

Dra. Gabriela Beatriz Acosta

Doctora en Farmacología (Universidad de Buenos Aires), Investigadora del CONICET. Se desempeña en el Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCYT) – CONICET – Universidad Favaloro – Fundación INECO, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Dirección institucional: Marcelo T. de Alvear 1632, C1021ABA, CABA, Argentina. Correo electrónico: gabyacosta35@yahoo.com

Fecha de recepción: 16 de marzo de 2025
Fecha de aceptación: 1 de abril de 2025

Trastorno del Espectro Autista: bases neurobiológicas del desarrollo cerebral alterado desde una perspectiva traslacional

Resumen

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es una condición del neurodesarrollo caracterizada por alteraciones persistentes en la comunicación social y patrones de comportamiento restringido o repetitivo. En las últimas décadas, la comprensión de su fisiopatología ha avanzado hacia un modelo que integra evidencia genética, epigenética, neuroinflamatoria y de conectividad cerebral funcional. Este artículo revisa críticamente los principales hallazgos sobre el desarrollo cerebral típico y atípico, con énfasis en procesos clave como la sinaptogénesis, la poda sináptica, la mielinización y el sobrecrecimiento encefálico temprano. Asimismo, se describen las alteraciones en redes cerebrales funcionales, particularmente la Red de Modo Predeterminado, la Red de Saliencia y la Red Ejecutiva Central, y su relación con los síntomas clínicos del TEA. Además, se exploran los mecanismos epigenéticos y la neuroinflamación como moduladores claves de la expresión fenotípica, junto con propuestas emergentes de subtipos biológicos (endofenotipos) del TEA y estrategias de intervención temprana basadas en principios neurobiológicos. Esta perspectiva traslacional permite identificar posibles biomarcadores, orientar intervenciones personalizadas y reconocer los desafíos actuales en el diagnóstico y la investigación del espectro autista.

Palabras clave

Trastorno del Espectro Autista – Neurodesarrollo – Conectividad cerebral – Sinaptogénesis – Epigenética – Neuroinflamación – Endofenotipos – Intervención temprana – Biomarcadores – Medicina personalizada.

Acosta GB. "Trastorno del Espectro Autista: bases neurobiológicas del desarrollo cerebral alterado desde una perspectiva traslacional". *Psicofarmacología* 2025;139:4-13.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es una condición del neurodesarrollo que se manifiesta desde etapas tempranas

de la vida y se caracteriza por dificultades persistentes en la comunicación social, así como por patrones conductuales restringidos y repetitivos. Su prevalencia ha aumentado significativamente en las últimas décadas, estimándose actualmente

en uno de cada 44 nacimientos, lo que representa un desafío de salud pública global en términos diagnósticos, terapéuticos y de inclusión social.

Durante años, el TEA fue abordado predominantemente desde perspectivas clínicas y conductuales. Sin embargo, los avances en genética, neuroimagen y biología molecular han permitido el surgimiento de modelos neurobiológicos que explican las trayectorias atípicas del desarrollo cerebral que subyacen a esta condición. Estos modelos han desplazado la mirada desde una visión centrada en síntomas hacia un enfoque integrador que contempla alteraciones en procesos como la sinaptogénesis, la poda sináptica, la mielinización, el crecimiento cerebral temprano y la organización de redes funcionales.

A pesar de estos avances, persisten interrogantes clave sobre la interacción entre predisposición genética, influencias epigenéticas y ambientales, y su impacto en la conectividad cerebral y la expresión clínica del TEA. Asimismo, resulta necesario consolidar esta evidencia de manera comprensible y clínicamente relevante, especialmente para profesionales de la salud mental, pediatría y neurodesarrollo. En este contexto, también cobran importancia las propuestas emergentes de subtipos biológicos dentro del espectro (endofenotipos), así como el desarrollo de intervenciones tempranas adaptadas a los hallazgos neurobiológicos. El objetivo de este artículo es revisar de forma crítica y actualizada los mecanismos neurobiológicos implicados en el TEA, integrando hallazgos del desarrollo cerebral típico y atípico, disfunciones en redes neuronales funcionales, y evidencia emergente sobre epigenética, neuroinflamación e intervención personalizada.

Desarrollo cerebral típico: sinaptogénesis, poda y mielinización

El desarrollo del cerebro humano es un proceso dinámico y altamente organizado, influido por la interacción entre la genética y el ambiente. Durante los primeros años de vida, ocurren eventos clave como la sinaptogénesis, la poda sináptica y la mielinización, fundamentales para la maduración de la conectividad cerebral.

Sinaptogénesis

La sinaptogénesis consiste en la formación de conexiones entre neuronas. Comienza en la vida intrauterina, especialmente entre el segundo y tercer trimestre de gestación, y se intensifica notablemente tras el nacimiento. Durante esta fase, la densidad sináptica alcanza niveles máximos, superando en más del doble a los observados en el cerebro adulto, especialmente en la corteza visual y prefrontal (1).

Poda sináptica

La poda sináptica elimina conexiones neuronales poco uti-

lizadas o redundantes, refinando así la arquitectura cerebral. En las áreas sensoriales primarias inicia entre los 6 y 12 meses, mientras que en regiones asociativas como la corteza prefrontal se prolonga hasta la adolescencia tardía (2). Este proceso depende en gran medida de la experiencia y permite optimizar la eficiencia funcional.

Mielinización

La mielinización es el recubrimiento de los axones neuronales con vainas de mielina, lo que aumenta la velocidad de conducción nerviosa. Inicia en la médula espinal y el tronco encefálico, y avanza hacia las áreas corticales durante la infancia y adolescencia. Un patrón jerárquico define su progreso: primero las vías motoras y sensoriales, luego áreas asociativas y, por último, regiones involucradas en la autorregulación emocional y social (3).

Implicancia en el Trastorno del Espectro Autista

En el Trastorno del Espectro Autista (TEA), se ha propuesto que una sinaptogénesis exagerada, una poda deficiente y una mielinización atípica podrían originar patrones de conectividad cerebral desorganizados, reflejados en la hiperconectividad local y la hipoconectividad de largo alcance, fenómenos comunes en esta condición.

Neurodesarrollo atípico en el Trastorno del Espectro Autista

El TEA se caracteriza por una secuencia alterada en los eventos del neurodesarrollo. Aunque las fases típicas como sinaptogénesis y mielinización están presentes, su cronología y magnitud están modificadas, lo que impacta en la organización funcional del cerebro.

- Se ha observado un inicio prenatal de las alteraciones.
- Existe una desincronización en la maduración de redes cerebrales funcionales.
- Las trayectorias son heterogéneas, con distintos subtipos dentro del espectro.
- La interacción con factores ambientales puede modular la severidad de las manifestaciones clínicas.

Desde una perspectiva neurobiológica, se describe un patrón de “desincronización funcional”, en el cual regiones cerebrales no logran integrarse adecuadamente en redes neuronales maduras. Esto afecta funciones sociales, comunicativas y ejecutivas, y es respaldado por estudios de neuroimagen funcional y estructural.

Crecimiento cerebral acelerado

Una de las observaciones neuroanatómicas más replicadas en el TEA es el sobrecrecimiento cerebral en la primera infancia. Esta expansión acelerada del volumen cerebral se manifiesta entre los 6 y 24 meses, en ausencia de diferencias al nacer.

- Estudios han evidenciado aumentos de hasta dos desviaciones estándar en el perímetro cefálico en el primer año de vida, con incremento en corteza cerebral y cerebelo (4).

- Este crecimiento podría deberse a proliferación celular excesiva, migración neuronal alterada y poda deficiente (5).

- Las áreas más afectadas son la corteza frontal y temporal, el cerebelo y regiones límbicas, todas implicadas en funciones sociales y comunicativas (6).

- Contrario a la hipótesis de normalización posterior, se ha demostrado que en algunos subgrupos el volumen cerebral permanece elevado hasta la adolescencia (7).

Este patrón se ha relacionado con peor pronóstico funcional y podría funcionar como biomarcador temprano (8).

Alteraciones en la conectividad funcional: Red de Modo Predeterminado

La Red de Modo Predeterminado es un conjunto de regiones cerebrales que se activa en condiciones de reposo, cuando el sujeto no está enfocado en estímulos externos. Está implicada en funciones como la introspección, el pensamiento autorreferencial, la memoria autobiográfica, la imaginación del futuro, la autorregulación emocional y la teoría de la mente (capacidad de comprender estados mentales en otros).

Sus componentes principales incluyen:

- **Corteza prefrontal medial:** asociada a la conciencia del yo y toma de perspectiva.

- **Corteza cingulada posterior:** involucrada en integración autobiográfica.

- **Precuneo:** relacionado con la representación del espacio interno.

- **Lóbulos parietales laterales:** orientan la atención hacia procesos internos.

- **Hipocampo y corteza temporal medial:** participan en memoria episódica y prospección.

Alteraciones funcionales en el TEA

Numerosos estudios de resonancia magnética funcional han

demostrado que en el TEA existen alteraciones significativas en esta red, que incluyen tanto disminución como aumento anómalo de la conectividad funcional entre regiones clave.

- En niños de 3 a 7 años, se ha evidenciado menor variabilidad funcional entre la corteza cingulada posterior y regiones motoras, correlacionado con menor motivación social y reciprocidad afectiva (9).

- En adolescentes, se ha observado una reducción de la conectividad entre la corteza prefrontal medial y la corteza cingulada posterior, lo cual implica una desincronización de procesos cognitivos autorreferenciales y sociales (10).

- Además, se han reportado reducciones en la conectividad intrahemisférica izquierda dentro de la red, asociadas a mayor severidad en síntomas sociales (11).

Desarrollo anómalo de la red en el autismo

Durante el desarrollo típico, esta red se vuelve progresivamente más diferenciada y especializada. En el TEA, sin embargo, se mantiene una organización funcional inmadura, con escasa diferenciación entre subsistemas de la red, como los encargados de la memoria y los de cognición social (12).

Esto puede impactar la integración entre la construcción del yo y la comprensión del otro, y se mantiene incluso en etapas avanzadas del desarrollo.

Implicancias clínicas

Las alteraciones en esta red se vinculan con tres dominios cognitivos clave en el TEA:

- **Teoría de la mente:** dificultad para interpretar pensamientos, emociones o intenciones ajenas.

- **Autoconciencia emocional:** limitaciones para identificar y expresar emociones propias.

- **Rigidez cognitiva:** dificultad para flexibilizar el pensamiento o adaptarse a cambios, lo que influye en la conducta repetitiva y en la percepción de uno mismo y de los demás.

Dada su relevancia, la conectividad de esta red se investiga como **biomarcador neurofuncional** para el diagnóstico temprano y el monitoreo de tratamientos.

Un estudio reciente mostró que un programa de ejercicio físico estructurado de 12 semanas mejoró significativamente tanto el comportamiento social como la conectividad funcional en la corteza prefrontal medial (13).

Alteraciones en la Red de Saliencia en el Trastorno del Espectro Autista

La **Red de Saliencia** es una red cerebral fundamental para la detección y priorización de estímulos relevantes del entorno o internos (como emociones y sensaciones corporales). Actúa como un “interruptor” que permite al cerebro alternar entre la Red de Modo Predeterminado (centrada en procesos internos) y la Red Ejecutiva Central (centrada en tareas externas).

Componentes principales

Esta red está compuesta por:

- **Corteza insular anterior**, especialmente en el hemisferio derecho: integra señales viscerales y emocionales.
- **Corteza cingulada anterior**: implicada en monitoreo de errores, control atencional y regulación emocional.
- **Núcleos subcorticales**, incluyendo la amígdala y el tálamo, que modulan la respuesta emocional y sensorial.

Disfunción en el TEA

Numerosos estudios han documentado alteraciones funcionales y estructurales en la Red de Saliencia en personas con TEA:

- Se ha observado una conectividad funcional reducida entre la corteza insular anterior y la corteza cingulada anterior, lo cual afecta la capacidad de alternar entre estados mentales internos y atención al entorno (14).
- En niños pequeños con TEA, esta red muestra una maduración más lenta y una actividad basal reducida, lo que se asocia con menor expansividad social (15).
- Una hiperactividad de la amígdala en situaciones sociales también ha sido reportada, lo que podría explicar la hipersensibilidad emocional y la ansiedad social frecuente en el TEA (16).

Rol como red moduladora

La Red de Saliencia regula el cambio dinámico entre redes cognitivas. Su mal funcionamiento puede explicar la dificultad para cambiar de foco entre lo interno y lo externo, lo que se traduce clínicamente en:

- Falta de respuesta a estímulos sociales relevantes.
- Dificultad para iniciar o cambiar de tareas (inflexibilidad cognitiva).
- Procesamiento emocional atípico.

Hallazgos de neuroimagen

Estudios de resonancia funcional en reposo muestran que los patrones de conectividad de esta red en el TEA predicen

con alta sensibilidad las dificultades sociales y de comunicación (17). En modelos computacionales, su disfunción actúa como un nodo crítico que desorganiza el equilibrio entre introspección y atención dirigida.

Mecanismos epigenéticos y neuroinflamación en el Trastorno del Espectro Autista

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es una condición del neurodesarrollo de origen multifactorial. Si bien existen factores genéticos involucrados, se reconoce cada vez más el papel central de mecanismos **epigenéticos** y de procesos de **neuroinflamación** en su fisiopatología. Estos mecanismos funcionan como mediadores clave entre los factores ambientales y la expresión genética en etapas críticas del desarrollo cerebral.

Regulación epigenética: puente entre genes y ambiente

Los mecanismos epigenéticos modifican la actividad génica sin alterar la secuencia del ADN, influyendo sobre cuándo y dónde se expresan ciertos genes. En el TEA, se ha documentado:

- **Desregulación epigenética** en genes clave para la sinaptogénesis y plasticidad neuronal, como RELN, SHANK3 y OXTR. Por ejemplo, la hipermetilación de SHANK3 y del receptor de oxitocina (OXTR) ha sido vinculada con menor expresión de estas proteínas y alteraciones en la conectividad sináptica y el comportamiento social (18–20).
- **Modificaciones epigenéticas** en tejido cerebral postmortem, especialmente en genes GABAérgicos y de señalización inmunitaria. Estas alteraciones se observaron tanto en TEA idiopático como en casos con duplicaciones genéticas, lo que sugiere vías convergentes de alteración (21,22).

Retrasos epigenéticos en zonas neurogénicas, que replican estados moleculares propios de etapas más inmaduras del desarrollo cerebral (23).

Neuroinflamación: activación inmune persistente en el sistema nervioso

La neuroinflamación crónica de bajo grado, mediada principalmente por la activación de la microglía, ha sido consistentemente observada en el TEA:

- La **microglía hiperreactiva**, inducida por exposiciones ambientales como infecciones prenatales o contaminantes endocrinos, secreta citocinas proinflamatorias que interfieren con la sinaptogénesis y mielinización (24, 25).
- Modelos animales han demostrado que la **inflamación intrínseca** puede modificar la expresión génica en regiones cere-

brales clave, con impacto duradero sobre el comportamiento social (26).

- Existe evidencia de **interacción entre inflamación y epigenética**, en la cual eventos inflamatorios tempranos promueven modificaciones epigenéticas persistentes en genes del sistema inmune y del desarrollo neuronal (27).

Implicancias clínicas y terapéuticas

- Estos hallazgos abren la posibilidad de desarrollar **biomarcadores epigenéticos e inmunológicos** para diagnóstico temprano o estratificación de subtipos de TEA.

- También justifican estrategias terapéuticas emergentes dirigidas a la **modulación epigenética** (por ejemplo, mediante dieta, microbiota o fármacos reguladores de histonas) y al control de la **neuroinflamación** en etapas críticas del desarrollo.

Alteraciones en la Red Ejecutiva Central en el Trastorno del Espectro Autista

La **Red Ejecutiva Central** es un sistema funcional clave que permite el control voluntario de la atención, la regulación del comportamiento, la toma de decisiones y la resolución de problemas complejos. Su activación se produce típicamente durante tareas cognitivas de alta demanda y está estrechamente relacionada con funciones ejecutivas, como la inhibición de respuestas automáticas, la flexibilidad cognitiva y la planificación.

Componentes principales

La Red Ejecutiva Central incluye como núcleos funcionales principales:

- **Corteza prefrontal dorsolateral:** implicada en el razonamiento abstracto, la memoria de trabajo y la regulación de la atención.

- **Corteza parietal posterior:** esencial para la integración de la información sensorial y el control visoespacial.

- Conexiones con el **cerebelo y ganglios basales**, que modulan la ejecución motora y la coordinación cognitiva.

Disfunción ejecutiva en el TEA

Los individuos con TEA frecuentemente presentan **alteraciones en funciones ejecutivas**, manifestadas como:

- Dificultades para iniciar, sostener o cambiar tareas.

- Problemas en la autorregulación emocional y comportamental.

- Estilo cognitivo rígido, centrado en detalles y con poca flexibilidad adaptativa.

Estas características clínicas se correlacionan con **disminución en la conectividad funcional** de la Red Ejecutiva Central, especialmente entre la corteza prefrontal dorsolateral y otras regiones asociativas (28).

Neuroimagen funcional y estructural

Estudios de resonancia funcional en reposo y tareas ejecutivas han demostrado:

- Hipoactivación de la corteza prefrontal dorsolateral durante tareas que requieren flexibilidad y control inhibitorio (29).

- Conectividad reducida entre la corteza prefrontal y el lóbulo parietal, lo que compromete el manejo de múltiples fuentes de información (30).

- Alteraciones microestructurales en los tractos de sustancia blanca que conectan estas regiones, como el fascículo fronto-occipital inferior y el cuerpo calloso (31).

Relevancia clínica

Las disfunciones en esta red contribuyen a:

- **Rigidez cognitiva:** dificultad para cambiar de perspectiva o adaptar el comportamiento ante cambios ambientales.

- **Déficits en la planificación:** impacto en la autonomía y resolución de problemas cotidianos.

- **Trastornos comórbidos:** como Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) o ansiedad, que pueden compartir redes cerebrales afectadas.

Por su papel en funciones ejecutivas y adaptativas, la Red Ejecutiva Central es una diana importante para intervenciones clínicas, incluyendo terapia cognitivo-conductual y entrenamiento en funciones ejecutivas.

Intervenciones tempranas basadas en hallazgos neurobiológicos en el Trastorno del Espectro Autista

El avance en la comprensión de los mecanismos neurobiológicos del Trastorno del Espectro Autista (TEA) no solo ha permitido desentrañar su etiopatogenia, sino también abrir nuevas vías para el diseño de **intervenciones terapéuticas personalizadas y basadas en evidencia biológica**. A continuación, se presentan enfoques emergentes que integran estos conocimientos con la práctica clínica.

1. Estimulación cognitiva adaptada a redes funcionales alteradas

Dado que redes como la Red Ejecutiva Central y la Red de Modo Predeterminado presentan alteraciones de conectividad en el TEA, se ha propuesto el uso de programas de **entre-**

namiento en funciones ejecutivas y regulaci n emocional que act en como estimuladores dirigidos de estas redes. Estudios con neuroimagen funcional han demostrado que estas intervenciones pueden modular la conectividad cerebral y mejorar el funcionamiento social (32).

2. Ejercicio f sico estructurado

La actividad f sica regular —especialmente en formatos estructurados como juegos cooperativos, artes marciales o circuitos motores adaptados— ha mostrado efectos positivos tanto en el comportamiento como en la conectividad cerebral. Un ensayo cl nico con ni os con TEA revel que 12 semanas de entrenamiento f sico mejoraron la conducta social y aumentaron la conectividad efectiva en la corteza prefrontal medial, n cleo clave de la Red de Modo Predeterminado (33).

3. Abordajes nutricionales y microbiota

Algunas intervenciones diet ticas han demostrado efectos sobre mecanismos epigen ticos y neuroinflamatorios. Dietas antiinflamatorias, ricas en cidos grasos omega-3, antioxidantes y prebi ticos, se est n explorando como coadyuvantes en la modulaci n de s ntomas conductuales y perfiles inmunoepigen ticos (34).

4. Estimulaci n multisensorial e intervenci n ambiental temprana

Intervenciones que combinan estimulaci n t ctil, auditiva, visual y vestibular han demostrado eficacia en la **maduraci n sensorial y social**, posiblemente a trav s de la plasticidad sin ptica. Adem s, entornos enriquecidos en etapas cr ticas del desarrollo pueden promover un perfil epigen tico m s favorable.

En t rminos pr cticos, un entorno enriquecido incluye:

1. Est mulos sensoriales variados y organizados

- Materiales con diferentes texturas, colores y sonidos.
- Espacios que permiten el movimiento libre, el juego f sico y la exploraci n motriz.
- Reducci n del ruido o luz excesiva si se detecta hipersensibilidad sensorial.

2. Interacci n social positiva y rec proca

- Presencia constante de adultos que ofrecen contenci n emocional y lenguaje afectivo.
- Oportunidades frecuentes de juego simb lico o cooperativo con pares.
- Actividades que favorecen la toma de turnos, la mirada compartida y la imitaci n.

3. Est mulo cognitivo adaptado

- Juegos y actividades desafiantes pero accesibles, con retroalimentaci n inmediata.
- Lectura compartida, juegos de encastre, resoluci n de problemas simples.
- Inclusi n de rutinas flexibles que promuevan anticipaci n y autonom a.

4. Ambiente emocionalmente predecible

- Regulaci n de la exposici n al estr s.
- Rutinas claras, se ales visuales, apoyos conductuales positivos.
- V nculos afectivos estables y respuesta emp tica a se ales del ni o.

¿Por qu es relevante en el TEA?

Estudios en modelos animales y humanos han demostrado que los entornos enriquecidos promueven:

- Aumento en la densidad sin ptica y maduraci n dendr tica.
- Cambios epigen ticos favorables en genes del sistema nervioso.
- Reducci n de conductas estereotipadas y mejora en la exploraci n social.

Por eso, se considera que los programas de **intervenci n temprana basados en la creaci n de entornos enriquecidos** —como el Modelo Denver, TEACCH o programas centrados en el juego— act an como “fertilizantes del desarrollo cerebral”, especialmente en los primeros 3 a os de vida.

Subtipos biol gicos del Trastorno del Espectro Autista: hacia una clasificaci n basada en endofenotipos

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) presenta una heterogeneidad cl nica notable, tanto en su expresi n sintom tica como en el perfil cognitivo, sensorial y funcional de cada individuo. Esta variabilidad ha impulsado la b squeda de **endofenotipos biol gicos**, es decir, subtipos identificables por caracter sticas neurobiol gicas, gen ticas o fisiol gicas compartidas, que se expresan de manera m s estable y espec fica que los s ntomas conductuales.

¿Por qu buscar endofenotipos?

- La clasificaci n actual del TEA se basa en criterios observacionales (DSM-5), lo cual limita la precisi n diagn stica y

la predicción del pronóstico.

- Los tratamientos tienden a ser inespecíficos; comprender los mecanismos subyacentes podría permitir **intervenciones más dirigidas** y personalizadas.

- Los endofenotipos actúan como **puentes entre genes, cerebro y comportamiento**, facilitando la investigación translacional.

Principales propuestas de subtipos biológicos en el TEA

• 1. Subtipo con crecimiento cerebral acelerado

Niños con macrocefalia en el primer año de vida, asociada a sobrecrecimiento cortical. Suelen presentar mayor gravedad clínica y menor desarrollo del lenguaje (35).

• 2. Subtipo con disfunción de redes de conectividad larga

Caracterizado por hipoconectividad entre regiones distantes (ej. fronto-parietal). Asociado a déficits en teoría de la mente y planificación (36).

• 3. Subtipo con hipersensibilidad sensorial y sobrecarga emocional

Vinculado a una hiperactividad de la amígdala y alteración en la Red de Saliencia. Se relaciona con mayor ansiedad social y reactividad afectiva (37).

• 4. Subtipo epigenético-inflamatorio

Evidencia de perfiles inmunológicos alterados, disbiosis intestinal y marcadores epigenéticos anómalos. Mayor comorbilidad gastrointestinal y respuesta a intervenciones antiinflamatorias o nutricionales (38,39).

• 5. Subtipo con conectividad aumentada (hiperconectividad local)

Observado en niños pequeños con TEA, con conexiones excesivas dentro de regiones próximas, lo que puede asociarse con talentos específicos (como memoria o habilidades perceptivas) pero rigidez conductual (40).

Implicancias clínicas

Identificar estos endofenotipos permite:

- Predecir trayectorias del desarrollo y riesgo de comorbilidades.

- Elegir intervenciones más adecuadas (cognitivas, farmacológicas o ambientales).

- Avanzar hacia una estratificación clínica que respalde una medicina de precisión en salud mental infantil.

Si bien estos subtipos aún requieren validación empírica robusta, representan un marco prometedor para integrar la complejidad del TEA sin perder su base biológica.

Limitaciones del modelo actual y desafíos en la investigación del Trastorno del Espectro Autista

A pesar de los avances significativos en la comprensión del Trastorno del Espectro Autista (TEA) desde una perspectiva neurobiológica, persisten limitaciones conceptuales y metodológicas que restringen la aplicabilidad clínica de muchos hallazgos.

1. Diagnóstico sintomático sin marcadores biológicos

El diagnóstico actual del TEA se basa exclusivamente en criterios conductuales, lo cual ignora la heterogeneidad subyacente en sus mecanismos biológicos. Esta limitación:

- Impide una clasificación etiológica o fisiopatológica clara.

- Dificulta la estratificación de pacientes y la predicción de trayectorias.

- Aumenta el riesgo de sobrediagnóstico o diagnósticos tardíos.

No existen aún **biomarcadores clínicamente validados** que permitan una identificación temprana confiable ni la medición objetiva de respuesta al tratamiento.

2. Heterogeneidad y falta de replicabilidad

El TEA abarca una amplia variabilidad fenotípica, lo que plantea desafíos en la generalización de resultados. Muchas investigaciones se realizan en subgrupos reducidos y con sesgo poblacional (por ejemplo, varones sin discapacidad intelectual). Esto limita la **validez externa** de los hallazgos y dificulta la replicabilidad entre estudios.

3. Enfoques metodológicos fragmentados

Los estudios suelen focalizarse en niveles aislados (genético, epigenético, conductual) sin integrar modelos multiescales que reflejen la complejidad del neurodesarrollo. Faltan más diseños:

- **Longitudinales**, que permitan observar trayectorias evolutivas.

- **Multimodales**, que combinen neuroimagen, genética, biología sistémica y conducta.

- **Traslacionales**, que conecten hallazgos de laboratorio con aplicaciones clínicas.

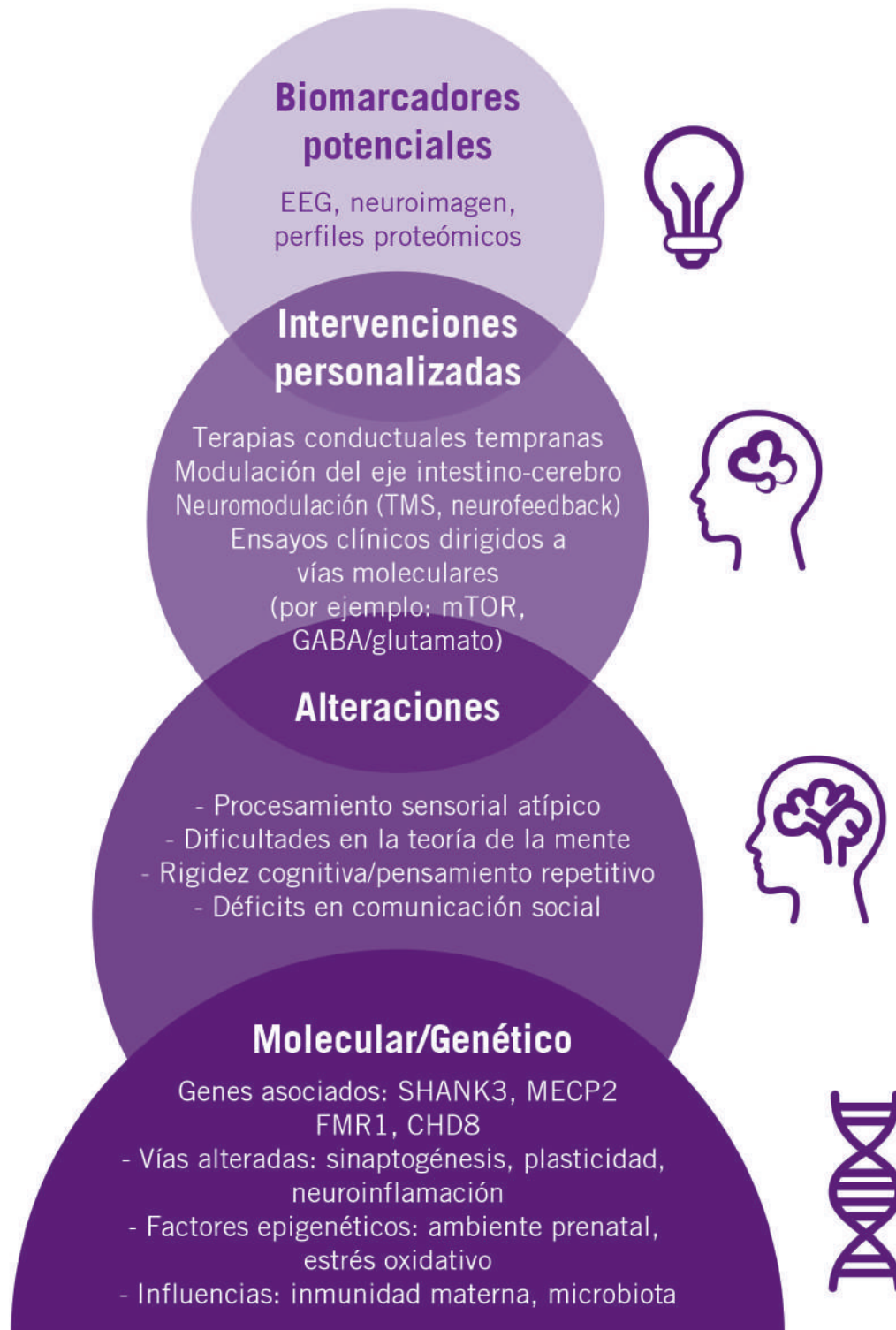
4. Desigualdad en acceso a diagnóstico e intervención

En muchos países, los avances en neurobiología no se tra-

Figura 1

Trastorno del Espectro Autista

Bases neurobiológicas del desarrollo cerebral desde una perspectiva traslacional



ducen en mejoras clínicas para la población general debido a:

- Falta de recursos técnicos (como resonancia funcional o genética).
- Escasa capacitación profesional en enfoques actualizados.
- Brechas en salud pública y cobertura de programas tempranos.

5. Desafíos éticos y de comunicación científica

El uso de marcadores biológicos en condiciones del neurodesarrollo plantea cuestiones sensibles:

- Estigmatización o mal uso de perfiles genéticos.
- Dificultades en comunicar hallazgos complejos a familias o educadores.
- Necesidad de respetar la diversidad neurocognitiva dentro del espectro.

Reflexión final

Superar estas limitaciones exige promover una **ciencia colaborativa, abierta e interdisciplinaria**, que combine precisión metodológica con sensibilidad clínica y ética. El desarrollo de modelos integradores que articulen lo molecular, lo cerebral y lo conductual será clave para avanzar hacia una medicina personalizada, equitativa y basada en la evidencia en el campo del autismo.

Conclusiones

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es una condición neurobiológica compleja que emerge de la interacción dinámica entre predisposición genética, factores epigenéticos, influencias ambientales y procesos de neurodesarrollo alterado. Esta perspectiva integradora permite superar modelos exclusivamente conductuales y avanzar hacia una comprensión más profunda de los mecanismos que dan forma a sus manifestaciones clínicas.

A lo largo del artículo, se ha revisado evidencia relevante sobre el crecimiento cerebral acelerado, la disfunción sináptica, las alteraciones en redes funcionales clave (como la Red de Modo Predeterminado, la Red de Saliencia y la Red Ejecutiva Central) y el impacto de mecanismos epigenéticos y neuroinflamatorios. Estos hallazgos permiten trazar trayectorias biológicas diferenciadas dentro del espectro, con implicancias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

La identificación de subtipos biológicos (endofenotipos) y la exploración de intervenciones dirigidas —desde el entrenamiento cognitivo hasta el diseño de entornos enriquecidos y la modulación de la microbiota— abren nuevas oportunidades para una medicina personalizada en autismo. No obstante, persisten desafíos significativos en términos de validación de biomarcadores, integración multiescalar del conocimiento y equidad en el acceso a diagnósticos e intervenciones basadas en evidencia.

En este contexto, resulta prioritario fomentar enfoques colaborativos entre neurociencia, psicología, pediatría, genética y salud pública. Solo así será posible traducir el conocimiento científico en políticas y prácticas que mejoren de forma tangible la calidad de vida de las personas con TEA y sus familias, respetando su diversidad y potencial.

Referencias bibliográficas

1. Huttenlocher PR. Synaptic density in human frontal cortex – developmental changes and effects of aging. *Brain Res.* 1990;163(2):195–205.
2. Petanjek Z, Judas M, Simic G, et al. Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(32):13281–6.
3. Dubois J, Hertz-Pannier L, Dehaene-Lambertz G, et al. Early cortical folding and the development of structural connectivity in the human brain. *NeuroImage.* 2014;85(1):287–303.
4. Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA.* 2003;290(3):337–44.
5. Sacco R, Gabriele S, Persico AM. Head circumference and brain size in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2015;234(2):239–51.
6. Courchesne E. Brain development in autism: early overgrowth followed by premature arrest of growth. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2004;10(2):106–11.
7. Yankowitz L, Herrington J, Yerys BE, et al. Evidence against the “normalization” pre-

diction of the early brain overgrowth hypothesis of autism. *Mol Autism*. 2020;11:97.

• 8. Campbell DJ, Chang JT, Chawarska K. Early generalized overgrowth in autism spectrum disorder: prevalence rates, gender effects, and clinical outcomes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(10):1063–73.

• 9. He C, Chen Y, Jian T, et al. Dynamic functional connectivity analysis reveals decreased variability of the default-mode network in developing autistic brain. *Autism Res*. 2018;11(11):1479–93.

• 10. Starck T, Nikkinen J, Rahko J, et al. Resting state fMRI reveals a default mode dissociation between retrosplenial and medial prefrontal subnetworks in ASD. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:802.

• 11. Chen L, Chen Y, Zheng H, et al. Changes in the topological organization of the default mode network in autism spectrum disorder. *Brain Imaging Behav*. 2020;15:1058–67.

• 12. Bathelt J, Geurts H. Difference in default mode network subsystems in autism across childhood and adolescence. *Autism*. 2020;25(2):556–65.

• 13. Yu H, Qu H, Chen A, et al. Alteration of effective connectivity in the default mode network of autism after an intervention. *Front Neurosci*. 2021;15:796437.

• 14. Uddin LQ, Supekar K, Lynch CJ, et al. Salience network-based classification and prediction of symptom severity in children with autism. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(8):869–79.

• 15. Gogolla N, Takesian AE, Feng G, et al. Sensory integration in the insular cortex controls social approach in autism. *Cell*. 2014;158(6):1210–22.

• 16. Kleinmans NM, Richards T, Sterling L, et al. Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing. *Brain*. 2008;131(Pt 4):1000–12.

• 17. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends CognSci*. 2011;15(10):483–506.

• 18. Zhu L, Wang X, Li X, et al. Epigenetic dysregulation of SHANK3 in autism spectrum disorder. *J Psychiatr Res*. 2014;58:161–7.

• 19. Gregory SG, Connelly JJ, Towers AJ, et al. Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. *BMC Neurosci*. 2009;10:111.

• 20. Gallo M, et al. RELN promoter hypomethylation and clinical severity in autism spectrum disorder. *Neurobiol Dis*. 2022;166:105621.

• 21. Wong CCY, Smith RG, Hannon E, et al. Genome-wide DNA methylation profiling in the superior temporal gyrus reveals epigenetic signatures associated with autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry*. 2019;24(3):508–20.

• 22. Elliott E, et al. Differential DNA methylation in hippocampus of high-functioning autism spectrum disorder and control samples. *Mol Psychiatry*. 2017;23:527–34.

• 23. Corley MJ, et al. DNA methylation profiling in the subventricular zone of individuals with autism reveals delayed epigenetic aging. *Transl Psychiatry*. 2019;9:239.

• 24. Komada M, Nishimura Y. Role of microglia in regulation of neurodevelopmental disorders. *Cells*. 2022;11(1):22.

• 25. Bjørklund G, Dadar M, Aaseth J, et al. Endocrine-disrupting chemicals and autism spectrum disorder. *Environ Res*. 2024;230:116195.

• 26. Choi GB, et al. The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science*. 2016;351(6276):933–9.

• 27. Nardone S, Elliott E. The interplay between the immune system and epigenetics in autism spectrum disorders. *Front Neurosci*. 2016;10:329.

• 28. Just MA, Keller TA, Malave VL, et al. Autism as a neural systems disorder: a theory of frontal-posterior underconnectivity. *NeurosciBiobehav Rev*. 2012;36(4):1292–313.

• 29. Solomon M, Ozonoff SJ, Ursu S, et al. The neural substrates of cognitive control deficits in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia*. 2009;47(12):2515–26.

• 30. D'Cruz AM, Mosconi MW, Ragozzino ME, et al. Alterations in the functional connectivity of the fronto-parietal network in autism spectrum disorders. *Brain Imaging Behav*. 2016;10(2):548–59.

• 31. Shukla DK, Keehn B, Miller RA. Tract-specific analyses of diffusion tensor imaging show widespread white matter compromise in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011;52(3):286–95.

• 32. Dawson G, et al. Early behavioral intervention is associated with normalized brain activity in young children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(11):1150–9.

• 33. Yu H, Qu H, Chen A, et al. Alteration of effective connectivity in the default mode network of autism after an intervention. *Front Neurosci*. 2021;15:796437.

• 34. Ristori MV, et al. Autism spectrum di-

sorder and gut microbiota: From pathogenesis to potential therapeutic targets. *Nutrients*. 2019;11(3):521.

• 35. Courchesne E, et al. Brain overgrowth in autism during a critical time in development: implications for early detection and intervention. *JAMA*. 2003;290(3):337–44.

• 36. Just MA, Keller TA, Malave VL, et al. Autism as a neural systems disorder: a theory of frontal-posterior underconnectivity. *NeurosciBiobehav Rev*. 2012;36(4):1292–313.

• 37. Uddin LQ, et al. Salience network-based classification and prediction of symptom severity in children with autism. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(8):869–79.

• 38. Rose DR, et al. Differential immune responses and microbiota profiles in children with autism spectrum disorders and gastrointestinal symptoms. *Brain Behav Immun*. 2018;70:354–68.

• 39. Nardone S, Elliott E. The interplay between the immune system and epigenetics in autism spectrum disorders. *Front Neurosci*. 2016;10:329.

• 40. Supekar K, Uddin LQ, et al. Brain hyperconnectivity in children with autism and its links to social deficits. *Cell Rep*. 2013;5(3):738–47.