



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Tractografía del cerebro social en pacientes
con Trastorno del Espectro Autista del
Hospital Infantil de México Federico Gómez

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. Ana Teresa Garza Martínez

TUTOR DE TESIS:

Dr Daniel Eduardo Álvarez Amado



CIUDAD DE MÉXICO





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso


DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

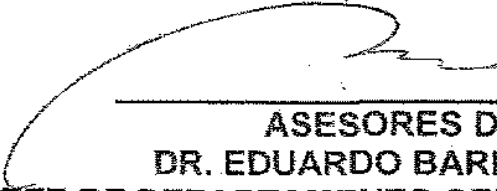
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

DR. SARBELIO MORENO ESPINOZA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



DIRECTOR DE TESIS
DR. DR. DANIEL ÁLVAREZ AMADO
MÉDICO ADSCRITO AL DE NEUROLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



ASESORES DE TESIS
DR. EDUARDO BARRAGÁN PÉREZ
JEFE DE DEPARTAMENTO SERVICIO DE NEUROLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIAS

Quisiera expresar mi agradecimiento a mis padres, por el apoyo incondicional que siempre me han demostrado y que a pesar de las adversidades hay que seguir adelante y continuar aprendiendo y superarse como personas y profesionales.

Gracias papa por enseñarme con tu ejemplo que no hay ningún obstáculo entre lo que quieres y lograr tus metas. Gracias mama por siempre estar al pendiente de mí y preocuparte, aun así que muchas veces ni yo me preocupaba. Siempre esas muestras de cariño, mejoraban mis días.

Gracias a mi novio, Rolando, por su apoyo incondicional y estos dos años separados y siempre alentarme a terminar mi sueño y mi propósito, sabes que sin ti muy probablemente no lo hubiera logrado.

Como parte sumamente importante de éste proceso, a mis asesores y maestros, Dr. Daniel Álvarez quien sin su apoyo, guía y paciencia esta tesis no estaría terminada a tiempo. Dr. Eduardo Barragán por incluirme a mí y mis compañeros dentro del gran equipo del departamento de Neurología HIM, y hacernos sentir parte de algo más grande de lo que podíamos pensar en un inicio.

ÍNDICE

ANTECEDENTES.....	5
MARCO TEORICO.....	6-8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	9
JUSTIFICACIÓN.....	9
OBJETIVOS.....	10
METODOS.....	10
PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO.....	11
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	11-14
RESULTADOS DEL ESTUDIO	15
DISCUSION.....	15-16
CONCLUSION	16
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	17
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	17-18
LIMITACION DEL ESTUDIO	19
ANEXOS.....	20-24

ANTECEDENTES

En los últimos años se han reportado varios estudios en los cuales se engloba el grupo de síntomas que predomina con algunos fascículos en el sistema nervioso central (SNC). Wilkes B.J. habla sobre las conductas repetitivas y restringidas y las alteraciones encontradas en resonancia magnética con tractografía por difusión en donde se encuentra mayor afección a nivel del giro frontal superior y corteza del cíngulo¹.

Yun Li y cols. en el 2016 reportaron la relación entre alteraciones socioemocionales con el fascículo uncinado y el fascículo longitudinal superior los cuales están involucrados con la red temporoamigdalaorbitofrontal y son los que ayudan al reconocimiento de emociones complejas humanas así como el sistema en espejo neuronal².

Si bien desde 1999 Sears et al. describió la relación del alargamiento del núcleo caudado con las “obsesiones y compulsiones” en los pacientes con TEA clínico, existen estudios que hablan sobre tractografía y TEA, entre ellos de los tractos más estudiados es el tracto del cíngulo en el cual T. Ikuta et al. habla sobre las relaciones que existen entre la FA del cíngulo y las funciones ejecutivas³. En la revisión realizada por R. Fields, explica como la sustancia blanca está íntimamente relacionada en procesos como aprendizaje y cognición, y que en los desórdenes del neurodesarrollo, en este caso, TEA, se observa que los cerebros de los pacientes son más grandes de tamaño debido a que la mayoría de ellos tienen mayor número de volumen en la sustancia blanca, particularmente las conexiones cortico-corticales, siendo esto posible medirlo a través de la tractografía⁴.

MARCO TEORICO

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) fue descrito desde 1943 por Leo Kanner quien fue el primero que describió una condición específica conocida como autismo. Los pacientes analizados tenían problemas del contacto afectivo, inflexibilidad conductual y comunicación anormal. La ecolalia demorada y la hipersensibilidad al ruido también formaron parte de ese cuadro clínico que recibe el nombre de “autismo infantil” y, a partir de esa descripción, fue reconocida como una entidad diferente de la esquizofrenia⁵.

Se trata de un trastorno prevalente, el cual es reportado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) entre 1 a 1.5% (1 de cada 160 niños) que predomina en varones y cuyos síntomas por lo general son evidentes entre los 18 y los 24 meses de edad; pese a ello es habitual que ocurra retraso en el diagnóstico. Desde la atención primaria se ha de promover una intervención precoz mediante la vigilancia longitudinal del desarrollo psicomotor, la realización de pruebas de tamizaje entre los 18-24 meses de edad y considerando especialmente las preocupaciones expresadas por los padres como importante signo de alarma⁶.

Actualmente el DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5*) cuenta con criterios diagnósticos en los cuales agrupa la sintomatología en 2 grandes grupos: A) deficiencias en comunicación e interacción social y B) patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, así como los síntomas deben causar deterioro clínico significativo en el área social, laboral o para el funcionamiento habitual y las alteraciones no se explican mejor por una discapacidad intelectual o por un retraso global del desarrollo. Gracias a dichos criterios se puede catalogar en niveles de severidad dependiendo el grado de ayuda que necesite el paciente. Así mismo, las personas con deficiencias notables de la comunicación social, pero que no reúnen criterios para el diagnóstico del TEA, tienen que ser evaluadas para diagnosticar un nuevo trastorno que ha definido el DSM-5 denominado “trastorno de la comunicación (pragmático) social”. La diferencia principal con un TEA es que en el trastorno de la comunicación social solamente cumple uno o ninguno de los la sintomatología B (patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento)⁷.

En cuanto a la etiología del TEA se considera un trastorno multifactorial, sin una causa específica conocida, en donde intervienen factores ambientales, genéticos, perinatales, nutricionales. Así mismo, poco se conoce respecto a su relación estructural con la sintomatología⁸. Si bien el diagnóstico de TEA es clínico, existen herramientas diagnósticas dirigidas hacia grupos etarios específicos que evalúan las principales áreas que afecta dicho trastorno con la finalidad de realizar un diagnóstico más oportuno y sus intervenciones apropiadas⁹.

El GARS-3 (Gilliam Autism Rating Scale 3 edición) por sus siglas en inglés, es una herramienta diseñada para el tamizaje del TEA en pacientes en edades entre 3 y 22 años, cuenta con una sensibilidad y especificidad del 97% y se introdujo a población latinoamericana a partir del 2015, tiene una duración aproximada de 20 a 30 minutos como máximo. Está conformado por seis subescalas las cuales conforman 58 ítems en total, éstas son: Conductas Repetitivas, Interacción Social, Comunicación Social, Respuestas Emocionales, Estilo cognoscitivo y Habla Inapropiada, las cuales arrojan una puntuación bruta, posteriormente se obtiene un rango porcentual el cual arroja un número de índice de autismo, el cual se divide en <54 sin probabilidad de TEA, 55-70 Probable, 71-100 Muy probable, y >100 Muy probable éstos dos últimos siendo con nivel de severidad 2 y 3 respectivamente según criterios de DSM 5 con requerimiento de apoyo sustancial¹⁰.

En un artículo de revisión de Yin Wang se describe al cerebro social como aquel que abarca una amplia red neuronal de largos tractos de diferentes regiones cerebrales, así como del cerebelo. Las operaciones y coordinación de dichas áreas serían imposible sin los extensos tractos de sustancia blanca para la transmisión de comunicaciones, y su infraestructura neuroanatómica puede ser crucial para la cognición social. La desventaja de tener conexiones tan amplias para la cognición social es que es muy vulnerable a la lesión cerebral y las enfermedades. Por lo tanto no es sorprendente, que los déficits sociocognitivos son los síntomas más comunes observados a través de enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Dada la naturaleza multimodal, altamente interactiva y recíproca de la interacción social, existe una presión sustancial para integrar una larga cantidad de procesos mentales lo mayor eficientemente posibles, por lo que, la cognición social requiere una considerable cantidad de tractos de fibras mielinizadas a través de todo el cerebro para facilitar la integración de la información¹¹. Desde el punto de vista neuroanatómico el cerebro social abarca las redes neuronales relacionadas con reconocimiento de caras, neuronas en espejo y teoría de la mentalización².

Teóricamente cuando presenciamos las acciones de otros la información inicialmente puede ser sometida a un procesamiento sensorial y luego enviada a áreas de asociación de mayor orden en donde es elaborada bajo mecanismos sofisticados y comparados con datos previamente almacenados y al final de este proceso podríamos saber qué es lo que están haciendo las demás personas, la esencia de este sistema alternativo es que las acciones realizadas por los demás después de ser procesadas en el sistema visual son directamente mapeadas hacia la representación motora del observador.

La evidencia a favor de la existencia de este mapeo sensorio-motor viene del descubrimiento de un set de neuronas motoras conocidas como neuronas en espejo que se descubrieron inicialmente en monos cuando realizaban cierta actividad motora al observarla de algún otro individuo (figura 1)¹¹.

La tractografía es una técnica de la resonancia magnética en la cual se observan las conexiones de sustancia blanca en el cerebro. Principalmente otorga dos valores numéricos, estos son la fracción anisotrópica (FA) y el coeficiente de difusión aparente (ADC). Dependiendo de la dirección en la que se muevan las partículas de agua se observa un color diferente, rojo indica direcciones en el eje X, verde indica direcciones en eje Y, azul indica direcciones en el eje Z. Una anisotropía de "0" corresponde con una esfera perfecta, mientras que 1 sería una difusión lineal ideal. Los tractos bien definidos tienen una FA mayor que 0,2. Se espera que la difusión anisótropa se incremente en áreas axonales maduras altamente ordenadas. En las afecciones en las que se distorsiona la mielina o la estructura de los axones, como en traumatismos físicos, tumores e inflamaciones reducen la isotropía, ya que las barreras a la difusión quedan afectadas por destrucción o desorganización. En cuanto al ADC no cuenta con valores de normalidad, éste nos habla de la difusión que existe entre las moléculas de agua con el tejido que lo rodea a nivel extracelular¹².

Se ha descrito el uso de la tractografía en patologías neurológicas como eventos vasculares isquémicos, esclerosis múltiple, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas, alteraciones en medula espinal las cuales se describen sus aplicaciones clínicas y limitaciones según O. Ciccarelli en un artículo de revisión en 2008. en Esclerosis Lateral Amiotrofica se ha utilizado para evaluar la vía corticoespinal, para los síndromes Parkinson-plus así como para planeación para cirugía de epilepsia evaluando el asa de Meyer en lóbulo temporal¹².

La emergencia de las nuevas técnica de RMN llevaron a un incremento en el entendimiento del circuito neuronal en el espectro autista demostrando áreas de disfunción en la activación cortical y una especialización atípica cortical. Estos estudios han proporcionado evidencia de desconectividad en redes neuronales distribuidas las cuales integran los principales síntomas de éste trastorno¹³.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los estudios de resonancia magnética que han estudiado el TEA han utilizado como población aquellos con nivel 1 de severidad siendo una muestra no representativa de la población ya que no considera a los pacientes con comportamiento autistas severos como los descritos originalmente por Kanner, por lo que hasta el momento no existen estudios que traten sobre este tema en poblaciones mexicanas, ni que investiguen distintas áreas cerebrales relacionadas con la evidencia empírica del llamado “cerebro social”, por lo que el presente estudio busca realizar la correlación de la evaluación de los pacientes con TEA por medio de la prueba GARS 3 y las estructuras con el cerebro social.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cómo es la tractografía del cerebro social en pacientes con trastorno del espectro autista de nuevo diagnóstico que acuden al servicio de neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG)?

JUSTIFICACIÓN

El estudio de los tractos de sustancia blanca juega un papel muy importante en el correlato de los cambios estructurales y el comportamiento social durante el desarrollo, por lo anterior estos cambios pueden estar asociados con la cognición social.

El entendimiento de los desórdenes sociales puede beneficiarse significativamente de la investigación de los tractos de sustancia blanca, por lo que la presente investigación pretende utilizar técnicas avanzadas de IRM en una población pediátrica cuya patología aún no encuentra modelos explicativos adecuados basados en un modelo que investiga los circuitos neuronales como un todo. Dentro de las teorías del TEA que se reconocen por la Academia Americana de Pediatría se encuentra englobada la teoría de la mente, la cual sabemos forma parte del cerebro social y explica que en este trastorno hay tanto hipo/hiperconectividad en ciertas redes neuronales¹⁴.

Encontrar una correlación entre características clínicas en pacientes con nivel de severidad 2 y 3 y alteraciones en el cerebro social puede contribuir a explicar el TEA y de esta manera la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Establecer la relación con los hallazgos de la tractografía y la evaluación clínica realizada a través de la prueba GARS-3 (Gilliam Autism Rating Scale 3 edición)

Objetivos secundarios

- Describir resultados encontrados en GARS3

METODOLOGIA

- Tipo de estudio: Piloto, descriptivo, correlacional.
- Muestra: Pacientes de reciente diagnóstico de TEA, mayores de 18 meses y menores de 16 años, evaluados en la consulta externa de neurología del HIMFG entre el 17 de septiembre del 2018 y el 15 de febrero del 2019.
- Número de investigación: HIM 2018-102.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 meses y menores de 16 años con nuevo diagnóstico clínico y nivel de severidad 2 y 3 (de bajo funcionamiento, según DSM 5) y por GARS3 de TEA.

Criterios de exclusión:

- Padres que no acepten la realización de la prueba GARS3 o RMN con tractografía así como la firma de su consentimiento.
- Pacientes a cargo de alguna institución (DIF) que no cuenten con cuidador primario disponible para realizar la prueba GARS3.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no toleren la realización de alguna de las pruebas.

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó el software estadístico SPSS utilizando la correlación de Spearman con los valores numéricos otorgados por las variables descritas posteriormente, (FA, ADC, Índice de autismo, Conductas Repetitivas, Interacción Social, Comunicación Social y Respuestas Emocionales) con la finalidad de obtener resultados y encontrar correlación entre los valores arrojados por la tractografía y los resultados numéricos con la evaluación clínica GARS.

Los valores de FA y ADC son otorgados a través del sistema medInria, versión 3.0, la cual es un software de visualización y procesamiento de imágenes el cual permite realizar tractografías.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	CLASIFIACION METODOLÓGICA	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento ingreso hasta su egreso	Cuantitativa Discreta	Edad en años
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, los animales	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
Comorbilidad	Presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario	Cualitativa Nominal	Presente Ausente

Tractografía Cerebro Social	<p>Técnica de RM la cual es sensible a la difusión del agua, se valora la red de mentalización que comprende regiones anatómicas de interés como: Lóbulo Temporal Anterior, Corteza Posterior del cíngulo, Corteza Prefrontal frontomedial, Amígdala, y Giro Frontal Inferior. Todos y cada uno tanto lado derecho como izquierdo.</p>	<p>Cuantitativa Continua</p>	<p>Fracción anisotrópica (FA) y Coeficiente de Difusión Media (ADC).</p>
GARS 3 Conductas Repetitivas/limitadas	<p>Apartado que mide en 13 ítems con valores que van del 0 al 3 interrogando sobre dicho grupo de sintomatología mencionado. Otorgan una puntuación bruta la cual se para con un rango percentil y arroja una puntuación</p>	<p>Cuantitativa Continua</p>	<p>0,1,2,3 de cada uno de los 13 ítems.</p>

		estándar.		
GARS 3 Interacción Social		Apartado que mide el dominio del comportamiento con terceras personas en 13 ítems con valores que van del 0 al 3 y otorgan una puntuación bruta la cual se para con un rango percentil y arroja una puntuación estándar.	Cuantitativa Continua	0,1,2,3 de cada uno de los 13 ítems.
GARS 3 Comunicación social		Apartado que mide el dominio de comunicación y a través de 9 ítems con valores que van del 0 al 3 los cuales otorgan una puntuación bruta la cual se para con un rango percentil y arroja una puntuación estándar.	Cuantitativa Continua	0,1,2,3 de cada uno de los 13 ítems.

GARS 3 Respuestas emocionales	Apartado que mide las respuestas emocionales a través de 8 ítems con valores que van del 0 al 3 los cuales otorgan una puntuación bruta la cual se para con un rango percentil y arroja una puntuación estándar.	Cuantitativa Continua	0,1,2,3 de cada uno de los 13 ítems..
Índice de autismo	Puntuación total que se obtiene a partir de la suma de las puntuaciones estándar de las subcategorías ya mencionadas. Otorga probabilidad de TEA y nivel de severidad por DSM 5	Cuantitativa Continua	<p>< 54 Sin probabilidad de TEA</p> <p>55-70 TEA probable. Nivel 1 de severidad</p> <p>71-100 TEA muy probable. Nivel 2 de severidad</p> <p>>101 TEA muy probable. Nivel 3 de severidad</p>

RESULTADOS

Demográficamente en frecuencia de sexos el 60% de los pacientes fueron masculinos y un 40% femeninos. Se encontró una media de edad de 7 años. En cuanto al índice de autismo (siendo 2 pacientes nivel 2 y 3 pacientes nivel 3 de DSM 5) se encontró una media de 102 en el valor final según GARS 3 (Tabla 1).

Se realizó una correlación entre las 4 subcategorías del GARS previamente mencionadas y las estructuras anatómicas de nuestras variables (Grafica 1) las cuales observamos en el mapa de calor, de todas estas seleccionados las que presentaban una estadística significativa y valores de p menores a 0.05.

Encontramos una correlación negativa con valor de -0.955 ($p = 0.011$) entre la corteza posterior del cíngulo derecho (-0.955 , $p=0.011$) y corteza prefrontal derecha (-0.901 , $p=0.037$) en ADC con el índice de autismo (Figura 2, Gráfica 2, Figura 3, Gráfica 3).

Existe una correlación positiva entre la FA del lóbulo temporal anterior izquierdo y las conductas repetitivas (0.927 , $p=0.024$) (Figura 4, Gráfica 4), así como con la FA de la corteza prefrontal izquierda y el índice de autismo (0.918 , $p=0.028$) (Figura 5, Gráfica 5). En el giro frontal inferior derecho FA encontramos una correlación positiva con el índice de autismo (0.896 , $p=0.040$) (Figura 6, Gráfica 6) y con la comunicación social (0.906 , $p=0.034$) (Figura 7, Gráfica 7).

DISCUSION

Los hallazgos observados en el GARS 3 nos proporcionaron información relevante en cuanto al índice de autismo de nuestra población ya que se contaba con la sospecha clínica de TEA, y al utilizar la prueba nos dimos cuenta del nivel de severidad de nuestros pacientes y todos ellos con un índice de autismo que los cataloga en muy probable.

En cuanto los hallazgos encontrados en la tractografía, el caso de la correlación negativa en ADC entre la región posterior del cíngulo y prefrontal derecha con el índice de autismo podemos decir que existe menor conectividad en dichas regiones de las cuales anatómicamente sabemos se relacionan con el fascículo cingulado y el frontooccipital inferior, los cuales juegan un papel en la orientación visuoespacial y memoria, así como siendo una de las principales vías del lenguaje y darle un significado a las cosas, respectivamente.

En cuanto a la fracción anisotrópica y su correlación positiva entre el lóbulo temporal anterior izquierdo y las conductas repetitivas esto significa que existe mayor conectividad entre ésta zona la cual principalmente se encuentra relacionada con el fascículo longitudinal inferior el cual corresponde a la vía de

asociación visual, el qué son las cosas que vemos, permite identificar, discriminar y reconocer los objetos que percibimos , así como también se describe está relacionado con el reconocimiento facial lo cual otorga la parte emocional.

A un mayor índice de autismo se encontró una correlación positiva con la FA en la corteza prefrontal izquierda y el giro frontal inferior indicando que existe mayor conectividad en éstas áreas de las cuales principalmente se encuentra el fascículo cingulado y el fascículo longitudinal superior, siendo éste ultimo el primer fascículo en ser descrito, ya que se considera un tracto de asociación encargado de regular aspectos superiores del comportamiento motor, iniciar la actividad motora, forma parte de la vía de asociación visual , mantiene la atención espacial e involucrarse en el espacio que nos rodea, lo cual sabemos que es gran parte de las alteraciones que presentan clínicamente los pacientes con TEA. En la región del giro frontal interior se encuentra la vía dorsal del lenguaje y está relacionada con los aspectos fonológicos del mismo, lo cual sabemos también, que las alteraciones en el lenguaje son un aspecto importante, incluso, forma parte de los criterios diagnósticos para TEA.

CONCLUSION

Desde el año 2003 se ha descrito la hipótesis de que los pacientes con Trastorno del Espectro Autista cuentan con un desbalance en el sistema inhibitorio-excitatorio de las redes neuronales lo cual genera una desregulación en la conectividad de ciertos circuitos neuronales, los cuales se han visto que principalmente son los tractos que hemos descrito anteriormente. En nuestro país no contamos hasta el momento con algún estudio funcional que relacione las características fenotípicas con las estructurales, siendo nuestros resultados una pauta para continuar expandiendo el tamaño de muestra y continuar con más estudios de investigación.

En conclusión, en las zonas encontradas con una correlación positiva existe una mayor conectividad que en aquellas en las que se presentó una correlación negativa, lo que demuestra la utilidad de la tractografía y las mediciones de la fracción anisotrópica y ADC para éste trastorno.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD / MES 2018-	SEPTIE MBRE	OCTU BRE	NOVIE MBRE	DICIE MBRE	ENER O	FEBRE RO	MARZ O
Diseño del protocolo							
Revisión bibliográfica							
Realización de pruebas							
Análisis de datos							
Presentación de resultados							
Presentación de Tesis							

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wilkes BJ, Lewis MH. The neural circuitry of restricted repetitive behavior: Magnetic resonance imaging in neurodevelopmental disorders and animal models. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;92(August 2017):152-171. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.05.022
2. Li Y, Fang H, Zheng W, et al. A Fiber Tractography Study of Social-Emotional Related Fiber Tracts in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Neurosci Bull.* 2017;33(6):722-730. doi:10.1007/s12264-017-0155-9
3. Ikuta T, Shafritz KM, Bregman J, et al. Abnormal cingulum bundle development in autism: A probabilistic tractography study. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2014;221(1):63-68. doi:10.1016/j.psychresns.2013.08.002

4. Fields RD. White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. *Trends Neurosci.* 2008;31(7):361-370. doi:10.1016/j.tins.2008.04.001
5. Bleuler E, Minkowski E, Manual S. El trastorno del espectro autista : aspectos etiológicos , diagnósticos y terapéuticos. *Rev Médica del Inst.* 2017;55(55). <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2017/im172n.pdf>.
6. Salud OM de la. Trastornos del Espectro Autista. World Health Organization. www.who.int. Published 2017.
7. Lopez CA. *Manual Diagnóstico y Estadístico de Los Trastornos Mentales: DSM-5*. Editorial medica panamericana; 2014.
8. Liu L, Zhang D, Rodzinka-pasko JK, Li Y-M. Environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Nervenarzt.* 2016;87(S2):55-61. doi:10.1007/s00115-016-0172-3
9. Zwaigenbaum L, Penner M. Autism spectrum disorder: advances in diagnosis and evaluation. *Bmj.* 2018;k1674. doi:10.1136/bmj.k1674
10. Randall M, Kj E, Samtani A, et al. Diagnostic tests for autism spectrum disorder (ASD) in preschool children (Review). *Cochrane Libr Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(7). doi:10.1002/14651858.CD009044.pub2.www.cochranelibrary.com
11. Wang Y, Olson IR. The Original Social Network: White Matter and Social Cognition. *Trends Cogn Sci.* 2018;22(6):504-516. doi:10.1016/j.tics.2018.03.005
12. Ciccarelli O, Catani M, Johansen-Berg H, Clark C, Thompson A. Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. *Lancet Neurol.* 2008;7(8):715-727. doi:10.1016/S1474-4422(08)70163-7
13. Stigler, Kimberly A.; McDonald, Brenna C.; Anand, A.; Saykin, Andrew J.; McGough CJ. Structural and functional magnetic resonance imaging of autism spectrum disorders. *Brain Res.* 2011;1380:146-161. doi:10.1016/j.brainres.2010.11.076.Structural
14. Voigt RG. *Developmental and Behavioral Pediatrics Developmental and Behavioral Pediatrics.*; 2002.

LIMITACION DEL ESTUDIO

El estudio cuenta con la limitación de tener que realizar resonancia magnética bajo sedación ya que el nivel de severidad de nuestros pacientes no permite cooperar para la misma, muestra de pacientes muy baja sin embargo se continuaran sumando pacientes para su posterior reporte.

El estudio no cuenta con controles pero se está considerando la inclusión para futuras investigaciones y proporcionar más información.

ANEXOS

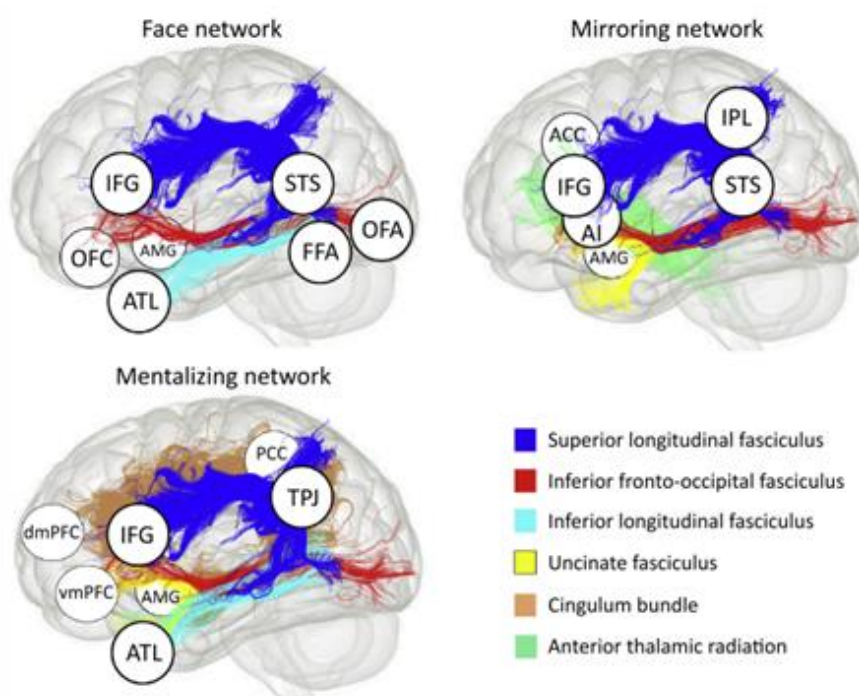


Figura 1.

Tabla 1.

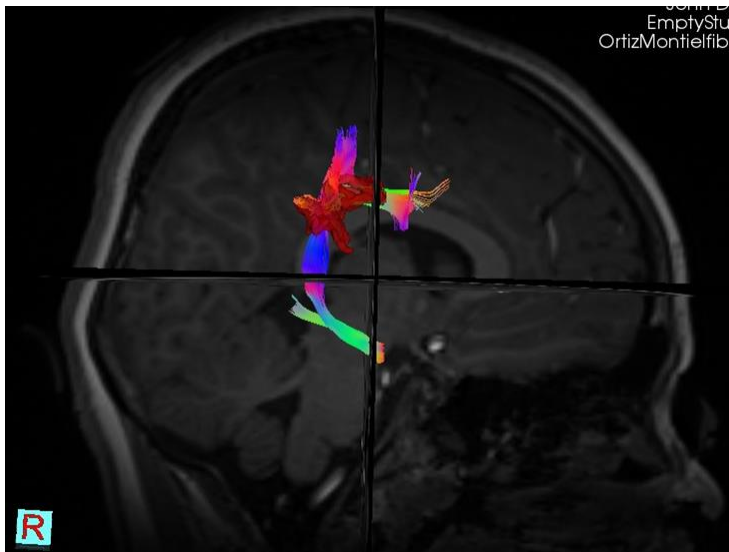
Demográfico

	N	Mínimo	Máximo	Media
Sexo*	5	1	2	1.40
Edad	5	3	11	7.00
DSM5	5	2.00	3.00	2.6000
Índice de autismo	5	89.0	110.0	102.000

Gráfica 1.



Figura 2.



Gráfica 2.

CortezaPostCinguloDer_ADC vs. IndiceAutismo

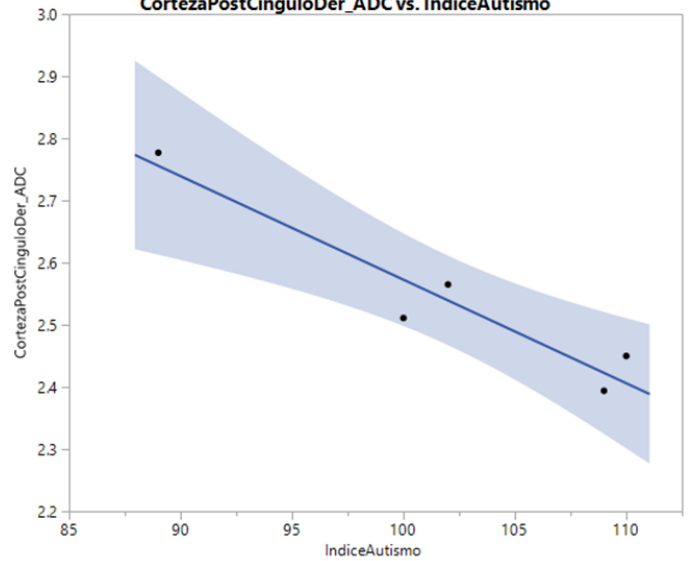
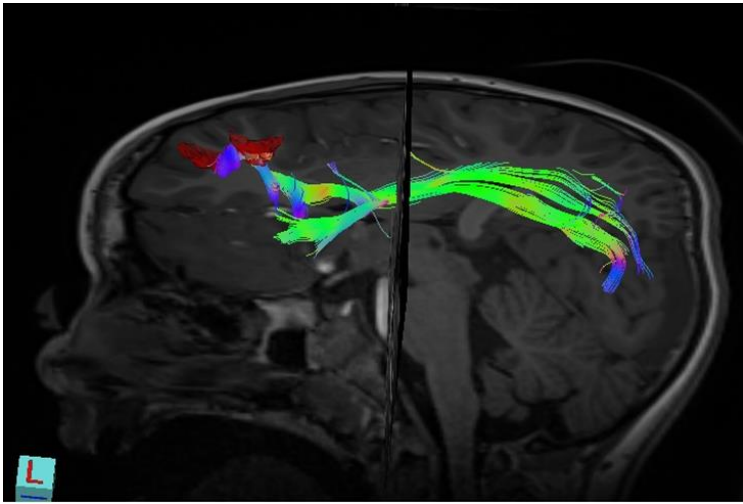


Figura 3.



Gráfica 3.

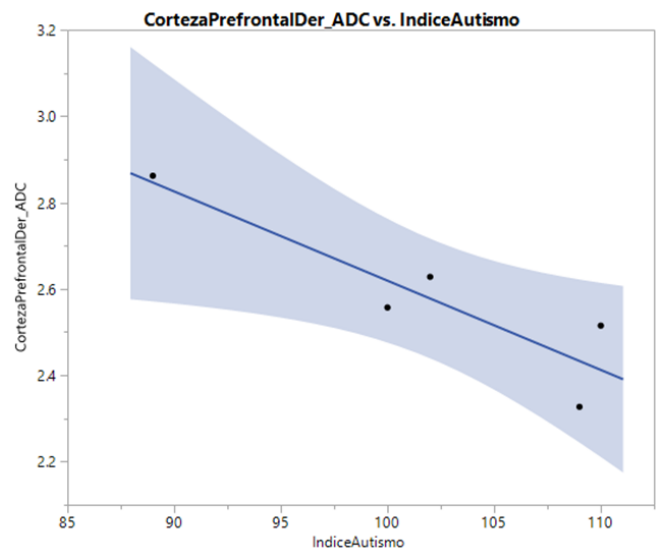
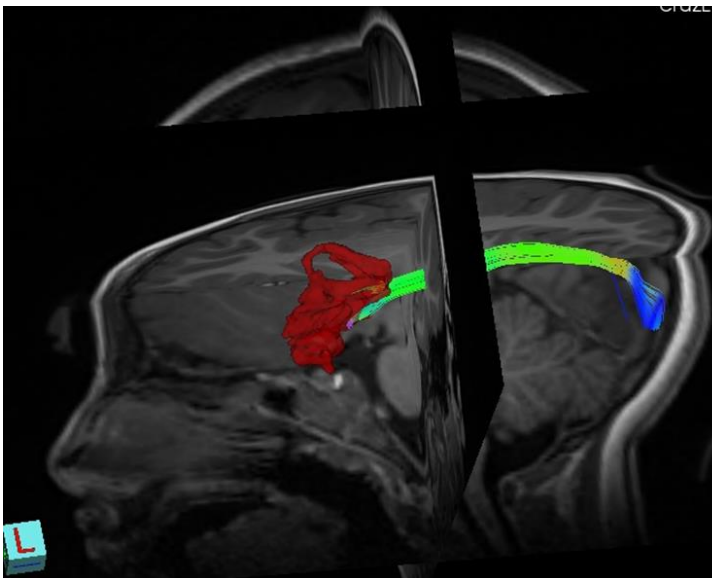


Figura 4.



Gráfica 4.

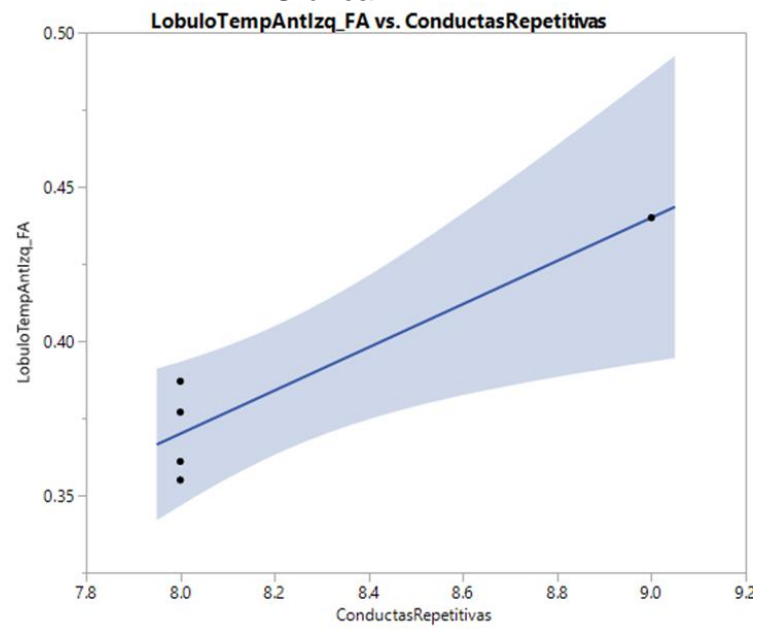
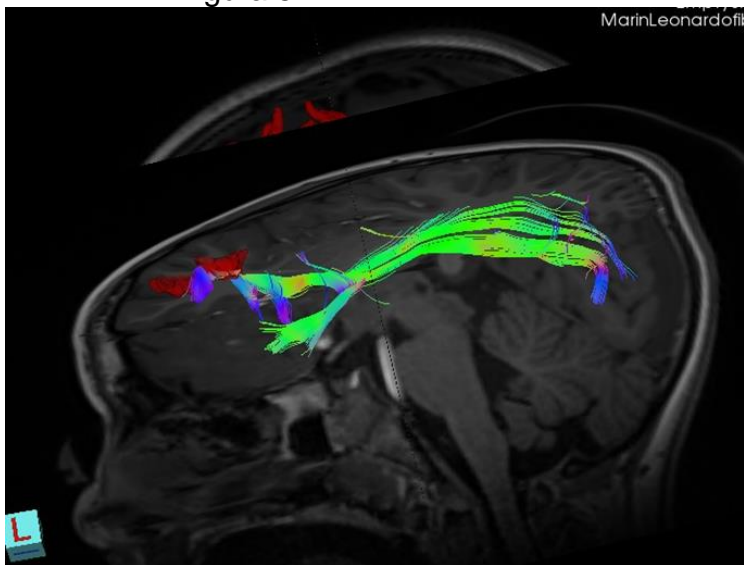


Figura 5.



Gráfica 5.

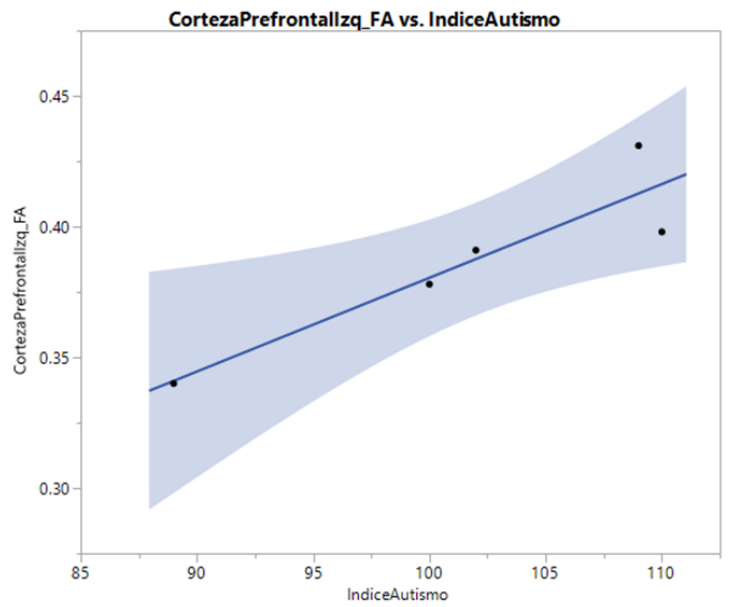
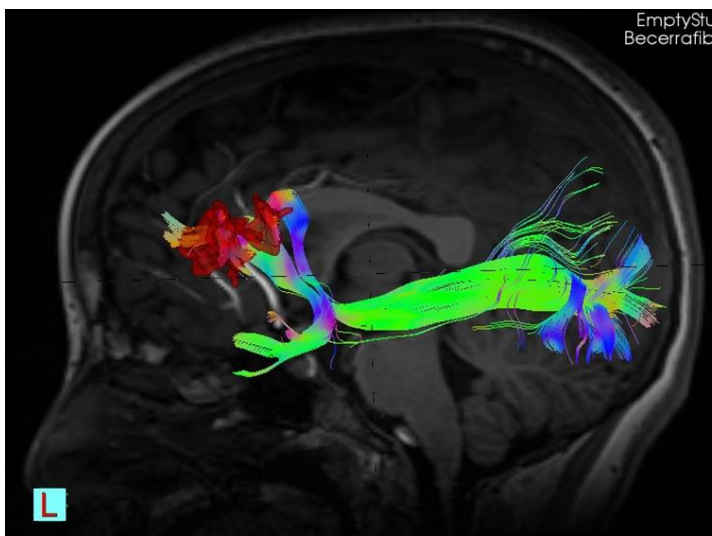


Figura 6.



Gráfica 6.

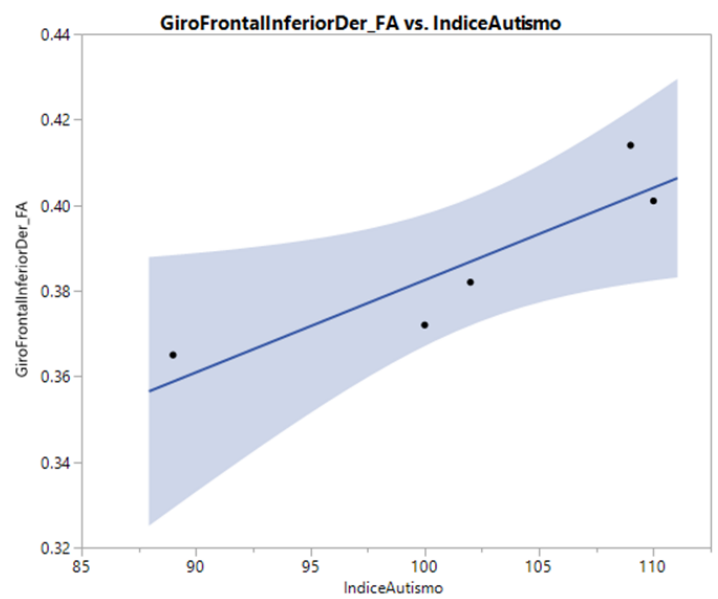
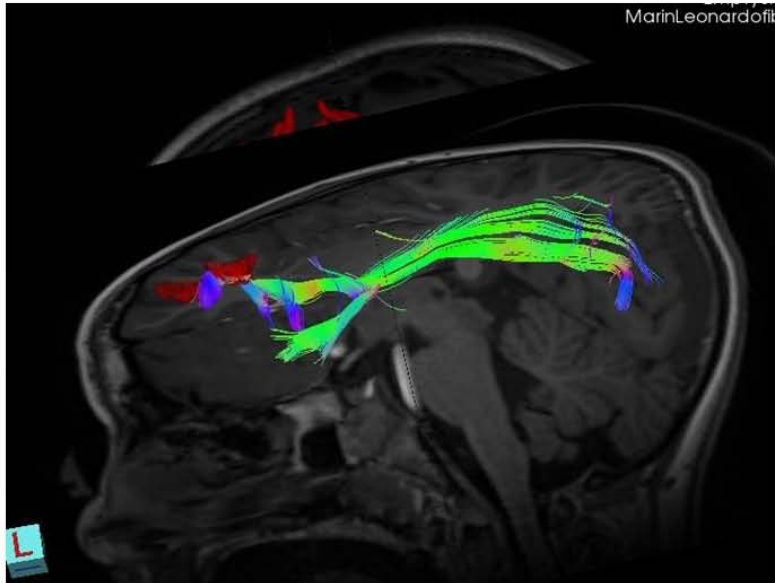


Figura 7.



Gráfica 7.

