

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL PSIQUIÁTRICO INFANTIL DR. JUAN N. NAVARRO**



TESIS:

Fenotipo cefálico e Índice digital, y su asociación con las dimensiones de síntomas del DSM-5 en el trastorno del espectro autista

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

Héctor Gámez Barrera

TUTOR:

A handwritten signature in brown ink, appearing to read "Emmanuel", written over a horizontal line.

Dr. Emmanuel Isaías Sarmiento Hernández

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2021



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 DATOS

Nombre del Alumno autor del trabajo de tesis:

Héctor Gámez Barrera

Correo electrónico: drhgamez@gmail.com

Nombre del tutor:

Dr. Emmanuel Sarmiento Hernández

Correo electrónico: emmanuelsarmiento@hotmail.com

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

Asesor Metodológico:

Dra. Lilia Albores Gallo

Correo electrónico: liliialbores@gmail.com

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

AGRADECIMIENTOS

A Cristina mi esposa, quien fue la mejor compañera y apoyo incondicional en estos años de especialización. Ejemplo de la profesión médica, mi confidente e impulso para que creciera como profesional y como persona.

A Rosio mi madre, ejemplo de tenacidad y persistencia en alcanzar metas.

A Omar mi hermano, quien a la distancia siempre me manifestó su apoyo.

A Erick, Norma, Andrés, Mauricio, Adrián, Manuel y Ricardo, mis amigos, por acompañarme desde el inicio hasta el final de la especialización, gracias por nunca dejarme solo.

RESUMEN

Antecedentes: El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo. Esta condición cursa con alteraciones dismórficas y anomalías físicas menores como la macrocefalia que pueden ser marcadores de desarrollo de los niños con trastorno del espectro autista (TEA).

Objetivo: Conocer si las dimensiones del DSM-5 sobre el TEA, se asocian con las características del perímetro cefálico e índice digital en una muestra de pacientes mexicanos atendidos en un hospital psiquiátrico infantil.

Material y métodos: La muestra se trató de menores de 17 años con diagnóstico de TEA, se les midió el perímetro cefálico para el fenotipo cefálico. Se hizo un análisis estadístico para una correlacionar el fenotipo cefálico y las dimensiones del DSM-5. Las dimensiones del DSM-5 se estudiaron los reactivos del Cuestionario ABC, se establecieron 3 factores, la comunicación social, los intereses restringidos y el sensorial.

Resultados: La muestra total consistió en 143 pacientes, 117 fueron masculinos (81%) y 26 femeninos (18%). Se demostró una correlación positiva significativa entre los Intereses Restringidos DSM-5-ABC y el Índice digital izquierdo sólo para el sexo masculino, $r=0.230$, $p=<0.05$. Mientras que el perímetro cefálico no tuvo una correlación significativa con las variables DSM-5-ABC.

Conclusiones: Los resultados no fueron concluyentes respecto a una asociación significativa entre el fenotipo cefálico y las dimensiones del DSM-5, por otro lado, sirven para sustentar en futuras investigaciones un probable subgrupo dentro del TEA con características físicas propias.

Terminos Mesh: autism spectrum disorder, phenotype cephalic, digit ratio.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	7
MARCO TEÓRICO	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
JUSTIFICACIÓN	14
HIPÓTESIS	14
OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS	14
MATERIAL Y MÉTODOS	15
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIÓN	31
REFERENCIAS	31

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Tabla 1	Tipos de variables	16
Tabla 2	Algoritmos ADI R	19
Tabla 3	Dominios ADI R	20
Tabla 4	Reactivos ADI R	20
Tabla 5	Puntuación ADI R	23
Tabla 6	Cronograma	24
Tabla 7	Distribución de muestra por Sexo	25
Tabla 8	Distribución de sexo por edad	26
Tabla 9	Distribución de perímetro cefálico por sexo	26
Tabla 10	Correlaciones paramétricas entre las variables somatométricas y las subescalas del ABC	27
Tabla 11	Correlación paramétrica ABC-DSM-5 y somatometría	27
Tabla 12	Correlación No paramétrica ABC-DSM-5 y somatometría	28

INTRODUCCIÓN

El TEA se refiere a un grupo de condiciones que cursan con déficits en la comunicación social, comportamientos sensoriales y motores repetitivos e inusuales de aparición temprana además de patrones de conducta, actividades o intereses restrictivos y repetitivos, con un componente genético importante. Las manifestaciones clínicas son de presentación heterogénea y varían según la etapa del desarrollo.

El Manual Diagnósticos y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana en su quinta edición (DSM-5) publicado en el 2013, simplificó el espectro limitando los síntomas a 2 dominios: 1) comunicación social y 2) comportamiento restringido, repetitivo o inusual. Además, se reconoce que el TEA puede asociarse a otros trastornos, incluidos los genéticos, como el Síndrome de X- frágil y trastornos psiquiátricos como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

Al tratarse de un trastorno del neurodesarrollo se postula que las alteraciones dismórficas son indicadores del desarrollo desde la etapa embrionaria, como las anomalías físicas menores (AFM) y la macrocefalia que pueden significar marcadores de desarrollo de los niños con TEA y niños con desarrollo típico. Las AFM se pueden observar en diferentes áreas del cuerpo, como cabeza, cara y extremidades. La macrocefalia se define como el perímetro cefálico aumentado en 2 desviaciones standard por encima de la media para el grupo de edad y sexo. Particularmente las anomalías en la región craneofaciales sugieren un posible biomarcador físico entre subpoblaciones de TEA, lo que sugiere un Fenotipo Craneofacial del TEA.

MARCO TEÓRICO

El TEA consiste en un trastorno del desarrollo neurológico, heterogéneo y multivariado, con dos dominios sintomáticos: 1) déficits en la comunicación e interacción social y 2) patrones de comportamiento, intereses y actividades, restrictivos y repetitivos. En la actualidad con la clasificación del DSM-5¹, se incluyen trastornos que comparten características sindrómicas como son el trastorno autista (DSM-IV) o también llamado autismo infantil (descrito por Kanner en 1943), trastorno desintegrativo infantil, trastorno generalizado del desarrollo no especificado y Síndrome de Asperger².

La propuesta de un espectro sindromático proviene Lorna Wing (1981), quien reconoció que los trastornos descritos por Kanner (1943) y Asperger (1944), tienen similitudes y son parte de un *continuum*, con funcionamiento variable desde el autismo hasta el síndrome de Asperger³. El autismo se incluyó por primera vez en el DSM-III (1980), como parte de los trastornos generalizados del desarrollo, con los dominios sintomáticos de inicio antes de los 3 meses; los criterios diagnósticos se ampliaron para incluir a individuos que tenían los síntomas pero eran de un mayor funcionamiento, sin limitarlo solo a los lactantes. Para el DSM-IV (1994) se mantienen los criterios diagnósticos, con la eliminación del especificador de inicio en la infancia y en la versión revisada (2000) se incluyó un apartado para el Síndrome de Asperger con algunos de los criterios de Wing, resaltando la ausencia en este síndrome de deficiencias en el lenguaje y la cognición comparado con el autismo^{4, 5}.

En el DSM-5 se amplió la definición y se redujo la especificidad de los criterios diagnósticos, se reagrupó el Autismo infantil, síndrome de Asperger y trastorno generalizado del desarrollo dentro de categoría amplia de Trastorno del Espectro Autista y Trastorno de la Comunicación social^{1, 6}. El Manual mantuvo los dominios de comunicación social y comportamiento restrictivo, además se incluyó por primera vez síntomas de hiper o hiposensibilidad sensorial².

Epidemiología del TEA

Según la Red de Monitoreo del Autismo y Discapacidades del Desarrollo en conjunto con el Centro de Control de Enfermedades en EUA (CDC), 1 de cada 54 niños es diagnosticado con TEA, 1 de cada 34 son varones y 1 de cada 144 son del sexo femenino, siendo el ratio 4.3

veces mayor en el sexo masculino. Las estimaciones de prevalencia fueron aproximadamente idénticas para los niños caucásicos no hispanos, afrodescendientes y los asiáticos (18.5%, 18.3% y 17.9%, respectivamente), pero inferiores para los niños hispanos (15.4%). La edad promedio para el diagnóstico de TEA más temprano fue de 51 meses⁷. La prevalencia de autismo en México se estimó León Guanajuato, con una prevalencia menor al 1% (1:115 niños) de la población infantil de esa ciudad⁸, según el informe de Infraestructura para TEA del Gobierno de México (2018), se calcula que puede haber aproximadamente 400,000 personas menores de 18 años con el trastorno⁹.

Dominios sintomáticos de acuerdo con el DSM-5 ¹

A. Déficits persistentes en la comunicación y en la interacción social en diversos contextos, manifestado por todos los siguientes síntomas, actualmente o por los antecedentes: Dificultades en la reciprocidad socio-emocional, varían por ejemplo, desde un acercamiento social y fracaso de la conversación normal en ambos sentidos, pasando por la disminución en intereses, emociones o afectos compartidos hasta el fracaso en iniciar o responder a interacciones sociales. Déficits en conductas comunicativas no verbales utilizadas en la interacción social: varían, por ejemplo, desde una comunicación verbal o no verbal poco integrada, pasando por anomalías del contacto visual y del lenguaje corporal o déficits de la comprensión y el uso de gestos, hasta una falta total de expresión facial y de comunicación no verbal. Dificultades para desarrollar, mantener y comprender las relaciones. Estas dificultades varían, por ejemplo, desde las dificultades para ajustar el comportamiento en diversos contextos sociales, pasando por dificultades para compartir juegos imaginativos o para hacer amigos, hasta la ausencia de interés por otras personas.

B. Patrones repetitivos y restringidos de conducta, actividades e intereses, que se manifiestan en, al menos dos de los siguientes síntomas, actualmente o por los antecedentes: movimientos, utilización de objetos o hablar estereotipados o repetitivos (ej., estereotipias motoras simples, alineación de los juguetes o cambio de los objetos ecolalia, frases idiosincrásicas). Adherencia excesiva a rutinas, patrones de comportamiento verbal y no verbal ritualizado o resistencia excesiva a los cambios (ej., gran angustia frente a cambios pequeños, dificultades con las transiciones, patrones de pensamiento rígidos, rituales de saludo, necesidad de tomar el mismo camino o de comer los mismos alimentos cada día).

Intereses muy restringidos y fijos que son anormales en cuanto a su intensidad o foco de interés (ej., fuerte apego o preocupación por objetos inusuales, intereses excesivamente circunscritos o perseverantes). Hiper o hipo-reactividad a los estímulos sensoriales o interés inusual en aspectos sensoriales del entorno (ej., indiferencia aparente al dolor/temperatura, respuesta adversa a sonidos o texturas específicas, oler o tocar objetos en exceso, fascinación visual por las luces u objetos que giran).

C. Los síntomas deben estar presentes en la infancia temprana (aunque pueden no manifestarse plenamente hasta que las demandas del entorno excedan las capacidades del niño o pueden estar enmascarados por estrategias aprendidas en fases posteriores de la vida).

D. El conjunto de los síntomas limitan y alteran el funcionamiento diario.

E. Estas alteraciones no se explican mejor por la discapacidad intelectual o por el retraso global del desarrollo. La discapacidad intelectual y el trastorno del espectro autista con frecuencia coinciden; para hacer el diagnóstico de comorbilidades de TEA y discapacidad intelectual, la comunicación social ha de estar por debajo de lo previsto para el nivel general de desarrollo.

Se deben cumplir los criterios A, B, C, D y E.

Especificadores:

- Existe discapacidad intelectual o no.
- Si hay alteraciones o retraso en el desarrollo del lenguaje.
- Si está asociado a una afección médica genética, o a un factor ambiental conocidos.
- Si está asociado a un trastorno del neurodesarrollo, mental o del comportamiento.
- Si está asociado con catatonía.

Neurodesarrollo y fenotipo craneofacial del TEA

Según el modelo de neurodesarrollo para el TEA, uno de los posibles factores etiológicos son las alteraciones en el cerebro embriológico, durante este periodo el cerebro se encuentra en desarrollo conjunto con los tejidos craneofaciales, por compartir el mismo sustrato embrionario

como son células que migran desde la cresta neural, para diferenciarse en sistema nervioso o en tejido facial. La cara embriológica y el cerebro anterior emergen y se desarrollan de forma íntima, lo que se puede traducir en anomalías físicas evidentes en la cara que se asocian con irregularidades en el desarrollo neurológico⁴. Las AFM son leves desviaciones morfológicas que no tienen importancia estética para el individuo. Sin embargo, son valor clínico porque pueden utilizarse como indicadores de desarrollo alterado¹⁰.

El metanálisis de Ozgen y colaboradores, que investigó sobre el tamaño del efecto entre la asociación de AFM y autismo, encontraron que el efecto fue robusto ($d= 0.84$), revelando evidencia sólida sobre la asociación de AFM y TEA¹¹. Tripi y colaboradores compararon con la escala de Waldrop dos grupos, uno con TEA ($n=24$) y otro control ($n=24$), encontrando que niños con TEA y AFM ($n=23$, 96%) las presentaban con mayor frecuencia en cabeza, orejas, boca y manos¹². La observación de que el fenotipo craneofacial tiene relación con el desarrollo cerebral, no es algo nuevo, proviene de estudios de otros síndromes como la holoprosencefalia (1964), de ahí la frase “La cara predice el Cerebro”¹³.

Aldridge y colaboradores, evaluaron a 105 niños varones de 8 a 12 años, de los cuales 64 tenían diagnóstico de TEA, a ambos grupos se les realizaron imágenes tridimensionales, de ahí se hizo una evaluación antropométrica de la cara. En general se encontraron diferencias en la morfología facial de niños con TEA comparado niños con desarrollo típico, dentro del grupo de niños con TEA se dividieron en 2 subgrupos de los cuales se estudió si había correlación con el fenotipo conductual, el subgrupo 1 mostró una disminución de la altura de la línea media facial y una mayor amplitud de la boca, así como la longitud y la altura del mentón y se caracterizó por un aumento en los puntajes de severidad del autismo en el SCQ, mientras que el subgrupo 2 mostró una mayor amplitud de la cara superior en combinación con una disminución de la altura del filtrum y se caracterizó por una mayor asociación con el diagnóstico de síndrome de Asperger, una disminución de las puntuaciones de gravedad del autismo en el SCQ y una mayor incidencia de macrocefalia. El estudio concluyó que comparados con niños con desarrollo típico, los niños con TEA tienen anomalías en el fenotipo facial, lo que puede tener un sustrato genético¹⁴.

En el trabajo de Obafemi y colaboradores, se evaluaron a 62 varones con autismo para

determinar si la morfología facial constituye un marcador específico, para dividir el TEA en subgrupos y asociarlos con los síntomas conductuales. Encontraron que un subgrupo se asoció con una mayor gravedad de los síntomas de TEA (medido con ADI-R y ADOS), disminución de las puntuaciones de coeficiente intelectual (CI), mayor incidencia de regresión del lenguaje y retraso en el desarrollo del lenguaje. Un segundo subgrupo identificado por un ancho de boca más pequeño, exhibió una gravedad más baja de los síntomas de TEA, puntajes promedio de CI y un deterioro mínimo en la capacidad verbal¹⁵.

Las AFM pueden variar entre niños con TEA, mientras que hay individuos con un desarrollo físico dentro de lo típico, hay otro grupo que presenta medidas fuera de parámetros para la edad en la cara, que además tengan comorbilidad con discapacidad intelectual. De ahí que trabajos como el de Tripi y colaboradores sugieren un fenotipo facial como posible biomarcador de un subtipo de TEA¹⁶, aunque otras publicaciones comparan la evidencia existente concluyendo que no se tiene información determinante¹⁷.

Macrocefalia y autismo

La macrocefalia se define como una medida de la circunferencia de la cabeza que es 2 desviaciones estándar mayor que la media para una edad y sexo determinados⁽¹⁸⁾. Puede ser idiopática, familiar o benigna. Sin embargo, puede ser la primera indicación de autismo⁽¹⁹⁾ como se describe desde Kanner²⁰. Es diferente a la megalencefalia, la cual es definida como incremento en el tamaño del parénquima cerebral por encima de 2 desviaciones estándar^{21,22}. Megalencefalia y macrocefalia pueden coexistir en el mismo individuo^{23, 24}. La evidencia muestra que el tamaño de la cabeza se correlaciona con todo el volumen y peso del cerebro²⁴; pero no es causado por hidrocefalia^(25,26).

No se incluye como criterio diagnóstico de autismo, porque solo afecta a un subgrupo de niños con autismo, en un rango que va de 15 a 35% comparado con el 2.5 a 3% de la población general sin autismo^(27,28). Existe evidencia sobre ausencia de macrocefalia al nacer en personas con autismo y que se da como resultado de una mayor tasa de crecimiento cerebral durante la primera infancia⁽²⁹⁾, esta puede ser transitoria y no limitarse a los 2 años^(24,30) y en algunos casos extenderse hasta los 5 años⁽³¹⁾. Por otro lado, hay trabajos que muestran que la macrocefalia está presente desde el nacimiento en niños con autismo ^(32,33). Varios

estudios revelan que la macrocefalia es heredable, familiares de primer grado de niños con macrocefalia tienen la cabeza de mayor tamaño comparado con familiares de personas sin autismo (34–36). En México, Albores-Gallo y colaboradores demostraron que en un entorno clínico 20% de niños con autismo tienen macrocefalia(37).

Índice digital

La exposición prenatal a altos niveles de testosterona se relacionan con alteraciones en áreas específicas del desarrollo neurocognitivo, como el lenguaje y habilidades sociales en niños(38,39). 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 varones(40). 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(38,41,42). Maning y colaboradores en el 2001 reportaron que niños con autismo presentan un índice digital menor (masculinizado), que en controles sanos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las presentación clínica del TEA es variable y heterogénea, lo más evidente son las alteraciones conductuales que constituyen un fenotipo conductual ya bien conocido, existen signos físicos que tienen relación con el desarrollo neurológico. Poder enlazar los criterios diagnósticos con los rasgos físicos, nos permitirá subdividir a los individuos en grupos específicos que mejorará la estimación del pronóstico.

¿Existe una asociación entre los dominios sintomáticos del DSM-5 con el fenotipo cefálico y las características craneofaciales de niños y niñas con autismo?

JUSTIFICACIÓN

En la última década se ha demostrado que más allá de hablar de anomalías físicas faciales en niños con TEA, se podría hablar de un biomarcador físico(10,11), por lo que encontrar una asociación entre un fenotipo cefálico y los dominios sintomáticos del DSM-5, permitirá dividir a la población con TEA entre aquellos que lo presentan y aquellos que no, además de hacer evidente las comorbilidades con las que se asocian las AFM más allá del fenotipo conductual ya estudiado. No hay estudios previos sobre un fenotipo particular y la asociación con los criterios del DSM-5, por lo que la relevancia actual del trabajo es plausible para determinar la asociación.

HIPÓTESIS

Los dominios sindromáticos del DSM-5 déficit persistentes en la comunicación social e interacción social y comportamiento restrictivo y repetitivo tienen una correlación positiva con el fenotipo cefálico de niños con Trastorno del Espectro Autista.

OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS

General:

Conocer si las dimensiones del DSM-5 sobre Trastorno del Espectro Autista se asocia con las características del perímetro cefálico en una muestra de pacientes mexicanos en un hospital psiquiátrico infantil.

Específico:

Conocer si existen subgrupos de pacientes según su perímetro cefálico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de diseño

Transversal, observacional y descriptivo, casos y controles.

Muestra

Muestreo no probabilístico a conveniencia del investigador.

Los datos de los participantes se obtendrán de la base de datos 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 conformará por 122 niños y adolescentes de ambos sexos, de 2 a 17 años de edad. Se conformará un grupo, cuyos participantes cuentan con diagnóstico de trastorno del espectro autista, establecido por la Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R); y con medición de perímetro cefálico.

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 sindrómica.

Criterios de eliminación.

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

Variables

Tabla 1 Tipos de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo
Edad	Tiempo de vida que tiene el sujeto.	Años y meses	Independiente Cuantitativa y continua.
Sexo	Características biológicas sexuales.	Masculino/femenino	Independiente Cualitativa, nominal y dicotómica.
Perímetro cefálico	Medida de la circunferencia de la cabeza de un individuo.	Medida en cm de la circunferencia de la cabeza y su comparación con las tablas de Nellhaus.	Dependiente, cuantitativa y continua.
Fenotipo Cefálico	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.	Dependiente, cualitativa y nominal.
Dimensiones DSM-5-ABC	Comunicación social	Déficits en reciprocidad socio-emocional, responder a interacciones sociales, comunicación verbal o no verbal poco integrada, contacto visual y del lenguaje corporal, comprensión de gestos, expresión facial y de comunicación no verbal, desarrollar, mantener y comprender las relaciones, dificultades para compartir juegos imaginativos o para hacer amigos.	Dependiente, cualitativa y nominal.
	Conductas repetitivas e intereses restringidos	Patrones repetitivos y restringidos de conducta, actividades e intereses, que se manifiestan en, al menos dos de los siguientes síntomas, Estereotipias, adherencia excesiva a rutinas, patrones de comportamiento verbal y no verbal ritualizado o resistencia excesiva a los cambios, intereses muy restringidos y fijos que son anormales	Dependiente, cualitativa y nominal.

		en cuanto a su intensidad o foco de interés, hiper o hipo-reactividad a los estímulos sensoriales o interés inusual en aspectos sensoriales del entorno.	
Subescalas ABC	Estímulo sensorial	Reactivos del cuestionario correspondientes a la percepción de estímulos sensoriales.	Dependiente y cualitativa
	Relación	Reactivos del cuestionario correspondientes a las relaciones interpersonales.	Dependiente y cualitativa
	Uso Cuerpo y objeto	Reactivos del cuestionario correspondientes al manejo del cuerpo e interacción con objetos.	Dependiente y cualitativa
	Lenguaje	Reactivos correspondientes al desarrollo, atraso y regresión del uso del lenguaje.	Dependiente y cualitativa
	Desarrollo Social	Reactivos correspondientes a la interacción social.	Dependiente y cualitativa
Índice digital	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.	Cuantitativa Continua

Procedimiento:

El presente estudio se refiere a un análisis secundario de datos derivados del proyecto de investigación “Validación de la entrevista revisada para el diagnóstico de autismo para población mexicana”, cuya investigadora principal es la Doctora Lilia Albores Gallo. La investigación se denomina “Estudio descriptivo del Fenotipo cefálico y su asociación con las dimensiones de síntomas del DSM-5 en el Trastorno del Espectro Autista”. Es un proyecto de tesis derivado, el proyecto original fue registrado ante la División de Investigación con el número de registro **111/02/0307 (anexo 1)**, mientras que el trabajo actual fue registrado **en la división de investigación (anexo 1.2) y aprobado por el comité de ética (anexo 1.3)**. Se elegirá la muestra que cuente con datos completos y registrados en la base de datos, de

puntuación de la Entrevista para el Diagnóstico de Autismo Revisada (ADI-R) (Anexo 2), para establecer el diagnóstico de TEA; y medición del perímetro cefálico, realizada con cinta métrica y registrada en centímetros. Con las cifras registradas de perímetro cefálico, se determinará el fenotipo cefálico clasificado en normocefalia, microcefalia y macrocefalia, utilizando la curva de Nellhaus para niñas y adolescentes mujeres (Anexo 3) y la curva de Nellhaus para niños y adolescentes varones (Anexo 4). Con los datos obtenidos se realizará un análisis estadístico dirigido a investigar la correlación entre el fenotipo cefálico y las dimensiones sindromáticas del DSM-5. Las dimensiones sindromáticas del DSM-5 se establecerán según los reactivos del Cuestionario ABC, donde se establecerán 3 factores, comunicación social, intereses restringidos y sensorial. Además se hizo una correlación paramétrica entre las subescalas originales del cuestionario ABC y las variables somatométricas.

Instrumentos de Diagnóstico

Entrevista para el Diagnóstico de Autismo Revisada (Autism Diagnostic Interview-Revised ADI-R)(43).

Es una entrevista diagnóstica estandarizada y semiestructurada para administrarse por un clínico con experiencia en el diagnóstico de autismo y familiarizado con el protocolo de la entrevista. La entrevista se organiza primordialmente con base en los tres dominios principales de la sintomatología autista englobados tanto en la CIE-10 (OMS, 1992) como en el DSM-IV(44): a) Interacciones sociales recíprocas, b) Lenguaje/ comunicación y c) Conductas e intereses restringidos, repetitivos y estereotipados(45).

Se le reconoce como el estándar de oro para el diagnóstico de autismo en niños y adultos con edad mental mayor a 18 meses (43). Varios estudios sugieren que el ADI-R debe utilizarse con precaución en niños en los primeros años de vida, ya que puede sobre diagnosticar o infra diagnosticar el autismo en sujetos muy jóvenes o con bajo funcionamiento(46).

La entrevista se administra individualmente y tiene una duración entre hora y media y dos horas y media. Los candidatos para la aplicación de este instrumento son aquellos sujetos en los que se sospeche de un TAE. La aplicación del ADI-R requiere el uso del protocolo de la entrevista y un cuaderno de anotación con los 93 ítems evaluados por este instrumento(47).

La entrevista consta de 8 secciones principales:

1. Aspectos básicos referidos a la familia y educación del sujeto, así como a los diagnósticos y la medicación recibida.
2. Preguntas introductorias diseñadas para obtener una visión general de la conducta del sujeto: *ítem 1*
3. Primeras etapas del desarrollo y los hitos fundamentales del mismo: *ítems 2 a 8*.
4. Preguntas referidas a la edad en que se consiguieron las habilidades lingüísticas fundamentales y sobre si ha habido algún periodo en que se hayan perdido después de su adquisición o si se ha producido una pérdida general de otras habilidades: *ítems 9 a 28*.
5. Funcionamiento de lenguaje y comunicación: *ítems 29 a 49*.
6. Desarrollo social y juego: *ítems 50 a 66*.
7. Intereses y comportamientos: *ítems 67 a 79*.
8. Comportamientos generales que tienen importancia clínica, como la agresión, autolesiones y posibles rasgos epilépticos: *ítems 80-93*.

La entrevista ha sido diseñada para su aplicación en un amplio rango de edades e incluye preguntas sobre el nivel de funcionamiento del individuo en el tiempo actual, pasado y más anormal en el que se sospecha de autismo(45,46).

Los algoritmos del ADI-R tienen como finalidad la interpretación fundamental de los resultados del ADI-R y pueden ser utilizados de dos formas:

Tabla 2. Algoritmo ADI-R

Algoritmo diagnóstico	Algoritmo de la conducta actual
<p>Se centra en la historia completa del desarrollo del sujeto evaluado para obtener un diagnóstico a partir del ADI-R. Existen dos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 2 años 0 meses a 3 años 11 meses ● 4 años 0 meses en adelante 	<p>Se basa en la conducta observada durante los meses más recientes de la vida de la persona evaluada. Existen tres:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 2 años 0 meses a 3 años 11 meses ● 4 años 0 meses a 9 años 11 meses ● 10 años 0 meses en adelante

Los algoritmos se dividen en cuatro dominios y cada uno de ellos tiene subdominios, como se muestra a continuación:

El ADI-R explora la frecuencia de síntomas a lo largo de la vida con especial énfasis a los 4 ó 5 años de edad. Los ítems se organizan en una escala Likert con los siguientes códigos establecidos:

Tabla 4. Reactivos ADI-R

Código	Definición
0	Aplica en el caso de niños con desarrollo típico, en los que la conducta especificada por el ítem no está ni estuvo presente.
1	La conducta (o la falta de conducta) especificada por el ítem está o estuvo presente en forma anormal, pero no suficientemente grave, frecuente o destacada para cumplir los criterios del código 2.
2	La clara anormalidad especificada por el ítem cumple los criterios establecidos en la codificación.
3	Clara anormalidad especificada por el ítem con una manifestación más grave que el código 2.
7	Anormalidad clara en el área general de codificación, pero no como lo especifica el ítem.
8	No aplicable porque está fuera del rango de edad pertinente, carece de lenguaje requerido para mostrar la anormalidad o no ha mostrado pérdida de las habilidades.
9	No sabe o no se ha preguntado.

Se asigna el código “1” cuando es evidente que el sujeto ha mostrado el tipo de conducta especificada por el ítem, pero sin que sea suficientemente grave, frecuente o marcada para merecer el código “2. Los códigos “2” ó “3” deben asignarse cuando la anormalidad especificada está presente; la distinción entre estos dos códigos, se hace de acuerdo con la *gravedad*, donde a mayor puntaje mayor gravedad(45).

Los códigos de los ítems individuales en el protocolo de la entrevista se convierten en puntuaciones algorítmicas de acuerdo a la siguiente tabla de conversión.

Tabla 5. Puntuación ADI-R algoritmo.

Código del ítem	Puntuación algorítmica
0	0
1	1
2	2
3	2
7	0
8	0
9	0

Este instrumento es útil para diferenciar el autismo de otros trastornos psiquiátricos y de niños con desarrollo típico (43,45,46), es más precisa en niños por arriba de los 40 meses de edad que en niños de 20 meses como lo demostró (46) y más válida para identificar autismo que Síndrome de Asperger(47). Cicchetti et al (2008) estudiaron la confiabilidad del ADI-R encontrando niveles de acuerdo elevados (94-96%) en todos los ítems, con *kappa* ponderado (*Kw*) entre 0.80 y 0.88(48).

Tablas de Nellhaus para categorizar el Perímetro Cefálico

Se trata de curvas de crecimiento, que reúnen los gráficos de circunferencia de la cabeza para niños y niñas desde el nacimiento hasta los 18 años de edad, calculados a partir de informes en la literatura mundial publicados desde 1948 hasta 1968. No se encontraron diferencias étnicas, nacionales o geográficas significativas en las circunferencias de la cabeza(49).

Lista de conducta ABC(Anexo 5)

Es una lista de 57 reactivos para la evaluación de la conducta de autismo la cual es autoaplicable y debe contestarse por el tutor. La edad de aplicación es de 18 meses a los 35 años. Explora los factores de estímulo sensorial, uso de cuerpo y objeto, relación, lenguaje y desarrollo social. Se estableció como punto de corte para autismo 68 puntos, 54 a 67 para probabilidad moderada, 47 a 53 no concluyente y menos de 46 no autista (50).

Estímulo sensorial (ES). Consiste en los ítems: 6. mal uso de la discriminación visual al aprender, 10. parece que no oye, 21. en ocasiones no muestra “respuesta de sobresalto” a un ruido fuerte, 26. en ocasiones, los estímulos dolorosos no provocan ninguna reacción, 34. frecuentemente no parpadea cuando se le dirige una luz brillante, 39. se cubre los oídos ante muchos sonidos, 44. frunce el entrecejo, entrecierra o se cubre los ojos en presencia de la luz natural, 52. frecuentemente no tiene ninguna reacción visual a una persona “nueva”, 57. mira al vacío durante largos periodos de tiempo.

Relación (Re). Consiste en los ítems: 3. frecuentemente no atiende a las indicaciones sociales/ambientales, 7. carece de una sonrisa social, 13. no se extiende al tenderle los brazos, 17. no responde a las expresiones faciales o sentimientos de otras personas, 24. evita activamente el contacto visual, 25. se resiste a ser tocado o abrazado, 27. es (o era de bebé) rígido y difícil de abrazar, 28. está flácido cuando se le sostiene en brazos, 33. no imita a otros niños al jugar, 38. no ha desarrollado ninguna amistad, 43. Frecuentemente está atemorizado o muy ansioso, 47. “mira a través” de las personas.

Uso de cuerpo y objeto (CO). Consiste en los ítems :5. no usa los juguetes apropiadamente (hace girar las ruedas), 9. insiste en conservar ciertos objetos con él/ella, 12. se mece durante largos periodos de tiempo, 16. arremete o sale disparado, interrumpido por girar, caminar de puntas, sacudir las manos, 22. sacude las manos, 30. camina sobre los dedos de los pies, 35. se hiere mordiéndose la mano, golpeándose la cabeza, 40. da vueltas, hace girar y golpea mucho los objetos, 51. sentirá, olerá o probará los objetos en el entorno, 53. se involucra en “rituales” complicados tales como alinear cosas, 54. es muy destructivo.

Lenguaje (Le). Consiste en los ítems: 4. no sigue órdenes simples dadas una vez, 8. exhibe inversión de los pronombres (tú por yo), 11. El habla es atonal y arrítmica, 15. no responde al propio nombre cuando se pronuncia entre dos o más nombres, 18. raramente usa “sí” o “yo”, 20. no sigue órdenes proposiciones simples, 29. Obtiene los objetos deseados gesticulando, 32. repite frases una y otra vez, 37. no puede apuntar a más de cinco objetos nombrados, 42. Usa 5 o menos palabras al día, 46. repite sonido o palabras una y otra vez, 48. repite preguntas o declaraciones hechas por otras personas y 56. diariamente usa al menos 15 pero menos de 30 frases espontáneas para comunicarse.

Desarrollo social (DS). Consiste en los ítems: 2. aprende una tarea simple, pero “olvida” rápidamente, 14. reacciones fuertes a cambios menores en la rutina/el medio ambiente, 19. tiene habilidades especiales en un área- parece descartar el retraso mental, 23. rabietas severas y/o rabietas menores frecuentes, 31. Hierde a otros mordiéndolo y pateándolo, 36. no espera para que se satisfagan las necesidades, 41. Dificultades en control de esfínteres, 45. No se viste sin ayuda frecuente, 49. frecuentemente ignorante de los alrededores y puede ser

inconsciente de situaciones peligrosas, 50. prefiere manipular y estar ocupado con objetos inanimados, 55. retraso en el desarrollo a los 30 meses o antes.

Variables DSM-5 – ABC

Comunicación social: Consiste en los ítems: 2. aprende una tarea simple, pero “olvida” rápidamente, 3. frecuentemente no atiende a las indicaciones sociales/ambientales, 4. no sigue órdenes simples dadas una vez, 7. carece de una sonrisa social, 20. no sigue órdenes proposiciones simples, 10. parece que no oye, 11. El habla es atonal y arrítmica, 13. no extiende al tenderle los brazos, 15. no responde al propio nombre cuando se pronuncia entre dos o más nombres, 17. no responde a las expresiones faciales o sentimientos de otras personas, 24. evita activamente el contacto visual, 33. no imita a otros niños al jugar, 37. no puede apuntar a más de cinco objetos nombrados, 38. no ha desarrollado ninguna amistad, 46. repite sonidos o palabras una y otra vez, 48. repite preguntas o declaraciones hechas por otras personas, 52. frecuentemente no tiene ninguna reacción visual a una persona “nueva”, 56. diariamente usa al menos 15 pero menos de 30 frases espontáneas para comunicarse,

Intereses restringidos: 9. insiste en conservar ciertos objetos con él/ella, 14. reacciones fuertes a cambios menores en la rutina/el medio ambiente, 23. rabietas severas y/o rabietas menores frecuentes, 36. no espera para que se satisfagan las necesidades, 53. se involucra en “rituales” complicados tales como alinear cosas

Sensorial: Consiste en los ítems: 6. mal uso de la discriminación visual al aprender, 21. en ocasiones no muestra “respuesta de sobresalto” a un ruido fuerte, 25. se resiste a ser tocado o abrazado, 26. en ocasiones, los estímulos dolorosos no provocan ninguna reacción, 39. se cubre los oídos ante muchos sonidos, 50. prefiere manipular y estar ocupado con objetos inanimados, 51. sentirá, olerá o probará los objetos en el entorno, 57. mira al vacío durante largos periodos de tiempo.

Tabla 6. Cronograma

Actividad	Julio 2020	Agosto- Septiembre 2020	Octubre- Diciembre 2020	Enero-Marzo 2021	Mayo 2021
Elaboración Protocolo	X				
Aprobación por comité de ética		X			
Concentración de datos			X		
Análisis de resultados				X	
Elaboración y entrega de informe final					X

Análisis Estadístico

Para el análisis descriptivo se calcularon medias, desviaciones estándar, proporciones e intervalos de confianza (IC) al 95%. Por medio de un análisis bivariado, se analizó la asociación entre variables continuas del perímetro cefálico, edad, y las dimensiones del DSM-5 por medio de la escala del Autism Behavior Checklist (ABC) calculando la correlación de Spearman y probando su validez con una prueba t de Student. Las diferencias en la psicopatología por grupo cefálico se analizaron por medio de un ANOVA o pruebas de t de Student. Para contrastar la hipótesis de independencia entre variables dicotómicas, se utilizará la prueba Ji-Cuadrada de Pearson (χ^2), con las tablas de contingencia de 2x2. Se consideran diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p < 0.05$.

Para el coeficiente de correlación producto-momento de Pearson (r) consideramos que un valor r menor que 0.10 se interpretó como una correlación trivial, entre 0.10 y 0.29 baja, entre

0.30 y 0.49 moderada, entre 0.50 y 0.69 alta, entre 0.70 y 0.89 muy alta, y mayor o igual que 0.90 unitaria según Cohen, 1988 (51).

Consideraciones éticas:

Acorde al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud (artículo 17), este proyecto se considera una investigación sin riesgo (Diario Oficial de la Federación: 3 de febrero de 1983). La investigación se adaptó a los principios científicos y éticos para la investigación en seres humanos de acuerdo a la Declaración de Helsinki (59ª Asamblea general, Seúl, Corea, octubre 2008), así como el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación de riesgo mínimo establecido en el capítulo 1, Artículo 17 de la anterior ley, que define a tales estudios como 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.

El proyecto general fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N Navarro (anexo 1 y 1.5).

Resultados

Características descriptivas de la muestra

La muestra total consistió en 143 pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro autista, de los cuales 117 fueron masculinos (81%) y 26 femeninos (18%) con un rango de edad entre 2 y 17 años con $M=6.89$ años y $DE=3.59$. La mayor parte de la muestra fueron niños varones 78% y el resto se trató de adolescentes, mientras que todas las niñas (100%) eran menores a 12 años. 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 $DE=2.77$ ($IC = (-1.174, 1.541)$, $t=0.26$, $p=0.79$).

Tabla 7. Distribución de la muestra por sexo

Sexo	N	Porcentaje
Varones	117	81.81
Femenino	26	18.19

Tabla 8. Distribución de sexo por edad

Sexo	Edad (años)	N
Varones	2.00-2.12	4
	3.00-3.12	14
	4.00-4.12	23
	5.00-5.12	11
	6.00-6.12	13
	7.00-7.12	9
	8.00-8.12	10
	9.00-9.06	11
	10.00-10.12	2
	11.00-11.12	4
	12.00-12.12	4
	13.00-13.12	4
	>14	8
	Mujeres	2.00-2.12
3.00-3.12		3
4.00-4.12		5
5.00-5.12		4
6.00-6.12		5
>9		8

Tabla 9. Distribución del perímetro cefálico por sexo

Sexo	Perímetro cefálico (cm)	N
Varones	43-49.5	17
	50-58	99
	60	1
Femenino	45-49	3
	50-57	23

Tabla 10. Correlaciones paramétricas entre las variables somatométricas y las subescalas del ABC

Variables	Variables somatométricas			Subescalas ABC				
	PC	IDI	IDD	ES	Re	CO	Le	DS
Sexo Masculino								
PC. Perímetro Cefálico	1							
IDI. Índice digital Izquierdo (ID2/ID4)	.010	1						
IDD. Índice digital Derecho (IDD2/IDD4)	.196	.338	1					
ES. Estímulo Sensorial	-.004	.194	-.085	1				
Re. Relación	.018	.106	-.098	.434**	1			
CO. Uso del cuerpo y objeto	-.214	.205	-.177	.269*	.565**	1		
Le. Lenguaje	.064	.119	-.106	.293**	.345**	.212*	1	
DS. Desarrollo Social	-.159	.122	-.081	.310**	.417**	.502**	.299**	1
Sexo Femenino								
PC. Perímetro Cefálico	1							
IDI. Índice digital Izquierdo (ID2/ID4)	.698**	1						
IDD. Índice digital Derecho (IDD2/IDD4)	.317	.594**	1					
ES. Estímulo Sensorial	.072	-.082	-.118	1				
Re. Relación	-.217	-.062	-.020	.738	1			
CO. Uso del cuerpo y objeto	-.395	.063	.147	.428*	.679**	1		
Le. Lenguaje	-.425	-.064	.115	.297	.375	.171	1	
DS. Desarrollo Social	-.419	-.317	-.238	.553**	.649**	.550**	.514*	1

Nota: * $P < .05$, ** $P < .01$, *** $P = .001$

En ambos sexos las variables somatométricas no tuvieron una correlación significativa con las subescalas del ABC (Tabla 10). Por otro lado, en el sexo masculino todos los cruces entre las variables de las subescalas del ABC las autocorrelaciones fueron significativamente moderadas entre $r=0.26$ a $r=0.56$ exceptuando la de lenguaje y uso del cuerpo que fue muy bajas $r = .212$, $p < .05$. Por otro lado, en el sexo femenino las autocorrelaciones de las subescalas del ABC, fueron moderadamente significativas en un rango de .42 a .67 exceptuando todas las de lenguaje y la correlación de Relación y Estimulación sensorial. Entre las variables somatométricas se demostró una correlación positiva entre IDI y PC $r = .698$, $p < .01$, también entre IDI con IDD con una $r = .594$, $p < .01$, ambos coeficientes de correlación representan un efecto grande.

Tabla 11. Correlación paramétrica ABC-DSM-5 y somatometría.

Variables	Dimensiones ABC-DSM-5			Somatometría		
	Comunicación Social	Intereses Restringidos	Sensorial	PC	IDI	IDD
Sexo Masculino						
Comunicación Social ABC-DSM5	1					
Intereses Restringidos ABC-DSM5	.710**	1				
Sensorial ABC-DSM5	.666**	.822**	1			
Perímetro cefálico (PC)	-.072	.136	-.121	1		
Índice Digital Izquierdo (IDI)	-.064	.230*	-.178	.010	1	
Índice Digital Derecho (IDD)	-.096	.233*	-.096	.196	.338	1
Sexo Femenino						
Comunicación Social ABC-DSM5	1					
Intereses Restringidos ABC-DSM5	.774**	1				
Sensorial ABC-DSM5	.568**	.958**	1			

Perímetro cefálico (PC)	-.367	-.046	.040	1		
Índice Digita Izquierdo (IDI)	-.355	-.158	-.059	.698**	1	
Índice Digital Derecho (IDD)	.033	.045	.005	.317	.594	1

Nota: * $P < .05$, ** $P < .01$, *** $P = .001$

Se demostró una correlación positiva significativa entre los Intereses Restringidos DSM-5-ABC y el Índice digital izquierdo sólo para el sexo masculino, $r = .230$, $p < .05$, lo que significa que entre mayores intereses restringidos el índice digital es mayor. Asimismo, una correlación positiva entre Sensorial DSM-5-ABC e índice digital izquierdo, con $r = .233$, $p < .05$, es decir alteraciones sensoriales tienen correlación con un mayor índice digital, igualmente solo para el sexo masculino. Mientras que el perímetro cefálico no tuvo una correlación significativa con las variables DSM-5-ABC.

Tabla 12. Correlación No paramétrica ABC-DSM-5 y somatometría.

Variables	Dimensiones ABC-DSM-5			Somatometría		
	Comunicación Social	Intereses Restringidos	Sensorial	PC	IDI	IDD
Sexo Masculino						
Comunicación Social DSM5	1					
Intereses Restringidos ABC.DSM5	.676**	1				
Sensorial ABC.DSM5	.674**	.773**	1			
Perímetro cefálico (PC)	-.052	-.020	-.093	1		
Índice Digita Izquierdo (IDI)	.084	.211	.217	-.002	1	
Índice Digital Derecho (IDD)	-.053	-.149	-.073	.122	.322**	1
Sexo Femenino						
Comunicación Social DSM5	1					
Intereses Restringidos ABC.DSM5	.752**	1				
Sensorial.ABC.DSM5	.612**	.788**	1			
Perímetro cefálico (PC)	-.367	-.046	.040	1		
Índice Digital Izquierdo (IDI)	-.355	-.158	-.059	.629*	1	
Índice Digital Derecho (IDD)	.033	.045	.005	.441	.583**	1

Nota: * $P < .05$, ** $P < .01$, *** $P = .001$

En la correlación no paramétrica (tabla 12) no se obtuvieron resultados significativos entre las dimensiones sintomáticas ABC-DSM-5 con variables somatométricas. En el sexo femenino la correlación entre la dimensión ABC-DSM-5 Comunicación Social perímetro cefálico e Índice Digital Izquierdo fueron negativas con $-.367$ y $-.355$. Es decir, a menor perímetro cefálico e Índice Digital izquierdo menor comunicación social. En ambos casos no se alcanzó significancia estadística probablemente debido al reducido tamaño de la muestra.

Discusión

En este estudio investigamos la asociación entre las dimensiones del DSM-5 medidas a través de las subescalas del ABC y las medidas antropomórficas del perímetro cefálico y ambos índices digitales derecho e izquierdo de las manos.

Se encontró una correlación positiva grande entre medidas somatométricas índice digital izquierdo D2:D4 y el perímetro cefálico de las niñas, el índice digital D2:D4 es influenciado por la testosterona in útero (52), por lo que es esperado encontrar un índice mayor en mujeres, por otro lado, como rasgo físico se tiene la teoría de que si está masculinizado (menor tamaño) sirva como biomarcador de TEA (42,53). Mientras que en el género masculino no hubo una correlación significativa entre el perímetro cefálico y el índice digital, que por la teoría se esperaría una correlación negativa significativa entre ambos rasgos físicos.

Contrastan los resultados de este trabajo con lo encontrado por Albores (40), donde se observó una correlación significativa entre el vocabulario y el índice D2:D4, mientras que en este estudio tanto las subescalas originales como las dimensiones ABC-DSM-5, no resultaron significativas en ningún sexo. El lenguaje es la forma de comunicación claramente humana que une a los grupos sociales, el habla es la salida habitual del lenguaje, creada por la coordinación de movimientos y estructuras anatómicas entre respiratorias y orales, además de otros elementos como el lenguaje de señas y escrito, esto se subdivide en lenguaje receptivo y expresivo(54). Cuenta con componentes fonología, vocabulario (cantidad de palabras), gramática o sintaxis, semántica y pragmática, la adquisición del lenguaje es paulatino. Mientras que en el ABC explora el lenguaje repetición de sonidos, palabras y frases, uso inadecuado de pronombres y alteraciones prosódicas, Sin embargo, el niño que no habla con estereotipos no verbales puede ser clasificado incorrectamente como de menor riesgo de autismo, y esta es una de las fallas de la escala (55). Cabe mencionar que el metanálisis de Richards y colaboradores, se encontró que el efecto que permanece estadísticamente significativo con relación al índice digital D2:D4, en hombres fue el índice digital izquierdo en hombres y derecho en mujeres(56). Esto no quiere decir que el índice digital D2:D4 no sea un marcador para alteraciones en el lenguaje, el trabajo de Yuksel demostró que niños y niñas con trastorno de la fluidez presentaron un índice digital derecho menor comparado con controles(57).

Varias cohortes han demostrado que el tamaño del cerebro o el diámetro occipitofrontal es un predictor de deterioro neurológico(58), su relación con la inmadurez se observa por la prevalencia en síndromes genéticos asociados a neurodesarrollo al menos en 200 formas de expresión(59). Esto contrasta con los resultados de este trabajo, donde se obtuvo una correlación negativa entre perímetro cefálico e inmadurez.

Comparado con el trabajo de Obafemi (15) donde se encontró una asociación entre retraso en el lenguaje y anomalías físicas en paciente con TEA, en este estudio no se obtuvieron correlaciones significativas medidas somatométricas y las dimensiones del DSM-5. Por otro lado, el mismo estudio y el de (16) proponen que no todos los individuos con TEA tienen anomalías físicas menores, que esto constituye un subgrupo, mismo que podría no encontrarse en la muestra del presente estudio. Hasta este momento no existe evidencia científica que asocie el índice digital y síntomas conductuales específicos de TEA.

CONCLUSIONES

Los resultados no son concluyentes respecto a una asociación significativa entre el fenotipo cefálico y las dimensiones del DSM-5, lo cual se puede explicar por el tamaño de la muestra, aunque también hay evidencia previa sobre que las anomalías físicas no son hallazgos representativos del TEA(17).

En este momento no se dispone de evidencia suficiente para sugerir la anomalía física de la macrocefalia como un marcador diagnóstico extra a los ya existentes para el TEA. El presente trabajo sirve de referencia para continuar investigando si las anomalías físicas de momento serán un rasgo distintivo de subgrupos de TEA.

REFERENCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

- (DSM-5) [Internet]. 5th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. Disponible en: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
2. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *The Lancet*. agosto de 2018;392(10146):508-20.
 3. Wing L. Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychol Med*. febrero de 1981;11(1):115-29.
 4. Doernberg E, Hollander E. Neurodevelopmental Disorders (ASD and ADHD): DSM-5, ICD-10, and ICD-11. *CNS Spectr*. agosto de 2016;21(4):295-9.
 5. Volkmar FR, McPartland JC. From Kanner to DSM-5: Autism as an Evolving Diagnostic Concept. *Annu Rev Clin Psychol*. 28 de marzo de 2014;10(1):193-212.
 6. Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ. An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. *Neurosci Bull*. abril de 2017;33(2):183-93.
 7. Baio, Jon, Wiggins, Lisa, Christensen, Deborah L., Maenner, Matthew J., Daniels, Julie, Warren, Zachary, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 Years - Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 Sites, United States, 2014. 2018;6(MMWR Surveillance Summaries).
 8. Fombonne E, Marcin C, Manero AC, Bruno R, Diaz C, Villalobos M, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorders in Guanajuato, Mexico: The Leon survey. *J Autism Dev Disord*. mayo de 2016;46(5):1669-85.
 9. Zavaleta P, Cordero O, Medina ME. INFRAESTRUCTURA DISPONIBLE PARA LA ATENCIÓN DE LOS TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD: INFORME FINAL [Internet]. Ciudad de México: Secretaría de Salud, Gobierno de México; 2018 p. 287. Report No.: 9. Disponible en: 10.1017/CBO9781107415324.004
 10. Zackai E. Diagnostic dysmorphology. *Am J Hum Genet*. 1991;49.
 11. Ozgen HM, Hop JW, Hox JJ, Beemer FA, van Engeland H. Minor physical anomalies in autism: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*. marzo de 2010;15(3):300-7.
 12. Tripi G, Roux S, Canziani T, Brilhault FB, Barthélémy C, Canziani F. Minor physical anomalies in children with autism spectrum disorder. *Early Hum Dev*. abril de 2008;84(4):217-23.
 13. DeMyer W, Zeman W, Palmer CG. THE FACE PREDICTS THE BRAIN: DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MEDIAN FACIAL ANOMALIES FOR HOLOPROSENCEPHALY

(ARHINENCEPHALY). *Pediatrics*. 1 de agosto de 1964;34(2):256.

14. Aldridge K, George ID, Cole KK, Austin JR, Takahashi TN, Duan Y, et al. Facial phenotypes in subgroups of prepubertal boys with autism spectrum disorders are correlated with clinical phenotypes. *Mol Autism*. 2011;2(1):15.
15. Obafemi-Ajayi T, Miles JH, Takahashi TN, Qi W, Aldridge K, Zhang M, et al. Facial Structure Analysis Separates Autism Spectrum Disorders into Meaningful Clinical Subgroups. *J Autism Dev Disord*. mayo de 2015;45(5):1302-17.
16. Tripi G, Roux S, Matranga D, Maniscalco L, Glorioso P, Bonnet-Brilhault F, et al. Cranio-Facial Characteristics in Children with Autism Spectrum Disorders (ASD). *J Clin Med*. 9 de mayo de 2019;8(5):641.
17. Boutrus M, Maybery MT, Alvares GA, Tan DW, Varcin KJ, Whitehouse AJO. Investigating facial phenotype in autism spectrum conditions: The importance of a hypothesis driven approach: Facial phenotypes in ASC. *Autism Res*. diciembre de 2017;10(12):1910-8.
18. Bray, Patrick F., Shields, W. Donald, Wolcott, George J., Madsen, Jack A. Occipitofrontal head circumference-an accurate measure of intracranial volume. *J Pediatr*. 1969;75(The Journal of Pediatrics):303-5.
19. Tan AP, Mankad K, Gonçalves FG, Talenti G, Alexia E. Macrocephaly: Solving the Diagnostic Dilemma. *Top Magn Reson Imaging*. agosto de 2018;27(4):197-217.
20. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *The Nervous Child*,. 1943;2:217-50.
21. Fletcher HM. A Case of Megalencephaly. *London Pathological Soc Lond*. 1900;51:230-232.
22. Pavone P, Praticò AD, Rizzo R, Corsello G, Ruggieri M, Parano E, et al. A clinical review on megalencephaly: A large brain as a possible sign of cerebral impairment. *Medicine (Baltimore)*. junio de 2017;96(26):e6814.
23. Gooskens RH, Willemsse J, Bijlsma JB, W Hanlo P. Megalencephaly: Definition and classification. *Brain Dev*. enero de 1988;10(1):1-7.
24. Aylward EH, Minshew NJ, Field K, Sparks BF, Singh N. Effects of age on brain volume and head circumference in autism. *Neurology*. 23 de julio de 2002;59(2):175-83.
25. Filipek PA, Richelme C, Kennedy DN, Rademaker J, Pitcher DA, Zidel S, et al. Morphometric analysis of the brain in developmental disorders and autism. *Ann Neurol*. 1992;32:475.
26. Piven J, Harper J, Palmer P, Arndt S. Course of behavioral change in autism: a retrospective study of high-IQ adolescents and adults. *J Am Acad Child Adolesc*

Psychiatry. abril de 1996;35(4):523-9.

27. Lainhart JE, Bigler ED, Bocian M, Coon H, Dinh E, Dawson G, et al. Head circumference and height in autism: A study by the collaborative program of excellence in autism. *Am J Med Genet A*. 1 de noviembre de 2006;140A(21):2257-74.
28. Sacco R, Gabriele S, Persico AM. Head circumference and brain size in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res Neuroimaging*. noviembre de 2015;234(2):239-51.
29. Froehlich W, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, et al. Head Circumferences in Twins With and Without Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. septiembre de 2013;43(9):2026-37.
30. Courchesne E. Evidence of Brain Overgrowth in the First Year of Life in Autism. *JAMA*. 16 de julio de 2003;290(3):337.
31. Libero LE, Nordahl CW, Li DD, Ferrer E, Rogers SJ, Amaral DG. Persistence of megalencephaly in a subgroup of young boys with autism spectrum disorder: Megalencephaly in Boys with Autism. *Autism Res*. noviembre de 2016;9(11):1169-82.
32. Miles JH, Hadden LL, Takahashi TN, Hillman RE. Head circumference is an independent clinical finding associated with autism. :12.
33. Gillberg C, De Souza L. Head circumference in autism, Asperger syndrome, and ADHD: a comparative study. *Dev Med Child Neurol*. 13 de febrero de 2007;44(5):296-300.
34. Sacco R, Militerni R, Frolli A, Bravaccio C, Gritti A, Elia M, et al. Clinical, morphological, and biochemical correlates of head circumference in autism. *Biol Psychiatry*. 1 de noviembre de 2007;62(9):1038-47.
35. Sacco R, Curatolo P, Manzi B, Militerni R, Bravaccio C, Frolli A, et al. Principal pathogenetic components and biological endophenotypes in autism spectrum disorders. *Autism Res*. octubre de 2010;3(5):237-52.
36. Constantino JN, Majmudar P, Bottini A, Arvin M, Virkud Y, Simons P, et al. Infant head growth in male siblings of children with and without autism spectrum disorders. *J Neurodev Disord*. marzo de 2010;2(1):39-46.
37. Albores-Gallo L, Fritsche-García L, Miranda-Aguirre AP, Avila-Acosta M. Brief Report: Macrocephaly Phenotype and Psychiatric Comorbidity in a Clinical Sample of Mexican Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*. septiembre de 2017;47(9):2911-7.

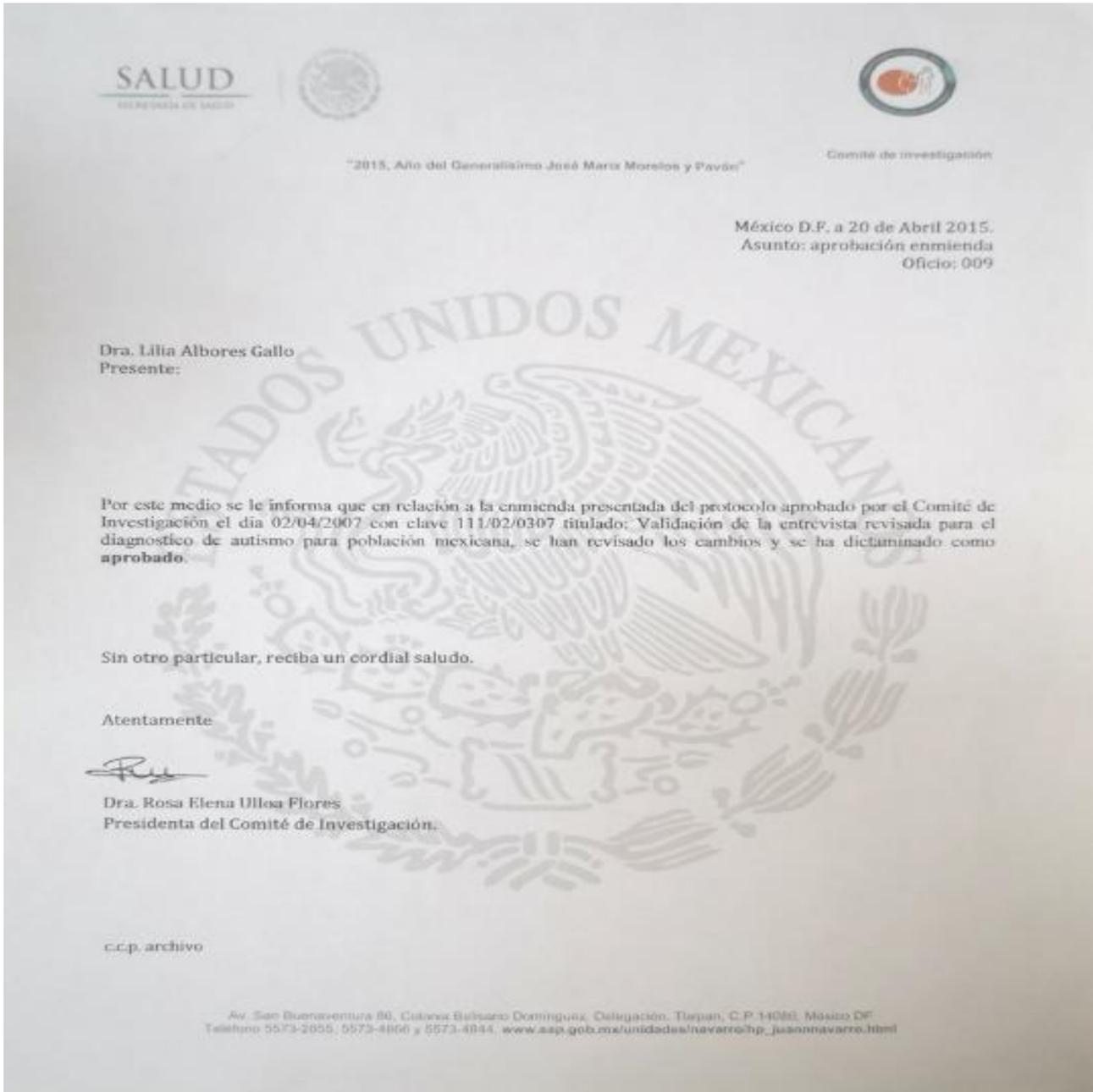
38. Manning JT, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Sanders G. The 2nd to 4th digit ratio and autism. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43(3):160-4.
39. Lutchmaya S, Baron-Cohen S, Raggatt P, Knickmeyer R, Manning JT. 2nd to 4th digit ratios, fetal testosterone and estradiol. *Early Hum Dev.* abril de 2004;77(1-2):23-8.
40. Albores-Gallo L, Fernández-Guasti A, Hernández-Guzmán L, List-Hilton C. [2D:4D finger ratio and language development]. *Rev Neurol.* 1 de junio de 2009;48(11):577-81.
41. Teatero ML, Netley C. A Critical Review of the Research on the Extreme Male Brain Theory and Digit Ratio (2D:4D). *J Autism Dev Disord.* noviembre de 2013;43(11):2664-76.
42. Mackus M, de Kruijff D, Otten LS, Kraneveld AD, Garssen J, Verster JC. The 2D : 4D Digit Ratio as a Biomarker for Autism Spectrum Disorder. *Autism Res Treat.* 2017;2017:1048302.
43. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* octubre de 1994;24(5):659-85.
44. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV.* IV. Washington, DC: American Psychiatric Association.; 1994.
45. Rutter M, Le Couteur A, Lord C. *Manual ADI-R Entrevista para el Diagnóstico del Autismo-Revisada.* Madrid: TEA Ediciones. 2006.
46. Cox A, Klein K, Charman T, Baird G, Baron-Cohen S, Swettenham J, et al. Autism Spectrum Disorders at 20 and 42 Months of Age: Stability of Clinical and ADI-R Diagnosis. *J Child Psychol Psychiatry.* 1999;40(5):719-32.
47. Green J, Gilchrist A, Burton D, Cox A. Green J, Gilchrist A, Burton D, Cox A. Social and psychiatric functioning in adolescents with Asperger syndrome compared with conduct disorder. *J Autism Dev Disord* 30: 279-93. *J Autism Dev Disord.* 2000;30:279-93.
48. Cicchetti DV, Lord C, Koenig K, Klin A, Volkmar FR. Reliability of the ADI-R: Multiple Examiners Evaluate a Single Case. *J Autism Dev Disord.* 1 de abril de 2008;38(4):764-70.
49. Nellhaus G. HEAD CIRCUMFERENCE FROM BIRTH TO EIGHTEEN YEARS. *Pediatrics.* 1 de enero de 1968;41(1):106.
50. Krug DA, Arick J, Almond P. Behavior checklist for identifying severely handicapped individuals with high levels of autistic behavior. *J Child Psychol Psychiatry.* julio de

1980;21(3):221-9.

51. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 1988.
52. Manning SE, Davin CA, Barfield WD, Kotelchuck M, Clements K, Diop H, et al. Early Diagnoses of Autism Spectrum Disorders in Massachusetts Birth Cohorts, 2001-2005. *PEDIATRICS*. 1 de junio de 2011;127(6):1043-51.
53. Guyatt AL, Heron J, Knight BLC, Golding J, Rai D. Digit ratio and autism spectrum disorders in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: a birth cohort study. *Open Access*. 2015;8.
54. Feldman HM. How Young Children Learn Language and Speech. *Pediatr Rev*. agosto de 2019;40(8):398-411.
55. Albores-Gallo L, Hernández-Guzmán L, Díaz-Pichardo JA, Cortes-Hernández B. Dificultades en la evaluación y diagnóstico del autismo: Una discusión. *Salud Ment*. febrero de 2008;31(1):37-44.
56. Richards M, Mossey J, Robins DL. Parents' Concerns as They Relate to Their Child's Development and Later Diagnosis of Autism Spectrum Disorder: *J Dev Behav Pediatr*. septiembre de 2016;37(7):532-40.
57. Yuksel T, Sizer E, Durak H. 2D:4D ratios as an indicator of intrauterine androgen exposure in children who stutter. *Early Hum Dev*. agosto de 2019;135:27-31.
58. Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol*. julio de 2014;13(7):710-26.
59. Pirozzi F, Nelson B, Mirzaa G. From microcephaly to megalencephaly: determinants of brain size. *Dialogues Clin Neurosci*. diciembre de 2018;20(4):267-82.

Anexos

Anexo 1. Aprobación del proyecto general por el Comité de Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”, “Validación de la entrevista revisada para el diagnóstico de autismo para población mexicana”.



Anexo 1.2. Registro proyecto de tesis ante la División de Investigación.



Ciudad de México a 11 de febrero de 2021
Asunto: Registro de tesis derivada.

Dra. Emmanuel Isaías Sarmiento Hernández
Investigador responsable

HPIJNN

Presente

En relación con el proyecto a su cargo y que se especifica a continuación:

Título del proyecto: "Entrevista para el diagnóstico de autismo revisada. Validación y adaptación para la población mexicana".

Clave de registro: III/02/0307.

Se informa que el proyecto que se especifica se registró en esta división como proyecto de tesis **DERIVADO:**

Título: "Fenotipo cefálico y su asociación con las dimensiones de síntomas del DMS-5 en los Trastornos del Espectro Autista".

Clave de registro: III/02/0307/Ti

Tesis de: Especialidad en Psiquiatría infantil y del adolescente

Tesista: Héctor Gómez Barrera.

Se notifican las siguientes obligaciones que adquieren el investigador y el tesista:

- Deberá entregar durante la primera semana de noviembre un informe de avances del proyecto derivado así como envío de pdf's de los productos generados al e-mail investigacionhpi@gmail.com (presentaciones en congresos, etc.)
- En este informe deberá identificar el número de expediente clínico del paciente (si es nueva recolección por enmienda o por proyecto nuevo) y asegurarse de la existencia en el expediente del HPI de la copia del consentimiento informado y la nota de investigación respectiva.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Jefa de la División de Investigación

Dra. Patricia Zavaleta Ramírez

Anexo 1. 3 Carta compromiso para el manejo ético del presente proyecto.



Comité de Bioética de Investigación, Hospital Psiquiátrico Infantil, "Dr. Juan N. Navarro"

Ciudad de México, 16 de junio del 2021

Asunto: carta de aprobación

Resolución No.: HPIJNN-CEI-DA-015-2021

Héctor Gámez Barrera

TESISTA

Presente

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: "Fenotipo cefálico e índice digital y su asociación con las dimensiones de síntomas del DSM-5 en el trastorno del espectro autista", con número de registro III/02/0307.

Por lo que se extiende la presente, de conformidad con el cumplimiento de los lineamientos éticos, en el desarrollo de su proyecto de tesis.

Sin otro particular, hago propicia la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente

Dra. Laura Fritsche García

Presidente del Comité de Ética de Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"

c.c.p. Dra. Patricia Zavaleta Ramírez-Jefa de la división de Investigación, HPIJNN-Presente
Archivo, HPIJNN-Presente

Av. San Buenaventura 86, Colonia Belisario Domínguez, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, CDMX
Teléfonos: 55 5573 4844, 55 5573 4866 y 55 5573 2855, hpijnnavarro@salud.gob.mx, www.gob.mx/salud/sap



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



SUJETO

Nombre/Número de identificación: _____

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

INFORMANTE

Nombre: _____

Relación de parentesco con el sujeto: _____

ENTREVISTADOR

Nombre: _____

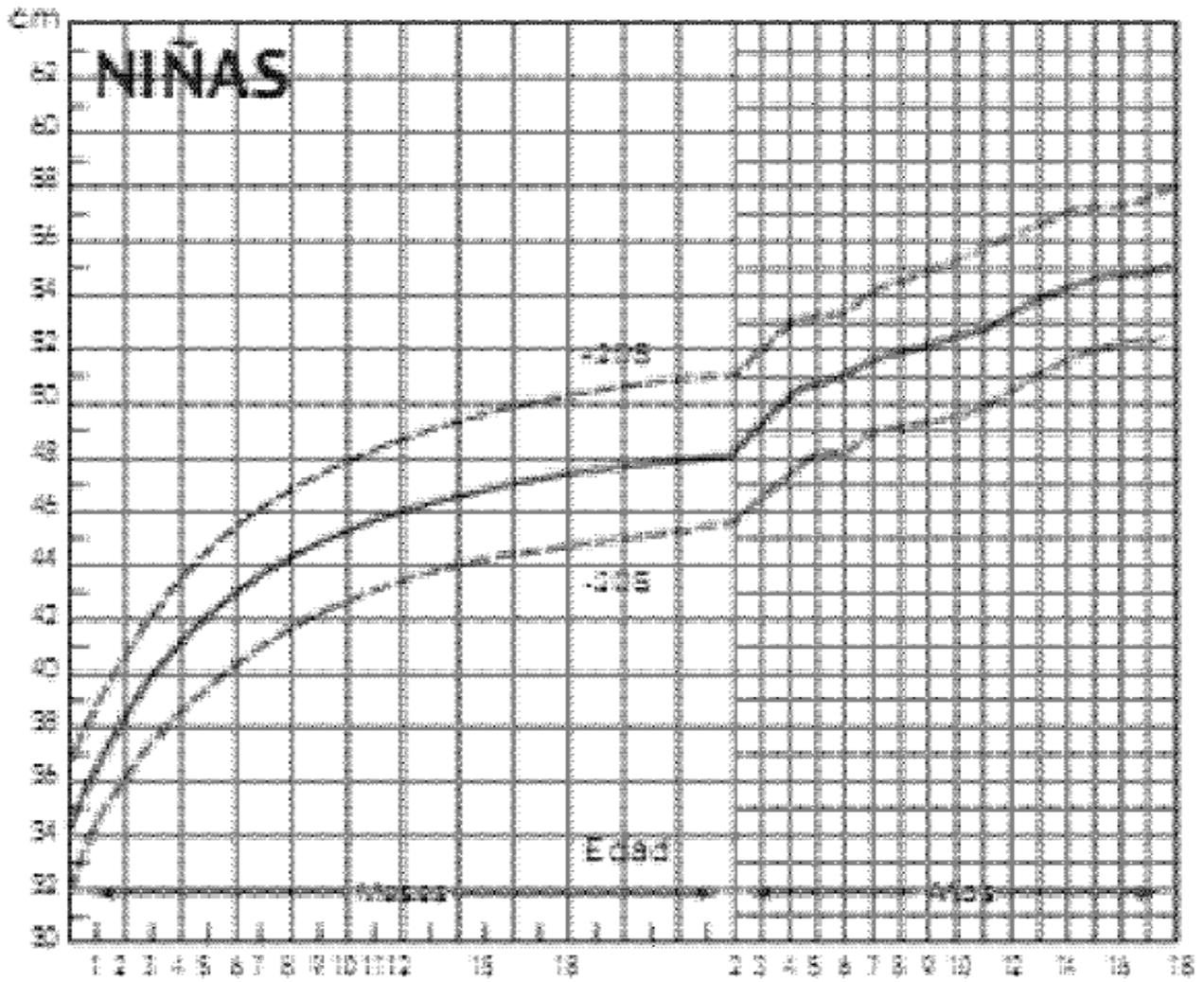
Código: _____ Fecha de la entrevista: _____

Esta práctica de la entrevista debe ser utilizada conjuntamente con el manual del ADI-R



Anexo 3. Curva de Nellhaus para niñas y adolescentes mujeres.

NIÑAS
PERÍMETRO CEFÁLICO
Nacimiento - 18 años



Wolstein G. Recolección 1968: 47-706.

Anexo 4. Curva de Nellhaus para niños y adolescentes varones.

NIÑOS
PERÍMETRO CEFÁLICO
Nacimiento-18 años

