

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO HOSPITAL
PSIQUIÁTRICO INFANTIL “DR. JUAN N. NAVARRO”



TESIS:

Asociación entre el perímetro cefálico y el índice digital D2:D4 en niños y adolescentes con trastornos del espectro autista.

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN PSIQUIATRÍA INFANTIL Y DE LA ADOLESCENCIA PRESENTA:**

Marco Antonio Ávila Olvera

TUTORA:

Dra. Lilia Albores-Gallo

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Lilia Albores".

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 DATOS

Nombre del Alumno autor del trabajo de Tesis:

Marco Antonio Ávila Olvera

Correo electrónico: dr.marcoavila@gmail.com

Nombre de Tutora:

Dra. Lilia Albores Gallo

Correo electrónico: liliialbores@gmail.com

Institución donde labora: Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"

RESUMEN

Antecedentes: La prevalencia de la macrocefalia y el índice digital D2:D4 masculinizado es mayor en los Trastornos del espectro autista (TEA), comparados con población general y otros trastornos psiquiátricos. Estos rasgos involucran procesos con resultados contrarios en el desarrollo del sistema nervioso central. Hasta ahora no se ha investigado su relación.

Objetivo: Investigar la relación entre el perímetro cefálico y el índice digital D2:D4 en niños y adolescentes mexicanos con TEA.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal, descriptivo y observacional, en una muestra de 144 niños y adolescentes de ambos sexos, con diagnóstico de TEA, establecido por la ADI-R. Se midió el perímetro cefálico y el índice digital de ambas manos (IDI e IDD), y se investigó su relación.

Resultados: En el sexo masculino hubo una correlación positiva baja y no significativa entre el perímetro cefálico y el índice D2:D4. En el sexo femenino la correlación fue positiva moderada, significativa en IDI. La diferencia del IDI e IDD, entre los fenotipos cefálicos (macrocefalia y normocefalia) fue estadísticamente significativa en la muestra total, pero por sexo, la diferencia solo fue significativa en el IDI del sexo femenino.

Conclusiones: Existe correlación positiva entre el perímetro cefálico y el índice digital, solo significativa en el sexo femenino, sugiriendo la influencia hormonal en la presentación de un fenotipo con mayor perímetro cefálico, pero menos estimulación androgénica durante el desarrollo. Es probable que la macrocefalia sea un endofenotipo de un subtipo específico de TEA no descrito hasta ahora.

Términos MeSH: Trastorno del espectro autista, Macrocefalia, Índice digital D2:D4.

INDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	6
MARCO TEÓRICO	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACIÓN	10
HIPÓTESIS	10
OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS	11
MATERIAL Y MÉTODOS	11
Tipo de diseño	11
Muestra	11
Variables	12
Procedimiento.....	13
Instrumentos de medición	14
Análisis estadístico	16
Consideraciones éticas	16
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	26
LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES	26
REFERENCIAS	28
ANEXOS	40

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Descripción de variables	12
Tabla 2. Comparación de variables por sexo	18
Tabla 3. Correlación de fenotipos cefálicos con edad, sexo e índices digitales.....	19
Tabla 4. Correlación de índice digital con perímetro cefálico y edad	20
Tabla 5. Regresión lineal en sexo masculino	21
Tabla 6. Regresión lineal en sexo femenino	21

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del espectro autista continúan siendo un reto para los profesionales en la salud, tanto por la variedad en su presentación clínica, la dificultad para su diagnóstico temprano, la identificación de factores de riesgo y etiológicos relacionados (la mayoría de ellos inespecíficos), así como por las distintas posibilidades en su pronóstico, influido por un abordaje terapéutico oportuno y personalizado, así como por otros factores poco definidos.

La macrocefalia y el índice digital D2:D4 masculinizado son rasgos frecuentemente encontrados en pacientes con trastornos del espectro autista, y son considerados por algunos autores como posibles marcadores biológicos de este tipo de trastornos, dada su mayor prevalencia que en la población general, y que en el resto de los trastornos psiquiátricos, incluidos los del neurodesarrollo. Ambos rasgos morfológicos son una representación indirecta de fenómenos conocidos implicados en el neurodesarrollo, sin embargo, es poco lo que se sabe sobre su relación en los trastornos del espectro autista.

La comprensión de los determinantes de la macrocefalia y el índice digital masculinizado, así como su relación en los trastornos del espectro autista, serían de utilidad en el campo clínico y de la investigación, pudiendo favorecer el abordaje terapéutico personalizado, el pronóstico, y una mejor comprensión de los factores etiológicos implicados.

MARCO TEÓRICO

Los trastornos del espectro autista (TEA) se caracterizan por déficits persistentes en la comunicación, interacción social, y patrones repetitivos y restringidos de conducta, actividades e intereses¹. Además de estos síntomas clásicos, en los TEA existen signos morfológicos²⁻⁹ que, por ser inespecíficos, no se consideran criterios diagnósticos. Este es el caso de la macrocefalia y la razón de la longitud del segundo entre el cuarto dedo de las manos (índice digital D2:D4).

La prevalencia mundial es del 1%, y del 0.87% en México¹⁰, cifra similar a la encontrada en otros países latinoamericanos¹¹⁻¹³, siendo cuatro veces mayor la frecuencia en el sexo masculino frente al femenino¹⁴.

Los fenotipos de estos trastornos son variables, tanto en el tipo de síntomas y signos manifiestos, como en su severidad, atribuido a la diversidad de factores genéticos, moleculares y ambientales relacionados con las anormalidades en el neurodesarrollo^{15,16}.

La macrocefalia se define como la circunferencia del cráneo, medida a través del plano de Frankfort (línea imaginaria que pasa justo por encima del borde del arco supraciliar, el punto más alto del conducto auditivo externo y sobre la protuberancia occipital externa), que es mayor a 2 desviaciones estándar para el promedio descrito por edad y sexo¹⁷⁻²⁰. La prevalencia de macrocefalia en niños con autismo es del 15 al 35%^{21,22}, mayor que en la población general (2.5 a 3%)²³⁻²⁵.

Debe diferenciarse de la megalencefalia, que se refiere al tamaño anormalmente mayor del parénquima cerebral^{17,26}. Ambas condiciones pueden coexistir²⁷, pero debido a la dificultad para realizar estudios de neuroimagen en niños, el perímetro cefálico se usa como medición indirecta del tamaño cerebral^{28,29}, por tener una correlación alta en niños de ≤ 2 años de edad²⁹.

Desde las primeras observaciones de Kanner, hasta la actualidad, se reporta una mayor prevalencia de macrocefalia en pacientes con TEA, comparados con la población general³⁰⁻³⁵, y que en el resto de los trastornos del neurodesarrollo³⁶.

Las cifras varían dependiendo de la metodología y país de origen de los estudios^{32,33,37}, ya que, por ejemplo, no hay reportes de macrocefalia en autismo en países como Israel y Suecia^{38,39}. Un estudio realizado por Albores y colaboradores en la Ciudad de México reportó una prevalencia de macrocefalia en niños con TEA del 20%, y no se correlacionó significativamente con el tipo de TEA, ni con la presencia y tipo de comorbilidades

psiquiátricas⁴⁰.

La macrocefalia en autismo se atribuye al sobrecrecimiento del cerebro, asociado a un exceso neuronal⁴¹, probablemente secundario a una desregulación en el ciclo celular de las neuronas, con neurogénesis aumentada⁴² y fallas en su apoptosis normal^{43,44}, así como a anomalías en la organización y conectividad neural⁴⁵. Dicho crecimiento es mayor en corteza frontal, temporal^{44,46-48} y en amígdala⁴⁹, estructuras relacionadas con el desarrollo social, emocional, lenguaje y habilidades de comunicación, todas ellas alteradas en los TEA^{44,48,50}. También se describe un sobrecrecimiento, aunque en menor grado, en corteza parietal, occipital y cerebelo⁵¹⁻⁵⁵. El crecimiento cerebral anormal es más evidente entre los 2 a 4 años de edad^{46,47,49,56,57}, antecediendo a los síntomas de autismo, sugiriendo una relación causal^{58,59}.

No existen fenómenos conocidos en humanos que generen un exceso de neuronas en el cerebro después del nacimiento^{48,50,60}, por lo que, este exceso neuronal en los TEA debe ocurrir en etapa prenatal y puede ser el indicador más temprano de un desarrollo anormal⁴¹.

La macrocefalia tiene una heredabilidad del 47% y es más frecuente en familiares sanos de primer grado de pacientes con autismo que en población general, por lo que podría ser un marcador subclínico o un factor de riesgo para los TEA³⁶.

Por otro lado, el índice digital D2:D4 se establece en la semana 9⁶¹ a 14 de la gestación^{15,62}, estabilizándose hacia los 2 años de edad⁶³, y volviéndose permanente en la pubertad⁶⁴.

La heredabilidad del índice digital D2:D4 es del 58%¹⁵. Un estudio de Bailey y Hurd en 2005 en adultos jóvenes sanos reportó este índice con una media en varones de 0,889-1.005, y en mujeres de 0.913-1.017⁶⁵, sin embargo, es influenciado por la raza y genética^{66,67}.

Este índice se correlaciona negativamente con los niveles de testosterona in útero, resultando en un índice menor en varones (masculinizado)^{62,64,68}, y en el sexo femenino un índice mayor (feminizado), correlacionado positivamente con los niveles de estrógeno prenatal^{64,69,70,71},

Por esto, el índice digital D2:D4 representa una forma indirecta, no invasiva de conocer los niveles de hormonas sexuales a los que estuvo expuesta una persona durante la gestación^{15,72}.

Es conocida la influencia de las hormonas sexuales en el desarrollo del sistema nervioso central^{73,74}, tanto de forma natural como patológica⁷⁵⁻⁷⁸.

En estudios con ratas, el andrógeno dihidrotestosterona (DHT) también se relacionó con una mayor neurogénesis en hipocampo en machos jóvenes, pero no en machos de mediana edad, ni en hembras de cualquier edad⁷⁹. La testosterona favorece la diferenciación, supervivencia y protección neuronal durante la gestación, a través de su acción en receptores andrógenos

intracelulares⁸⁰⁻⁸². Un nivel excesivo de testosterona afecta la neurogénesis, causa daño neuronal^{83,84}, su apoptosis⁸⁴, y altera la captura de glucosa por las neuronas y la angiogénesis, procesos necesarios para la proliferación neuronal⁸⁵⁻⁸⁷.

La exposición prenatal a altos niveles de testosterona se relaciona con alteraciones en áreas específicas el desarrollo neurocognitivo, como el lenguaje^{15,88,89} y habilidades sociales^{90,91} en niños. En un estudio de Albores en el 2009 se reportó una correlación negativa entre el índice digital y el vocabulario en niños de 4 años o menos, pero una correlación positiva con problemas en la articulación de las palabras, solo significativos en varones⁷².

El índice digital D2:D4 masculinizado es un rasgo físico que puede significar un factor de riesgo o un biomarcador no invasivo predictor de los TEA^{15,92-95}. Manning y colaboradores en el 2001 reportaron que niños con autismo presentan un índice digital menor (masculinizado) que en controles sanos, así como en familiares de primer grado sanos de los mismos, comparados con población general. Además, este índice fue menor en niños con autismo que en niños con síndrome de Asperger, quienes se caracterizan por preservación del desarrollo del lenguaje¹⁵. En un metaanálisis de Hönekopp que incluyó 7 estudios en los que se comparaba el índice digital D2:D4 entre individuos con diagnóstico de TEA y un grupo control, reportaron un promedio de índice digital menor por 0.5-0.6 DS en el grupo con TEA⁹²). Un metaanálisis de Teatero y Netley que incluyó 25 estudios reportó un índice menor por 0.10-0.77 DS en individuos con TEA⁹³).

Se sabe que la testosterona inhibe el desarrollo de áreas específicas del hemisferio cerebral izquierdo, pero favorece el desarrollo de las mismas en el derecho⁷⁴, resultando en un patrón de desarrollo estructural y de habilidades relacionadas al sexo⁹⁶.

Algunos autores consideran al autismo como la expresión clínica de un cerebro extremadamente masculinizado^{97,98}, como consecuencia de niveles altos de testosterona durante la gestación^{92,99,100}. Knickmeyer y Baron-Cohen reportaron que mujeres con hiperplasia adrenal congénita presentan más rasgos autistas, comparadas con sus hermanos sanos, sugiriéndolo secundario a la exposición temprana a altos niveles de andrógenos⁶³. Esto coincide con la mayor prevalencia de autismo en hombres¹⁴.

Pese a que la macrocefalia y el índice digital D2:D4 masculinizado se describen en niños con autismo^{15,21,22,30-36,92,93}, hasta ahora no hay estudios que investiguen la relación entre el perímetro cefálico y el índice digital D2:D4 en pacientes con TEA.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los trastornos del espectro autista se presentan con diversos fenotipos, algunos de ellos con rasgos físicos específicos^{2-9,15,16}. La prevalencia de la macrocefalia y del índice digital D2:D4 masculinizado es mayor en los TEA, comparados con población general y otros trastornos psiquiátricos^{15,21,22,30-36,92,93}.

La macrocefalia y el índice digital D2:D4 masculinizado involucran a dos factores importantes en el desarrollo del sistema nervioso central en pacientes con TEA^{15,41,72,87}. Mientras que la macrocefalia representa un tamaño cerebral aumentado⁴⁴, el índice digital D2:D4 masculinizado representa una estimulación aumentada de testosterona durante la gestación^{15,72}, asociada con restricción en el crecimiento cerebral⁸⁷. Pese a esto, hasta la fecha no se ha investigado la relación de estos rasgos morfológicos en esta población.

Por lo tanto, ¿qué relación existe entre el perímetro cefálico y el índice digital D2:D4 en niños y adolescentes mexicanos con trastornos del espectro autista?.

JUSTIFICACIÓN

La macrocefalia y el índice digital D2:D4 masculinizado son considerados posibles marcadores biológicos de los trastornos del espectro autista^{15,36,41,58,92-94}. Hasta la fecha no existen estudios que analicen la relación entre ambos rasgos en niños y adolescentes con estos diagnósticos. La asociación entre dichos rasgos físicos en los TEA, representarían una herramienta de utilidad en el campo de la investigación, para ampliar el conocimiento sobre las características fenotípicas, así como sobre los factores de riesgo y etiológicos (genéticos y no genéticos) implicados^{41,101}. A su vez, esto permitiría desarrollar abordajes diagnósticos y terapéuticos personalizados, favoreciendo así el pronóstico de los pacientes con TEA.

HIPÓTESIS

Existe una correlación positiva entre el perímetro cefálico y el índice digital D2:D4 en niños y adolescentes con trastornos del espectro autista.

OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS

General:

Investigar la relación entre el perímetro cefálico y el índice digital D2:D4 en niños y adolescentes mexicanos con trastornos del espectro autista.

Específicos:

1. Investigar la relación entre el perímetro cefálico y el índice digital D2:D4 en niños y adolescentes mexicanos con trastornos del espectro autista por sexo.
2. Investigar la relación entre el fenotipo cefálico y el índice digital D2:D4 en niños y adolescentes mexicanos con trastornos del espectro autista por sexo.
3. Investigar la prevalencia de macrocefalia en niños y adolescentes mexicanos con trastornos del espectro autista por grupos de edad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de diseño

Se trata de un estudio transversal, observacional y descriptivo, a partir de una muestra no probabilística.

Muestra

Los datos se obtuvieron del proyecto “Validación de la entrevista revisada para el diagnóstico de autismo para población mexicana”, a cargo de la Dra. Lilia Albores Gallo, en el Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”.

La muestra se conformó por 144 niños y adolescentes de ambos sexos, de 2 a 17 años de edad. Se incluyeron los participantes con diagnóstico confirmado de trastorno del espectro autista, por la Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R); a 122 se les midió el perímetro cefálico. De la muestra total, 102 contaron con fotocopia de la superficie ventral de las manos (101 de ambas manos, y 1 más con fotocopia solo de la mano derecha), los cuales se incluyeron para medir la longitud del segundo y cuarto dedo de ambas manos.

- Criterios de Inclusión

- Niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad.
- Niños y adolescentes de ambos sexos.
- Niños y adolescentes con diagnóstico de trastorno del espectro autista, establecido con la ADI-R.
- Niños y adolescentes que cuenten con medición de perímetro cefálico en el mismo año en que se realizó la ADI-R.
- Niños y adolescentes que cuenten con fotocopia de la palma de ambas manos.

- Criterios de exclusión.

- Niños y adolescentes que no cuenten con diagnóstico de un trastorno del espectro autista realizado con la ADI-R.
- Niños y adolescentes con diagnóstico de hipoacusia.
- Niños y adolescentes con diagnósticos de autismo sindromático.

- Criterios de eliminación.

- Niños y adolescentes cuyos datos de edad, sexo, perímetro cefálico y ADI-R fueran incompletos.

Variables

Tabla 1. Descripción de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	MEDIDA	CATEGORÍA	TIPO
<u>EDAD</u>	Tiempo que ha vivido una persona desde el momento en que nació.	Número de años del participante cuando se aplicaron los instrumentos.	Datos demográficos	2 a 17 años	<u>Independiente</u> Cuantitativa Continua
<u>SEXO</u>	Variable biológica que diferencia a los humanos en hombres y mujeres.	Sexo biológico masculino o femenino del participante.	Datos demográficos	Masculino Femenino	<u>Independiente</u> Cualitativa Dicotómica Nominal

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	MEDIDA	CATEGORÍA	TIPO
<u>PERÍMETRO CEFÁLICO</u>	Circunferencia del cráneo a través del plano de Frankfort.	Medición en centímetros, realizada con cinta métrica, de la línea imaginaria que comprende el plano de Frankfort.	Datos de somatometría	Medición en centímetros	<u>Dependiente Cuantitativa Continua</u>
<u>FENOTIPO CEFÁLICO</u>	Tipo de cabeza determinado en función de su tamaño.	Se clasifica de acuerdo a si su medición se encuentra dentro o fuera de las 2 desviaciones estándar de la media por edad y sexo.	Datos clínicos	Normocéfalo Microcéfalo Macrocefalo	<u>Dependiente Cualitativa Nominal</u>
<u>INDICE DIGITAL D2:D4</u>	Razón de la longitud del segundo y cuarto dedo de una mano.	División de la longitud del segundo dedo entre el cuarto dedo de una mano, medidos a partir del pliegue proximal en su base hasta la punta.	Datos de somatometría	Medición en centímetros	<u>Independiente Cuantitativa Continua</u>

Procedimiento

Este estudio deriva del proyecto principal llamado “Validación de la entrevista revisada para el diagnóstico de autismo para población mexicana”, aprobado por el Comité de Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro” con número de registro **111/02/0307** (ANEXO 1), a cargo de la Dra. Lilia Albores Gallo.

Para el presente proyecto se conformó un grupo de niños y adolescentes mexicanos con diagnóstico de trastorno del espectro autista, y medición del perímetro cefálico e índice digital. Se utilizaron las variables demográficas, somatométricas y clínicas, obtenidas de la base de datos del proyecto “Validación de la entrevista revisada para el diagnóstico de autismo para población mexicana”.

Para conformar la muestra se eligieron participantes que tuvieron los datos completos como puntuación de la Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) (ANEXO 2), para establecer el diagnóstico de trastorno del espectro autista; y medición del perímetro cefálico, realizada con cinta métrica y registrada en centímetros con hasta un número decimal.

El fenotipo cefálico se determinó con la medición del perímetro cefálico en centímetros, y se clasificó en normocefalia, microcefalia y macrocefalia usando la curva de Nellhaus para niños y adolescentes varones, (ANEXO 3) y para niñas y adolescentes mujeres (ANEXO 4).

El índice digital se obtuvo con las fotocopias de la superficie ventral de ambas manos, midiendo

la longitud del segundo y cuarto dedo con un calibrador de Vernier de 0,01 mm. Para evaluar la confiabilidad inter evaluador se realizaron 2 mediciones, por 2 evaluadores distintos.

Con los datos obtenidos se realizó el análisis estadístico para investigar la correlación entre el perímetro cefálico y el índice digital D2:D4 de ambas manos, y entre el fenotipo cefálico y el índice digital D2:D4, por grupo de edad y por sexo.

El proyecto actual se titula “Asociación entre el perímetro cefálico y el índice digital D2:D4 en niños y adolescentes con trastornos del espectro autista”.

- Cronograma:

ACTIVIDAD	Abril 2019	Mayo 2019	Junio 2019	Julio 2019	Agosto 2019	Septiembre 2019	Octubre 2019	Noviembre 2019	Diciembre 2019
Elaboración del proyecto									
Selección de la muestra según las variables de interés.									
Análisis de resultados									
Elaboración de informe final									
Entrega de resultados									

Instrumentos de medición

- **Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R):**

La Entrevista de Diagnóstico de Autismo-Revisada (Autism Diagnostic Interview-Revised ADI-R)¹⁰² (ANEXO 2) es la versión corta de la Entrevista de Diagnóstico de Autismo (Autism Diagnostic Interview ADI)¹⁰³. Se trata de una entrevista semiestructurada, diseñada para ser aplicada por clínicos con experiencia, dirigida a los padres de los pacientes en estudio. Se considera el estándar de oro para el diagnóstico de autismo en niños y adultos con edad mental mayores de 18 meses¹⁶.

La duración de su aplicación es de aproximadamente 1.5 a 2.5 horas^{16,102}. Consta 98 ítems, divididos en una sección de preguntas abiertas y una sección de preguntas que evalúan los dominios de interacción social recíproca y juego, comunicación y lenguaje, y conductas estereotipadas e intereses restringidos¹⁶. Estos ítems son evaluados al momento actual y previo, y algunos de ellos evalúan datos en periodos de edad específicos. Estos ítems son calificados como: sin comportamiento definido del tipo especificado = 0, comportamiento del tipo especificado probablemente presente, pero con algunos criterios no cumplidos = 1, y comportamiento del tipo descrito anormal = 2. Algunos ítems permiten calificar con 3 para severidad extrema. Por último, incluye una sección de preguntas sobre problemas generales del comportamiento.

Para su interpretación, la entrevista integra un algoritmo diagnóstico para la definición de autismo de acuerdo a los criterios de la CIE 10 y del DSM-IV. El punto de corte para el diagnóstico de autismo es de 8 en ítems de comunicación y lenguaje en sujetos verbales y de 7 en sujetos no verbales; de 10 en ítems de interacción social y 3 en ítems de conductas estereotipadas e intereses restringidos. El ADI-R es un instrumento confiable y válido para hacer diagnósticos de autismo, con buena confiabilidad inter evaluador, con kappa de 0,62 a 0,89¹⁰².

- **Perímetro Cefálico:**

El perímetro cefálico es el valor resultante de la medición de la circunferencia del cráneo con una cinta métrica en la línea imaginaria que pasa justo por encima del borde del arco supraciliar, el punto más alto del conducto auditivo externo y sobre la protuberancia occipital externa (plano de Frankfort)¹⁷.

El perímetro cefálico se categorizó en 3 fenotipos cefálicos posibles: normocefalia, microcefalia y macrocefalia. Para su clasificación se usó la curva de Nellhaus para niños y adolescentes varones, (ANEXO 3) y la curva de Nellhaus para niñas y adolescentes mujeres (ANEXO 4). Ambas grafican los promedios del perímetro cefálico en centímetros y en pulgadas, divididas por edad, comprendiendo de los 0 meses a los 18 años¹⁰⁴.

Según los estándares internacionales, se consideró microcefalia al perímetro cefálico menor a 2 desviaciones estándar para el promedio descrito por edad y sexo. La macrocefalia se definió al perímetro cefálico mayor a 2 desviaciones estándar para el promedio descrito por edad y sexo. La normocefalia se definió al perímetro cefálico ubicado entre el percentil 2 y 98, por edad y sexo¹⁷⁻²⁰.

- **Índice Digital D2:D4:**

El índice digital D2:D4 es el valor resultante de la división entre la longitud del segundo dedo, y la longitud del cuarto dedo de cada mano. Se considera una aproximación indirecta y no invasiva de los niveles de testosterona a los que estuvo expuesta una persona durante la gestación^{15,72}.

La medición recomendada se realiza en fotocopias a blanco y negro o a color de la superficie ventral de ambas manos, determinándose la longitud de los dedos con calibradores de Vernier, a partir del pliegue proximal en su base hasta la punta. Esta forma de medición tiene un alto grado de repetibilidad^{64,105,106}.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis univariado y descriptivo de la muestra, para las variables cuantitativas se calcularon medias (\bar{x}) y desviación estándar (DE) y se probó el ajuste a una distribución normal con la prueba Shapiro-Wilk. Las variables dicotómicas, se analizaron mediante las frecuencias observadas de la muestra y por subgrupos de edad y sexo.

Por medio de un análisis bivariado, se analizó la asociación entre variables continuas del perímetro cefálico, edad e índices digitales de ambas manos calculando la correlación de Spearman y probando su validez con una prueba t de Student. Para contrastar la hipótesis de independencia entre variables dicotómicas, se utilizó la prueba Ji-Cuadrada de Pearson (χ^2), con las tablas de contingencia de 2x2 y cuando el recuento por casillas fue menor a 5 se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se reportó su correspondiente valor de significancia por la prueba (valor p).

Para todas las pruebas se consideró un nivel de significancia alfa de 0.05 y todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico Rstudio.

Para evaluar la confiabilidad inter evaluador se realizaron 2 mediciones, por 2 evaluadores distintos, en 3 de cada 4 participantes, elegidos de forma aleatoria.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el comité de Ética en investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro” (ANEXO 5). De acuerdo a Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, publicado en el Diario oficial de la Federación de fecha 3 de febrero de 1983, en su artículo 17, el presente estudio se considera como:

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

RESULTADOS

La muestra total se conformó por niños y adolescentes (N=144), 82% del sexo masculino (n=118), con un rango de edad entre 2 y 17 años con M=6.89 años, y DE=3.59. Ver tabla 2

Perímetro cefálico

De la muestra total, el 84.7% (n=122) contó con medición de perímetro cefálico, con M=52.39 cm y DE=2.74, el sexo masculino con M=52.42 y DE= 2.74; y el sexo femenino con M=52.23 y DE=2.77 (IC = (-1.174, 1.541), t=0.26, p=0.79). Ver tabla 2

Se reportó una correlación positiva significativa entre el perímetro cefálico y la edad ($\rho=0.622$, $p<0.001$). Al analizar la muestra por sexo, la correlación fue mayor en el sexo masculino ($\rho=0.627$, $p<0.001$) que en el sexo femenino ($\rho=0.556$, $p<0.001$).

Fenotipo cefálico

La prevalencia de normocefalia fue del 77.9% (n=95), de microcefalia del 3.3% (n=4) y de macrocefalia del 19% (n=23). La macrocefalia y la microcefalia fueron más comunes en el sexo

femenino con prevalencia de 26.3% (n=5) y 5.3% (n=1) respectivamente, frente al sexo masculino que fue de 17.5%, (n=18) y 2.9% (n=3) respectivamente, sin embargo, estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas. Ver tabla 2

Tabla 2. Comparación de variables por sexo

Variables	Masculino n=103	Femenino n=19	Total n=122	Estadístico	p
	M (DE)				
Edad	6.73 (3.46)	6.53 (3.66)	6.7 (3.48)	0.232 ¹	0.8164
Perímetro cefálico	52.42 (2.74)	52.23 (2.77)	52.39 (2.74)	0.267 ¹	0.7895
	Masculino n=80	Femenino n=22	Total n=102		
	M (DE)				
IDI ²	0.93 (0.05)	0.95 (0.06)	0.93 (0.04)	-1.152 ¹	0.25
IDD	0.93 (0.04)	0.94 (0.04)	0.93 (0.04)	-0.948 ¹	0.34
	Masculino n=103	Femenino n=19	Total n=122		
	n (%)				
Fenotipo cefálico					
Normocéfalo	82 (79.6)	13 (68.4)	95 (77.86)	0.60 ³	0.436
Microcéfalo	3 (2.9)	1 (5.3)	4 (3.3)		0.462 ⁴
Macrocéfalo	18 (17.5)	5 (26.3)	23 (19)	0.41 ⁵	0.521

¹. Prueba t de Student

². Total n=101; 79 hombres y 22 mujeres

³. Prueba Ji cuadrada comparando Normocéfalo y microcéfalo o macrocéfalo, vs sexo

⁴. Prueba exacta de Fisher comparando Normocéfalo y microcéfalo, vs sexo

⁵. Prueba Ji cuadrada comparando Normocéfalo y macrocéfalo, vs sexo

La diferencia de la prevalencia de macrocefalia por edad fue estadísticamente significativa en ambos sexos (p<0.001).

Por grupos de edad, la prevalencia de macrocefalia fue mayor en el rango de 6 a 11 años con 28.8% (n=15), seguido del rango de 12 a 17 años en el que fue de 15.3% (n=2), e inferior en el grupo de 2 a 5 años, de 10.5% (n=6). La diferencia en la prevalencia de macrocefalia y normocefalia presentó significancia solo en los rangos de edad de 2 a 5 años (p=0.049) y de 6 a 11 años (p=0.032). Al analizarlo por sexo, no hubo diferencia significativa en ninguno de los tres rangos de edad. Ver tabla 3

Tabla 3. Correlación de fenotipos cefálicos con edad, sexo e índices digitales

	Normocefalia n=95	Macrocefalia n=23	Estadístico	p
EDAD ¹	6.56 (3.51)	7.30 (3.28)	-0.908 ²	0.365
GRUPOS DE EDAD				
N (%)				
2 a 5 años	49 (85.9)	6 (10.5)	3.865 ³	0.049
Masculino	42	5		0.116 ⁴
Femenino	7	1		0.313 ⁴
6 a 11 años	36 (69.2)	15 (28.8)	4.574 ³	0.032
Masculino	31	11		0.111 ⁴
Femenino	5	4		0.294 ⁴
12 a 17 años	10 (76.9)	2 (15.3)		1 ⁴
Masculino	9	2		1 ⁴
Femenino	1	0		1 ⁴
SEXO				
	-	-		
Masculino	82 (79.6)	18 (17.5)		
Femenino	13 (68.4)	5 (26.3)	0.4107 ³	0.52
INDICE DIGITAL				
IDI	0.93 (0.04)	0.94 (0.05)	16.412 ²	< 0.001
Masculino	0.93 (0.04)	0.93 (0.05)		0.663 ⁵
Femenino	0.91 (0.02)	0.95(0.03)		0.036 ⁵
IDD	0.93 (0.04)	0.94 (0.05)	16.41 ²	< 0.001
Masculino	0.92(0.03)	0.94 (0.05)		0.588 ⁵
Femenino	0.92(0.04)	0.93 (0.02)		0.571 ⁵

1. Media (DE)

2. Prueba t de Studet

3. Prueba Ji cuadrada

4. Prueba Exacta de Fisher

5. Prueba U de Mann Whitney

Índice digital.

Se infirió el índice digital derecho al 70.8% (n=102, 80 de sexo masculino y 22 de sexo femenino), y el índice digital izquierdo al 70.1% (n=101, 79 de sexo masculino y 22 de sexo femenino) de la muestra total. La confiabilidad inter evaluador para las mediciones realizadas a los dedos 2 y 4 de la mano derecha reportó un coeficiente de correlación interclase de 0.906 (IC al 95%= 0.850-0.941), y para la mano izquierda fue de 0.874 (IC al 95%= 0.799-0.921).

El promedio del IDI fue de 0.93 y DE=0.04, y del IDD de 0.93 y DE=0.04. Por sexo, los índices fueron muy semejantes: IDI (sexo masculino: M=0.93 y DE=0.05; sexo femenino: M=0.95 y DE=0.06. gl=99, IC = (-0.0370, 0.0098), t= -1.153, p=0.252); IDD (sexo masculino: M= 0.92, DE=0.04; sexo femenino: M=0.93, DE=0.04. gl=100, IC= (-0.0291, 0.0102), t= -0.948, p=0.345).

Se demostró una correlación positiva baja entre el índice digital de ambas manos con la edad total (IDI rho=0.105; IDD rho=0.109), ambos sin significancia estadística. Por sexos, esta correlación positiva fue mayor en el sexo femenino (IDI rho=0.355; IDD rho=0.112) comparado al masculino (IDI rho=0.051; IDD rho=0.081), en ambos casos sin significancia estadística. Ver tabla 4

Correlación perímetro cefálico – índice digital

De la muestra total, 80 participantes contaron con la medición de perímetro cefálico y del índice digital. En la muestra total se encontró una correlación positiva baja entre el perímetro cefálico y el índice digital de ambas manos (IDI: rho=0.102, $p > .05$, IDD: rho=0.227, $p = 0.04$). Para el sexo masculino la correlación fue positiva pero baja (IDI: rho=0.006, $p > .05$, IDD: rho=0.19, $p > .05$). En contraste, en el sexo femenino se encontró una correlación positiva moderada en ambas manos (IDI: rho=0.629, $p = 0.011$, IDD: rho=0.44, $p > .05$). Ver tabla 4

Tabla 4. Correlación de índice digital con perímetro cefálico y edad.

	Total	Masculino	Femenino
PC - IDI	0.10	0.006	0.62**
PC- IDD	0.22*	0.19	0.44
EDAD-IDI	0.10	0.05	0.35
EDAD-IDD	0.10	0.08	0.11

Nota: * = $< .05$, ** = $< .01$, PC= perímetro cefálico, IDI= índice digital izquierdo, IDD: índice digital derecho,

Se realizó un análisis de regresión lineal para cada sexo, teniendo como variable dependiente el perímetro cefálico y como variables independientes la edad y el índice digital, obteniéndose una relación significativa entre el perímetro cefálico y la edad para ambos sexos (sexo masculino con $p < 0.001$, y sexo femenino con $p = 0.01$), y entre el perímetro cefálico y el índice digital izquierdo en el sexo femenino ($p = 0.05$). Ver tabla 5 y tabla 6

Tabla 5. Regresión lineal en sexo masculino

VARIABLES EN EL MODELO	BETA	ERROR ESTANDAR	ESTADÍSTICO T	Pr(> t)
Intercepto	47.38715	6.01571	7.877	7.877 7.94e-11 ***
Edad	0.43698	0.06435	6.791	5.68e-09 ***
IDI	-6.09868	5.13368	-1.188	0.24
IDD	8.67853	6.25249	1.388	0.17

Nota: *= 0.05, **= 0.01, ***= 0.001, '.'= 0.1
Formula: Perímetro cefálico = Edad + IDI + IDD

Tabla 6. Regresión lineal en sexo femenino

VARIABLES EN EL MODELO	BETA	ERROR ESTANDAR	ESTADÍSTICO T	Pr(> t)
Intercepto	22.95682	11.46026	2.003	0.07042 .
Edad	0.32264	0.09597	3.362	0.00634 **
IDI	34.79280	11.67612	2.980	0.01252 *
IDD	-5.44589	8.72733	-0.624	0.54535

Nota: *= 0.05, **= 0.01, ***= 0.001, '.'= 0.1
Formula: Perímetro cefálico = Edad + IDI + IDD

En el modelo de la tabla 5, podemos observar que el intercepto y la edad contribuyen de forma significativa para explicar el perímetro cefálico en el sexo masculino. El modelo ajusta estadísticamente significativo con una prueba $F=16.93$ y $p<0.001$. Reportando y una $R^2=43.14\%$ de variabilidad total del problema explicada por el modelo.

En el modelo de la tabla 6, podemos observar que la edad y la medida IDI contribuyen de forma significativa para explicar el perímetro cefálico en el sexo femenino. El modelo ajusta estadísticamente significativo con una prueba $F=10.95$ y $p<0.001$. Reportando y una $R^2=68.08\%$ de variabilidad total del problema explicada por el modelo.

Diferencias en las medias del índice digital por fenotipo cefálico.

En la muestra total el puntaje promedio de ambos índices digitales (derecho e izquierdo) fue mayor en el fenotipo macrocefálico frente al normocefálico, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, por sexo, solo en el femenino el IDI mantuvo esta diferencia estadística ($p=0.036$). Ver tabla 3

DISCUSIÓN

En este estudio investigamos la asociación entre el perímetro cefálico y el índice digital D2:D4. La prevalencia de macrocefalia en pacientes con TEA fue de 19%, muy semejante al estudio previo de Albores y colaboradores del 2017 que fue del 20%, y dentro del rango reportado por otros estudios del 15 al 35%^{21,22,40}.

La prevalencia de microcefalia en nuestro estudio fue del 3.3%, cifra discretamente superior al 1% reportado por Albores y colaboradores en 2017, en una muestra más pequeña (N=94)⁴⁰. Aunque la macrocefalia y microcefalia fueron más frecuentes en el sexo femenino, estas diferencias por sexo no fueron estadísticamente significativas, siendo este resultado consistente con otros estudios^{35,40,107}. Sin embargo, otros investigadores si reportan diferencias significativas entre el fenotipo cefálico y el sexo, sobre todo con la macrocefalia y sexo femenino³³. La microcefalia se ha asociado más con otras condiciones médicas^{35,107}, y con discapacidad intelectual^{108,109}.

Al analizar el perímetro cefálico como medida dimensional, se encontró una correlación positiva con la edad, que pudiera explicarse por el crecimiento de la cabeza a lo largo del desarrollo. Este resultado es consistente con otros estudios donde demuestran que, desde el nacimiento, el cráneo presenta un patrón de crecimiento promedio proporcional al resto del cuerpo, dependiente de la edad, siendo más acelerado durante el primer año de vida¹⁸, con un posterior enlentecimiento¹⁰⁴. Este crecimiento es ligeramente menor en el sexo femenino¹⁸.

La media del perímetro cefálico fue similar para ambos sexos. El rango de edad con mayor prevalencia de macrocefalia fue entre los 6 y 11 años, siendo significativo el contraste con los otros grupos de edad. Esto sugiere que en ese periodo de la vida podría alcanzarse el crecimiento craneal mayor, y determinarse con mayor certeza un fenotipo específico, diferencia que se pierde durante la adolescencia con mayor certeza un fenotipo específico, diferencia que se pierde durante la adolescencia. Aunque el perímetro cefálico es indistinto por sexo pese al paso de los años, la clasificación del fenotipo por las curvas de Nellhaus permite diferenciar por sexo, siendo los puntos de corte menores para el sexo femenino¹⁰⁴. A pesar de eso, en nuestro estudio, el análisis por sexo no mostró diferencia significativa entre macrocefalia y microcefalia en ningún grupo de edad.

El promedio del índice digital fue similar en ambas manos (0.93), discretamente mayor en el sexo femenino para ambos índices, pero esta diferencia no fue significativa. Estas cifras se parecen a los resultados reportados por Manning en el 2001 para niños con autismo que fue

del 0.94¹⁵. Como en ese estudio, en el nuestro no hubo diferencia significativa por sexo. En el estudio de Manning se reportó que niños con síndrome de Asperger presentaron índices mayores con 0.97¹⁵, sin embargo, en nuestro estudio no se diferenció por tipo de trastorno del espectro autista, debido a que el síndrome de Asperger se eliminó de la clasificación actual¹. Se sabe que la diferencia en la longitud de los dedos 2 y 4 de ambas manos se estabiliza hacia los 2 años de edad⁶³, manteniendo un crecimiento lento hasta los 9 años, y volviéndose permanente en la pubertad⁶⁴. En nuestro estudio se observó que, con el incremento en la edad, el índice digital D2:D4 también aumenta, sobre todo en el sexo femenino, aunque esta relación no tuvo significancia estadística.

De acuerdo al objetivo principal de este estudio, en la muestra total encontramos una correlación positiva entre el índice digital y el perímetro cefálico, sin embargo, esta correlación fue baja y sólo significativa en el IDD (Tabla 4).

Al analizar por sexo, encontramos que para el sexo femenino el IDI (D2:D4) y el perímetro cefálico tuvieron una correlación moderada significativa, sugiriendo que el IDI (D2:D4) feminizado o una exposición temprana a estrógenos sería una influencia para un perímetro cefálico mayor en mujeres. Cabe señalar que esta correlación fue moderada a pesar de que la muestra de sexo femenino fue pequeña (N=19), siendo el tamaño del efecto para el IDI (D2:D4) muy alto (d=5.97). En el modelo de regresión lineal, también se confirmó esta relación entre el perímetro cefálico y el IDI (D2:D4) en el sexo femenino.

Se reportó que las diferencias en las medias de ambos índices digitales (D2:D4) por fenotipo (macrocefalia y normocefalia) son significativas, siendo el sexo femenino el único que mantuvo esta diferencia significativa, pero de nueva cuenta solo en el IDI (D2:D4).

Tomando en cuenta que el perímetro cefálico mayor en los TEA es probablemente secundario a un exceso neuronal⁴¹, y que la influencia de hormonas sexuales en la gestación están implicadas en el neurodesarrollo, nuestros resultados son muy interesantes, ya que, a la fecha, se desconocen los mecanismos implicados en humanos que induzcan un exceso de neuronas en el cerebro después del nacimiento^{48,50,60}. Nuestros resultados apoyan la idea de que, en los TEA este exceso neuronal, o parte del mismo, ocurre en la etapa prenatal y puede ser el indicador más temprano de su desarrollo como ha sugerido⁴¹.

Estudios en roedores adultos muestran que los estrógenos intervienen en la neurogénesis en el hipocampo¹¹⁰⁻¹¹³, favoreciendo la proliferación celular^{12,14}, induciendo el incremento en la sinapsis y el número de espinas dendríticas¹¹⁵, e inhibiendo la apoptosis¹¹⁶. Además, se sabe

que existe relación entre el grado de cambios plásticos y el sexo del individuo, con niveles de proliferación celular mayores en hembras^{111,117}.

Más aún, Whitehouse y colaboradores estudiaron la concentración fetal de andrógenos circulantes medidos en sangre de cordón umbilical al nacimiento, y el crecimiento cerebral usando la medición del perímetro cefálico desde el nacimiento hasta el primer año de edad en niñas de la población general. Al nacimiento no hubo correlación entre el perímetro cefálico y los niveles de andrógenos, pero a los 12 meses de vida se encontró una correlación negativa significativa entre los niveles totales de testosterona, testosterona libre y de delta 4 androstenediona y el perímetro cefálico, no asociado al crecimiento corporal total⁸⁷.

Esto sugiere que la estimulación androgénica baja, o una estimulación estrogénica elevada, o ambas (representadas por un índice digital D2:D4 mayor feminizado), están implicados en un crecimiento cerebral mayor que, al ser anormal, se relacionaría con el fenotipo macrocefálico de los trastornos del espectro autista, pudiendo ser incluso un subtipo más característico del sexo femenino, probablemente relacionada con receptores intracelulares de hormonas sexuales.

Se conoce que la morfología cerebral difiere por sexo, asociada a efectos de hormonas sexuales durante el desarrollo desde etapas tempranas¹¹⁸, sobre todo en áreas ricas en receptores de estas hormonas, como el hipotálamo, hipocampo, cerebelo y corteza frontal¹¹⁹. Estudios en animales reportan un efecto positivo del estradiol sobre la densidad dendrítica de hipocampo y corteza frontal¹²⁰⁻¹²², En humanos adultos sanos se reportan volúmenes mayores en mujeres en áreas corticales frontales incluido el cíngulo anterior, mientras que en hombres se observan volúmenes mayores en áreas subcorticales como hipocampo, amígdala, ganglios basales y núcleo accumbens, así como en giro hipocampal, cerebelo y corteza de cíngulo posterior^{123,124}. Las diferencias morfológicas a su vez se asocian a diferencias conductuales, cognitivas y en ejecución de tareas específicas¹²⁵⁻¹²⁸. Al respecto, se conocen diferencias clínicas de los TEA de acuerdo al sexo. Por ejemplo, en el sexo femenino se observa un perfil sensorial más atípico que en varones¹²⁹, mayor expresión de gestos faciales¹³⁰, un mejor juego imaginativo¹³¹, menos conductas repetitivas y estereotipadas, y menos intereses restringidos¹³². Existen resultados discrepantes sobre las diferencias en la funcionalidad social y comunicativa. Un metaanálisis en el 2014 no identificó diferencias en ambos dominios por sexo¹³². Además, es sabido que, en general, la severidad de los rasgos autistas es menor en el sexo femenino^{130,133}, lo cual ha influido en la realización de diagnósticos omitidos o tardíos

en este grupo de pacientes^{129,134}. Se cree que los niveles de oxitocina, neuromodulador involucrado en la calidad de la interacción social, así como un nivel menor de testosterona en sangre, actúan como factores protectores en el sexo femenino^{130,135,136}.

Por otro lado, Aagaard y colaboradores reportaron que un perímetro cefálico mayor representa un menor riesgo de discapacidad intelectual¹³⁷, relacionando positivamente el tamaño cerebral con el nivel de inteligencia. Es probable que la baja estimulación androgénica y/o la alta estimulación estrogénica estén implicadas en ello, pero que, debido a otros factores genéticos o ambientales, en los pacientes con TEA este crecimiento resulte alterado, por fallas en la organización y conectividad neural⁴⁵. Esto podría explicar por qué algunos pacientes con TEA presentan algunas habilidades extraordinarias, superiores al promedio, en artes, matemáticas y memoria¹³⁸. Algunos autores explican esto por el hecho de que las mini columnas corticales son más numerosas y estrechas en la corteza frontal de pacientes con TEA¹³⁹, encontrándose anormalidades de este tipo también en prominentes científicos considerados sanos¹⁴⁰. Esto se ha asociado a la característica de los pacientes con TEA de prestar más atención a las partes que a la totalidad de los objetos o circunstancias, fenómeno conocido como debilidad de la coherencia centra¹⁴¹. Otros autores relacionan estas habilidades prominentes con la dimensión de intereses restringidos en los TEA. Al respecto, el estudio de Fidler y colaboradores del año 2000, reportó que la macrocefalia solo se asocia significativamente con la dimensión de conductas estereotipadas del autismo, la cual incluye a los intereses restringidos³⁶.

Distintos autores consideran a la macrocefalia y al índice digital masculinizado como posibles marcadores biológicos^{15,36,41,58,92-94,142}, sin embargo, nuestro estudio sugiere también la posibilidad de que, en específico el perímetro cefálico aumentado, categorizado como macrocefalia, pudiera ser un endofenotipo de un subtipo de autismo específico en el sexo femenino.

La posibilidad de que la macrocefalia represente un endofenotipo, surge a partir de la definición de este concepto, considerado un indicador de vulnerabilidad que refleja un riesgo aumentado o predisposición genética para manifestar cierta enfermedad. Los endofenotipos son rasgos objetivos y medibles presentes tanto en las personas con la enfermedad como en familiares asintomáticos. Pueden presentarse como alteraciones bioquímicas, neurofisiológicas, neuroanatómicas y cognitivas, determinadas por factores genéticos y en menor grado ambientales, y cumplen con los criterios de heredabilidad, estabilidad (ser independiente del estado clínico), especificidad (asociarse con la enfermedad en cuestión) y replicable

(fácilmente medibles con métodos estandarizados)¹⁴³.

Este es el primer estudio que evalúa la asociación entre el perímetro cefálico como medida dimensional, así como categorizada por fenotipo, y el índice digital, datos asociados a los TEA con tal frecuencia que algunos autores los consideran posibles marcadores biológicos^{15,36,41,58,92-94,142}.

Consideramos fortalezas en este estudio, tales como el haber usado el perímetro cefálico tanto como variable dimensional, así como categorizada según el fenotipo correspondiente por edad y sexo, lo cual permitió realizar correlaciones más completas con el índice digital, ya que las curvas de Nellhaus podrían no representar a la población de diversos países, como la nuestra, teniendo en cuenta la influencia de la raza en la circunferencia del cráneo.

Además, el tamaño de nuestra muestra total fue mayor que la de otros estudios realizados que relacionan características de los TEA con la macrocefalia y el índice digital, por separado^{15,3640}.

CONCLUSIONES

1. Existe una correlación positiva baja entre el perímetro cefálico y el índice digital de ambas manos.
2. En el sexo femenino se demostró una asociación entre el índice digital D2:D4 izquierdo feminizado y la macrocefalia.
3. Existe diferencia significativa de cada índice digital entre macrocefalia y normocefalia, siendo por sexo, solo significativa en el sexo femenino para el IDI.
4. El rango de edad con mayor prevalencia de macrocefalia fue entre los 6 y 11 años.

LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES

1. Fue menor la proporción del tamaño de la muestra en el sexo femenino. Pese a ello, los datos obtenidos en este sexo mostraron relevancia notoria. Se recomienda en estudios futuros usar muestras con un mejor equilibrio en la proporción por sexo.
2. No se consideró la diferenciación entre tipo de trastorno del espectro autista ni la presencia de otros trastornos psiquiátricos. Se recomienda replicar este estudio considerando comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos.

3. Se emplearon curvas de Nellhaus para categorizar el fenotipo cefálico en muestra mexicana, sin embargo, a la fecha no se cuenta con escalas nacionales que abarquen tanto infancia como adolescencia basadas en estadísticas nacionales basadas en esta población.
4. Es necesario realizar más estudios que reconozcan diferencias clínicas entre pacientes con TEA con y sin macrocefalia, así como con índice digital masculinizado y feminizado.

REFERENCIAS

1. Arlington V. A. Trastorno del espectro autista. In: Psiquiatría AAd, editor. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 5 ed: Asociacion Americana de Psiquiatría; 2014. p.p. 50-59
2. Steg, J. P., & Rapoport, J. L. (1975). Minor physical anomalies in normal, neurotic, learning disabled, and severely disturbed children. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 5(4), 299-307.
3. Walker HA. (1976) Dermatoglyphic patterns in infantile autism. In: Coleman M, editor. *The Autistic Syndromes*. Amsterdam: North-Holland. p 117–34.
4. Campbell M, Geller B, Small AM, Petti TA, Ferris SH. (1978) Minor physical anomalies in young psychotic children. *American Journal of Psychiatry* 135: 573–5.
5. Links, P. S., Stockwell, M., Abichandani, F., & Simeon, J. (1980). Minor physical anomalies in childhood autism. Part I. Their relationship to pre-and perinatal complications. *Journal of autism and developmental disorders*, 10(3), 273-285.
6. Links, P. S. (1980). Minor physical anomalies in childhood autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 10(3), 287-292.
7. Gualtieri CT, Adams A, Shen CD, Loiselle D. (1982) Minor physical anomalies in alcoholic and schizophrenic adults and hyperactive and autistic children. *American Journal of Psychiatry* 139: 640–3.
8. Arrieta I, Martinez B, Criado B, Lobato B. (1993) Ridge hipoplasia and ridge dissociation: minor physical anomalies in autistic children. *Clinical Genetics* 44: 107–8.
9. Rodier, P. M., Bryson, S. E., & Welch, J. P. (1997). Minor malformations and physical measurements in autism: data from Nova Scotia. *Teratology*, 55(5), 319-325.
10. Fombonne, E., Marcin, C., Manero, A. C., Bruno, R., Diaz, C., Villalobos, M., et al. (2016). Prevalence of autism spectrum disorders in Guanajuato, Mexico: The Leon survey. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(5), 1669–1685.
11. Paula, C. S., Ribeiro, S. H., Fombonne, E., & Mercadante, M. T. (2011). Brief Report: Prevalence of pervasive developmental disorder in Brazil: A pilot study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41(12), 1738–1742.
12. Montiel-Nava, C., & Peña, J. A. (2008). Epidemiological findings of pervasive developmental disorders in a Venezuelan study. *Autism: The International Journal of Research and Practice*, 12(2), 191–202.

13. Lejarraga, H., Menendez, A. M., Menzano, E., Guerra, L., Biancato, S., Pianelli, P., et al. (2008). Screening for developmental problems at primary care level: a field programme in San Isidro, Argentina. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 22(2), 180–187.
14. Werling, D. M., & Geschwind, D. H. (2013). Understanding sex bias in autism spectrum disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(13), 4868-4869.
15. Manning, J. T., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., & Sanders, G. (2001). The 2nd to 4th digit ratio and autism. *Developmental medicine and child neurology*, 43(3), 160-164.
16. Albores-Gallo, L., Hernandez-Guzman, L., Antonio Diaz-Pichardo, J., & Cortes-Hernandez, B. (2008). Difficulties in assessing and measuring autism. A discussion. *Salud Mental*, 31(1), 37–44.
17. Mallea Escobar, G., Cortés-Zepedo, R., Avaria-Benaprés, M. A., & Kleinsteuber-Sáa, K. (2014). Enfrentamiento de macrocefalia en niños. *Rev Ped Elec*, 11, 41-53.
18. Fenichel, G. (2010). Trastornos en la forma y volumen del cráneo. *Fenichel, G. Neurología pediátrica clínica. 6ta ed. Barcelona-España: Elsevier*, 369-386.
19. Fernández, E. (2007). El examen neurológico. Fejerman, N., & Fernández E. *Neurología Pediátrica 3ª edición ed. Médica Panamericana*, Cap. 2:6-24.
20. Williams CA, Dagli A, Battaglia A. (2008). Research review genetic disorders associated with macrocephaly. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 146:2023–2037.
21. Lainhart, J. E., Bigler, E. D., Bocian, M., Coon, H., Dinh, E., Dawson, G., et al. (2006). Head circumference and height in autism: A study by the collaborative program of excellence in Autism. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 140(21), 2257–2274.
22. Sacco, R., Gabriele, S., & Persico, A. M. (2015). Head circumference and brain size in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 234(2), 239–251.
23. Sacco, R., Militerni, R., Frolli, A., Bravaccio, C., Gritti, A., Elia, M., et al. (2007). Clinical, morphological, and biochemical correlates of head circumference in autism. *Biological Psychiatry*, 62(9), 1038–1047.
24. Sacco, R., Curatolo, P., Manzi, B., Militerni, R., Bravaccio, C., Frolli, A., et al. (2010). Principal pathogenetic components and biological endophenotypes in autism spectrum disorders. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 3(5), 237–252.

25. Constantino, J. N., Majmudar, P., Bottini, A., Arvin, M., Virkud, Y., Simons, P., & Spitznagel, E. L. (2010). Infant head growth in male siblings of children with and without autism spectrum disorders. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2(1), 39–46.
26. García, J. (2003). Alteraciones del Perímetro Craneal: Microcefalia y Macrocefalia. *Pediatría Integral*. VII (8): 587-600.
27. Gooskens, R. H., Willemsse, J., Bijlsma, J. B., & Hanlo, P. W. (1988). Megalencephaly: definition and classification. *Brain and Development*, 10(1), 1-7.
28. Cooke, R. W. I., Lucas, A., Yudkin, P. L. N., & Pryse-Davies, J. (1977). Head circumference as an index of brain weight in the fetus and newborn. *Early human development*, 1(2), 145-149.
29. Bartholomeusz, H. H., Courchesne, E., & Karns, C. M. (2002). Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults. *Neuropediatrics*, 33(05), 239-241.
30. Bolton P, Macdonald H, Pickles A, Rios P, Goode S, Crowson M, Bailey A, Rutter M. (1994) A case-control family history study of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 35: 877–900.
31. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E. & Rutter M. (1995) Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychological Medicine* 25: 63–77.
32. Davidovitch M, Patterson B, Gartside P. (1996) Head circumference measurements in children with autism. *Journal of Child Neurology* 11: 389–93.
33. Lainhart JE, Piven J, Wzorek M, Landa R. (1997) Macrocephaly in children and adults with autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 36: 282–90.
34. Stevenson RE, Schroer RJ, Skinner C, Fender D, Simensen RJ. (1997) Autism and macrocephaly. *Lancet* 349: 1744–5.
35. Fombonne E, Roge B, Claverie J, Courty S. (1999) Microcephaly and macrocephaly in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 29: 113–9.
36. Fidler, D. J., Bailey, J. N., & Smalley, S. L. (2000). Macrocephaly in autism and other pervasive developmental disorders. *Developmental medicine and child neurology*, 42(11), 737-740.

37. Woodhouse W, Bailey A, Rutter M, Bolton P, Baird G, Le Couteur A. (1996) Head circumferences in autism and other pervasive developmental disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 37: 665–71.
38. Cederlund, M., Miniscalco, C., & Gillberg, C. (2014). Pre-schoolchildren with autism spectrum disorders are rarely macrocephalic: A population study. *Research in Developmental Disabilities*, 35(5), 992–998.
39. Davidovitch, M., Golan, D., Vardi, O., Lev, D., & Lerman-Sagie, T. (2011). Israeli children with autism spectrum disorder are not macrocephalic. *Journal of Child Neurology*, 26(5), 580–585.
40. Albores-Gallo, L., Fritsche-García, L., Miranda-Aguirre, A. P., & Avila-Acosta, M. (2017). Brief report: Macrocephaly phenotype and psychiatric comorbidity in a clinical sample of Mexican children and adolescents with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 47(9), 2911-2917.
41. Courchesne, E., Campbell, K., & Solso, S. (2011). Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. *Brain research*, 1380, 138-145.
42. Piven J. (1997) The biological basis of autism. *Current Opinion in Neurobiology* 7: 708–12.
43. Courchesne E, Karns C, Davis HR, Ziccardi R, Carper R, Tigue Z, Pierce K, Moses P, Chisum HJ, Lord C, Lincoln AJ, Pizzo S, Schreibman L, Haas RH, Akshoomoff N & Courchesne RY (2001). Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*. 57:245–254.
44. Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, Redcay E, Buckwalter JA, Kennedy DP, Morgan J. (2007). Mapping early brain development in autism. *Neuron*. 56:399–413.
45. Shaw P, Greenstein D, Lerch J, Clasen L, Lenroot R, Gogtay N, Evans A, Rapoport J, Giedd J. (2006;). Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature*. 440:676–679.
46. Carper RA, Moses P, Tigue ZD, Courchesne E. (2002). Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *Neuroimage*. 16:1038–1051.
47. Schumann CM, Bloss CS, Barnes CC, Wideman GM, Carper RA, Akshoomoff N, Pierce K, Hagler D, Schork N, Lord C, Courchesne E. (2010). Longitudinal magnetic resonance image study of cortical development through early childhood in autism. *J Neurosci*. 30:4419–4427.

48. Courchesne, E., Webb, S. J., & Schumann, C. M. (2010). From toddlers to adults: The changing landscape of the brain in autism. *Autism spectrum disorders*, 611-631.
49. Sparks BF, Friedman SD, Shaw DW, Aylward E, Echelard D, Artru AA, Maravilla KR, Giedd JN, Munson J, Dawson G, Dager SR. (2002). Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology*. 59:184–192.
50. Amaral D, Schumann CM, Nordahl CW. (2008). Neuroanatomy of autism. *Trends in Neurosciences*. 31:137–145.
51. Filipek PA. (1996) Brief report: neuroimaging in autism: the state of the science 1995. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 26: 211–5.
52. Piven J., Arndt S, Bailey J, Haverkamp S, Andreasen NC, Palmer P. (1995). An MRI study of brain size in autism. *American Journal of Psychiatry* 152: 1145–9.
53. Piven J. & Andreasen N. (1996). Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 35: 530–6.
54. Piven J. & O’Leary D. (1997) Neuroimaging in autism. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 6: 305–23.
55. Piven J. & Saliba K, Bailey J, Arndt S. (1997) An MRI study of autism: the cerebellum revisited. *Neurology* 49: 546–51.
56. Hazlett HC, Poe M, Gerig G, Smith RG, Provenzale J, Ross A, Gilmore J, Piven J. (2005). Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. *Arch Gen Psychiatry*. 62:1366–1376.
57. Bloss C.S. & Courchesne E. (2007). MRI neuroanatomy in young girls with autism: a preliminary study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 46:515–523.
58. Pierce K, Glatt S, Liptak GS, McIntyre LL. (2009). The power and promise of identifying autism early: insights from the search for clinical and biological markers. *Annals of Clinical Psychiatry*. 21:132–147.
59. Pierce, K., Carter, C., Weinfeld, M., Desmond, J., Hazin, R., Bjork, R., & Gallagher, N. (2010). Catching, studying and treating autism early: The 1-year well-baby check-up approach. review.
60. Wegiel J, Kuchna I, Nowicki K, Imaki H, Wegiel J, Marchi E, Ma SY, Chauhan A, Chauhan V, Bobrowicz TW., de Leon M., Louis LA., Cohen IL., London E., Brown WT., &

- Wisniewski T. (2010). The Neuropathology of autism: Defects of neurogenesis and neuronal migration and dysplastic changes. *Acta Neuropathol.* 119:755–770.
61. Malas MA, Dogan S, Evcil EH, Desdicioglu K. (2006). Fetal development of the hand, digits and digit ratio (2D:4D). *Early Hum Dev.* 82: 469-75.
62. Garn, S. M., Burdi, A. R., Babler, W. J., & Stinson, S. (1975). Early prenatal attainment of adult metacarpal-phalangeal rankings and proportions. *American Journal of Physical Anthropology*, 43(3), 327-332.
63. Knickmeyer, R.C. & Baron-Cohen, S. (2006). Fetal testosterone and sex differences. *Early Human Development*, 82, 755-760.
64. Manning JT., Scutt D., Wilson J., & Lewis-Jones DI. (1998). The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Human Reprod.* 13: 3000-4.
65. Bailey, A. A., & Hurd, P. L. (2005). Finger length ratio (2D: 4D) correlates with physical aggression in men but not in women. *Biological psychology*, 68(3), 215-222.
66. Manning JT, Bundred PE, Newton DJ, Flanagan BF. (2003). The second to fourth digit ratio and variation in the androgen receptor gene. *Evol Hum Behav.* 24: 399-405. **B**
67. Manning, John T.; Churchill, Andrew J. G.; Peters, Michael (2007). The Effects of Sex, Ethnicity, and Sexual Orientation on Self-Measured Digit Ratio (2D:4D). *Archives of Sexual Behavior (en inglés)* 36 (2): 223-233.
68. Breedlove, S.M. (2010). Minireview: Organizational Hypothesis: Instances of the Fingerpost. *Endocrinology*, 151, 4116-4122.
69. Lutchmaya S., Baron-Cohen S., Raggatt P., Knickmeyer R., & Manning JT. (2004).. 2nd to 4th digit ratios, fetal testosterone and estradiol. *Early Hum Dev.* 77: 23-8.
70. Manning, J., Kilduff, L., Cook, C., Crewther, B., & Fink, B. (2014). Digit ratio (2D: 4D): a biomarker for prenatal sex steroids and adult sex steroids in challenge situations. *Frontiers in endocrinology*, 5, 9.
71. George, R. (1930). Human finger types. *The Anatomical Record*, 46(2), 199-204.
72. Albores-Gallo, L., Fernández-Guasti, A., Hernández-Guzmán, L., & List-Hilton, C. (2009). Índice digital D2: D4 y desarrollo del lenguaje. *Revista de neurología*, 48(11), 577-581.
73. Geschwind N, Behan P. (1982) Left-handedness: association with immune disease, migraine and developmental learning disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 79: 5097–100.

74. Geschwind, N., & Galaburda, A. M. (1985). Biological mechanisms, association, and pathology: a hypothesis and a program for research. *Archives of Neurology*, 43, 428-654.
75. Romero-Martínez, Á., de Andrés-García, S., Sariñana-González, P., Sanchis-Calatayud, M. V., Roa, J. M., González-Bono, E., & Moya-Albiol, L. (2013). The 2D: 4D ratio and its relationship with other androgenisation parameters in parents of individuals with autism spectrum disorders. *anales de psicología*, 29(1), 264-271.
76. Itti, E., Gaw Gonzalo, I. T., Pawlikowska-Haddal, A., Boone, K. B., Mlikotic, et al. (2006). The structural brain correlates of cognitive deficits in adults with Klinefelter's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(4), 1423-1427.
77. Patwardhan AJ, Eliez S, Bender B, Linden MG, Reiss AL. (2000). Brain morphology in Klinefelter syndrome: extra X chromosome and testosterone supplementation. *Neurology*. 27: 2218-23.
78. Kebers F, Janvier S, Colin A, Legros JJ, Anseau M. (2002). What is the interest of Klinefelter's syndrome for (child) psychiatrists? *Encephale*. 28: 260-5.
79. Duarte-Guterman, P., Hamson, D., Wainwright, S., Chow, C., Chaiton, J., Lieblich, S. E., et al. (2019). Androgens enhance adult hippocampal neurogenesis in males but not females in an age-dependent manner. *bioRxiv*, 539296.
80. Hammond J, Le Q, Goodyer C, Gelfand M, Trifiro M. & LeBlanc A. (2001). Testosterone-mediated neuroprotection through the androgen receptor in human primary neurons. *J Neurochem*. 77: 1319-26.
81. Matsumoto A, Arai Y, Urano A. & Hyodo S. (1994). Androgen regulates gene expresión of cytoskeletal proteins in adult rat motoneurons. *Horm Behav*. 28: 357-66.
82. Rubinow DR. & Schmidt PJ. (1996). Androgens, brain, and behavior. *Am J Psychiatry*. 153: 974-84.
83. Yang, S. H., Perez, E., Cutright, J., Liu, R., He, Z., Day, A. L., & Simpkins, J. W. (2002). Testosterone increases neurotoxicity of glutamate in vitro and ischemia-reperfusion injury in an animal model. *Journal of applied physiology*, 92(1), 195-201.
84. Estrada, M., Varshney, A., & Ehrlich, B. E. (2006). Elevated testosterone induces apoptosis in neuronal cells. *Journal of Biological Chemistry*, 281(35), 25492-25501.
85. Goldman SA. & Nottebohm F. (1983). Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 80: 2390-4.

86. Nilsson C, Niklasson M, Eriksson E, Bjorntorp P. & Holmang A. (1998). Imprinting of female offspring with testosterone results in insulin resistance and changes in body fat distribution at adult age in rats. *J Clin Invest.* 101: 74–8.
87. Whitehouse, A. J., Maybery, M. T., Hart, R., Sloboda, D. M., Stanley, F. J., Newnham, J. P., & Hickey, M. (2010). Free testosterone levels in umbilical-cord blood predict infant head circumference in females. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 52(3), e73-e77.
88. Finegan JAK, Niccols GA. & Sitarenios G. (1992). Relations between prenatal testosterone levels and cognitive-abilities at 4 years. *Dev Psychol.* 28: 1075–89.
89. Lutchmaya S, Baron-Cohen S. & Raggatt P. (2002). Foetal testosterone and eye contact in 12-month-old human infants. *Infant Behav Dev.* 25: 327–35.
90. Knickmeyer R, Baron-Cohen S, Raggatt P. & Taylor K. (2005). Foetal testosterone, social relationships, and restricted interests in children. *J Child Psychol Psychiatry.* 46: 198–210.
91. Lutchmaya S. & Baron-Cohen S. (2002). Human sex differences in social and non-social looking preferences, at 12 months of age. *Infant Behav Dev.* 25: 319–25.
92. Hönekopp, J. (2012). Digit Ratio 2 D: 4 D in Relation to Autism Spectrum Disorders, Empathizing, and Systemizing: A Quantitative Review. *Autism Research*, 5(4), 221-230.
93. Teatero, M. L., & Netley, C. (2013). A critical review of the research on the extreme male brain theory and digit ratio (2D: 4D). *Journal of autism and developmental disorders*, 43(11), 2664-2676.
94. Mackus, M., de Kruijff, D., Otten, L. S., Kraneveld, A. D., Garssen, J., & Verster, J. C. (2017). The 2D: 4D digit ratio as a biomarker for autism spectrum disorder. *Autism research and treatment*, 2017.
95. Wheelwright, S., Auyeung, B., Allison, C. & Baron-Cohen, S. (2010). Defining the broader, medium and narrow autism phenotype among parents using the Autism Spectrum Quotient (AQ). *Molecular Autism*, 17, 1-10.
96. Geschwind, N., & Galaburda, A. M. (1985). Cerebral lateralization: Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research. *Archives of neurology*, 42(5), 428-459.
97. Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., & Clubley, E. (2001). The autism-spectrum quotient (AQ): Evidence from asperger syndrome/high-functioning autism,

males and females, scientists and mathematicians. *Journal of autism and developmental disorders*, 31(1), 5-17.

98. Baron-Cohen, S. (2002). The extreme male brain theory of autism. *Trends in cognitive sciences*, 6(6), 248-254.

Aagaard, K., Matthiesen, N. B., Bach, C. C., Larsen, R. T., & Henriksen, T. B. (2019). Head circumference at birth and intellectual disability: a nationwide cohort study. *Pediatric Research*, 1-8.

99. Auyeung, B., Baron-Cohen, S., Ashwin, E., Knickmeyer, R., Taylor, K., & Hackett, G. (2009). Fetal testosterone and autistic traits. *British Journal of Psychology*, 100(1), 1-22.

100. Barona, M., Kothari, R., Skuse, D., & Micali, N. (2015). Social communication and emotion difficulties and second to fourth digit ratio in a large community-based sample. *Molecular autism*, 6(1), 68.

101. Buxbaum, J.D., Baron-Cohen, S. & Devlin, B. (2010). Genetics in psychiatry: common variant association studies. *Molecular Autism*, 25, 1-6.

102. Lord, C., Rutter, M., & Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 24(5), 659-685.

103. Le Couteur, A., Rutter, M., Lord, C., Rios, P., Robertson, S., Holdgrafer, M., & McLennan, J. D. (1989). Autism Diagnostic Interview: A semistructured interview for parents and caregivers of autistic persons. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 19, 363-387.

104. Nellhaus, G. (1968). Head circumference from birth to eighteen years: practical composite international and interracial graphs. *Pediatrics*, 41(1), 106-114.

105. Manning, J. T. (1995). Fluctuating asymmetry and body weight in men and women: implications for sexual selection. *Ethology and Sociobiology*, 16(2), 145-153.

106. Manning, J. T., & Scutt, D. (1996). Symmetry and ovulation in women. *Human Reproduction*, 11(11), 2477-2480.

107. Miles, J. H., Hadden, L. L., Takahashi, T. N., & Hillman, R. E. (2000). Head circumference is an independent clinical finding associated with autism. *American Journal of Medical Genetics*, 95(4), 339-350.

108. Dolk, H. (1991). The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 33(11), 974-983.

109. Harris, S. R. (2015). Measuring head circumference: Update on infant microcephaly. *Canadian Family Physician*, 61(8), 680-684.
110. Vega-Rivera, N. M., Fernández-Guasti, J. A., Ramírez-Rodríguez, G. B., Castro-García, M., & Estrada-Camarena, E. (2012). Regulación de la neurogénesis hipocámpica por los estrógenos: su relación con la depresión. *Salud mental*, 35(6), 527-533.
111. Tanapat P, Hastings NB, Reeves AJ, Gould E. (1999). Estrogen stimulates a transient increase in the number of new neurons in the dentate gyrus of the adult female rat. *J Neurosci*, 19:5792-5801.
112. Ormerod BK. & Galea LA. (2003). Reproductive status influences the survival of new cells in the dentate gyrus of adult male meadow voles. *Neurosci Lett*. 346:25-28.
113. Barker JM. & Galea LA (2008). Repeated estradiol administration alters different aspects of neurogenesis and cell death in the hippocampus of female, but not male, rats. *Neuroscience*. 152:888-902.
114. Galea LA, Spritzer MD, Barker JM, & Pawluski JL. (2006). Gonadal hormone modulation of hippocampal neurogenesis in the adult. *Hippocampus*. 16:225-232.
115. Lee SJ, Campomanes CR, Sikat PT, Greenfield AT et al. (2004). Estrogen induces phosphorylation of cyclic AMP response element binding (pCREB) in primary hippocampal cells in a time-dependent manner. *Neuroscience*. 124:549-560.
116. Wise PM, Dubal DB, Wilson ME, Rau SW et al. (2001). Estradiol is a protective factor in the adult and aging brain: understanding of mechanisms derived from in vivo and in vitro studies. *Brain Res Brain Res Rev*. 37:313-319.
117. Galea LA. & McEwen BS. (1999). Sex and seasonal differences in the rate of cell proliferation in the dentate gyrus of adult wild meadow voles. *Neuroscience*. 89:955-964.
118. Cosgrove, K. P., Mazure, C. M., & Staley, J. K. (2007). Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry. *Biological psychiatry*, 62(8), 847-855.
119. Barth, C., Villringer, A., & Sacher, J. (2015). Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods. *Frontiers in neuroscience*, 9, 37.
120. Woolley, C. S., & McEwen, B. S. (1993). Roles of estradiol and progesterone in regulation of hippocampal dendritic spine density during the estrous cycle in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 336(2), 293-306.

121. Woolley, C. S., & McEwen, B. S. (1994). Estradiol regulates hippocampal dendritic spine density via an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism. *Journal of Neuroscience*, 14(12), 7680-7687.
122. Hao, J., Rapp, P. R., Leffler, A. E., Leffler, S. R., Janssen, W. G., Lou, W., ... & Morrison, J. H. (2006). Estrogen alters spine number and morphology in prefrontal cortex of aged female rhesus monkeys. *Journal of Neuroscience*, 26(9), 2571-2578.
123. Ruigrok, A. N., Salimi-Khorshidi, G., Lai, M. C., Baron-Cohen, S., Lombardo, M. V., Tait, R. J., & Suckling, J. (2014). A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 39, 34-50.
124. Ritchie, S. J., Cox, S. R., Shen, X., Lombardo, M. V., Reus, L. M., Alloza, C., ... & Liewald, D. C. (2018). Sex differences in the adult human brain: evidence from 5216 UK biobank participants. *Cerebral Cortex*, 28(8), 2959-2975.
125. Andreano, J. M., & Cahill, L. (2009). Sex influences on the neurobiology of learning and memory. *Learning & memory*, 16(4), 248-266.
126. Levine, S. C., Foley, A., Lourenco, S., Ehrlich, S., & Ratliff, K. (2016). Sex differences in spatial cognition: Advancing the conversation. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*, 7(2), 127-155.
127. Chapple, C. L., Vaske, J., & Hope, T. L. (2010). Sex differences in the causes of self-control: An examination of mediation, moderation, and gendered etiologies. *Journal of Criminal Justice*, 38(6), 1122-1131.
128. Hosseini-Kamkar, N., & Morton, J. B. (2014). Sex differences in self-regulation: an evolutionary perspective. *Frontiers in neuroscience*, 8, 233.
129. Rynkiewicz, A., & Łucka, I. (2018). Autism spectrum disorder (ASD) in girls. Co-occurring psychopathology. Sex differences in clinical manifestation. *Psychiatr. Pol*, 52(4), 629-639.
130. Rynkiewicz, A., Schuller, B., Marchi, E., Piana, S., Camurri, A., Lassalle, A., & Baron-Cohen, S. (2016). An investigation of the 'female camouflage effect' in autism using a computerized ADOS-2 and a test of sex/gender differences. *Molecular autism*, 7(1), 10.
131. Knickmeyer, R. C., Wheelwright, S., & Baron-Cohen, S. B. (2008). Sex-typical play: masculinization/defeminization in girls with an autism spectrum condition. *Journal of autism and developmental disorders*, 38(6), 1028-1035.
132. Van Wijngaarden-Cremers, P. J., van Eeten, E., Groen, W. B., Van Deurzen, P. A., Oosterling, I. J., & Van der Gaag, R. J. (2014). Gender and age differences in the core triad of

- impairments in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Journal of autism and developmental disorders*, 44(3), 627-635.
133. Constantino, J. N., & Todd, R. D. (2003). Autistic traits in the general population: a twin study. *Archives of general psychiatry*, 60(5), 524-530.
134. Rivet, T. T., & Matson, J. L. (2011). Review of gender differences in core symptomatology in autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5(3), 957-976.
135. Carter, C. S. (2007). Sex differences in oxytocin and vasopressin: implications for autism spectrum disorders?. *Behavioural brain research*, 176(1), 170-186.
136. Baron-Cohen, S., Auyeung, B., Nørgaard-Pedersen, B., Hougaard, D. M., Abdallah, M. W., Melgaard, L., ... & Lombardo, M. V. (2015). Elevated fetal steroidogenic activity in autism. *Molecular psychiatry*, 20(3), 369.
137. Aagaard, K., Matthiesen, N. B., Bach, C. C., Larsen, R. T., & Henriksen, T. B. (2019). Head circumference at birth and intellectual disability: a nationwide cohort study. *Pediatric Research*, 1-8.
138. Pring, L. (2005). Savant talent. *Developmental medicine and child neurology*, 47(7), 500-503.
139. Casanova, M. F., Buxhoeveden, D. P., & Brown, C. (2002). Clinical and macroscopic correlates of minicolumnar pathology in autism. *Journal of Child Neurology*, 17(9), 692-695.
140. Casanova, M. F., Switala, A. E., Trippe, J., & Fitzgerald, M. (2007). Comparative minicolumnar morphometry of three distinguished scientists. *Autism*, 11(6), 557-569.
141. Barale, F., & D'Angelo, E. (2010). Autism and genius: is there a link? The involvement of central brain loops and hypotheses for functional testing. *Functional neurology*, 25(1), 27-32.
142. Manning, J. T., & Bundred, P. E. (2000). The ratio of 2nd to 4th digit length: a new predictor of disease predisposition?. *Medical hypotheses*, 54(5), 855-857.
143. Miranda, A. L., Jaramillo, C. L., Valencia, J. G., & Duque, J. O. (2003). El uso de endofenotipos en el estudio del componente genético de la esquizofrenia. *Revista Colombiana de psiquiatría*, 32(3), 237-248.

ANEXOS

Anexo 1. Aprobación del proyecto general por el Comité de Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro".

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón"

Comité de Investigación

México D.F. a 20 de Abril 2015.
Asunto: aprobación enmienda
Oficio: 009

Dra. Lilia Albores Gallo
Presente:

Por este medio se le informa que en relación a la enmienda presentada del protocolo aprobado por el Comité de Investigación el día 02/04/2007 con clave 111/02/0307 titulado: Validación de la entrevista revisada para el diagnóstico de autismo para población mexicana, se han revisado los cambios y se ha dictaminado como **aprobado**.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dra. Rosa Elena Ulloa Flores
Presidenta del Comité de Investigación.

c.c.p. archivo

Anexo 2. Entrevista de Diagnóstico de Autismo-Revisada (Autism Diagnostic Interview-Revised ADI-R).

Protocolo de la entrevista



ADI-R

Entrevista para el Diagnóstico del Autismo-Revisada

Ann Le Couteur, Catherine Lord, Michael Rutter

SUJETO

Nombre/Número de identificación: _____

Fecha de nacimiento: _____ Edad cronológica: _____ Sexo: Varón Mujer

INFORMANTE

Nombre: _____

Relación de parentesco con el sujeto: _____

ENTREVISTADOR

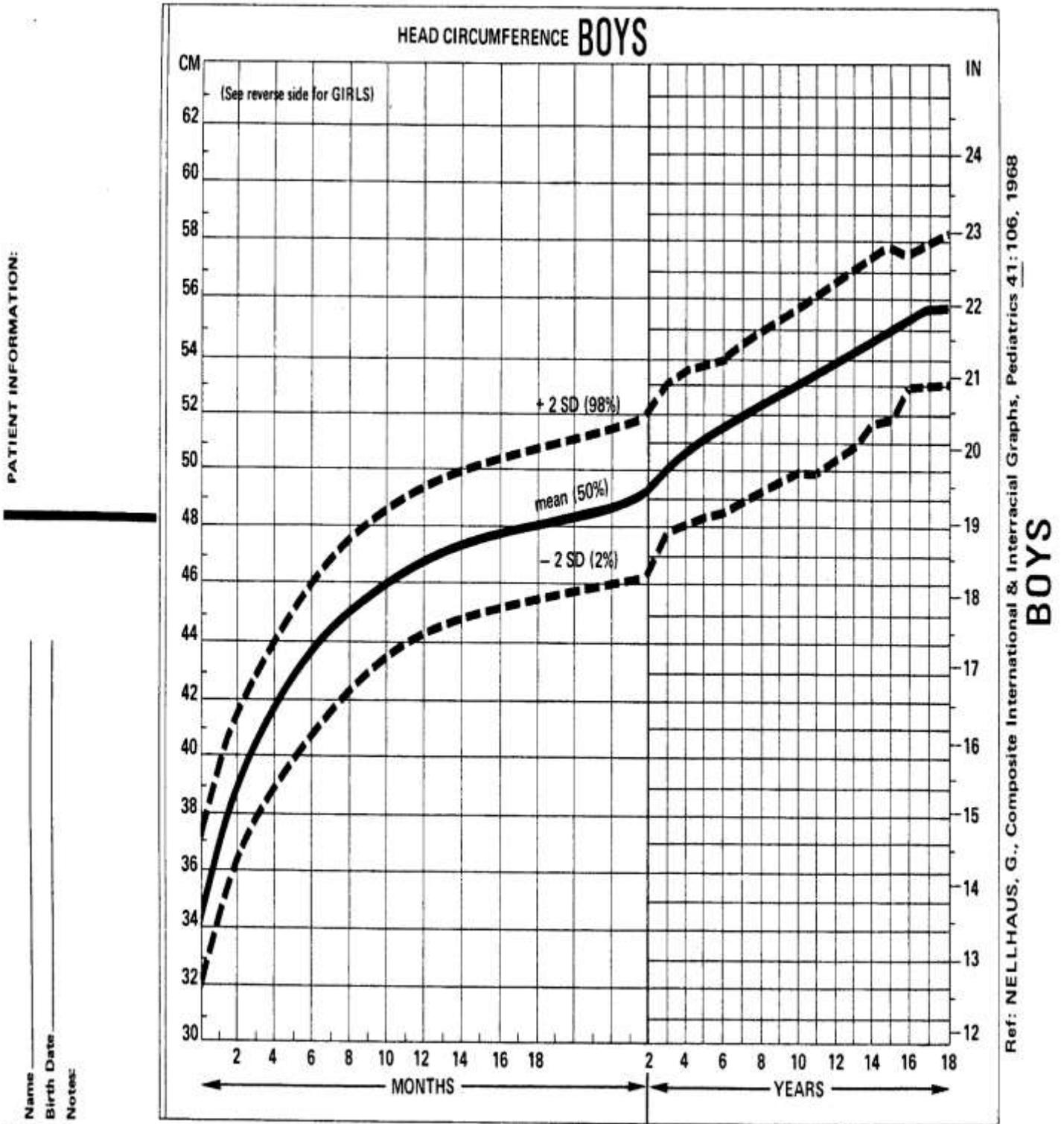
Nombre: _____

Centro: _____ Fecha de la entrevista: _____

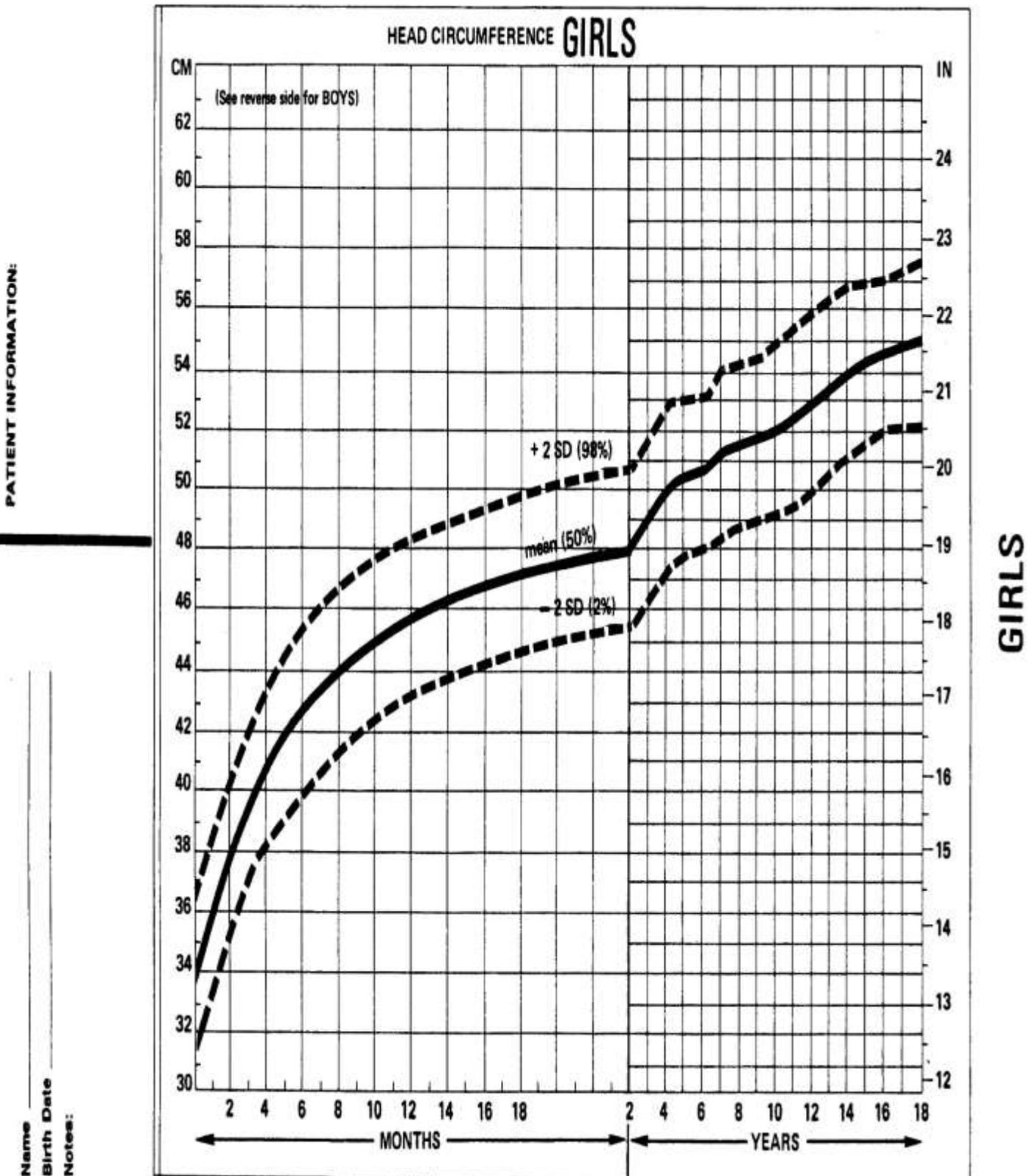
¹ Este protocolo de la entrevista debe ser utilizado conjuntamente con el manual del ADI-R



Anexo 3. Curva de Nellhaus para niños y adolescentes varones.



Anexo 4. Curva de Nellhaus para niñas y adolescentes del sexo femenino.



Anexo 5. Carta de aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"



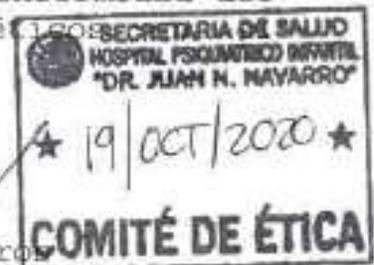
Ciudad de México, 19 de Octubre 2020

Asunto: Carta de aprobación

Dr. Marco Antonio Ávila
Tesisista

Por medio de la presente hago constar que he recibido la carta compromiso para el manejo ético de los datos derivados del proyecto de tesis "Asociación entre el perímetro cefálico y el índice digital D2:D4 en niños y adolescentes con trastornos del espectro autista"

Por lo que se extiende una carta de conformidad del cumplimiento de los lineamientos éticos desarrollo de su proyecto de tesis.



Dr. Michel Gutiérrez Ceniceros
Presidente del Comité de Ética en Investigación