

Genética, neurobiología y neuropsicología del lenguaje en el autismo:

Revisión integrativa para un modelo traslacional

Genetics, neurobiology, and neuropsychology of language in autism:
Integrative review for a translational model



Cristian **Blanco-Inostroza**
Lilian **Jara**
Mónica **Acuña**
Hernán **Palomino**
Pía **Villanueva**



UNIVERSIDAD
DE CHILE

ART Volumen 26 #1 enero - julio

Revista

ARETÉ

ISSN-I: 1657-2513 | e-ISSN: 2463-2252 *Fonoaudiología*

Diseñado por Nano banana

Photo By/Foto:



ID: [10.33881/1657-2513.art.26104](https://doi.org/10.33881/1657-2513.art.26104)

Title: Genetics, neurobiology, and neuropsychology of language in autism: Integrative review for a translational model

Título: Genética, neurobiología y neuropsicología del lenguaje en el autismo: Revisión integrativa para un modelo traslacional

Alt Title / Título alternativo:

[en]: Genetics, neurobiology, and neuropsychology of language in autism: Integrative review for a translational model

[es]: Genética, neurobiología y neuropsicología del lenguaje en el autismo: Revisión integrativa para un modelo traslacional

Author (s) / Autor (es):

Blanco-Inostroza, Jara, Acuña, Palomino & Villanueva

Keywords / Palabras Clave:

[en]: Autism Spectrum Disorder; Language; Phenotype; Genetics; Neuropsychology; Translational Research.

[es]: Trastorno del Espectro Autista; Lenguaje; Fenotipo; Genética; Neuropsicología; Investigación Traslacional.

Submitted: 2026-01-28

Acepted: 2026-02-16

Resumen

La marcada heterogeneidad fenotípica del lenguaje en el autismo exige superar la fragmentación teórica actual. El objetivo de este artículo es proponer un modelo traslacional que articule la evidencia genética, neurobiológica y neuropsicológica subyacente a los perfiles comunicativos en el espectro. Se realizó una revisión integrativa de la literatura bajo los lineamientos PRISMA y el marco de Whitemore y Knafl. Se incluyeron 56 estudios (2015-2025) de cuatro bases de datos primarias. Los criterios de inclusión requirieron estudios que demostraran correlaciones explícitas entre marcadores biológicos y fenotipos cognitivos, excluyendo intervenciones conductuales. La síntesis se realizó mediante análisis temático deductivo-inductivo.

Los resultados sugieren tres líneas de convergencia: 1) la evidencia preclínica muestra que genes convergen en la alteración de la sinaptogénesis y la transcripción; 2) estudios de neuroimagen vinculan estas vías con patrones atípicos de conectividad frontotemporal; y 3) el funcionamiento ejecutivo se identifica como el mediador principal entre esta conectividad y los desafíos pragmáticos y expresivos.

Se concluye que el modelo traslacional proporciona un marco conceptual útil para el razonamiento interdisciplinario. El análisis multimodal apoyado en inteligencia artificial representa una dirección metodológica coherente para intervenciones de precisión, aunque su aplicación empírica permanece preliminar. Se requieren estudios longitudinales rigurosos y una perspectiva ecológica que integre el contexto psicosocial del individuo.

Abstract

The marked phenotypic heterogeneity of language in autism requires overcoming current theoretical fragmentation. This article aims to propose a translational model that articulates the genetic, neurobiological, and neuropsychological evidence underlying communicative profiles in the spectrum. An integrative literature review was conducted following PRISMA guidelines and the Whitemore and Knafl framework. Fifty-six studies (2015-2025) from four primary databases were included. Inclusion criteria required studies demonstrating explicit correlations between biological markers and cognitive phenotypes, excluding purely behavioral interventions. Synthesis was conducted through deductive-inductive thematic analysis.

Results suggest three main lines of convergence: 1) preclinical evidence shows that genes converge in altering synaptogenesis and transcription; 2) neuroimaging studies link these pathways with atypical patterns of frontotemporal connectivity; and 3) executive functioning is identified as the main mediator between this connectivity and pragmatic and expressive challenges.

It is concluded that the translational model provides a useful conceptual framework for interdisciplinary reasoning. Multimodal analysis supported by artificial intelligence represents a coherent methodological direction for precision interventions, although its empirical application remains preliminary. Rigorous longitudinal studies and an ecological perspective integrating the individual's psychosocial context are required.

Citar como:

Blanco Inostroza, C. G., Jara Sosa, L. E. J., Acuña Patzke, M. Y., Palomino, H., & Villanueva Bianchin, P. C. (2026). Genética, neurobiología y neuropsicología del lenguaje en el autismo: Revisión integrativa para un modelo traslacional. *Areté*, 26 (1), 29-40.

Cristian **Blanco-Inostroza**
ORCID: [0009-0002-0842-0416](https://orcid.org/0009-0002-0842-0416)

Source | Filiacion:
Instituto de Neurocirugía Dr. Alfonso Asenjo
Universidad de Chile

BIO:
Neuropsicólogo Clínico

City | Ciudad:
Chile

e-mail:
cristian.blanco@ug.uchile.cl

Lic. Lilian **Jara**
ORCID: [0009-0009-6979-4826](https://orcid.org/0009-0009-6979-4826)

Source | Filiacion:
Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM)

BIO:
Licenciado en Ciencias, Mencion Biología, Universidad de Chile. 1973

City | Ciudad:
Chile

e-mail:
ljara@uchile.cl

Mónica **Acuña**
ORCID: [0009-0002-1027-9183](https://orcid.org/0009-0002-1027-9183)

Source | Filiacion:
Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM)

BIO:
Tecnólogo Médico, Universidad de Chile, 1980. Magister en Bioestadística, Universidad de Chile

City | Ciudad:
Chile

e-mail:
monica.acuna@uchile.cl

Hernán **Palomino**
ORCID: [0000-0003-3744-8952](https://orcid.org/0000-0003-3744-8952)

Source | Filiacion:
Universidad de Chile

BIO:
Médico cirujano

City | Ciudad:
Chile

e-mail:
palomino.felipe24@gmail.com

Dra. Pía **Villanueva**, sp
ORCID: [0000-0002-8266-2774](https://orcid.org/0000-0002-8266-2774)

Source | Filiacion:
Universidad de Chile

BIO:
Doctor (Universidad de Granada), Magister (Universidad De Chile), Especialista, Fonoaudiólogo (Universidad De Chile)

City | Ciudad:
Chile

e-mail:
piavilla@uchile.cl

Genética, neurobiología y neuropsicología del lenguaje en el autismo:

Revisión integrativa para un modelo traslacional

Genetics, neurobiology, and neuropsychology of language in autism:
Integrative review for a translational model

Cristian **Blanco-Inostroza**¹

Lilian **Jara**²

Mónica **Acuña**³

Hernán **Palomino**⁴

Pía **Villanueva**⁵

Introducción

El autismo es definido en la revisión de la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (**DSM-5-TR**) como una condición del neurodesarrollo caracterizada por alteraciones persistentes en la comunicación social y por patrones restringidos y repetitivos de comportamiento, características que se manifiestan desde etapas tempranas del desarrollo (*American Psychiatric Association, 2022*).

La literatura científica enfatiza que el autismo presenta una marcada heterogeneidad, la cual debe ser analizada en distintos niveles conceptuales para evitar imprecisiones. A nivel etiológico, interactúan factores ambientales con una vulnerabilidad biológica mediada por diversas variantes genéticas (*Zwaigenbaum et al., 2015*). A nivel fenotípico, esta variabilidad exige el uso de especificadores diagnósticos (como el nivel de habilidades lingüísticas y la presencia de discapacidad intelectual) para delimitar clínicamente a cada individuo (*Lord et al., 2020*). Asimismo, a nivel conductual y de adaptación social, la complejidad clínica se incrementa por la divergencia que suele existir entre el perfil cognitivo interno y la presentación externa en contextos interpersonales, un fenómeno ampliamente estudiado bajo el concepto de camuflaje social (*Lai et al., 2016*).

1 Psicólogo, Magíster(c) en Neurociencias, Universidad de Chile. Instituto de Neurocirugía Dr. Alfonso Asenjo, Chile. cristian.blanco@ug.uchile.cl

2 Licenciado en Ciencias, Mención Biología, Universidad de Chile. Núcleo Interdisciplinario de Biología y Genética, Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Chile. ljara@uchile.cl

3 Tecnólogo Médico, Universidad de Chile, 1980. Magíster en Bioestadística, Universidad de Chile, Núcleo Interdisciplinario de Biología y Genética, Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Chile. monica.acuna@uchile.cl

4 Licenciado en Medicina, Universidad de Chile. Carrera Medicina, Universidad de Chile, Chile. palomino.felipe24@gmail.com

5 Doctor (Universidad de Granada), Magíster (Universidad De Chile), Especialista, Fonoaudiólogo (Universidad De Chile). Departamento de Fonoaudiología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. piavilla@uchile.cl

Genética, neurobiología y neuropsicología del lenguaje en el autismo:

Revisión integrativa para un modelo traslacional

En el nivel de análisis biológico, los estudios genómicos recientes han identificado múltiples genes de alto impacto, entendidos como aquellos que presentan variantes de alta penetrancia y una gran magnitud de efecto sobre el neurodesarrollo (Willsey et al., 2021). Entre ellos destacan marcadores como CHD8, SHANK3 o FOXP2. La selección y relevancia de estos genes radican en que no solo presentan un riesgo estadístico, sino que la evidencia preclínica y clínica los sitúa como reguladores maestros de la sinaptogénesis, la transcripción y la conectividad en circuitos frontotemporales críticos para el lenguaje. Estos hallazgos sugieren una vulnerabilidad biológica convergente que correlaciona vías moleculares específicas con la heterogeneidad fenotípica observada en la clínica (Li et al., 2018).

A pesar de estos importantes avances, persiste un vacío teórico y clínico significativo: la brecha traslacional. Actualmente, los estudios genéticos, de neuroimagen y clínicos suelen publicarse y analizarse de manera fragmentada, lo que dificulta la comprensión de sus interacciones y limita su utilidad para la práctica empírica. Ante este problema, surge la siguiente pregunta de revisión: ¿Cómo convergen las alteraciones genéticas de alto impacto y sus correlatos neurobiológicos para configurar los fenotipos lingüísticos en el autismo, y de qué manera esta articulación puede guiar el desarrollo de intervenciones clínicas de precisión?

Para dar respuesta a esta interrogante, el objetivo general de esta investigación es proponer un modelo traslacional integrativo que articule la evidencia molecular, cerebral y neuropsicológica del lenguaje en el autismo. De este se desprenden tres objetivos específicos que estructuran el artículo: 1) sintetizar la convergencia molecular y neurobiológica; 2) caracterizar los fenotipos neuropsicológicos resultantes; y 3) fundamentar una propuesta de intervención de precisión interdisciplinaria apoyada en herramientas avanzadas. Finalmente, dada la ambición de este diseño, resulta imperativo anticipar que esta revisión incorpora y sintetiza metodologías de naturaleza muy diversa (incluyendo estudios celulares (in vitro), modelos animales, neuroimagen y cohortes clínicas humanas), asumiendo que esta heterogeneidad metodológica condiciona el alcance y la interpretación de las derivaciones traslacionales propuestas.

Metodología

Se realizó una revisión integrativa de la literatura estructurada según los lineamientos PRISMA y el marco metodológico propuesto por Whitemore y Knafl (2005), el cual permite la inclusión simultánea de diseños experimentales, no experimentales y teóricos. Este diseño se seleccionó por su capacidad para abordar el problema de la brecha traslacional en el autismo, permitiendo articular evidencia de fuentes heterogéneas (genéticas, neurobiológicas y clínicas) que, por separado, no logran explicar la complejidad del fenotipo lingüístico.

La incorporación conjunta de artículos originales, metaanálisis y revisiones sistemáticas se justificó por la necesidad de construir un modelo traslacional amplio y, para evitar la duplicación conceptual, en el caso de las revisiones previas se extrajeron únicamente los datos primarios y las magnitudes de efecto en lugar de las conclusiones narrativas de los autores. La búsqueda sistemática fue ejecutada durante el segundo semestre del año 2025 en cuatro bases de datos primarias (PubMed, Scopus, Web of Science y SciELO). La estrategia de búsqueda se ajustó al formato de cada base de datos, empleando la siguiente combinación de palabras clave: (“Autism Spectrum Disorder” OR “ASD”) AND (“Language” OR “Pragmatics”) AND (“Genetics” OR “Molecular” OR “Phenotype”) AND (“Neuropsychology” OR “Neurobiology”). Esta estrategia se

complementó con una búsqueda secundaria emergente orientada hacia genes de alto impacto específicos asociados al fenotipo lingüístico: (FOXP2 OR CNTNAP2 OR CHD8 OR SHANK3).

Los criterios de elegibilidad incluyeron estudios cuya población fueran personas autistas sin restricción de edad, que evidenciaran como fenómeno de interés una correlación explícita o interacción entre marcadores genéticos o neurobiológicos y el desarrollo de perfiles lingüísticos o neuropsicológicos. En cuanto al contexto, se requirió que las investigaciones tuvieran un enfoque traslacional o ecológico; es decir, que sus resultados no se limitaran a hallazgos teóricos o aislados de laboratorio, sino que logran vincular la biología con aplicaciones clínicas concretas o evaluaran el funcionamiento de la comunicación en situaciones representativas de la vida diaria, buscando aplicaciones relevantes y precisas para la intervención fonoaudiológica y neuropsicológica.

El diseño contempló artículos observacionales, experimentales y revisiones revisadas por pares, publicados en inglés o español entre 2015 y 2025. Esta ventana temporal de 10 años se justificó metodológicamente para asegurar la coherencia con los criterios diagnósticos del autismo, la vigencia de los hallazgos derivados de tecnologías de secuenciación genómica de última generación y la actualidad de los antecedentes internacionales en medicina traslacional. Se excluyeron estudios centrados exclusivamente en intervenciones conductuales sin variables biológicas de control, modelos animales sin correlato funcional humano y reportes de caso único. El proceso de cribado y la lectura a texto completo fue ejecutado de forma centralizada por el investigador principal. Para mitigar el sesgo de selección inherente a este formato, la elegibilidad final de los artículos y el proceso de extracción de datos fueron sometidos a evaluación y validación por parte de académicas expertas en el área.

La extracción de datos se realizó mediante una revisión focalizada y narrativa, identificando sistemáticamente en cada estudio las variables clave pertinentes para la construcción de los ejes del modelo: identificación del artículo (autores y año), marcador genético o correlato neurobiológico implicado, y el fenotipo lingüístico o neuropsicológico asociado. Debido a la naturaleza integrativa de este trabajo, orientada a la articulación teórica de fuentes profundamente heterogéneas, no se empleó una matriz de extracción cuantitativa ni un instrumento estandarizado de riesgo de sesgo. En su lugar, el control de calidad metodológica se garantizó mediante la aplicación estricta de los criterios de elegibilidad, limitando la inclusión exclusivamente a literatura indexada en bases de datos de alto impacto, sometida a revisión por pares, y que presentara una argumentación empírica clara y validada sobre la convergencia biológico-cognitiva.

Finalmente, la síntesis de la información se llevó a cabo mediante un análisis temático de corte deductivo-inductivo. Inicialmente, se aplicó una codificación deductiva guiada por los tres ejes del modelo propuesto (convergencia biológica, fenotipos neuropsicológicos e intervención de precisión), permitiendo luego la emergencia inductiva de subtemas.

Para mitigar el sesgo de confirmación, el análisis se realizó bajo un método de comparación constante, en donde se busca que las categorías del modelo traslacional se refinaran progresivamente a medida que se incorporaba nueva evidencia, garantizando que la síntesis final representara fielmente la diversidad y heterogeneidad de los hallazgos reportados en la literatura seleccionada. El proceso de identificación arrojó un total inicial de 166 registros distribuidos entre Scopus (n=64), PubMed (n=52), Web of Science (n=38) y SciELO (n=12). Tras la eliminación de 71 duplicados, se obtuvieron 95 registros únicos para la fase de cribado. De estos, se excluyeron 39 artículos

por no cumplir con los criterios de inclusión específicos referidos a la correlación explícita entre marcadores biológicos y fenotipos cognitivos, resultando en una muestra final de 56 estudios. El flujo detallado de selección se ilustra en la Figura 1.



Figura 1. Diagrama del proceso metodológico de la revisión integrativa y organización de los ejes de síntesis. Se presentan las etapas de búsqueda, identificación, selección y síntesis cualitativa de los estudios, estructuradas en tres ejes: convergencia genética y neurobiológica del lenguaje en el autismo, fenotipos neuropsicológicos del lenguaje y modelo traslacional con implicaciones para la medicina de precisión.

Resultados

Convergencia genética y neurobiológica del lenguaje en el autismo

La literatura actual revela que la arquitectura genética del autismo no opera de manera lineal, sino a través de vías moleculares que convergen en procesos críticos del neurodesarrollo. Para un análisis riguroso, es imperativo distinguir entre los hallazgos derivados de modelos preclínicos y la evidencia observada en cohortes humanas.

CHD8 y alteraciones transcripcionales

El gen **CHD8** codifica un remodelador de cromatina ATP-dependiente y se ha identificado como factor de riesgo importante en el autismo (Shi et al., 2023). Sin embargo, la mayoría del conocimiento sobre sus mecanismos proviene de estudios experimentales controlados. Investigaciones in vitro utilizando neuronas derivadas de células madre pluripotentes inducidas han demostrado que su haploinsuficiencia genera alteraciones en la programación transcripcional y la accesibilidad de la cromatina. Estos hallazgos revelan un mecanismo molecular que podría subyacer a los desafíos comunicativos observados en un subgrupo de individuos con esta variante genética.

Estudios en modelos animales han permitido profundizar en su rol ontogénico. Durante el desarrollo cortical temprano en ratones, CHD8 regula la migración neuronal y el crecimiento axonal. Las alteraciones en este gen se asocian con reducciones en la proliferación dendrítica, lo que explicaría cómo comprometen la formación de proyecciones axonales necesarias para redes corticales funcionales (Xu et al., 2018).

En etapas adultas, investigaciones en modelos murinos indican que la disfunción de CHD8 en neuronas postmitóticas altera la neuroplasticidad mediante la modificación de actividades de despolarización (Kawamura y Nishiyama, 2023). Además, a nivel de células gliales, CHD8 afecta la mielinización en oligodendrocitos (Kawamura et al., 2020). Aunque estos datos preclínicos son consistentes, la extrapolación de la conducta motora y social del ratón a la complejidad del lenguaje humano requiere cautela.

Genes de sinaptogénesis y conectividad sináptica

Los genes que modulan la conexión sináptica son fundamentales para el desarrollo del lenguaje y la comunicación, ya que regulan la estructura y función de los circuitos neuronales. En presencia de disfunciones, se asocian con fenotipos lingüísticos específicos (Li et al., 2018).

Gen SHANK3: Existe evidencia clínica consolidada que vincula mutaciones y microdeleciones en SHANK3 con deterioro del habla y desafíos en la comunicación social. Estas alteraciones se han estudiado principalmente en personas con Síndrome de Phelan-McDermid (Li et al., 2018). Además, en población no sindrómica se ha investigado la contribución de variantes comunes, donde el polimorfismo rs9616915 de SHANK3 se describe como una asociación estadística de riesgo (Mashayekhi et al., 2021). Estudios en modelos animales con alteraciones en este gen muestran desafíos tanto en vocalización como en comportamientos sociales, reforzando la importancia de SHANK3 en la formación y función de redes neuronales para la comunicación (Li et al., 2018), aunque no replican exactamente la patología del lenguaje humano.

Gen NRXN1: Codifica una proteína presináptica clave para la adhesión y señalización entre neuronas. Sus deleciones se asocian con desafíos de lenguaje comprensivo y expresivo, influyendo en el uso pragmático de la comunicación (Brignell et al., 2018). Estudios de caso único refuerzan esta complejidad. Benítez-Burraco et al. (2022)

Genética, neurobiología y neuropsicología del lenguaje en el autismo:

Revisión integrativa para un modelo traslacional

reportaron que una microdelección en NRXN1 se relacionó con fallos sintácticos, déficit pragmático, vocabulario reducido y deterioro en funciones ejecutivas, sugiriendo afectación de múltiples dominios cognitivos. A nivel molecular, estudios in vitro evidencian que neuronas corticales derivadas de células madre pluripotentes inducidas de individuos con haploinsuficiencia de NRXN1 muestran alteraciones en la señalización del calcio y en la conectividad sináptica (Avazzadeh et al., 2019).

Gen SYNGAP1: La mayoría de los estudios sobre SYNGAP1 se han realizado en poblaciones con trastornos del desarrollo intelectual severo, donde se observa retraso marcado en el lenguaje (Wright et al., 2022). El perfil conductual es heterogéneo, con mayor tendencia a comportamientos internalizantes y externalizantes, sugiriendo la necesidad de intervenciones personalizadas (Wright et al., 2024). Estudios neurofisiológicos han identificado un mecanismo de disfunción en el procesamiento sensorial auditivo, evidenciado por alteración de la sincronización neuronal (menor sincronización de fase) y mayor potencia en las bandas beta-gamma, sugiriendo un desequilibrio excitación/inhibición que contribuye a los desafíos comunicativos (Côté et al., 2021).

Gen SCN2A: Este gen codifica una subunidad del canal de sodio dependiente de voltaje, y su función varía según el tipo de variante, asociándose a un amplio espectro de expresiones del neurodesarrollo, incluyendo trastorno del desarrollo intelectual, convulsiones y comportamientos repetitivos (DiStefano y Cooper, 2025). Estudios en neuronas glutamatérgicas de pacientes con variantes patogénicas de SCN2A evidenciaron reducción en la formación sináptica y en la actividad excitatoria. Esto influye en el desarrollo de la función neuronal (Brown et al., 2024). Berg et al. (2024) mostraron que el fenotipo principal se correlaciona fuertemente con la función del canal de sodio. Las variantes de ganancia de función (Gain-of-Function, GoF) predominan en epilepsia de inicio neonatal, mientras que las variantes de pérdida de función severa (Severe LoF) predominan en personas autistas sin convulsiones o con epilepsia de inicio tardío.

Gen CNTNAP2: Es uno de los genes más estudiados mediante neuroimagen funcional en humanos. Se vincula con la organización de circuitos frontotemporales asociados al procesamiento del lenguaje (Janget al., 2023). Tanto variantes raras como comunes se han vinculado con dificultades lingüísticas, incluyendo procesamiento sintáctico, adquisición del lenguaje y desafíos en habilidades comunicativas en personas autistas y con otras condiciones del neurodesarrollo, reflejando la heterogeneidad fenotípica del lenguaje en el autismo (Georgiou y Spanoudis, 2021). En modelos animales, la disfunción de CNTNAP2 se vincula con alteraciones en la arquitectura cortical y en el equilibrio excitación/inhibición. Se han identificado neuronas corticales ectópicas y alteraciones en la conectividad córtico-talámica (Gandhi et al., 2023).

Gen FOXP2: FOXP2 actúa como factor de transcripción importante en la ejecución motora del habla. Regula la expresión de múltiples genes implicados en el desarrollo de circuitos neuronales del lenguaje (Chen et al., 2020). Las alteraciones en FOXP2 afectan estructuras cerebrales clave como la corteza frontal y los ganglios basales, comprometiendo la adquisición y producción del lenguaje (Chen et al., 2020). Los mecanismos celulares subyacentes provienen de estudios en modelos animales. Se ha identificado que la disfunción de FOXP2 afecta la formación de sinapsis en el estriado, alterando proteínas motoras intracelulares. Esto compromete la dinámica de los microtúbulos y el crecimiento dendrítico de neuronas estriatales (Kuo et al., 2023).

Los genes de riesgo tienden a agruparse en módulos de co-expresión durante etapas críticas del desarrollo. Análisis de tejidos post-mortem demostraron convergencia significativa en 71 genes de riesgo de autismo, afectando directamente las vías sinápticas (Liao et al., 2023). Modelos de organoides y murinos revelan un efecto en cascada que incluye disfunción mitocondrial, deterioro axonal y alteraciones en la actividad sináptica de neuronas excitatorias (Jang et al., 2023). Estos hallazgos sugieren que la variabilidad en los fenotipos comunicativos depende de la sincronización de redes genéticas en circuitos frontotemporales, no de genes aislados (Willsey et al., 2021).

Se han observado también mecanismos epigenéticos que alteran el remodelado de la cromatina y la regulación de la expresión genética. Estas alteraciones se asocian no solo al autismo, sino también a trastornos del lenguaje y del desarrollo intelectual (Ormieres et al., 2025).

Los hallazgos sobre CHD8 y genes de sinaptogénesis se resumen en la Tabla 1, que articula los mecanismos moleculares centrales y los correlatos neurobiológicos con los fenotipos neuropsicológicos observados, ilustrando la convergencia funcional en el autismo

Tabla 1. Genes de alto impacto en el autismo y su relación con mecanismos moleculares, correlatos neurobiológicos y fenotipos neuropsicológicos del lenguaje.

Gen de alto impacto	Mecanismo molecular central	Correlato neurobiológico	Fenotipo neuropsicológico	Referencias
CHD8	Remodelador de la cromatina. Regulación transcripcional.	Alteración de migración neuronal. Proyecciones axonales. Disfunción de células gliales (mielinización).	Desafíos en la comunicación.	Shi et al. (2023). Xu et al. (2018). Kawamura et al. (2020).
SHANK3	Sinaptogénesis (proteína postsináptica).	Rol estructural y funcional en redes neuronales para la comunicación.	Deterioro del habla. Desafíos en la comunicación social.	Mashayekhi et al. (2021).
NRXN1	Adhesión y señalización presináptica.	Alteraciones en señalización del calcio y conectividad sináptica.	Desafíos de lenguaje comprensivo y expresivo. Desafíos pragmáticos y sintácticos.	Brignell et al. (2018). Benítez-Burraco et al. (2022).
SYNGAP1	Regulación sináptica.	Alteración en la sincronización neuronal. Desequilibrio excitación e inhibición	Retraso en la adquisición del lenguaje. Trastorno del desarrollo intelectual.	Wright et al. (2022). Côté et al. (2021)
SCN2A	Canal de sodio dependiente de voltaje.	Reducción en formación sináptica. Alteración de actividad excitatoria.	Amplio espectro fenotípico del neurodesarrollo.	DiStefano y Cooper (2025). Brown et al. (2024). Berg et al. (2024).

Convergencia molecular y redes corticales

CNTNAP2	Organización de la conectividad (neurexina).	Alteraciones en la arquitectura cortical. Desequilibrio excitación e inhibición.	Desafíos en la sintaxis. Desafíos en la adquisición del lenguaje. Desafíos comunicacionales.	Jang (2023). Georgiou y Spanoudis (2021).
FOXP2	Factor de transcripción.	Afectación de corteza frontal y ganglios basales. Formación de sinapsis en el estriado.	Trastornos del habla. Desafíos en la adquisición y producción del lenguaje.	Chen et al. (2020). Kuo et al. (2023).

Nota. La tabla sintetiza evidencia proveniente de estudios genéticos, neurobiológicos y neuropsicológicos que describen asociaciones entre genes de alto impacto y perfiles cognitivos y lingüísticos en el autismo. Los ejemplos de fenotipos corresponden a tendencias reportadas en la literatura y no representan perfiles clínicos únicos.

Características neuropsicológicas y fenotipos cognitivos del lenguaje en el autismo

La heterogeneidad clínica observada en el lenguaje de las personas autistas no debe interpretarse como una variabilidad aislada, sino como la manifestación funcional de anomalías moleculares y de conectividad subyacentes. Tal como se evidenció, la convergencia de genes de alto riesgo en la sinaptogénesis, como SHANK3 (Li et al., 2018), y en la organización cortical, como CNTNAP2 (Jang et al., 2023), compromete la eficiencia de redes neuronales críticas. Esta disfunción biológica, caracterizada por un desequilibrio entre excitación e inhibición (Gandhi et al., 2023) y patrones de conectividad atípicos (Machado et al., 2017), constituye bases neurobiológicas que explican los desafíos específicos en dominios cognitivos del lenguaje. A continuación, se detallan los fenotipos neuropsicológicos resultantes de esta arquitectura neural.

Pragmática del lenguaje

La pragmática del lenguaje se define como el uso funcional del lenguaje en contextos sociales, integrando habilidades lingüísticas, cognitivas y extralingüísticas y, en una proporción significativa de perfiles autistas, se observan desafíos persistentes en la comprensión de ironías, sarcasmo y matices contextuales, incluso cuando las estructuras sintácticas y gramaticales están preservadas (Schaeffer et al., 2023).

Estudios de neuroimagen funcional (fMRI, por su sigla en inglés) aportan una hipótesis interpretativa al identificar patrones de activación atípicos en los componentes de la “red cerebral social” (corteza prefrontal medial, surco temporal superior y unión temporoparietal) durante el procesamiento de señales multimodales, lo cual sugiere que los desafíos para integrar señales verbales y no verbales concurrentes podrían derivar de una conectividad funcional reducida en estos circuitos, lo que impacta la interpretación de la intención comunicativa del interlocutor (Kotila et al., 2020).

Lenguaje comprensivo y expresivo

En el dominio comprensivo, meta-análisis de fMRI han identificado

tendencias hacia la hipoactivación en la circunvolución temporal superior derecha y el giro temporal medio izquierdo en ciertos subgrupos, lo cual se correlaciona de manera plausible con perfiles clínicos que presentan dificultades en la decodificación auditiva y en la integración semántica de oraciones complejas (Hua et al., 2024).

En cuanto a la producción del lenguaje de personas autistas la literatura reporta variaciones prosódicas y, mediante un análisis de acústicos, se ha encontrado un ritmo de habla más lento y una excursión más pronunciada de la frecuencia fundamental al final de las frases (Patel et al., 2020). Además, se ha reportado que la integración de la retroalimentación auditivo-vocal también presenta dificultades y, en conjunto, estas características afectan la entonación y fluidez de las conversaciones (Patel et al., 2019).

Memoria auditivo-verbal

La memoria auditivo-verbal constituye un dominio que puede estar comprometido en personas autistas, en donde estudios de neuroimagen evidencian que a nivel neuronal la repetición de palabras sin sentido (una medida común de memoria de trabajo fonológica) están correlacionadas con patrones atípicos de activación cerebral, específicamente en el área motora suplementaria (O'Brien et al., 2023). Es importante destacar que este dominio muestra una plasticidad relevante para la intervención; estudios realizados por Delage et al. (2022) sugieren que el entrenamiento específico en memoria de trabajo puede derivar en mejoras en la construcción de oraciones sintácticamente complejas. Este hallazgo es fundamental para la práctica clínica, ya que demuestra que los desafíos lingüísticos no son estáticos, sino que pueden ser modulados mediante estrategias fonoaudiológicas y neuropsicológicas dirigidas.

Funciones ejecutivas relacionadas con la comunicación

Las funciones ejecutivas se conceptualizan como una macro-categoría que incluye el control inhibitorio, la flexibilidad cognitiva y la planificación, las cuales actúan como soporte de la comunicación social. Específicamente, en subgrupos que presentan perfiles de disfunción ejecutiva, la inflexibilidad actúa como un predictor de la rigidez en los temas de conversación, mientras que las fallas en el control inhibitorio dificultan el respeto de los turnos de habla (Demetriou et al., 2018).

Desde una perspectiva traslacional, resulta crucial vincular estos perfiles cognitivos con la arquitectura cerebral descrita previamente. Se ha propuesto que la hipoconectividad a larga distancia entre las cortezas prefrontales y posteriores constituye una base neurobiológica que podría explicar estos desafíos ejecutivos. Investigaciones neurofisiológicas proponen que la flexibilidad es un potencial endofenotipo, dada la recurrencia de respuestas neuronales atípicas en tareas de cambio de set (Cheng et al., 2021). Asimismo, en el ámbito del discurso narrativo, la capacidad de mentalización (Teoría de la Mente) ha demostrado ser un predictor robusto de la coherencia y estructura del relato (Harvey et al., 2025).

En el ámbito clínico, diversas revisiones sistemáticas confirman la eficacia de intervenciones dirigidas a fortalecer las funciones ejecutivas (específicamente la memoria de trabajo y la flexibilidad cognitiva) mediante enfoques prometedores como el uso de videojuegos, la terapia cognitivo-conductual y la terapia asistida por animales (Cavalli et al., 2022). La relevancia de estos abordajes se acentúa al considerar la alta complejidad de los perfiles dentro del espectro, donde se estima que hasta el 95% de los individuos presenta al menos una condición médica o psicopatológica co-ocurrente (Chung y Kim,



Genética, neurobiología y neuropsicología del lenguaje en el autismo:

Revisión integrativa para un modelo traslacional

2024). Por consiguiente, esta elevada prevalencia de co-ocurrencias no sólo justifica, sino que hace imperativo un enfoque terapéutico y diagnóstico integrado que trascienda la estimulación de habilidades aisladas y considere la arquitectura neurocognitiva global del individuo.

Dada la complejidad y heterogeneidad de estos perfiles, resulta importante evitar generalizaciones sobre el autismo y avanzar hacia intervenciones de precisión, las cuales deben basarse en una evaluación detallada de los constructos neuropsicológicos, entendiendo que cada fenotipo es el resultado de una interacción dinámica entre la arquitectura biológica y el entorno psicosocial. Bajo este escenario, el marco traslacional aquí propuesto se ofrece como una herramienta conceptual para articular el trabajo interdisciplinario entre la neurociencia y la clínica aplicada.

Propuesta de un modelo traslacional para la intervención de precisión

La comprensión integral del autismo requiere un enfoque multidimensional que articule a la evaluación neuropsicológica con los hallazgos genéticos y neurobiológicos, buscando establecer posibles correlaciones con las expresiones fenotípicas (Benhaim et al., 2020). A diferencia de los modelos clínicos tradicionales, que suelen operar bajo una lógica multidisciplinaria fragmentada y estandarizada, la presente propuesta se ofrece como un modelo conceptual de convergencia. Este enfoque busca fundamentar la intervención en los mecanismos biológicos subyacentes, permitiendo transitar desde un paradigma puramente descriptivo hacia el desarrollo de una estrategia de precisión. Esta distinción resulta crítica, pues la integración de hallazgos biológicos y clínicos es lo que posibilita el diseño de apoyos personalizados, interdisciplinarios y ecológicos (Martínez et al., 2022).

Integración genética y neuropsicológica

Los enfoques actuales sostienen que las variantes genéticas de riesgo para el autismo no actúan de manera aislada, sino que modulan la conectividad de redes neuronales en regiones claves tales como el cuerpo caloso y la corteza prefrontal, las cuales están implicadas en funciones cognitivas de alto orden, incluyendo a las habilidades comunicativas (Li et al., 2019). En este contexto, el fenotipo neuropsicológico surge como un marcador intermedio entre el genoma y la expresión clínica. Ante ello, un hallazgo clave de la neuroimagen funcional es la hipoactivación entre las regiones frontal-posteriores, la cual se correlaciona con desafíos en las funciones ejecutivas y en la teoría de la mente (Mahajan y Mostofsky, 2015).

Sin embargo, esta interpretación debe hacerse con estricta cautela, puesto que la interacción genoma-ambiente-epigenoma modula la expresión del espectro autista a través de la intervención de múltiples genes y factores contextuales (Abarca-Barriga y Castro-Mujica, 2025), lo cual aumenta la heterogeneidad de expresiones en el espectro autista. En este sentido, la identificación de estos fenotipos debe entenderse como una vía de estudio para la planificación futura de intervenciones, reconociendo que la biología no determina de forma unívoca la conducta.

Conectividad cerebral y perfiles funcionales

La neurociencia cognitiva aporta herramientas esenciales para mapear correlatos neurales de los desafíos lingüísticos y comunicativos

en el autismo (Machado et al., 2017). A nivel electrofisiológico y estructural, se ha visto que en el autismo existe un patrón de conectividad dual, en donde hay una hiperconectividad local (over-connectivity) en estructuras cercanamente localizadas, junto con hipoconectividad a media y larga distancia (sub-connectivity), lo que compromete la eficiencia de las redes neuronales a nivel global (Machado et al., 2017).

Además, se han pesquisado anomalías en la materia blanca en tractos asociados al lenguaje, tales como en los fascículos longitudinal superior, longitudinal inferior y arcuato, mostrando una lateralización diversa en el procesamiento, con una anisotropía fraccional significativamente mayor en el hemisferio derecho (Machado et al., 2017).

Modelos multidimensionales actuales visualizan estas diferencias funcionales y estructurales como posibles marcadores biológicos para la identificación de subtipos de expresiones lingüísticas, lo cual resulta importante en el abordaje de la heterogeneidad y los desafíos neurocognitivos asociados al autismo en tanto orientaría al desarrollo de intervenciones adaptadas al funcionamiento individual (Acosta et al., 2016).

Aplicación clínica y alcances del modelo traslacional con enfoque ecológico

La implementación de modelos integrados en la práctica clínica se propone como una vía para facilitar el diseño de estrategias de intervención basadas en la evidencia que trasciendan la adquisición estructural del lenguaje, incorporando las habilidades pragmáticas y las funciones ejecutivas como pilares de la comunicación social (Acosta et al., 2016). Este enfoque encuentra respaldo en evidencia empírica que demuestra que las intervenciones tempranas de corte conductual y naturalista logran efectos significativos en la comunicación; no obstante, su eficacia real parece depender de la capacidad de generalizar estas habilidades hacia los contextos naturales o ecológicos del individuo (Fuller y Kaiser, 2020). Bajo esta premisa, la vasta heterogeneidad de las expresiones dentro del espectro impulsa la necesidad de una colaboración interdisciplinaria estrecha entre médicos, neurocientíficos, neuropsicólogos y fonoaudiólogos, orientada no solo a la evaluación diagnóstica, sino a la implementación de intervenciones monitorizadas y ajustadas al perfil individual (Martínez et al., 2022).

En este escenario, el conocimiento de los correlatos genéticos y neurobiológicos se ofrece como una herramienta conceptual para operacionalizar las intervenciones, intentando traducir mecanismos moleculares en objetivos terapéuticos concretos. Por ejemplo, la alta prevalencia de disfunción ejecutiva, vinculada a patrones de hipoconectividad frontal-posterior y asociada de forma plausible a genes como **CNTNAP2**, sugiere que la práctica clínica podría beneficiarse de priorizar el entrenamiento en teoría de la mente, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva (Mahajan y Mostofsky, 2015). De hecho, se ha reportado que el entrenamiento específico de la memoria de trabajo genera mejoras significativas en individuos con desafíos sintácticos complejos (Delage et al., 2022). Asimismo, en el ámbito de la producción lingüística, las alteraciones en circuitos estriales mediadas por el gen **FOXP2** orientan la intervención hacia la praxia del habla y la motricidad orofacial (Chen et al., 2020), mientras que el desequilibrio excitación/inhibición vinculado a SYNGAP1 sugiere un abordaje centrado en el procesamiento sensorial y auditivo-temporal como base para la adquisición del lenguaje (Côté et al., 2021).

El modelo traslacional aquí propuesto sistematiza la ruta desde

la convergencia genómica en vías moleculares comunes hasta la configuración de fenotipos neuropsicológicos (Figura 2). El esquema destaca un mecanismo de retroalimentación (feedback) donde la eficacia observada en las intervenciones clínicas funciona como una vía para profundizar en la comprensión de los mecanismos biológicos iniciales, impulsando el desarrollo de la medicina de precisión. Sin embargo, resulta imperativo reconocer que este circuito constituye una propuesta conceptual y no una derivación plenamente demostrada, enfrentando límites críticos de validación longitudinal e infraestructura técnica. Además, para que esta sofisticación biológica se traduzca en bienestar cotidiano, la aplicación clínica debe complementarse con una perspectiva que considere la interacción genoma-ambiente-epigenoma (Abarca-Barriga y Castro-Mujica, 2025). Por lo tanto, la intervención de precisión debe aplicarse adaptando el contexto social y estructural, integrando los marcadores biológicos con las necesidades de apoyo reales de la persona autista en su cotidianidad.



Figura 2. Modelo traslacional del lenguaje en el autismo desde la genética a la intervención de precisión. El esquema integra bases genéticas, correlatos neurobiológicos y fenotipos neuropsicológicos del lenguaje, incorporando un proceso dinámico de retroalimentación en el cual la eficacia terapéutica contribuye a refinar la comprensión de los mecanismos genéticos y neurobiológicos subyacentes.

Perspectivas futuras: La inteligencia artificial como potencial motor del modelo traslacional

La vasta heterogeneidad descrita en los ejes anteriores genera una matriz de datos multifactoriales que, en muchos casos, supera la capacidad de procesamiento del análisis clínico tradicional. Ante este escenario, la implementación de modelos de integración interdisciplinaria plantea la necesidad de explorar enfoques computacionales avanzados; en este contexto, la inteligencia artificial (IA) y el aprendizaje automático emergen como herramientas potenciales para operacionalizar la medicina de precisión. Estas tecnologías podrían permitir la gestión y correlación masiva de datos genéticos, de neuroimagen y clínicos, orientándose hacia la anticipación de trayectorias fenotípicas y la adaptación de las intervenciones a las necesidades individuales (Martínez et al., 2022). En esta línea, investigaciones recientes han comenzado a mostrar resultados prometedores en entornos de investigación, sugiriendo que la aplicación de la IA a neuroimágenes y datos clínicos posee una capacidad eficiente para identificar biomarcadores tempranos y caracterizar la diversidad de expresiones dentro del espectro (Reilly et al., 2025).

No obstante, para que estas herramientas sean viables en la práctica clínica, es fundamental superar los desafíos actuales de los algoritmos tradicionales; es por esto por lo que un avance en esta dirección es la Explainable AI, la cual aborda el problema de la falta de transparencia en los modelos de machine learning, haciendo que los procesos de toma de decisiones sean comprensibles y fiables para el clínico (Agrawal y Agrawal, 2025). Como señalan Almadhor et al. (2025) y Leroy et al. (2024), la integración de Explainable AI con datos multimodales (como el seguimiento ocular, cinemática, neuroimagen y lenguaje natural) permite evaluar de manera interpretable y segura el riesgo y el perfil comunicativo de las personas autistas.

Devalidarse y democratizarse estas tecnologías, la automatización podría constituirse como un puente hipotético entre la compleja base biológica y las intervenciones personalizadas. Bajo este enfoque, se facilitaría no solo el refinamiento diagnóstico, sino que también la exploración de intervenciones lingüísticas y cognitivas altamente individualizadas. Sin embargo, es importante matizar que el éxito de esta integración no depende exclusivamente del avance algorítmico, sino de una validación empírica y robusta que considere los dilemas éticos de la automatización y la necesidad de mantener el juicio clínico como eje central, profundizando así en una comprensión ética y técnica de la heterogeneidad existente en el espectro autista.

Discusión

Esta revisión integra fundamentos genéticos, neurobiológicos y neuropsicológicos con el fin de proponer un marco que aborde la fragmentación del conocimiento sobre el lenguaje en el autismo. Los hallazgos sugieren que, si bien existe una base molecular de alto impacto que converge en vías críticas para el neurodesarrollo, la traducción de estas anomalías hacia los fenotipos neurocognitivos observados en la clínica no es lineal, sino que está mediada por una compleja arquitectura de redes y factores contextuales.

El primer eje temático destaca la base molecular del autismo, donde genes de alto riesgo (CHD8, SHANK3, FOXP2) convergen en vías cruciales como la sinaptogénesis y la regulación transcripcional por remodelado de la cromatina (Willsey et al., 2021). No obstante, es imperativo reconocer una tensión metodológica: gran parte de esta evidencia proviene de modelos animales o celulares (in vitro), cuya validez traslacional para explicar el lenguaje en humanos sigue siendo una hipótesis interpretativa.

Genética, neurobiología y neuropsicología del lenguaje en el autismo:

Revisión integrativa para un modelo traslacional

Respecto al segundo eje, los hallazgos refuerzan el papel de las funciones cognitivas como mediadoras entre la biología y el fenotipo. Se observa una interdependencia entre los desafíos en la comunicación social y el perfil de funcionamiento ejecutivo, particularmente en dominios de regulación emocional y memoria de trabajo, los cuales actúan como predictores del éxito en la interacción social (Wang et al., 2025). Sin embargo, debe evitarse la sobregeneralización: los desafíos en la flexibilidad cognitiva y la inhibición interfieren con el ajuste adaptativo en contextos dinámicos (Demetriou et al., 2018), pero la correspondencia entre una falla en la conectividad prefrontal y un síntoma pragmático específico sigue siendo, en muchos casos, una asociación plausible más que una causalidad demostrada. Por lo tanto, la neuropsicología actúa como una disciplina que tiene el desafío de integrar la diversidad de expresiones neurocognitivas y neuroconductuales del autismo, teniendo en consideración expresiones fenotípicas que incluyen desafíos en las habilidades del lenguaje y en las funciones ejecutivas.

El tercer eje aborda la articulación de niveles de análisis multimodales, donde el uso de la inteligencia artificial se posiciona como una herramienta potencial para estratificar la heterogeneidad del espectro (Reilly et al., 2025). A pesar del optimismo tecnológico, esta es todavía una propuesta programática. La integración de fuentes de datos masivas enfrenta contradicciones técnicas sobre la estabilidad de los biomarcadores a lo largo del desarrollo. Desde la práctica clínica, si bien las intervenciones tempranas de corte naturalista son eficaces, su éxito depende de la capacidad de generalización hacia entornos ecológicos (Fuller y Kaiser, 2020), lo que exige una colaboración interdisciplinaria que traduzca el dato molecular en un objetivo terapéutico funcional (Martínez et al., 2022).

Pese a lo anterior, es necesario reconocer limitaciones metodológicas críticas en esta revisión. En primer lugar, la naturaleza integrativa implicó una mezcla de diseños con niveles de evidencia disímiles (desde modelos animales hasta cohortes clínicas), lo que exige cautela para no forzar una lectura lineal gen-fenotipo. En segundo lugar, el proceso centralizado careció de una evaluación formal de riesgo de sesgo, limitando la robustez técnica de la síntesis. Finalmente, existe un posible sesgo de selección temática al priorizar genes de alto impacto mediático y consolidado en la literatura, lo que podría dejar fuera variantes emergentes que también contribuyen a la heterogeneidad del espectro. A estas limitaciones técnicas se suman barreras pragmáticas para la implementación ecológica del modelo, puesto que la disponibilidad rutinaria de estudios genéticos de alta resolución y de neuroimagen funcional sigue siendo restringida en gran parte de los sistemas de salud pública debido a sus elevados costos y a la infraestructura técnica requerida; asimismo, es fundamental integrar elementos psicosociales y contextuales, los cuales aportan vías hacia una comprensión más holística del autismo, integrando aspectos del entorno social (familia, apego, inclusión) y factores estructurales (políticos y económicos).

Para avanzar hacia una medicina de precisión en el autismo, es fundamental distinguir el estado actual del conocimiento en tres niveles: 1. ¿Qué sabemos?: Existe evidencia consolidada sobre la convergencia de genes de riesgo (ej. **SHANK3**, **CNTNAP2**) en la arquitectura sináptica, y sobre la existencia de patrones de conectividad atípica asociados a perfiles neuropsicológicos específicos, como la disfunción ejecutiva. 2. ¿Qué no sabemos?: Persiste un vacío crítico respecto a la estabilidad longitudinal de estos biomarcadores. Desconocemos con exactitud por qué variantes genéticas similares pueden resultar en fenotipos lingüísticos marcadamente distintos, y la superioridad clínica de intervenciones guiadas por genómica frente a terapias naturalistas estándar aún no ha sido demostrada empíricamente. 3. ¿Qué es necesario demostrar?: Antes de hablar de precisión clínica aplicada, se requieren estudios longitudinales que vinculen el análisis

multimodal con resultados funcionales en la cotidianidad. Asimismo, el avance científico demanda un compromiso de políticas públicas que democratice el acceso a estas tecnologías; de lo contrario, el modelo traslacional quedará restringido a una posibilidad técnica sin impacto real en la calidad de vida de los individuos dentro del espectro.

Conclusiones

La presente revisión integrativa permite extraer tres conclusiones fundamentales sobre el estudio del lenguaje en el espectro autista.

En primer lugar, respecto a la convergencia biológica, la evidencia sintetizada sugiere que las variantes genéticas de alto riesgo no operan de forma lineal ni aislada; por el contrario, convergen en vías moleculares críticas del neurodesarrollo (particularmente en la sinaptogénesis y la organización de redes corticales frontotemporales), estableciendo una vulnerabilidad neurobiológica compartida frente a los desafíos en la comunicación.

En segundo lugar, esta base biológica se expresa clínicamente a través de una marcada heterogeneidad neuropsicológica del lenguaje. Los perfiles comunicativos no responden a un déficit estructural unitario, sino que están intrínsecamente mediados por procesos cognitivos de alto orden. Específicamente, el funcionamiento ejecutivo (flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo) y la cognición social actúan como puentes entre la conectividad cerebral atípica y la manifestación de desafíos pragmáticos y expresivos.

Finalmente, respecto al estado real de la aplicación traslacional, el modelo integrativo propuesto constituye una herramienta conceptual útil para guiar el razonamiento interdisciplinario, pero no un protocolo clínico definitivo. Si bien la medicina de precisión y el análisis de datos multimodales mediante inteligencia artificial representan direcciones prometedoras para el diseño de intervenciones personalizadas, su aplicación se encuentra aún en una fase de desarrollo temprano. El avance desde esta etapa programática hacia la práctica clínica exige superar vacíos metodológicos mediante estudios longitudinales rigurosos. En definitiva, cualquier sofisticación biomarcadora resulta poco apropiada si no se articula con una perspectiva ecológica profunda, donde las intervenciones reconozcan y actúen sobre las barreras sociales, educativas y estructurales que determinan la calidad de vida de los individuos en su cotidianidad.

Referencias

Abarca-Barriga, H. H., & Castro-Mujica, M. del C. (2025). Gene-environment interaction and the autism spectrum disorder. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 25(2), 112-122. <https://doi.org/10.25176/rfmh.v25i2.557>

Acosta, J., Guzmán, G., Sesarini, C., Pallia, R., & Quiroz, N. (2016). Introducción a la neurobiología y neurofisiología del trastorno del espectro autista. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 11(2), 28-33

Agrawal, R., & Agrawal, R. (2025). Explainable AI in early autism detection: A literature review of interpretable machine learning approaches. *Discover Mental Health*, 5, 98. <https://doi.org/10.1007/s44192-025-00232-3>

Almadhor, A., Alasiry, A., Alsubai, S., Alzahrani, A., Alharbi, A., Alshammari, R., Alqahtani, N., & Alsaif, H. (2025). Explainable and secure framework for autism prediction using multimodal eye tracking and kinematic data. *Complex & Intelligent Systems*, 11, 173. <https://doi.org/10.1007/s40747-025-01790-3>

- American Psychiatric Association. (2022). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., text rev.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- Avazzadeh, S., McDonagh, K., Reilly, J., Wang, Y., Boomkamp, S. D., McInerney, V., Krawczyk, J., Fitzgerald, J., Feerick, N., O'Sullivan, M., Jalali, A., Forman, E. B., Lynch, S. A., Ennis, S., Cosemans, N., Peeters, H., Dockery, P., O'Brien, T., Quinlan, L. R., Gallagher, L., & Shen, S. (2019). Increased Ca^{2+} signaling in NRXN1 $\alpha^{+/-}$ neurons derived from ASD induced pluripotent stem cells. *Molecular Autism*, 10(1), 52. <https://doi.org/10.1186/s13229-019-0303-3>
- Benhaim, M. E., Canella, V. G., & Pengue, C. (2020). Neurobiología, neurociencia e inmunología en el espectro autista. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 54(2), 173-182.
- Benítez-Burraco, A., Jiménez-Romero, M. S., & Fernández-Urquiza, M. (2022). Delving into the genetic causes of language impairment in a case of partial deletion of NRXN1. *Molecular Syndromology*, 13(6), 496-510. <https://doi.org/10.1159/000524710>
- Berg, A. T., Thompson, C. H., Myers, L. S., Anderson, E., Evans, L., Kaiser, A. J. E., Paltell, K., Nili, A. N., DeKeyser, J.-M. L., Abramova, T. V., Nesbitt, G., Egan, S. M., Vanoye, C. G., & George, A. L. Jr. (2024). Expanded clinical phenotype spectrum correlates with variant function in SCN2A-related disorders. *Brain*, 147(8), 2761-2774. <https://doi.org/10.1093/brain/awae125>
- Brignell, A., St John, M., Boys, A., Bruce, A., Dinale, C., Pigdon, L., Hildebrand, M. S., Amor, D. J., & Morgan, A. T. (2018). Characterization of speech and language phenotype in children with NRXN1 deletions. *American Journal of Medical Genetics*, 177(8), 700-708. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32664>
- Brown, C. O., Uy, J. A., Murtaza, N., Rosa, E., Alfonso, A., Dave, B. M., & Singh, K. K. (2024). Disruption of the autism-associated gene SCN2A alters synaptic development and neuronal signaling in patient iPSC-derived glutamatergic neurons. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 17, 1239069. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1239069>
- Cavalli, G., Galeoto, G., Sogos, C., Berardi, A., & Tofani, M. (2022). The efficacy of executive function interventions in children with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 22(1), 77-84. <https://doi.org/10.1080/14737175.2022.2011215>
- Chen, P., Li, Z., Li, Y., Ahmad, S. S., Kamal, M. A., & Huo, X. (2020). The language development via FOXP2 in autism spectrum disorder: A review. *Current Pharmaceutical Design*, 26(37), 4789-4795. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200909141108>
- Cheng, X., Li, Y., Cui, X., Cheng, H., Li, C., Fu, L., Jiang, J., Hu, Z., & Ke, X. (2021). Atypical neural responses of cognitive flexibility in parents of children with autism spectrum disorder. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 747273. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.747273>
- Chung, U. S., & Kim, J. H. (2024). Common comorbid condition of patients with autism spectrum disorder and pharmacotherapy for patients with autism spectrum disorder. *Journal of the Korean Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35(1), 39-43. <https://doi.org/10.5765/jkacap.230006>
- Côté, V., Knoth, I. S., Agbogba, K., Vannasing, P., Côté, L., Major, P., Michaud, J. L., Barlaam, F., & Lippé, S. (2021). Differential auditory brain response abnormalities in two intellectual disability conditions: SYNGAP1 mutations and Down syndrome. *Clinical Neurophysiology*, 132(8), 1802-1812. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.054>
- Delage, H., Eigsti, I. M., Stanford, E., & Durreleman, S. (2022). A preliminary examination of the impact of working memory training on syntax and processing speed in children with ASD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 52(10), 4233-4251. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-05295-z>
- Demetriou, E. A., Lampit, A., Quintana, D. S., Naismith, S. L., Song, Y. J. C., Pye, J. E., Hickie, I., & Guastella, A. J. (2018). Autism spectrum disorders: A meta-analysis of executive function. *Molecular Psychiatry*, 23(5), 1198-1204. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.75>
- DiStefano, N., & Cooper, J. N. (2025). Decoding SCN2A variants: Bridging genetics and phenotypes in autism spectrum disorder. *Journal of Clinical Medicine*, 14(11), 3790. <https://doi.org/10.3390/jcm14113790>
- Fuller, E. A., & Kaiser, A. P. (2020). The effects of early intervention on language development in children with autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 50, 1689-1700. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-03927-z>
- Gandhi, T., Canepa, C. R., Adeyelu, T. T., Adeniyi, P. A., & Lee, C. C. (2023). Neuroanatomical alterations in the CNTNAP2 mouse model of autism spectrum disorder. *Brain Sciences*, 13(6), 891. <https://doi.org/10.3390/brainsci13060891>
- Georgiou, N., & Spanoudis, G. (2021). Developmental language disorder and autism: Commonalities and differences on language. *Brain Sciences*, 11(5), 589. <https://doi.org/10.3390/brainsci11050589>
- Harvey, A., Spicer-Cain, H., Botting, N., & Henry, L. (2025). Narrative abilities of autistic and non-autistic adolescents: The role of mentalising and executive function. *Autism Research*, 18(1), 152-165. <https://doi.org/10.1002/aur.3272>
- Hua, Z., Hu, J., Zeng, H., Li, J., Cao, Y., & Gan, Y. (2024). Auditory language comprehension among children and adolescents with autism spectrum disorder: An ALE meta-analysis of fMRI studies. *Autism Research*, 17(3), 482-496. <https://doi.org/10.1002/aur.305>
- Jang, W. E., Park, J. H., Park, G., Bang, G., Na, C. H., Kim, J. Y., Kim, K. Y., Kim, K. P., Shin, C. Y., An, J. Y., Lee, Y. S., & Kim, M. S. (2023). Cntnap2-dependent molecular networks in autism spectrum disorder revealed through an integrative multi-omics analysis. *Molecular Psychiatry*, 28(2), 810-821. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01822-1>
- Kawamura, A., & Nishiyama, M. (2023). Deletion of the autism-related gene Chd8 alters activity-dependent transcriptional responses in mouse postmitotic neurons. *Communications Biology*, 6(1), 593. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04968-y>
- Kawamura, A., Katayama, Y., Nishiyama, M., Shoji, H., Tokuoka, K., Ueta, Y., Miyata, M., Isa, T., Miyakawa, T., Hayashi-Takagi, A., & Nakayama, K. I. (2020). Oligodendrocyte dysfunction due to Chd8 mutation gives rise to behavioral deficits in mice. *Human Molecular Genetics*, 29(8), 1274-1291. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa036>
- Kotila, A., Hyvärinen, A., Mäkinen, L., Tiippana, K., Joutsiniemi, S. L., Seppälä, S., & Leppänen, P. H. T. (2020). Processing of pragmatic communication in ASD: A video-based brain imaging study. *Scientific Reports*, 10(1), 21739. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78874-2>
- Kuo, H.-Y., Chen, S.-Y., Huang, R.-C., Takahashi, H., Lee, Y.-H., Pang, H.-Y., Wu, C.-H., Graybiel, A. M., & Liu, F.-C. (2023). Speech- and language-linked FOXP2 mutation targets protein motors in striatal neurons. *Brain*, 146(8), 3542-3557. <https://doi.org/10.1093/brain/awad090>
- Lai, M. C., Lombardo, M. V., Ruigrok, A. N., Chakrabarti, B., Auyeung, B., Szatmari, P., Happé, F., Baron-Cohen, S., & MRC AIMS Consortium. (2016). Quantifying and exploring camouflaging in men and women with autism. *Autism*, 21(6), 690-702. <https://doi.org/10.1177/1362361316671012>
- Leroy, G., Andrews, J. G., KeAlohi-Preece, M., Jaswani, A., Song, H., Kelly Galindo, M., & Rice, S. A. (2024). Transparent deep learning to identify autism spectrum disorders (ASD) in EHR using clinical notes. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 31(6), 1313-1321. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocae080>
- Leung, R. C., Vogan, V. M., Powell, T. L., Anagnostou, E., & Taylor, M. J. (2016). The role of executive functions in social impairment in autism spectrum disorder. *Child Neuropsychology*, 22(3), 336-344. <https://doi.org/10.1080/09297049.2015.1005066>
- Li, Y., Jia, X., Wu, H., Xun, G., Ou, J., Zhang, Q., Li, H., Bai, T., Hu, Z., Zou, X., Xia, K., & Guo, H. (2018). Genotype and phenotype correlations for SHANK3 de novo mutations in neurodevelopmental disorders. *American Journal of Medical Genetics*, 176(12), 2668-2676. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40666>
- Li, Z., Zhang, S., Wang, T., Lin, F., Gao, S., Zhan, S., Huang, Y., Sun, B., Wang, R., Liang, J., & Wu, L. (2019). Integrated analysis of brain transcriptome reveals convergent molecular pathways in autism spectrum disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 706. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00706>

Liao, C., Moyses-Oliveira, M. M., De Esch, C. E. F., Bhavsar, R., Nuttle, X., Li, A., Yu, A., Burt, N. D., Erdin, S., Fu, J. M., Wang, M., Morley, T., Han, L., Dion, P. A., Rouleau, G. A., Zhang, B., Brennand, K. J., Talkowski, M. E., & Ruderfer, D. M. (2023). Convergent coexpression of autism-associated genes suggests some novel risk genes may not be detectable in large-scale genetic studies. *Cell Genomics*, 3(4), 100277. <https://doi.org/10.1016/j.xgen.2023.100277>

Lord, C., Brugha, T. S., Charman, T., Cusack, J., Dumas, G., Frazier, T., Jones, R. M., Jones, W., Lai, M-C., Law, S., Pickles, A., Scherer, S. W., Veenstra-Vanderweele, J., & Wilson, C. E. (2020). Autism spectrum disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 5. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0138-4>

Machado, C., Rodríguez, R., Estévez, M., Leisman, G., & Chinchilla, M. (2017). Trastorno del espectro autista: Un reto para las neurociencias. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 18(4), 30-45. <https://doi.org/10.24875/RMN.M17000006>

Mahajan, R., & Mostofsky, S. H. (2015). Neuroimaging endophenotypes in autism spectrum disorder. *CNS Spectrums*, 20(4), 412-426. <https://doi.org/10.1017/S1092852915000371>

Martínez Alcañiz, I., Moreno, R. M., & Blanchard Giménez, M. (2022). Autismo 3.0: Neurobiología, tecnología y educación en el trastorno del espectro autista. *MLS Inclusion and Society Journal*, 1(1), Article 1.

Mashayekhi, F., Mizban, N., Bidabadi, E., & Salehi, Z. (2021). The association of SHANK3 gene polymorphism and autism. *Minerva Pediatrics*, 73(3), 251-255. <https://doi.org/10.23736/S2724-5276.16.04539-4>

O'Brien, A. M., Perrachione, T. K., Wisman Weil, L., Sanchez Araujo, Y., Halverson, K., Harris, A., Ostrovskaya, I., Kjelgaard, M., Wexler, K., Tager-Flusberg, H., Gabrieli, J. D. E., & Qi, Z. (2023). Altered engagement of the speech motor network is associated with reduced phonological working memory in autism. *NeuroImage: Clinical*, 37, 103299. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103299>

Ormieres, C., Lesieur-Sebellin, M., Siquier-Pernet, K., Delplancq, G., Rio, M., Parisot, M., Nitschké, P., Rodriguez-Fontenla, C., Bodineau, A., Narcy, L., Schlumberger, E., Cantagrel, V., & Malan, V. (2025). Deciphering the genetic basis of developmental language disorder in children without intellectual disability, autism or apraxia of speech. *Molecular Autism*, 16(10), Article 10. <https://doi.org/10.1186/s13229-025-00642-8>

Parish-Morris, J., Liberman, M., Ryant, N., Cieri, C., Bateman, L., Ferguson, E., & Schultz, R. T. (2016). Exploring autism spectrum disorders using HLT. In *Proceedings of the Third Workshop on Computational Linguistics and Clinical Psychology* (pp. 74-84). Association for Computational Linguistics. <https://doi.org/10.18653/v1/W16-0308>

Patel, S. P., Kim, J. H., Larson, C. R., & Losh, M. (2019). Mechanisms of voice control related to prosody in autism spectrum disorder and first-degree relatives. *Autism Research*, 12(8), 1192-1210. <https://doi.org/10.1002/aur.2156>

Patel, S. P., Nayar, K., Martin, G. E., Franich, K., Crawford, S., Diehl, J. J., & Losh, M. (2020). An acoustic characterization of prosodic differences in autism spectrum disorder and first-degree relatives. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 50(8), 3032-3045. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04392-9>

Reilly, A., Walsh, N., & O'Reilly, D. (2025). The role of machine learning in autism spectrum disorder assessment and management. *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1038/s41390-025-04566-0>

Schaeffer, J., Abd El-Raziq, M., Castroviejo, E., Durrleman, S., Ferré, S., Grama, I., Hendriks, P., Kissine, M., Manenti, M., Marinis, T., Meir, N., Novogrodsky, R., Perovic, A., Panzeri, F., Silleresi, S., Sukenik, N., Vicente, A., Zebib, R., Prévost, P., & Tuller, L. (2023). Language in autism: Domains, profiles and co-occurring conditions. *Journal of Neural Transmission*, 130(3), 433-457. <https://doi.org/10.1007/s00702-023-02592-y>

Shi, X., Lu, C., Corman, A., Nikish, A., Zhou, Y., Platt, R. J., Iossifov, I., Zhang, F., Pan, J. Q., & Sanjana, N. E. (2023). Heterozygous deletion of the autism-associated gene CHD8 impairs synaptic function through widespread changes in gene expression and chromatin compaction. *American Journal of Human Genetics*, 110(10), 1750-1768. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2023.09.004>

Tager-Flusberg, H. (2015). Defining language impairments in a subgroup of children with autism spectrum disorder. *Science China Life Sciences*, 58(10), 1044-1052. <https://doi.org/10.1007/s11427-012-4297-8>

Wang, Q., Jia, S., Cai, Z., Jiang, W., Wang, X., & Wang, J. (2025). The canonical correlation between executive function and social skills in children with autism spectrum disorder and potential pathways to physical fitness. *Scientific Reports*, 15(1), 10367. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-94334-1>

Whittemore, R., & Knafl, K. (2005). The integrative review: Updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, 52(5), 546-553. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>

Willsey, H. R., Exner, C. R. T., Xu, Y., Everitt, A., Sun, N., Wang, B., Dea, J., Schmunk, G., Zaltsman, Y., Teerikorpi, N., Kim, A., Anderson, A. S., Shin, D., Seyler, M., Nowakowski, T. J., Harland, R. M., Willsey, A. J., & State, M. W. (2021). Parallel in vivo analysis of large-effect autism genes implicates cortical connectome wiring in autism. *Neuron*, 109(17), 2779-2791.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.06.018>

Xu, Y., Yan, J., Zhou, P., Li, J., Gao, H., Xie, Y., & Zhang, X. (2018). Dendritic spine plasticity in the maintenance of local and remote fear memory. *Nature Neuroscience*, 21(4), 480-490. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0113-5>