

## DIAGNÓSTICO TEMPRANO DEL TEA UTILIZANDO BIOMARCADORES: UNA REVISIÓN NARRATIVA

LUNA MADDALON, MARIA ELEONORA MINISSI, MARIANO ALCAÑIZ

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

**Dirección postal:** Dr. Prof. Mariano Alcañiz Raya - Univ. Politécnica Valencia. I3B/CPI cubo 8B - Camino vera s/n, 46022, Valencia, España

**E-mail:** malcaniz@upv.es

### 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

*Early diagnosis of ASD using biomarkers: a narrative review*

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.

**Key words:** Autism Spectrum Disorder, biomarker, early diagnosis, assessment, children

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) abarca una serie de condiciones de trastornos del neurodesarrollo caracterizados por desafíos sociales, comportamientos repetitivos y dificultades en la comunicación. Las estimaciones recientes indican que aproximadamente 1 de cada 36 niños es diagnosticado con TEA<sup>1</sup>. Más allá de los marcos basados en síntomas, como el DSM, el Proyecto de Criterios de Dominio de Investigación (RDoC) del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) ofrece una perspectiva biológica de los trastornos clínicos y trastornos del neurodesarrollo (como el TEA) al examinar el funcionamiento neurobiológico a través de dominios clave. Este enfoque se centra en identificar biomarcadores subyacentes a las condiciones de salud mental, vinculando factores genéticos, neuronales y conductuales para crear una base más objetiva para el diagnóstico y tratamiento. Los cinco dominios centrales de RDoC son: (1) sistemas de valencia negativa; (2) sistemas de valencia positiva; (3) sistemas cognitivos; (4) sistemas para los procesos sociales; (5) sistemas de regulación/arousal y procesamiento sensorial.

Dada la alta prevalencia del TEA, el diagnóstico temprano es esencial para optimizar los resultados del desarrollo y mejorar la calidad de vida de los individuos afectados. La identificación temprana permite intervenciones oportunas que influyen positivamente en el desarrollo social, cognitivo y conductual al disminuir la gravedad de los síntomas con el tiempo, apoyar un funcionamiento más independiente e incrementar las oportunidades de integración en entornos educativos y sociales. Sin embargo, los procedimientos actuales de diagnóstico del TEA presentan ciertas limitaciones, ya que dependen

de marcos basados en síntomas que no permiten la detección de señales fisiológicas y neurobiológicas sutiles asociadas con el trastorno, según los criterios de RDoC. En consecuencia, el 25% de los niños de ocho años o menos que muestran signos de TEA permanecen sin diagnosticar<sup>2</sup>.

Estos biomarcadores proporcionan información esencial sobre el TEA al resaltar las desviaciones específicas del trastorno dentro de los biosignales humanos, avanzando en la comprensión y diagnóstico del trastorno<sup>3</sup>.

Un estudio de revisión ha encontrado 940 biomarcadores en el TEA, de los cuales 846 eran moleculares, 82 eran de neuroimagen o neurofisiológicos, y 12 eran biomarcadores fisiológicos<sup>4</sup>. Basándose en esta base, esta revisión narrativa tiene como objetivo proporcionar una visión general de los biomarcadores relevantes para el TEA, yendo más allá de las revisiones actuales, al describir la nueva tendencia en la investigación del TEA de biomarcadores digitales relacionados con la interacción entre los niños y las nuevas tecnologías.

En las siguientes secciones se presenta una breve visión general de los biomarcadores encontrados en la investigación del TEA.

## 1. Biomarcadores moleculares

El diagnóstico del autismo se basa principalmente en observaciones conductuales, pero está estrechamente vinculado a la genética. Un enfoque genético podría revolucionar la comprensión y tratamiento del trastorno, aunque la relación entre genes, cerebro y comportamiento sigue siendo compleja. La literatura actual carece de una comprensión causal clara del TEA.

La investigación se ha centrado en variantes genéticas raras y comunes. Las mutaciones raras están fuertemente asociadas al autismo, y se sugiere que las variantes comunes, al combinarse, afectan la expresión de las mutaciones raras heredadas<sup>5, 6</sup>. Dado el influjo directo de los genes en el desarrollo y la función cerebral, los polimorfismos o aberraciones genéticas se asocian frecuentemente con sistemas neuronales alterados y resultados conductuales derivados. Los avances en la metodología revelan que el riesgo poligénico común explica el 50% de los casos de TEA, mientras que las mutaciones de alto efecto explican el 15%. El riesgo de

recurrencia del TEA entre los hermanos se estima entre el 2% y el 8%, aumentando al 12%-20% en hermanos que presentan alteraciones en los dominios asociados con el autismo<sup>6</sup>.

Los organoides cerebrales, modelos cerebrales en 3D, proporcionan una nueva vía para investigar los mecanismos moleculares y celulares subyacentes al TEA. Mediante el uso de organoides, los investigadores estudian los efectos de las mutaciones asociadas al TEA en el desarrollo neuronal e identifican posibles objetivos terapéuticos<sup>5,7</sup>. Los fundamentos celulares y moleculares del TEA incluyen una conectividad local aumentada, deficiencias en la migración neuronal, desequilibrios excitatorios/inhibitorios y disfunción sináptica. Numerosos estudios destacan la heterogeneidad genética dentro del TEA e indican que varios genes o productos proteicos relacionados con el TEA interactúan con vías neuronales, sinápticas y otras<sup>7</sup>.

La combinación de técnicas de neuroimagen con análisis genéticos ha examinado las relaciones entre las variantes genéticas y las alteraciones en la estructura y función cerebral<sup>6,7</sup>. Los biomarcadores moleculares más allá de la genética, como los identificados en sangre, líquido cefalorraquídeo y otros tejidos, también se exploran para el diagnóstico y pronóstico del autismo. Algunos ejemplos incluyen niveles alterados de neurotransmisores, como serotonina, dopamina y GABA<sup>4,7</sup>; anomalías hormonales, como niveles atípicos de melatonina; y factores de crecimiento, como el BDNF, asociado con el neurodesarrollo y que podría servir como biomarcador diagnóstico<sup>4</sup>. También se han encontrado citoquinas proinflamatorias desreguladas en personas con autismo, lo que sugiere un papel relacionado con el sistema inmune en el trastorno<sup>4</sup>.

Es importante señalar que muchos biomarcadores no son específicos del TEA y pueden alterarse en otras condiciones neuropsiquiátricas. Se requiere más investigación para validar estos biomarcadores y evaluar su utilidad clínica para el diagnóstico, pronóstico y el desarrollo de tratamientos específicos para el autismo<sup>5</sup>.

## 2. Biomarcadores basados en neuroimagen

La neuroimagen abarca diversas técnicas para visualizar la estructura y función cerebral, permitiendo imágenes detalladas y monitoreo

en tiempo real sin procedimientos invasivos. La neuroimagen estructural, como la resonancia magnética (RM), utiliza campos magnéticos para obtener imágenes de alta resolución, capturando la anatomía cerebral y detectando anomalías como tumores y lesiones. La neuroimagen funcional, que incluye la RM funcional (fMRI) y la espectroscopía funcional de infrarrojo cercano (fNIRS), revela la actividad cerebral en respuesta a tareas. La fMRI sigue el flujo sanguíneo vinculado a la actividad neural; la PET monitorea el metabolismo cerebral con trazadores radiactivos; la fNIRS mide la actividad cerebral detectando cambios en la oxigenación y el flujo sanguíneo utilizando luz infrarroja cercana; y la MEG registra campos magnéticos de la actividad neuronal, ofreciendo alta resolución temporal. La capacidad de predecir el diagnóstico de TEA utilizando datos de neuroimagen es un tema común en estudios recientes, sugiriendo que características estructurales, como el crecimiento del volumen cerebral y cambios en la materia blanca y gris, pueden ser indicadores tempranos del TEA<sup>8</sup>. En particular, las modificaciones en la materia blanca del lóbulo frontal pueden ser la base de los déficits cognitivos y conductuales del TEA<sup>8</sup>. En cuanto al cerebro estructural alterado, hay fuertes evidencias que sugieren que la neuroimagen temprana puede detectar diferencias estructurales cerebrales entre infantes de alto riesgo (HR) para TEA y de bajo riesgo (LR). El crecimiento aumentado de la materia gris y blanca en infantes HR-ASD aparece en la primera infancia, particularmente en las cortezas temporal, frontal y cingulada, que son cruciales para las funciones sociales y cognitivas<sup>9</sup>. Los estudios indican que los infantes HR-ASD experimentan patrones anormales de crecimiento cerebral vinculados a comportamientos repetitivos posteriores, que a menudo involucran un crecimiento inicial seguido de declive o regresión<sup>8</sup>. La conectividad funcional también muestra diferencias significativas en infantes HR-ASD, con una conectividad cerebral atípica que afecta los comportamientos socio-comunicativos. Estas diferencias impactan el procesamiento del lenguaje, respaldado por estudios de fNIRS que revelan hiperconectividad a los 3 meses y una disminución de la conectividad a los 12 meses, especialmente en áreas de procesamiento de lenguaje y socia<sup>10</sup>.

En conclusión, métodos de neuroimagen como RM y fNIRS pueden identificar diferencias cerebrales estructurales y funcionales en infantes HR-ASD, ofreciendo información sobre el desarrollo cerebral temprano y caminos para el diagnóstico e intervención del TEA en etapas críticas del desarrollo. Sin embargo, se necesita más investigación para determinar biomarcadores específicos basados en neuroimagen para el TEA<sup>8</sup>.

### 3. Biomarcadores neurofisiológicos

Las medidas neurofisiológicas, como la electroencefalografía (EEG) y el seguimiento ocular, evalúan la actividad fisiológica para entender cómo el sistema nervioso responde a estímulos. El EEG captura la actividad eléctrica cerebral y es útil para estudiar ritmos cerebrales en diversas situaciones, mientras que el seguimiento ocular analiza cómo las personas con TEA procesan la información visual y social.

Numerosos estudios de EEG han identificado oscilaciones neuronales asincrónicas en el TEA, pero la evidencia sigue siendo inconsistente<sup>11</sup>. Un estudio de Tierney et al. encontró respuestas neuronales atípicas en bebés de alto riesgo, con reducción de la potencia espectral en las bandas delta, theta, alfa y gamma, sugiriendo interrupciones tempranas en la actividad cerebral y patrones de conectividad anormales<sup>11</sup>. Por otro lado, el seguimiento ocular se ha utilizado para evaluar la atención visual, especialmente en el procesamiento de estímulos sociales como rostros. Muchos estudios encuentran que los individuos con TEA fijan menos la atención en los ojos que los neurotípicos<sup>12</sup>, aunque los resultados no son siempre consistentes<sup>13</sup>.

En escenas sociales dinámicas, algunos estudios han mostrado que las personas con TEA se enfocan más en el fondo que en las personas, aunque otros no encontraron diferencias significativas. En general, las revisiones indican que los niños neurotípicos observan más estímulos sociales, especialmente a medida que aumentan en complejidad<sup>13</sup>. Identificar los estímulos que revelan déficits específicos en el TEA podría apoyar el uso del movimiento ocular como biomarcador diagnóstico<sup>13</sup>.

### 4. Biomarcadores fisiológicos

Las medidas fisiológicas evalúan los procesos corporales y los estados físicos relacionados con la esfera psicológica. Entre los biomarcadores fisiológicos, los más estudiados en la investigación del TEA se presentan a continuación.

#### 4.1 Coordinación motora

Las alteraciones motoras son cada vez más reconocidas como biomarcadores prometedores para el TEA, independientemente de la gravedad de los síntomas o la edad del niño. Estas alteraciones motoras pueden aparecer desde los 4 a 6 meses, incluso antes del diagnóstico formal. Inicialmente observadas por Kanner<sup>14</sup>, quien describió la falta de coordinación motora gruesa en individuos con TEA, estas anomalías han sido vinculadas desde entonces con los síntomas centrales del TEA, lo que ha impulsado investigaciones adicionales en este dominio del RDoC.

Las alteraciones motoras en el TEA incluyen déficits en las habilidades motoras gruesas, como la coordinación del cuerpo entero, el control postural y la coordinación visomotora, así como en las habilidades motoras finas, como la destreza manual, la escritura y la manipulación de objetos<sup>15</sup>. Staples y Reid<sup>16</sup> señalaron que las habilidades motoras de los niños con TEA suelen ser similares a las de los niños típicamente desarrollados de aproximadamente la mitad de su edad. Las personas con TEA tienen un riesgo 22 veces mayor de presentar anormalidades motoras, con mayores riesgos correlacionados con la gravedad de los comportamientos repetitivos y los déficits sociales<sup>15</sup>.

Los comportamientos repetitivos complejos, como el aleteo de manos, los movimientos de los dedos, el giro o golpeteo de la cabeza y el balanceo del cuerpo, son notablemente más frecuentes y severos en el TEA que en los controles típicamente desarrollados de la misma edad<sup>15</sup>. Estos hallazgos subrayan el potencial de las alteraciones motoras como marcadores diagnósticos tempranos, apoyando su inclusión en evaluaciones destinadas a distinguir el TEA del desarrollo típico.



#### 4.2 Disfunción sensorial

Las anomalías en el procesamiento sensorial son una característica central del TEA, y la actividad electrodermal (EDA) emerge como una herramienta prometedora para examinar estas diferencias. Estudios con EDA han comparado activación basal y respuestas a estímulos sensoriales entre personas con TEA, neurotípicas y otros grupos, mostrando resultados mixtos: mientras algunos no detectan diferencias, otros reportan mayor activación basal y respuestas auditivas en TEA<sup>17</sup>. Específicamente, los niveles elevados de EDA en el TEA se han vinculado tanto con la activación basal como con las respuestas a estímulos auditivos. De manera similar, los estímulos visuales provocan respuestas inconsistentes de EDA en el TEA<sup>17</sup>. La investigación sobre el procesamiento de expresiones faciales muestra que los individuos con TEA pueden exhibir una menor reactividad de EDA en comparación con sus compañeros típicos. Además, algunos niños con TEA exhiben mayor reactividad al contacto visual directo, aunque no es un hallazgo universal<sup>17</sup>. Recientes investigaciones correlacionan mayor variabilidad de EDA con una mayor gravedad en el ADOS-2<sup>18</sup>.

La inclusión de la disfunción sensorial como criterio diagnóstico para el TEA ha acelerado la investigación sobre la EDA como biomarcador objetivo, capturando hiper- e hipo-sensibilidades a través de los estímulos sensoriales, lo que refleja un procesamiento sensorial atípico en niños con TEA durante las condiciones de línea base y estimulación. Además, la evidencia emergente sugiere que la reactividad fisiológica en el TEA puede ser examinada a través de otros marcadores autónomos, como la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV), que proporciona información complementaria sobre las diferencias en el procesamiento sensorial. La investigación sobre HRV en el TEA resalta un funcionamiento atípico del sistema nervioso autónomo, caracterizado por una reducción de HRV que refleja una mayor actividad simpática y una regulación parasimpática disminuida<sup>15</sup>. La menor HRV es particularmente notable en respuesta a desafíos sensoriales, lo que sugiere una flexibilidad deteriorada en las respuestas autónomas a los estímulos ambientales. Por ejemplo, la HRV reducida

se ha vinculado con una mayor hiperreactividad sensorial en niños con TEA, apoyando la idea de que la disfunción autónoma subyace a los desafíos en el procesamiento sensorial en esta población<sup>18</sup>. Finalmente, las medidas de HRV basal se han correlacionado con indicadores conductuales de sensibilidades sensoriales, fortaleciendo el vínculo entre los dominios fisiológicos y sensoriales.

EDA y HRV se perfilan como biomarcadores complementarios para comprender la disfunción sensorial en el TEA, proporcionando una visión integral de la desregulación autónoma y guiando el desarrollo de intervenciones específicas.

#### *Una nueva tendencia en la investigación del TEA: biomarcadores digitales*

Como se informó en las secciones anteriores, se han investigado numerosas señales biológicas en la búsqueda de biomarcadores para el TEA. Sin embargo, debido a la complejidad del trastorno, actualmente no existe un consenso sobre biomarcadores con suficiente evidencia para apoyar de manera robusta la evaluación temprana del TEA<sup>4</sup>. En la última década, ha surgido una nueva tendencia en la investigación del TEA, centrada en identificar biomarcadores clínicos del trastorno a través de interacciones entre los pacientes y las nuevas tecnologías. Los niños, especialmente aquellos con TEA, a menudo se sienten atraídos por las nuevas tecnologías, y su interacción con estos dispositivos puede ayudar a identificar diferencias clínicas sutiles durante la interacción y la exposición. Con este fin, los biomarcadores digitales se refieren a datos objetivos y cuantificables recopilados a través de dispositivos digitales, como teléfonos inteligentes, tabletas y entornos virtuales, que pueden proporcionar información sobre el estado de salud de un individuo y el progreso de la enfermedad. Se han reportado dos ejemplos significativos de evaluación temprana del TEA con biomarcadores digitales. En uno, Minissi et al.<sup>19</sup> usaron realidad virtual semi-inmersiva para evaluar comportamientos, movimientos oculares, coordinación motora y EDA en niños con TEA, logrando clasificar a los niños con una precisión del 83% y un AUC de 0.91. Los biomarcadores clave fueron la distancia entre el niño y

los estímulos, el componente fásico de la EDA y los tiempos de respuesta. En otro estudio, una aplicación de tableta usó IA para analizar movimientos oculares y de cabeza, habilidades sociales y desempeño en tareas, detectando diagnósticos de TEA con un AUC de 0.90. Los biomarcadores fueron los movimientos de cabeza y ojos durante la estimulación social y el tiempo de respuesta al llamado materno<sup>20</sup>. Ambos estudios mostraron valores predictivos negativos

más altos que positivos, lo que indica que estos métodos son más efectivos para identificar condiciones neurotípicas que TEA, resaltando la necesidad de más investigación. Las nuevas tecnologías pueden simular interacciones reales mejor que los entornos experimentales tradicionales, y la IA podría mejorar la detección automática y temprana del TEA.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar.

## Bibliografía

1. 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.
2. 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: 464–73.
3. Wang XJ, Krystal JH. Computational psychiatry. *Neuron* 2014; 84: 638-54.
4. 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: 23-40.
5. Bicks LK, Geschwind DH. Functional neurogenomics in autism spectrum disorders: A decade of progress. *Current Opinion in Neurobiology* 2024; 86: 102858.
6. Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues in clinical neuroscience* 2012; 14: 281-92.
7. Nisar S, Haris M. Neuroimaging genetics approaches to identify new biomarkers for the early diagnosis of autism spectrum disorder. *Molecular psychiatry* 2023; 28: 4995-5008.
8. 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.
9. Lewis JD, Evans AC, Pruett JR, et al. Network inefficiencies in autism spectrum disorder at 24 months. *Translational psychiatry* 2014; 4: e388-e388.
10. 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.
11. 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: e39127.
12. Corden B, Chilvers R, Skuse D. Avoidance of emotionally arousing stimuli predicts social-perceptual impairment in Asperger's syndrome. *Neuropsychologia* 2008; 46: 137-47.
13. Chita-Tegmark M. Social attention in ASD: A review and meta-analysis of eye-tracking studies. *Research in developmental disabilities* 2016; 48: 79-93.
14. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child* 1943; 2: 217-50.
15. 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: 202-19.
16. Staples KL, Reid G. Fundamental movement skills and autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders* 2010; 40: 209-17.
17. Lydon S, Healy O, Reed P, et al. A systematic review of physiological reactivity to stimuli in autism. *Developmental neurorehabilitation* 2016; 19: 335-55.
18. 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: 1062-72.
19. Minissi ME, Altozano A, Marin-Morales J, et al. Realidad virtual y biomarcadores digitales: una herramienta clínica para el diagnóstico del autismo. *Medicina (B Aires)* 2024; 84: 57-64.
20. Perochon S, Di Martino JM, Carpenter KL, et al. Early detection of autism using digital behavioral phenotyping. *Nature Medicine* 2023; 29: 2489-97.