupciones tempranas en la actividad cerebral y déficits en la conectividad funcional (Tierney et al., 2012). Sin embargo, los resultados no siempre son consistentes, lo que subraya la necesidad de más investigación.

El seguimiento ocular, por su parte, ha demostrado ser una herramienta eficaz para evaluar cómo los niños con TEA procesan estímulos sociales. Estudios han revelado que los individuos con TEA tienden a evitar el contacto visual y a enfocarse en objetos en lugar de rostros humanos, lo que podría reflejar un déficit en la atención social (Chita-Tegmark, 2016). Estas diferencias en el comportamiento visual podrían ser útiles como

biomarcadores diagnósticos, aunque su aplicación clínica aún enfrenta limitaciones (Corden et al., 2008).

Biomarcadores fisiológicos

Las medidas fisiológicas, como la actividad electrodermal (EDA) y la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV), proporcionan información valiosa sobre la regulación autonómica y las disfunciones sensoriales en el TEA. La EDA, que mide la actividad de las glándulas sudoríparas, ha mostrado niveles elevados en niños con TEA, particularmente en respuesta a estímulos auditivos y visuales (Fenning et al., 2017).

De manera similar, la HRV ha sido utilizada para evaluar la flexibilidad autonómica. Los niños con TEA suelen presentar una HRV reducida, lo que refleja una mayor actividad simpática y una regulación parasimpática disminuida. Estas alteraciones están asociadas con una hiperreactividad sensorial y podrían ser útiles para identificar subtipos dentro del espectro autista (Fenning et al., 2017).

Además, se ha reconocido que las alteraciones motoras son biomarcadores prometedores para el TEA. Estas incluyen déficits en la coordinación motora gruesa y fina, así como comportamientos repetitivos complejos. Estas disfunciones podrían manifestarse desde los primeros meses de vida, ofreciendo una ventana temprana para la detección del trastorno (Bhat, 2021).

Biomarcadores digitales

El avance de las tecnologías digitales ha permitido el desarrollo de biomarcadores innovadores basados en dispositivos como tabletas, teléfonos inteligentes y entornos de realidad virtual. Estos biomarcadores digitales capturan datos sobre movimientos oculares, coordinación motora y respuestas fisiológicas, que son analizados mediante algoritmos de inteligencia artificial.

Un ejemplo destacado es el trabajo de Minissi et al. (2024), quienes emplearon realidad virtual semi-inmersiva para evaluar comportamientos sociales y fisiológicos en niños con TEA. Este enfoque logró una precisión del 83% al clasificar niños con TEA, utilizando biomarcadores como la distancia a los estímulos y los tiempos de respuesta. De manera similar, aplicaciones basadas en tabletas han utilizado análisis de movimientos oculares y de cabeza para detectar diagnósticos de TEA con una alta sensibilidad y especificidad (Perochon et al., 2023).

Los biomarcadores digitales ofrecen ventajas significativas, como la capacidad de recopilar datos de manera no invasiva y objetiva. Sin embargo, también enfrentan retos relacionados con la interpretación de los datos y la necesidad de validación en entornos clínicos reales.

Conclusiones

La integración de enfoques tradicionales y digitales representa un avance significativo en el diagnóstico temprano del TEA. Los biomarcadores moleculares, de neuroimagen, neurofisiológicos, fisiológicos y digitales ofrecen una comprensión multidimensional de los mecanismos subyacentes al trastorno, permitiendo una detección más precisa y personalizada.

Aunque se han logrado avances prometedores, persisten retos importantes. Es fundamental estandarizar los protocolos de investigación, validar los biomarcadores en cohortes más amplias y desarrollar herramientas clínicas accesibles. Además, la colaboración interdisciplinaria será clave para traducir estos hallazgos en prácticas clínicas efectivas.

En última instancia, la combinación de enfoques multidimensionales podría revolucionar la detección y las intervenciones en el TEA, mejorando significativamente los resultados para los individuos afectados y sus familias. Como señala Parellada et al. (2023), “la comprensión integral del TEA requiere un enfoque que integre la biología, la tecnología y las ciencias del comportamiento, estableciendo nuevas fronteras en la investigación y el cuidado clínico”.

Referencias

Bhat AN. Motor impairment increases in children with autism spectrum disorder as a function of social communication, cognitive and functional impairment, repetitive behavior severity, and comorbid diagnoses: A SPARK study report. *Autism research* 2021; 14(1): 202-219.

Bicks LK, Geschwind DH. Functional neurogenomics in autism spectrum disorders: A decade of progress. *Current Opinion in Neurobiology* 2024; 86: 102858.

Chita-Tegmark M. Social attention in ASD: A review and meta-analysis of eye-tracking studies. *Research in developmental disabilities* 2016; 48: 79-93.

Clairmont C, Wang J, Tariq S, et al. The value of brain imaging and electrophysiological testing for early screening of autism spectrum disorder: a systematic review. *Frontiers in Neuroscience* 2022; 15: 812-946.

Corden B, Chilvers R, Skuse D. Avoidance of emotionally arousing stimuli predicts social-perceptual impairment in Asperger's syndrome. *Neuropsychologia* 2008; 46(1): 137-147.

Fenning RM, Baker JK, Baucom BR, et al. Electrodermal variability and symptom severity in children with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders* 2017; 47: 1062-1072.

Lewis JD, Evans AC, Pruett JR, et al. Network inefficiencies in autism spectrum disorder at 24 months. *Translational psychiatry* 2014; 4(5): e388-e388.

Liu J, Okada NJ, Cummings KK, et al. Emerging atypicalities in functional connectivity of language-related networks in young infants at high familial risk for ASD. *Developmental cognitive neuroscience* 2020; 45: 100814.

Maenner MJ. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2020. *MMWR. Surveillance Summaries* 2023; 72.

Minissi ME, Altozano A, Marin-Morales J, et al. Realidad virtual y biomarcadores digitales: una herramienta clínica para el diagnóstico del autismo. *Medicina (Buenos Aires)* 2024; 84: 57-64.

Nisar S, Haris M. Neuroimaging genetics approaches to identify new biomarkers for the early diagnosis of autism spectrum disorder. *Molecular psychiatry* 2023; 28(12): 4995-5008.

Parellada M, Andreu-Bernabeu Á, Burdeus M, et al. In search of biomarkers to guide interventions in autism spectrum disorder: a systematic review. *American Journal of Psychiatry* 2023; 180(1): 23-40.

Perochon S, Di Martino JM, Carpenter KL, et al. Early detection of autism using digital behavioral phenotyping. *Nature Medicine* 2023; 1-9.

Tierney AL, Gabard-Durnam L, Vogel-Farley V, et al. Developmental trajectories of resting EEG power: an endophenotype of autism spectrum disorder. *PloS one* 2012; 7(6): e39127.

Wiggins LD, Durkin M, Esler A, et al. Disparities in documented diagnoses of autism spectrum disorder based on demographic, individual, and service factors, *Autism Res* 2020; 13(3): 464-473.