

---

RASGOS RADIOLÓGICOS EN EL DESARROLLO  
DEL AUTISMO. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

---

TRABAJO FINAL DE GRADO

**Autora:** Celia Molero de Ávila Martín-Maestro

**Tutor:** Francisco Eliseo Olucha Bordonau

Universitat Jaume I, Castellón de la Plana

Grado en Medicina

Curso 2022/2023

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>5</b>
<b>EXTENDED SUMMARY</b> .....	<b>6</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>8</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>9</b>
<b>Trastorno del Espectro Autista (TEA)</b> .....	<b>9</b>
Prevalencia.....	9
Patogenia .....	9
Escala ADOS y ADIR .....	10
<b>Sistema emocional</b> .....	<b>11</b>
Amígdala .....	11
Hipocampo.....	12
Cíngulo.....	12
<b>Ventrículos</b> .....	<b>13</b>
<b>Sustancia blanca y haces de sustancia blanca</b> .....	<b>13</b>
<b>Córtex</b> .....	<b>13</b>
<b>Hipótesis</b> .....	<b>14</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>14</b>
<b>MÉTODOS</b> .....	<b>14</b>
<b>Búsqueda</b> .....	<b>14</b>
<b>Criterios de elegibilidad de estudios</b> .....	<b>15</b>
Inclusión: .....	15
Exclusión:.....	15
<b>Evaluación del riesgo de sesgos</b> .....	<b>16</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>17</b>
<b>Composición de las muestras</b> .....	<b>21</b>
<b>Adquisición de imágenes</b> .....	<b>24</b>
<b>Inspección y supervisión de las muestras</b> .....	<b>25</b>

<b>Amígdala</b> .....	<b>26</b>
<b>Hipocampo</b> .....	<b>27</b>
<b>Córtex</b> .....	<b>27</b>
Área Fusiforme de las Caras ( <i>Face Fusiform Area, FFA</i> ) .....	28
<b>Ventrículos</b> .....	<b>29</b>
<b>Sustancia blanca periventricular</b> .....	<b>30</b>
<b>Haces de sustancia blanca</b> .....	<b>31</b>
<b><i>DISCUSIÓN</i></b> .....	<b>35</b>
<b><i>CONCLUSIONES</i></b> .....	<b>39</b>
<b><i>BIBLOGRAFÍA</i></b> .....	<b>40</b>
<b><i>ANEXO</i></b> .....	<b>49</b>
- NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES - .	49

## RESUMEN

**Introducción:** El trastorno del espectro autista (TEA) es una patología del neurodesarrollo muy prevalente, que se diagnostica clínicamente alrededor de los dos años cuando síntomas como anomalías en las habilidades sociales, lenguaje o comportamientos estereotipados comienzan a emerger, y que no presenta una etiología clara.

**Objetivo:** Describir los rasgos radiológicos en el desarrollo del autismo y establecer si la RM puede ser un método eficaz en su detección que podría dirigir una intervención más temprana.

**Métodos:** Se ha realizado una búsqueda en PubMed y ScienceDirect y se ha llevado a cabo una revisión sistemática de artículos que estudian la importancia de la radiología en niños con TEA, analizándose el riesgo de sesgos mediante la escala Newcastle-Ottawa y recogiendo la información en una tabla de extracción de datos.

**Resultados:** Se ha encontrado mediante RM una afectación del hipocampo, ventrículos, córtex y sustancia blanca en los individuos con TEA, que se relacionan con comportamientos restringidos y repetitivos, anomalías motoras o déficits en la discriminación facial.

**Conclusión:** Como hallazgo importante se evidencia una anomalía de la sustancia blanca en la conectividad de largo alcance y un aumento de la conectividad local. A su vez, la investigación centrada en la sustancia blanca puede ser un gran avance para su diagnóstico temprano y la previsión de la gravedad de los síntomas. La RM, aunque no de forma rutinaria, puede utilizarse para su detección y es un pilar clave en la investigación de estos rasgos radiológicos.

**Palabras clave:** “TEA”, “RM”, “sustancia blanca”, “hipocampo”, “ventrículos”, “córtex”.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disease usually diagnosed clinically around the second year of life when symptoms such as abnormalities in social skills, language or stereotyped behaviours start to emerge. This pathology is very prevalent and does not present a clear etiology.

**Objective:** To describe the radiological features found in the development of autism and to establish if MRI can be an effective method of detecting autism in order to be able to carry out an earlier intervention.

**Methods:** A research has been performed using PubMed and ScienceDirect databases and conducted a systematic review of articles that analyses the importance of MRI radiology in children with ASD. It has also been performed a risk of bias analysis using the Newcastle Ottawa scale presenting the information in a data extraction table.

**Results:** MRI shows that the hippocampus, ventricles, cortex, and white matter are all involved in subjects with ASD. It has been shown that many of these affected structures are related to restricted and repetitive behaviours, motor abnormalities or deficits in facial discrimination found in these children suffering from autism.

**Conclusion:** An important finding is that people with this pathology present an abnormality of the white matter in long-range connectivity and an increase in local connectivity. That is the reason why research focusing on the white matter can be a breakthrough for its early diagnosis and prediction of symptom severity. Conventional MRI cannot yet be used in a routine way but it is important for a correct diagnosis and also a key pillar in the investigation of radiological features.

**Key words:** "ASD", "MRI", "white matter", "hippocampus", "ventricles", "cortex".

## EXTENDED SUMMARY

**Introduction:** The Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental chronic disease. It is very prevalent and affects about 1 out of 100 children, being more common in males. Its diagnosis is currently clinical (using scales like ADOS or ADIR) when children start to develop symptoms such as anomalies in social development, communication, stereotyped movements and restricted interests. Its etiology is multifactorial but it is still not clear since multiple hypotheses about abnormal neuronal development are still being investigated.

Because of this and the impact on the quality of life of these children is important to analyze the different brain structures such as the limbic system and the role they play in ASD. The limbic system is a very well-studied structure due to its role in emotion and learning.

**Objective:** The main aim of this review is to evaluate the radiological features found in the development of ASD and secondary objectives are described as whether MRI can be useful in the diagnosis of ASD in order to schedule earlier therapeutic interventions, when the brain admits plastic structural changes. This systematic review is also aimed at studying which radiological structures are affected, at elucidating whether there is a relationship between radiology and severity of symptoms and at defining if these abnormal structures are a cause or consequence of ASD.

**Methods:** The initial investigation was carried out by introducing the terms "autism", "children", "MRI" and "radiology" in PubMed and ScienceDirect and finally after a selection by inclusion criteria (e.g. cases and controls studies) and exclusion (e.g. animal studies) with the PRISMA flowchart, seven case control studies were selected for this systematic review.

These articles present biases that are detailed according to the Newcastle Ottawa scale in a bias analysis. Detailed data of each study are included in the data extraction table.

**Results:** Although no significant differences have been found in the asymmetry of the amygdala, ventricular volumetric asymmetry and hippocampal shape asymmetry are observed in individuals with ASD.

After the study of many articles, it has been found that white matter involvement results in abnormal long-distance connectivity through involvement of white matter tracts; and yet, increased local or regional connectivity as a fundamental hypothesis of pathogenesis in ASD.

Abnormalities in the cortex and in cortico-cerebellar circuits are also observed which are associated with motor abnormalities such as impulsive and aimless movements. Less selective neuronal tuning is observed in the FFA center resulting in abnormal facial discrimination. Finally, the observation of increased hypointense white matter was associated with increased restricted and repetitive interests.

**Discussion:** This paper points at white matter alterations as the main radiologic feature that can be observed in the diagnosis of ASD. It explains the heterogeneity of this disorder. However, it is not yet possible to determine whether these findings are causes or consequences of ASD. Confirmation of these findings and its association to clinical signs will provide a more consistent way to provide an earlier diagnosis.

**Conclusion:** Findings regarding abnormalities in the white matter are highly relevant in subjects suffering from ASD since this anomaly in the long-range connectivity may be the basis of these disorders and its study could be a milestone although it has not been proved to be effective for diagnosis nowadays. New MRI techniques such as voxels or multivariate techniques have shown great importance in the investigation and knowledge of the radiological features associated with autism.

**Key words:** "ASD", "MRI", "white matter", "hippocampus", "ventricles", "cortex".

## ABREVIATURAS

- **TEA:** Trastorno del espectro autista
- **ADOS:** Escala de Observación para el Diagnóstico del Autismo
- **ADIR:** Entrevista para el Diagnóstico del Autismo Revisada
- **FFA:** Área fusiforme de las caras
- **ASD:** Autism spectrum disorder
- **ABIDE:** Autism Brain Imaging Data Exchange, base de datos
- **DSM V, DSM IV:** Libro de Asociación Estadounidense de Psiquiatría
- **MRI:** Magnetic resonance imaging, resonancia magnética
- **TDC/TD:** Sujetos con un desarrollo típico o completo
- **FSIQ:** Escala de coeficiente intelectual total
- **WASI:** Escala Abreviada de Inteligencia de Wechsler
- **CI:** Coeficiente intelectual
- **IRMf:** Resonancia magnética funcional
- **DW-MRI:** MRI ponderada por difusión
- **WM:** White matter, sustancia blanca
- **WMH:** White matter hypointensity, sustancia blanca hipointensa
- **ReHo:** Índice de homogeneidad regional
- **VBM:** Morfometría basada en vóxeles
- **RTI:** Prueba de tiempo de reacción
- **FA:** Anisotropía fraccional
- **DM:** Difusividad media
- **DA:** Difusividad axial
- **DR:** Difusividad radial
- **PPC:** Tracto parieto-ponto-cerebeloso
- **CCG:** Haz de giro cingulado
- **CST:** Tracto corticoespinal
- **ILF:** Fascículo longitudinal inferior
- **SLFT:** Fascículo longitudinal superior temporal
- **SLFP:** Fascículo longitudinal superior parietal
- **Fmajor:** Cuerpo caloso o fórceps mayor

# INTRODUCCIÓN

El trastorno del espectro autista (TEA) es una alteración generalizada del neurodesarrollo que comienza en la primera infancia y persiste durante toda la vida afectando fundamentalmente (aunque no exclusivamente) a los patrones normativos de conducta y relaciones sociales. Existe un debate muy importante acerca de la etiología en la que se han aportado datos referidos a aspectos genéticos y ambientales. Por otra parte, el desarrollo de técnicas de neuroimagen ha aportado multitud de datos que, no obstante, requieren un análisis conjunto.

## Trastorno del Espectro Autista (TEA)

Según el DMS-V, las disfunciones asociadas al TEA se caracterizan por deficiencias en la comunicación e interacción social, en la reciprocidad socioemocional, en conductas comunicativas no verbales, en el establecimiento de relaciones y su mantenimiento. Por otra parte, estas alteraciones cursan con patrones de intereses repetitivos, restringidos y muy específicos, movimientos y uso de objetos estereotipados, habla estereotipada y repetitiva, insistencia en la monotonía y patrones ritualizados verbales y no verbales (1). A los pacientes que, según el DSM-IV habían sido diagnosticados de Trastorno Autista, Asperger o Trastorno generalizado del desarrollo no especificado, actualmente se les engloba en el diagnóstico de TEA (DSM-V). El término “espectro” se refiere a que no se pueden establecer subcategorías por clínica, neuroimagen o biomarcadores.

## Prevalencia

El TEA continúa siendo uno de los trastornos del desarrollo más prevalente (2), que se estima que lo padecen aproximadamente 1 de cada 100 niños en todo el mundo; en España se observa esta misma prevalencia (3). En todos los estudios se confirma mayor presencia del TEA en hombres que en mujeres (4:1) lo cual se refleja en esta revisión, ya que tres de los estudios incluidos son únicamente en hombres.

## Patogenia

El TEA es un trastorno heterogéneo que no presenta una única etiología. Los fallos tempranos en la génesis, maduración y migración neuronal representan un mecanismo patológico digno de estudio (4,5).

Algunas de las hipótesis de patogenia del TEA son la llamada “displasia cortical focal” que se ha visto en 91 % de los individuos con TEA que consiste en regiones irregulares de la corteza y desorganización cortical de las neuronas, aunque no de la glía (6). Otro hallazgo observado es la proliferación excesiva de neuronas periventriculares y la no migración de éstas hacia la cortical dejando en la materia blanca zonas de materia gris ectópica en el 31 % de pacientes con TEA (7). Ambos hallazgos se han visto en estudios postmortem con muestras pequeñas, lo cual limita su generalización. Diversos datos indican que en el TEA hay una interrupción y descoordinación de los haces de la sustancia blanca (8–15) que se expondrá posteriormente.

Además, se han observado 197 genes asociados al autismo de alto riesgo, el 80 % de las mutaciones en estos genes generan una pérdida de función que afecta al proceso migratorio de neuritogénesis, sinaptogénesis y plasticidad; lo cual interrumpe el correcto desarrollo cortical (4) y refuerza la hipótesis de los defectos en el desarrollo cortical como causa de la enfermedad.

Esta revisión trata de concretar los cambios observables en las estructuras cerebrales concomitantes con el desarrollo del TEA evidenciados mediante técnicas de neuroimagen. Algunas de estas estructuras son estudiadas por su papel en funciones que se ven deterioradas en pacientes con TEA y, por tanto, cabría esperar un desarrollo anómalo de las mismas y otras como hallazgos novedosos visualizados por RM.

### **Escala ADOS y ADIR**

Es necesario conocer las escalas que emplearon los diferentes estudios de esta revisión para confirmar el diagnóstico y evaluar la gravedad de los sujetos con TEA. Actualmente, al tratarse de un diagnóstico clínico, se utilizan escalas como éstas. Los síntomas empiezan a emerger a los dos años de vida, por lo que estas escalas pueden pasarse a los padres y a los niños con esa edad en los que haya una sospecha de TEA. La importancia de esta revisión, como ya se verá, es la investigación de otros métodos de diagnóstico como la RM para comenzar con terapias conductuales en estos niños lo más precozmente posible.

- LA ADOS-2 es la escala de observación para el diagnóstico del autismo.

Contiene una serie de preguntas acerca de las relaciones sociales, la comunicación, el juego o uso imaginativo de materiales y las conductas restringidas repetitivas o estereotipadas.

- El ADI-R es una entrevista semiestructurada de larga duración que evalúa el comportamiento de los participantes en las tres esferas: interacción social recíproca (ADI-R Social), comunicación verbal (ADI-R Verbal), y conductas restringidas y repetitivas (ADI-R RRB). En este caso esta entrevista se realiza a los padres.

### **Sistema emocional**

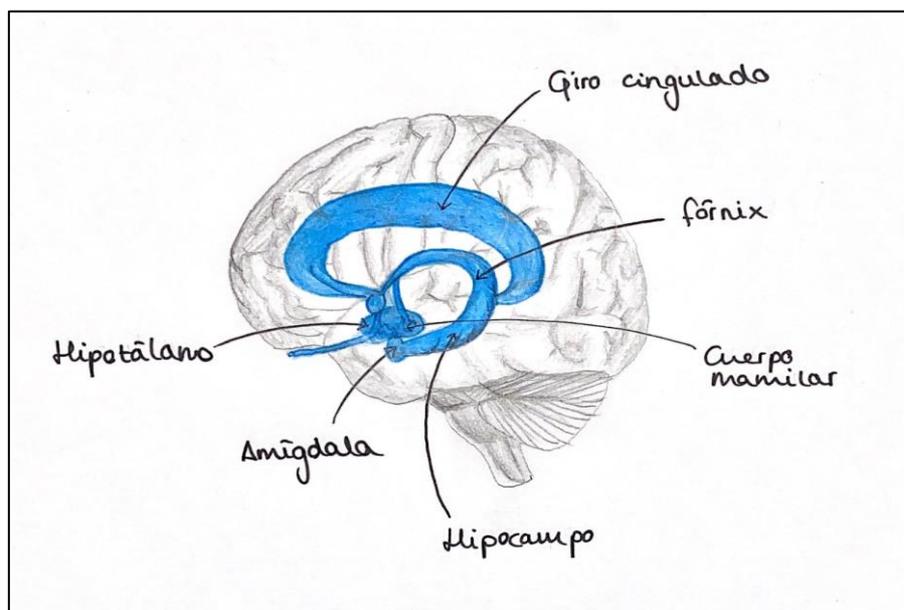
Dado que las principales alteraciones en el TEA han sido relacionadas con los sistemas funcionales emocional y social, las investigaciones en neuroimagen se han centrado en este sistema. Colectivamente, este sistema se había agrupado bajo el término de sistema límbico (Papez, 1937, McLean 1937). Sin embargo, el acúmulo de datos en las últimas décadas indica que el núcleo central del procesamiento emocional estaría integrado por la amígdala (que no formaba parte del circuito original de Papez). Las interacciones de la amígdala con la corteza prefrontal y el hipocampo modelarían la función emocional adaptándola a las demandas del entorno y todo el sistema podría estar modulado por aferencias subcorticales (16,17) . Además, las alteraciones producidas a lo largo del desarrollo podrían afectar a los fascículos de sustancia blanca y también a la configuración y volumen de los ventrículos cerebrales. El sistema límbico está formado por: amígdala y cuerpos mamilares, hipocampo, hipotálamo, septo, fórnix y giro cingulado.

Amígdala: La amígdala es un complejo nuclear formado por neuronas localizado en el lóbulo temporal. Su función principal tiene que ver con la emoción (16), se encarga de la formación y almacenamiento de memoria relacionado con acontecimientos que nos hayan producido emociones fuertes (es decir, el aprendizaje emocional) y con la consolidación de la memoria. Es una estructura de interés en el autismo debido a su papel en la emoción y socialización; conductas que se ven alteradas en los sujetos con TEA (18,19).

Hipocampo: Se encarga de la memoria, transformando la memoria reciente en memoria a largo plazo y la memoria autobiográfica, de la orientación y de la memoria espacial. Debido a su papel en la memoria, tiene que ver con el aprendizaje. Se encuentra en el lóbulo temporal. Junto a la amígdala se investiga el hipocampo a causa de su conexión con la amígdala dentro del sistema límbico y su participación en la función social (20–23).

Esta revisión es necesaria dado que, a pesar de los estudios de ambas regiones en personas con TEA, la investigación ha demostrado evidencia inconsistente de diferencias en estas estructuras.

Cíngulo: Parte del sistema límbico que conecta éste con el neocórtex y está relacionado con el aprendizaje, la memoria y las emociones, conectándolo con la capacidad de razonar, planificar y realizar abstracciones (funciones cognitivas superiores) (24). Se extiende desde la corteza cingulada anterior a la posterior, cuyo papel importante es el control cognitivo, la regulación de respuestas y el reconocimiento de errores (25) y cuya desconectividad da lugar a comportamientos restrictivos y repetitivos.



*Figura 1. Anatomía del sistema límbico.*

## **Ventrículos**

Los ventrículos son otra diana de la investigación del TEA dadas las diferencias morfológicas como lesiones o hipertrofia del volumen de las regiones cerebrales inmediatamente alrededor de los ventrículos en ASD (26–28) que puede afectar a la forma y/o volumen de los ventrículos laterales (29).

## **Sustancia blanca y haces de sustancia blanca**

La sustancia blanca se encuentra en el sistema nervioso central. A nivel de los hemisferios cerebrales conecta las áreas corticales entre sí (cápsula externa) y es la vía de entrada y salida de axones desde la corteza cerebral (cápsula interna). Algunos de los haces de materia blanca estudiados en esta revisión corresponden a sistemas de proyección corticocortical y se ha visto que tienen alguna relevancia en los individuos con TEA son:

Fascículo longitudinal inferior: Conecta los lóbulos occipital y temporal asociándose con un deterioro visuoperceptivo, prosopagnosia congénita y TEA. Su desconexión afecta a los déficits de procesamiento facial (30) que se observan en el TEA y se verán a continuación.

Fascículo longitudinal superior parietal (SLF III): Conecta la circunvolución supramarginal con el área premotora y prefrontal ventral. Se asocia con funciones cognitivas (ej: atención visuoespacial) que se encuentran alteradas en el TEA (31).

## **Córtex**

La corteza cerebral es la sustancia gris (cuerpos neuronales) que recubre los hemisferios cerebrales y se encarga de procesar la información compleja y llevar a cabo múltiples funciones cognitivas superiores que nos diferencian de los animales. Algunas zonas del córtex son estudiadas en la presente revisión: corteza frontal (encargada de procesos cognitivos complejos: planificación, control, ejecución de movimientos voluntarios...), corteza temporal (lenguaje, memoria, audición...), corteza parietal (tacto, lectura, escritura, procesamiento de información, orientación espacial...) y corteza insular (ubicada en la cisura de Silvio, en una zona paralímbica con funciones en la emoción, dolor o sensibilidad visceral).

## **Hipótesis**

De los elementos reseñados anteriormente referidos a estructuras cerebrales concretas se desprende que éstas podrían estar alteradas en el TEA, lo que podría ser evidenciado mediante análisis radiológicos. Éstos podrían constituir una herramienta fundamental para el diagnóstico temprano del TEA y, con ello, se podrían llevar a cabo terapias en estos pacientes en los que su cerebro todavía admite cambios estructurales plásticos.

## **Objetivos**

El principal objetivo de esta revisión sistemática es describir y evaluar los cambios radiológicos encontrados a lo largo del desarrollo de TEA. Los objetivos secundarios definidos son:

- Describir los cambios radiológicos en estructuras corticales y subcorticales.
- Describir los rasgos radiológicos en la materia blanca, del mismo modo que su desarrollo.
- Dilucidar si estos cambios radiológicos son la causa o la consecuencia del autismo y su relación con la gravedad del TEA.
- El papel de la radiología en la discriminación facial disminuida, disfunciones motoras y comportamientos restringidos/repetitivos en los sujetos con TEA.
- Establecer si la RM puede ayudar en el cribado y diagnóstico del TEA.

## **MÉTODOS**

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura publicada en los últimos 10 años sobre los datos radiológicos en el TEA. La selección de artículos se resume en el Diagrama de flujo PRISMA (Figura 2).

### **Búsqueda**

He realizado una revisión sistemática de los artículos encontrados en dos bases de datos (PubMed y ScienceDirect). La mayoría de los artículos eran de acceso abierto. La búsqueda inicial fue acuñando los términos: “radiology”, “autism” and “human”.

Tras realizar la primera búsqueda se obtuvieron 112 artículos:

- 70 de ellos de la base de datos PubMed con los siguientes términos MESH añadidos: (((children)) OR ((children) [MeSH Terms])) AND ((autism) OR (autism [MeSH Terms])) AND ((magnetic resonance imaging) OR (magnetic resonance imaging [MeSH Terms])). En esta base de datos había añadido los filtros: publicados en los últimos 10 años y no ser revisión sistemática.
- 42 de ellos pertenecientes a ScienceDirect respondiendo a la búsqueda: “autism”, “radiology”, “human”, “children”; añadiendo los filtros: neuroimage clinical, research articles y publicados en los últimos 10 años.

De los 70 de PubMed se descartaron por ser metaanálisis (24), por el título (19) y por ser revisión sistemática (1) obteniéndose 26. De los 42 de ScienceDirect se descartó por estar duplicado (1) y por el título (32) con un resultado de 9 artículos. De los 35 artículos finales se rechazaron los que reflejan efecto de tratamientos como oxitocina, terapias, etc (20), por no estar en inglés o en español (1), por no comparar caso-control (2), por  $n < 30$  (1), por comorbilidad (3), por análisis Bayesiano (1), obteniéndose un total de 7 artículos de los que se efectúa la revisión.

### **Criterios de elegibilidad de estudios**

Para que la búsqueda sea adaptable a los objetivos propuestos en la presente revisión se establecieron una serie de criterios de inclusión, siendo:

#### Inclusión:

- Artículos publicados en los últimos 10 años
- Que sean estudios en pacientes con TEA
- Que sean caso-control
- Muestra en personas
- Que utilicen MRI para la detección de anomalías
- Inglés o español

#### Exclusión:

- Revisiones sistemáticas o metaanálisis
- Estudio en animales
- Que todos los pacientes padezcan sinérgicamente otra patología del neurodesarrollo, psiquiátrica o comorbilidades
- Que se centren en la eficacia de tratamientos y no en imagen radiológica
- Muestra de  $n < 30$

## Evaluación del riesgo de sesgos

Dado que para la realización de esta revisión se han utilizado estudios observacionales, concretamente casos y controles, se ha llevado a cabo la evaluación del riesgo de sesgos de los artículos incluidos mediante la Newcastle-Ottawa scale (NOS) (ver anexo 1).

Tabla 1. Escala Newcastle-Ottawa scale (NOS)

Estudios	Selección				Comparabilidad		Exposición			Score	Conclusión
	S1	S2	S3	S4	C1	C2	E1	E2	E3		
(Richards et al., 2020)	*	*	*	*	*		*	*	*	8	Bajo riesgo
(Blackmon et al., 2016)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9	Bajo riesgo
(Dean et al., 2017)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9	Bajo riesgo
(X.Jiang et al., 2013)	*	*			*	*	*	*	*	7	Bajo riesgo
(Karahanoglu et al., 2018)	*	*	*	*	*		*	*	*	8	Bajo riesgo
(L. Jiang et al., 2015)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9	Bajo riesgo
(Lin et al., 2019)	*	*		*	*	*	*	*	*	8	Bajo riesgo

> o = 7: Bajo riesgo de sesgos

< 7: Alto riesgo de sesgos

## RESULTADOS

Para la elección de artículos de esta revisión sistemática se ha expuesto la metodología llevada a cabo en el diagrama de flujo PRISMA (Figura 2). Del mismo modo, las características de cada uno de los artículos se resumen en la siguiente tabla de extracción de datos (Tabla 2).

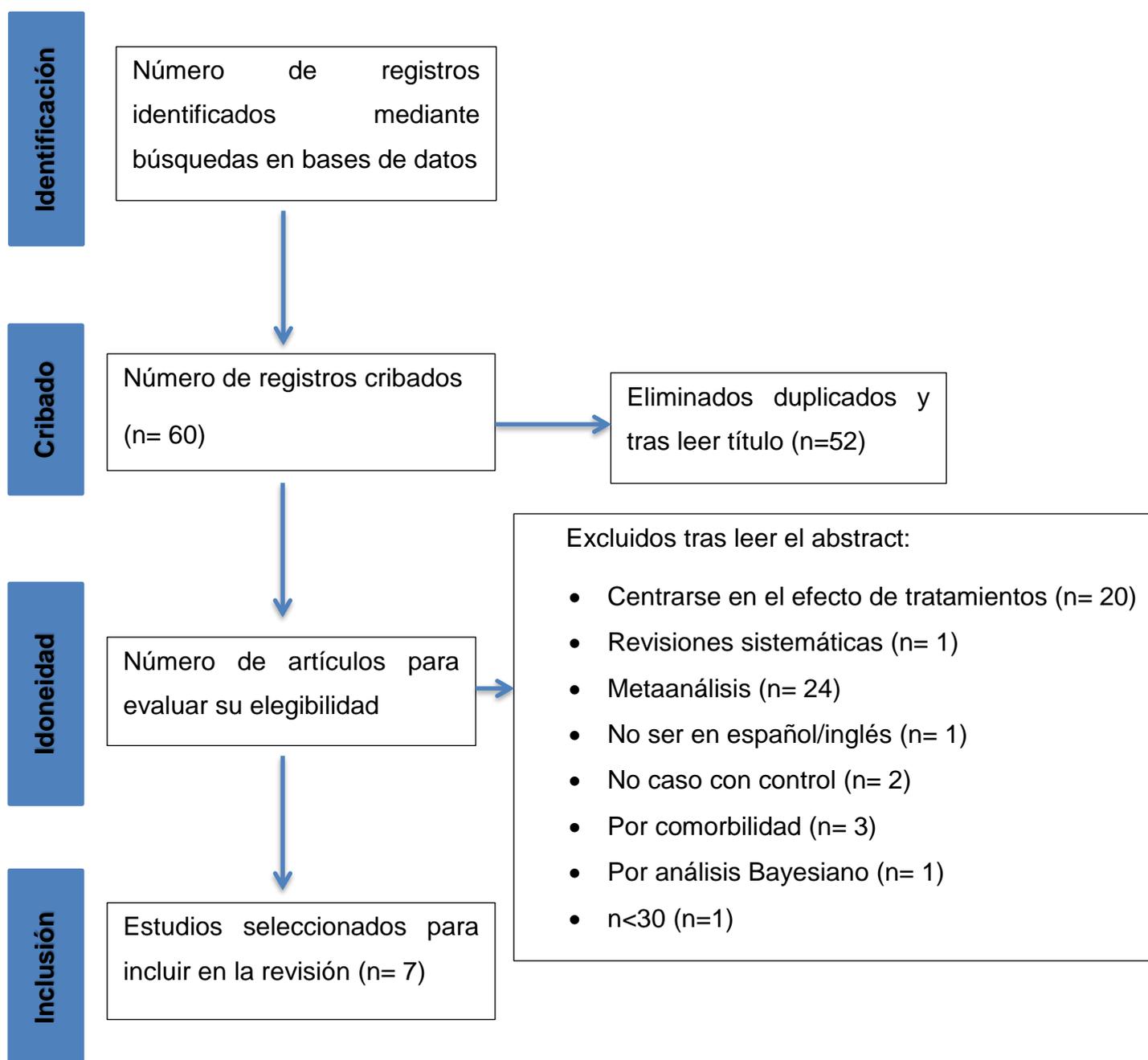


Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA.

Tabla 2. Tabla de extracción de datos.

Autor	Título	Objetivo	Tipo de estudio/método radiológico	Muestra (n/ edad)	Resultado/conclusión
(Richards et al., 2020)	Increased hippocampal shape asymmetry and volumetric ventricular asymmetry in autism spectrum disorder	Investigar la asimetría volumétrica y de forma relacionada con el TEA de las estructuras subcorticales (amígdala, hipocampo y ventrículos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudio caso-control</li> <li>Resonancia magnética ponderada en T1</li> </ul>	<p>437 personas con TEA y 511 controles de la muestra ABIDE.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Edad: 6- 65 años (Los mayores de 35 años (norte =21) se eliminaron)</li> <li>Género: 147 M/ 801 H</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los resultados revelan aumento significativo en la asimetría de forma en el hipocampo de los TEA.</li> <li>Mayor asimetría volumétrica en los ventrículos laterales de los TEA.</li> <li>No diferencias significativas en la amígdala.</li> </ul>
(Blackmon et al., 2016)	Periventricular white matter abnormalities and restricted repetitive behavior in autism spectrum disorder	Determinar si la materia gris ectópica en la materia blanca está elevada en personas con TEA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudio caso-control</li> <li>Mediante resonancia magnética en T1 de alta resolución</li> </ul>	<p>Muestra 1: Muestra primaria de 48 pacientes con TEA y 48 TDC (controles de desarrollo típico) seleccionados de la muestra ABIDE.</p> <p>Muestra 2: Las comparaciones se repiten en una muestra independiente de múltiples sitios (80 ASD/80 TDC), también de ABIDE.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Edad: TEA (7-29 años) y controles (6-29 años)</li> <li>Género: 16 M/ 80 H (muestra 1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los hallazgos demostraron que el volumen periventricular WMH (White matter hypointensity) elevado en TEA se asocia con un mayor grado de comportamientos repetitivos e intereses restringidos.</li> <li>No se encuentra relación entre WMH y la edad lo que sugiere que pueda ser una anomalía estática.</li> </ul>
(Dean et al., 2017)	Multivariate characterization of white matter heterogeneity in autism spectrum disorder	Investigar si las características microestructurales de la sustancia blanca multivariante distinguen a las personas con TEA de TDC y el grado en el que éstas se asocian con la gravedad de los síntomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudio caso-control</li> <li>Imágenes de resonancia magnética ponderadas por difusión (DW-MRI)</li> </ul>	<p>92 TEA y 57 TDC seleccionados de un estudio longitudinal más amplio (10 años de seguimiento).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Edad: 3,3-36,8 años</li> <li>Género: 100 %H</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Confirma que el TEA es un trastorno heterogéneo que afecta a múltiples regiones del cerebro.</li> <li>Se obtienen valores aumentados y aumento de variabilidad de anisotropía fraccional y difusividad media, axial y radial en los haces de sustancia blanca de autistas.</li> <li>Destaca la importancia de la distancia de Mahalanobis para caracterizar el grado de diferencias entre las personas con TEA, la heterogeneidad microestructural y las características fenotípicas.</li> </ul>

<p>(X.Jiang et al., 2013)</p>	<p>A quantitative link between face discrimination deficits and neuronal selectivity for faces in autism</p>	<p>Probar la hipótesis de que, la FFA o área fusiforme de las caras (igual que en los individuos de desarrollo típico) es la región central para el procesamiento facial en los TEA, y las variaciones en la discriminación facial que presentan éstos están relacionados con las diferencias de selectividad de las neuronas faciales en la FFA</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudio caso-control</li> <li>• Mediante un análisis novedoso de correlaciones voxel-wise y técnica de adaptación rápida (IRMf)</li> </ul>	<p>15 controles y 27 TEA, de los que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 12 del Hospital General de Massachusetts (MGH) y solo participaron en los experimentos de comportamiento.</li> <li>- 15 del Centro Médico de la Universidad de Georgetown y Centro Médico Nacional Infantil, en Washington DC que participaron en los experimentos conductuales y de IRMf.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad: TEA (19-59 años) y controles (19-58 años)</li> <li>• Género: 10 M/ 17 H de los 27 TEA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se confirmó la hipótesis de que las variaciones en la selectividad de la representación de rostros en FFA son responsables de la heterogeneidad en el procesamiento de rostros del autismo, lo que influye en sus disfunciones sociales.</li> <li>• Dentro de los individuos con TEA, se observa que un mayor rendimiento de discriminación facial se asocia con una sintonización neuronal más selectiva en el FFA, sin embargo, un rendimiento más bajo se asocia con una sintonización más amplia.</li> </ul>
<p>(Karahano glu et al., 2018)</p>	<p>Diffusion-weighted imaging evidence of altered white matter development from late childhood to early adulthood in Autism Spectrum Disorder</p>	<p>Investiga si se altera la trayectoria del desarrollo de la sustancia blanca (desde la niñez tardía hasta la edad adulta temprana) en individuos con TEA de alto funcionamiento en comparación con TDC</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudio caso-control</li> <li>• Imágenes de resonancia magnética por difusión (DW-MRI)</li> </ul>	<p>38 TEA de alto funcionamiento y 35 TD de la base de datos del Consorcio de Autismo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad: 8-25 años</li> <li>• Género: 13 M/ 60 H</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concluye que el TEA se caracteriza por un desarrollo alterado de la materia blanca desde la niñez hasta la edad adulta temprana.</li> <li>• En los participantes más jóvenes (8-15 años) la anisotropía fraccional y la difusividad axial tienden a ser más altas en TEA que en TD, mientras que en los sujetos mayores (16-25 años) ocurría lo contrario.</li> </ul>

<p>(L. Jiang et al., 2015)</p>	<p>Examination of Local Functional Homogeneity in Autism</p>	<p>Examinar los efectos de ASD en la organización funcional del cerebro</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudio caso-control</li> <li>• Resonancia magnética estructural</li> </ul>	<p>223 pacientes con autismo y 285 controles de la muestra ABIDE.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad: TEA (17.01± 8,37) y controles (17,08±7.72)</li> <li>• Género: 100 % H</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se descubrió una conectividad funcional local mejorada en la corteza frontal media, la corteza parietal izquierdo y el surco temporal superior derecho.</li> <li>• Una conectividad local reducida en la corteza insular derecha.</li> <li>• La conectividad local en la circunvolución frontal media derecha se relacionó positivamente con la puntuación del ADOS. La conectividad local del surco temporal superior derecho se relacionó positivamente con las puntuaciones de comunicación, comportamientos estereotipados e intereses restringidos.</li> </ul>
<p>(Lin et al., 2019)</p>	<p>Alterations in white matter microstructure and regional volume are related to motor functions in boys with autism spectrum disorder</p>	<p>Dada la afectación motora de los TEA se examinan los circuitos motores corticocerebelosos con el objetivo de crear intervenciones para el rendimiento motor en los TEA.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudio caso-control</li> <li>• Imágenes de resonancia magnética por difusión (DW-MRI)</li> </ul>	<p>55 niños con TEA y 68 controles con desarrollo típico de la clínica ambulatoria del Departamento de Psiquiatría de la NTUH.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad: TEA (8-18 años) y controles (8-18 años)</li> <li>• Género: 100 %H</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se observó que los niños con TEA tienen un tiempo de movimiento más corto (el tiempo de movimiento se correlaciona positivamente con las propiedades microestructurales del tracto parieto-ponto-cerebeloso izquierdo en niños con TEA).</li> <li>• Mayor volumen de WM (White matter) en el área somatosensorial izquierda.</li> <li>• Anisotropía fraccional generalizada disminuida en el tracto parieto-ponto-cerebeloso izquierdo</li> </ul>

## Composición de las muestras

Se garantizó el cumplimiento de todos los protocolos **éticos** en todos los estudios realizados obteniéndose el consentimiento informado de todos los participantes que forman parte de los diferentes estudios.

En general, la **edad** de los participantes se encuentra entre un mínimo de 3 años y un máximo de 65 años (Ver tabla de extracción de datos). En el estudio (32) los sujetos mayores de 35 años (norte =21) se eliminaron por su baja representatividad en la muestra, lo cual disminuyó los efectos de confusión del envejecimiento cerebral normal. En los estudios (32–34) los grupos de TEA y TDC (desarrollo completo) no difirieron significativamente en edad, **emparejándose** en la mayoría de los artículos por edad y sexo; mientras que en uno (35) se emparejaron también por educación, coeficiente intelectual (al igual que en el estudio (36)), lateralidad, nivel socioeconómico y educación de los padres.

En los estudios (34–36) la media de **coeficiente intelectual** de los sujetos fue  $\geq 70$  en la Escala Abreviada de Inteligencia de Wechsler (WASI; Wechsler, 1999) y fueron examinados para excluir abuso de sustancias (35). Por el contrario, en el estudio (32) aunque se controló el FSIQ y todos los pacientes con TEA y los controles tenían puntuaciones medias de CI (FSIQ)  $\geq 79$ , las muestras ASD (autism spectrum disorder) y de control tenían un número desigual de sujetos y no se emparejaron entre sí según el FSIQ que difirió significativamente entre los dos grupos. Además, la muestra de TEA se limitó a TEA de funcionamiento relativamente alto (media FSIQ = 106.58, DE =14.23), por lo que no se pudo generalizar el resultado a todos los individuos con TEA puesto que los de bajo funcionamiento podrían presentar anomalías diferentes a éstos (32). Por el contrario, en el estudio (35) los resultados sobre materia blanca están basados en TEA de relativamente alto funcionamiento, por lo que no se sabe si éstos pueden generalizarse a los TEA de bajo funcionamiento. En el estudio (33) el grupo ASD tuvo una mayor tendencia a la zurdera que el grupo TDC así como un coeficiente intelectual más bajo. En (37) se seleccionaron sujetos con los criterios: sujetos masculinos, con FISQ  $> 75\%$  o FISQ dentro de 2 desviaciones estándar de la muestra ABIDE en general ( $108 \pm 15$ ). En el artículo (36) no hubo diferencias de coeficiente intelectual entre los 2 grupos, únicamente 1 individuo ASD y 3 controles eran zurdos, y tampoco hubo diferencia en coeficiente de lateralidad (LQ).

En el **DSM-V** se eliminaron los déficit verbales como característica central diagnóstica de los TEA; por ello una limitación encontrada es que el diagnóstico de TEA en el estudio (32) se basó en el DSM-IV y por tanto los resultados se pueden generalizar en menor medida a personas con TEA basado en el DSM actual (DSM V) ya que en éstos puede haber sujetos con un funcionamiento superior. Aun así, la mayoría de participantes (93%) cumplían los criterios del DSM-V para TEA.

De forma general, quedaron **excluidos** de estos estudios los pacientes con esquizofrenia, síndromes genéticos (esclerosis tuberosa, X frágil, síndrome RETT, neurofibromatosis), lesión traumática cerebral, epilepsia, episodios maníacos y depresivos comórbidos, antecedentes de discapacidad intelectual, uso de medicamentos psicotrópicos (excepto el metilfenidato en el estudio (36) donde seis de los participantes tomaron la medicación 24 horas antes de las evaluaciones cognitivas) aunque los criterios de exclusión variaron entre diferentes lugares. El único estudio en el que los participantes padecían **TDAH** comórbido fue el de (36) donde 26 de los 55 participantes con TEA presentaron TDAH comórbido (diagnosticado primero clínicamente y después confirmado con el K-SADS-E), pero esto no influyó en los resultados.

Todos los artículos utilizaban escaneos con **RM ponderados en T1**. Sin embargo, se ha propuesto que sería óptimo un protocolo que incluya imágenes en T2 y FLAIR para la detección de anomalías en sustancia blanca. Estas limitaciones de confiar en un escaneo ponderado en T1 se compensan con las fortalezas de muestra ABIDE (como una gran cantidad de escaneos para análisis, imágenes de alta resolución y uniformidad del escáner). Aunque esta muestra utilizada también ha recibido varias críticas expuestas a continuación. Tres de los artículos de esta revisión se basan en esta base de datos:

Base de datos **ABIDE** (32,33,37):

Es una base de datos fenotípica de neuroimagen anónima y abiertamente compartida que se recopiló en 17 sitios de investigación (38) lo cual conlleva una serie de sesgos (32); algunos investigadores han mostrado su preocupación por los efectos confusos de variaciones de los escáneres en los sitios de recopilación de datos de ABIDE (39) y la diferencia significativa en variables como la edad y el

coeficiente intelectual (39) entre los diferentes sitios. Por el contrario, aunque estos factores pueden afectar a la confiabilidad de los resultados (40), algunos estudios demuestran que los efectos del escáner y sitio en el análisis multisitio pueden ser mínimos (41) por lo que el uso de la base de datos ABIDE continúa siendo válido.

(35) Reclutó a los **participantes** de la base de datos del Consorcio de Autismo (<http://www.autismconsortium.org>). En el estudio (36) los participantes con TEA fueron seleccionados de la clínica ambulatoria del Departamento de Psiquiatría de la NTUH. De los participantes del estudio (34) doce de los sujetos del Hospital General de Massachusetts (MGH) sólo participaron en los experimentos de comportamiento, y quince del Centro Médico de la Universidad de Georgetown y el Centro de Trastornos del Espectro Autista del Centro Médico Nacional Infantil (Washington, DC) participaron en los experimentos conductuales y de IRMf. Los participantes en un estudio (42) fueron seleccionados de un análisis longitudinal más amplio de desarrollo cerebral en el autismo y el desarrollo típico (43–47) con la aprobación de las juntas de revisión institucional de la Universidad de Utah y la Universidad de Wisconsin-Madison. Se utilizó la distancia de Mahalanobis en una gran muestra longitudinal, durante aproximadamente 10 años, de individuos con y sin TEA. Este punto fue importante ya que una de las limitaciones encontradas en los estudios fue que no seguían al paciente durante un tiempo y por tanto se necesitaban más estudios longitudinales (42).

En general, la **muestra** estaba compuesta con todos los subtipos de **TEA** según el DSM-IV (juntos como TEA en el DSM-V; APA 2013) (32), el diagnóstico de TEA en todos los estudios fue apoyado por la revisión de los registros y la administración del Programa de Observación de Diagnóstico de Autismo (**ADOS**); y/o la Entrevista de Diagnóstico de Autismo Revisada (**ADI-R**). La gravedad general de los síntomas del TEA fue evaluada por la puntuación total del algoritmo ADOS-G, así como la Comunicación (Com), Interacción Social (SI), y comportamientos estereotipados e intereses restringidos (SBRI). En uno de los estudios (37) se utiliza, además de lo nombrado, el algoritmo Gotham de ADOS (ADOS GOTHAM).

La selección de los **TDC** requiere la ausencia de trastorno o condición neurológica actual del Eje I aunque la forma de consecución del historial médico y psiquiátrico varía entre los diferentes lugares. En un estudio (35) fueron seleccionados de la

comunidad y con la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (48) se excluyeron a aquellos con antecedentes de TEA u otro trastorno neuropsiquiátrico o neurológico. Los controles del estudio (34) reclutados de la comunidad sólo participaron en el experimento de discriminación facial.

### **Adquisición de imágenes**

Estos estudios adquirieron sus datos por **resonancia magnética de alta resolución potenciada en T1**. En un estudio (32) se obtuvieron datos de resonancia magnética utilizando escáneres de 3-Tesla ponderados en T1 con vóxeles isotrópicos, en otro estudio(33) se realizaron en el Centro de Imágenes Cerebrales de la Universidad de Nueva York en un escáner de RM de solo cabeza Siemens Allegra de 3 T y después en diferentes escáneres multisitio; mientras que en otro de ellos (35) se utilizó un dispositivo de formación de imágenes de alta velocidad de cuerpo entero 3T Siemens Trio TIM con una bobina de cabeza de 32 canales; una MRI ponderada por difusión (DW-MRI) que medía la integridad microestructural de la materia blanca con diferentes parámetros que reflejaban la organización de los axones. En el estudio (42)utilizaron datos de imágenes de tensión-difusión longitudinal e imágenes de resonancia magnética que se recogieron en un escáner Siemens Tim Trio 3.0 T (de los participantes elegidos 57 de ellos tenían 4 exploraciones, 32 tenían 3, 37 tenían 2 y 23 tenían 1 con un intervalo medio entre exploraciones=2,6 años). En (37), las imágenes de RM estructural se procesaron con la canalización estructural CCS, se utilizó un índice de conectividad local de homogeneidad funcional (**ReHo**)<sup>1</sup> en el “cerebro en reposo”. Respecto a la atipia de WM encontrada en otros estudios ha habido inconsistencias en las que puede haber influido las características de la muestra, por ejemplo, el sexo (49), edad (50), modalidades de imágenes variables y regiones limitadas de interés (ROI) investigadas(51). Es por esto que un artículo (36) integra la resonancia magnética estructural y de difusión para investigar las propiedades de la WM relacionadas con el sistema motor en una muestra de un solo

---

<sup>1</sup> Este índice utiliza el coeficiente de concordancia Hendall para medir la funcionalidad entre un vóxel y sus vóxeles vecinos. Vóxel es la unidad volumétrica mínima de imagen en RM.

sexo y de jóvenes con TEA. Se utilizó una combinación de morfometría basada en vóxeles como otros de los estudios incluidos (VBM) y la tractografía de imágenes de espectro de difusión (DSI) para investigar la WM (regional y las vías de corto y largo alcance del sistema motor). La prueba de tiempo de reacción<sup>2</sup> en la batería automatizada de pruebas neuropsicológicas de Cambridge se utilizó para evaluar el rendimiento motor. En un estudio (34) se utilizó un análisis de correlaciones locales de vóxeles y una técnica de adaptación rápida IRMf (esta técnica es capaz de sondear la selectividad neuronal de manera más directa que los métodos convencionales).

### **Inspección y supervisión de las muestras**

En un estudio (32), los datos también se inspeccionaron visualmente y se les asignaron calificaciones de calidad de tres calificadores independientes antes de la distribución en línea. Se eliminaron dos participantes con TEA y dos participantes de control con escaneos de mala calidad. En un estudio (33) los escaneos fueron calificados por artefactos de movimiento en una escala de 1 (peor calidad) a 5 (mejor calidad) por un revisor ciego al estado del grupo, sólo se incluyeron en este estudio los escaneos que recibieron la calificación más alta (es decir, 4 o 5) y fueron revisadas por un neurólogo certificado por la junta (RK). En el (35) para eliminar los factores de confusión por el movimiento de la cabeza se llevó a cabo un entrenamiento previo y durante la exploración real los sujetos usaron tapones para

---

<sup>2</sup> La prueba de tiempo de reacción (RTI): Consiste en que se presenta un punto amarillo en uno de los círculos de la pantalla (un círculo en la tarea de opción simple, cinco círculos en la de opción 5), y el integrante ha de responder lo más rápido posible soltando el botón de presión y pulsando el botón amarillo en la pantalla. El tiempo de respuesta fue el lapso de tiempo entre el estímulo que aparece en la pantalla y la reacción del participante en soltar el botón de presión. El tiempo de movimiento se refiere al tiempo que se tarda en tocar el estímulo después de soltar el botón de presión. Se registraron las veces que los participantes tocaban el botón amarillo por error o correctamente y el tiempo que tardaban en tocar el botón.

los oídos y vieron una película para atenuar ruido, las imágenes DW fueron inspeccionadas por dos evaluadores (BB, FIK o QTHN), ciegos a la asignación de grupos y después en una inspección del grupo de consenso donde eliminaron cuatro participantes por movimiento excesivo. En un estudio (36) se eliminaron tres participantes con TEA por movimientos de cabeza excesivos en los escaneos y un sujeto con TEA por el hallazgo de un quiste cerebral incidental.

En un estudio (32) se utilizó una nueva medida de asimetría cerebral estructural que se ha utilizado previamente para estudiar la enfermedad de Alzheimer (52,53); para calcular la asimetría cerebral se utilizaron en numerosos de los estudios el BrainPrint, FreeSurfer (32,33) ShapeDNA y la distancia de Mahalanobis<sup>3</sup> (32,42) entre vectores de forma que proporcionaba una medida de asimetría de forma. Un artículo (33) usaba el paquete estadístico IBMSPSS 20, la prueba de Shapiro-Wilk, y análisis de chi-cuadrado. Se utilizó un modelo lineal general para probar diferencias de grupo en el volumen de WMH, con y sin TSBV como covariable. En el estudio (34) se llevó a cabo la “Prueba de reconocimiento de caras famosas”, “Prueba de discriminación facial”; además del análisis de vóxeles y IRMf comentado anteriormente.

### **Amígdala**

Respecto a la amígdala, lejos de lo que cabía esperar ya que es una estructura con un papel importante en las funciones deterioradas en los TEA, no se encontraron diferencias significativas entre pacientes con TEA y controles. Sin embargo, el sexo sí fue un factor predictivo en la forma de ésta pues se observó una asimetría de forma significativamente mayor en hombres que en mujeres. Se utilizaron las pruebas T de dos muestras de Welch que revelaron la no existencia de diferencias

---

<sup>3</sup> La distancia de Mahalanobis es un índice informativo que caracteriza la variación y desviación del cerebro, en este caso, en el autismo. El estudio (42) se estudia la microestructura de la sustancia blanca con este método multidimensional que mide múltiples estructuras a la vez (ventaja respecto a las medidas univariadas).

significativas en la asimetría de la amígdala entre grupos (32).

## Hipocampo

En el caso del hipocampo se observó una asimetría de forma pero no volumétrica; se encontró una asimetría significativamente mayor en su forma en ASD en comparación con controles. Esto es un gran avance ya que en la mayoría de análisis de asimetría existentes utilizaban medidas volumétricas y no de forma, por lo que esto puede constituir una herramienta crucial en el diagnóstico del TEA. En el hipocampo también el sexo fue un predictor significativo en la forma y el volumen; siendo mayor la asimetría en los hombres (32).

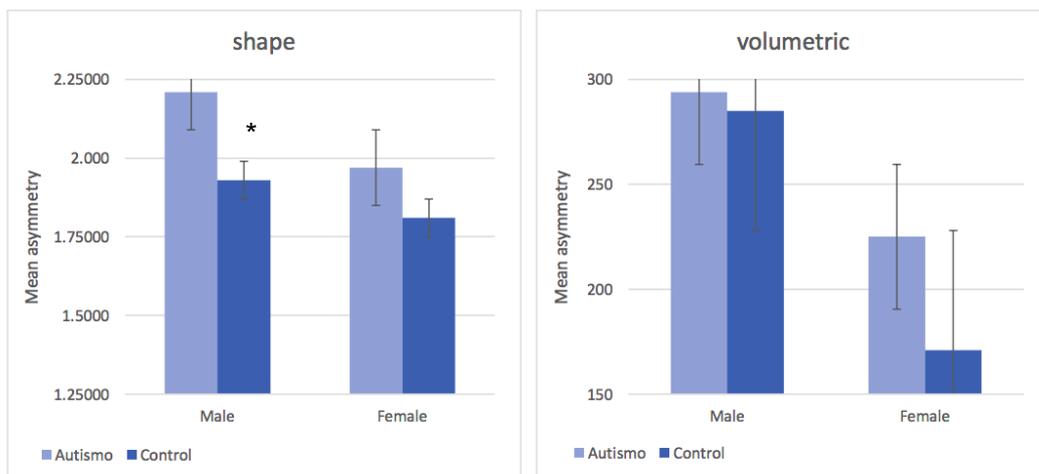


Figura 3. Asimetría del hipocampo según el diagnóstico de TEA y sexo.

\* ( $p < 0,07$ ).

## Córtex

Un estudio (37) investigó la organización cerebral de los TEA en una muestra grande de participantes. No se encontró diferencia significativa entre la edad de los grupos y no hay diferencia en el 2dReHo (Índice de conectividad local funcional) global entre los sujetos pero en la evaluación por separado de cada estructura anatómica estudiada se obtuvo una conectividad funcional local aumentada (mayor homogeneidad funcional local) en TEA que en controles en regiones como:

- Corteza frontal media
- Circunvolución precúneo/parietal izquierdo (en esta región sí se observó efecto significativo de la edad donde los pacientes con TEA obtuvieron menor 2dReHo que los controles que mostraron un aumento de ReHo con la edad)

- Surco temporal superior derecho

Sin embargo, se observó una conectividad local reducida (disminución de homogeneidad funcional local) en la corteza insular derecha en TEA vs control.

Lo más importante es su correlación con el comportamiento de los sujetos con TEA pues los valores de 2dReHo de la circunvolución frontal media derecha se correlacionaron positivamente con las puntuaciones ADOS TOTAL, mientras que los valores de 2dReHo dentro del surco temporal superior derecho se correlacionaron positivamente tanto con el ADOS COMM como con ADOS STEREO BEHAV (37). Estas estructuras mostraron también variación dependiendo del sitio del que procedía cada participante, por este motivo en un diseño multicéntrico se llevó a cabo la reproducibilidad entre los sitios para mostrar la dependencia de estos hallazgos (37).

### **Área Fusiforme de las Caras (*Face Fusiform Area, FFA*)**

Otro hallazgo importante en la corteza se encuentra relacionado con FFA. El FFA o área fusiforme de las caras es un área localizada en la corteza cerebral temporal inferior, concretamente en el giro fusiforme. Tiene un papel visual y está especializada en el reconocimiento de caras por lo que es llamado también “área de rostro”. En las personas con TEA se observa un déficit en la discriminación e identificación facial (54–58) que puede ser la base de los trastornos sociales que presentan estos pacientes.

Las técnicas convencionales de RM están limitadas a la hora de caracterizar qué proceso exactamente interviene en este fallo a nivel neuronal, pero en un estudio (34) con el análisis de vóxeles y IRMf se puede estudiar mejor la selectividad neuronal. Los resultados de este estudio indicaron que el procesamiento facial en TEA al igual que en sujetos con desarrollo típico depende de la FFA; la diferencia es que en la población con TEA se encontró que un rendimiento menor en la discriminación facial, lo cual se asoció con una sintonización neuronal más amplia y sin embargo, una discriminación facial mejor (más fina) se relacionó con una sintonización neuronal más selectiva.

En un artículo (34) a nivel grupal con la prueba T de dos muestras se concluyó que

había diferencias significativas entre los grupos TEA y control en la condición M6<sup>4</sup>. Este estudio coincidió con los datos de un trabajo anterior (59). Aproximadamente la mitad de los participantes (n=14) con TEA mostraron impedimentos en la discriminación facial. Se llevó a cabo la prueba F sobre el desempeño en la condición M6 concluyendo que la varianza en el grupo TEA fue significativamente mayor que en el control, lo cual apoya aún más la existencia de heterogeneidad en la discriminación facial de individuos con TEA. De nuevo, al igual que en estudio anterior (59), en el actual no se observó correlación significativa entre el rendimiento de la discriminación facial en la condición M6 y las medidas demográficas y neuropsicológicas (edad ( $p > 0,46$ ), CI ( $p > 0,98$ ), puntuación social de ADOS ( $p > 0,82$ ) y puntuación de la comunicación del ADOS ( $p > 0,83$ )).

### Ventrículos

Ninguno de los factores de regresión explicó asimetría en la forma ventricular pero sí la existencia de una asimetría ventricular volumétrica significativamente mayor en los sujetos con TEA. La edad fue un predictor significativo en la asimetría ventricular volumétrica: a más edad mayor asimetría ventricular; sin embargo, no fue un factor importante en el hipocampo o la amígdala (32).

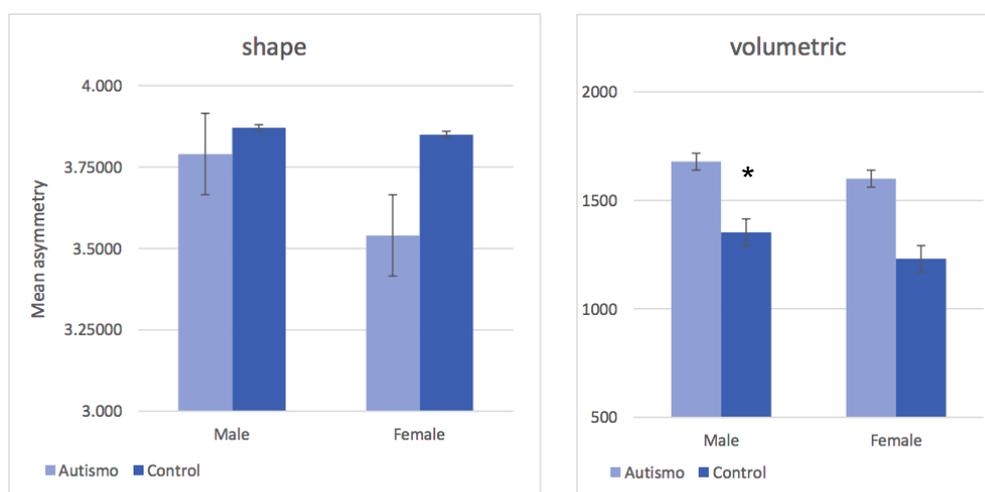


Figura 4. Asimetría ventricular según diagnóstico de TEA y sexo. \*Diferencia significativa ( $p < 0,07$ ).

<sup>4</sup> Se utilizó el rendimiento en la condición M6 como una medida de la capacidad de discriminación facial de los participantes para correlacionar con los datos de IRMf.

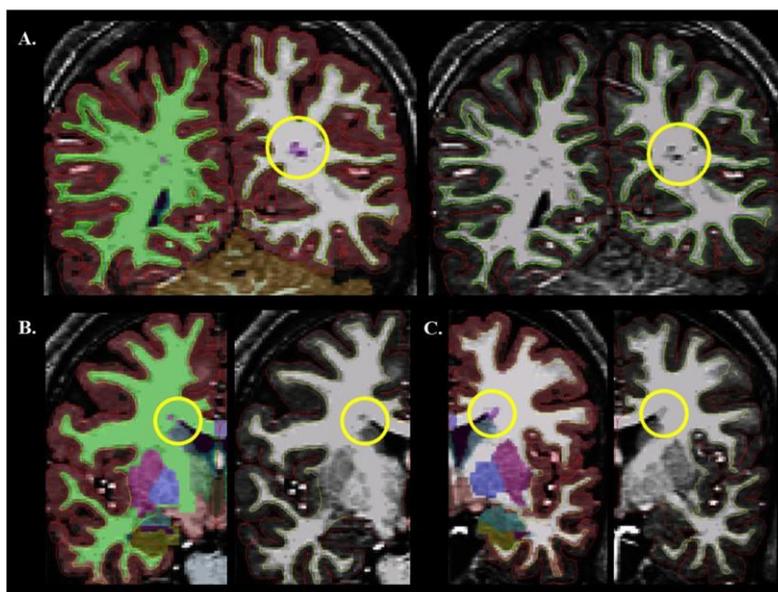
Esto también lo respalda otro estudio (60) en el que se encontró un patrón de flexión hacia arriba de la cabeza y la cola del hipocampo, además de una deformación hacia adentro del subículo en individuos con TEA, lo que concuerda con el hallazgo de cambios focalizados en el hipocampo en (32).

### **Sustancia blanca periventricular**

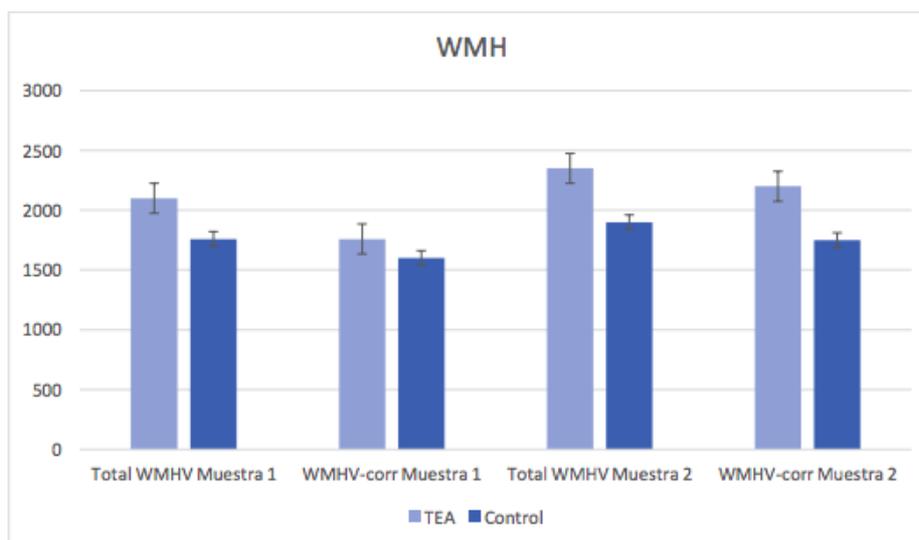
Debido a la dificultad de describir de forma visual las malformaciones vistas por RM (no se establecieron diferencias en la cantidad de individuos con anomalías en las imágenes entre los grupos con la revisión visual cegada) se utilizó la resonancia magnética cuantitativa con la que se obtuvieron diferencias y volúmenes elevados de hipointensidad en la sustancia blanca (WMH) periventricular y subcortical profundo en TEA en comparación con los controles con una significación de  $[t(94) = 2,57; p = 0,01]$  , lo que reflejó heterotopía (fallos en la migración neuronal) (33).

En la muestra primaria de un solo escáner el volumen obtenido sin transformar de WMH en TEA fue de 2068,63 mm<sup>3</sup> en comparación con el volumen en los TDC (desarrollo típico) que fue de 1765.33 mm<sup>3</sup>, (claramente menor). Después, para conseguir un volumen corregido por WMH se restó la WMH de los espacios perivasculares y la unión de sustancia blanca y gris, dando lugar a un volumen de WMH sólo periventricular y de regiones subcorticales profundas (33).

*Figura 5. Imágenes por RM de WMH (lila) periventricular (B,C) y perivascular (A) que es eliminada tras la WMH corregida (33).*



Después se llevó a cabo la medición de volúmenes en muestras independientes de múltiples sitios, lo que reveló los mismos resultados y, por tanto, que los volúmenes elevados de WMH en TEA son independientes a la variación atribuible al cambio de sitio y que se observó en muestras independientes (33).



*Figura 6. WMH y WMH corregida (sólo periventricular y subcortical profunda) según TEA/control en la muestra 1 con un solo escáner y la muestra 2 multisitio. Conclusión: Volumen elevado de hipointensidad de materia blanca en TEA (33).*

Uniendo la radiología con la clínica y por la ubicación de la WMH corregida periventricular cerca de las redes estriatales se descubrió que una mayor WMH periventricular se asoció a un aumento de comportamientos restringidos y repetitivos de los individuos con TEA calificados por el médico e informados por los padres según los índices ADOS y ADI-R (33).

### **Haces de sustancia blanca**

Inicialmente en el estudio (35) se compararon los grupos y se obtuvieron diferencias no significativas entre ellos porque las medidas difirieron según la edad, de modo que se dividieron los grupos por edad: participantes jóvenes (8-15 años) y participantes mayores (16-25 años), obteniéndose, de este modo, interacciones significativas.

Se observó que los participantes con TEA jóvenes tenían una anisotropía

fraccional<sup>5</sup> y una difusividad axial<sup>6</sup> más altas que los controles con desarrollo típico. Sin embargo, los pacientes TEA más mayores tenían una anisotropía fraccional y difusividad axial disminuidas en comparación con los controles de la misma edad (35).

Estos parámetros también fueron evaluados en el estudio (42); exactamente la FA (anisotropía fraccional), DM (difusividad media), DA (difusividad axial) y DR (difusividad radial).

Utilizando la distancia de Mahalanobis (42) se obtuvieron distancias significativamente mayores y más variables en TEA que en los sujetos control, lo que confirmó la variación y atipia encontrada en la sustancia blanca en individuos con TEA.

Se observaron valores aumentados y más variables en FA, DM, DA y DR para los TEA en comparación con los TDC (el 100% de los participantes con TEA tenían una distancia de Mahalanobis media mayor que los TDC y el 92% valores superiores a 2 desviaciones estándar de la media de los controles) (42).

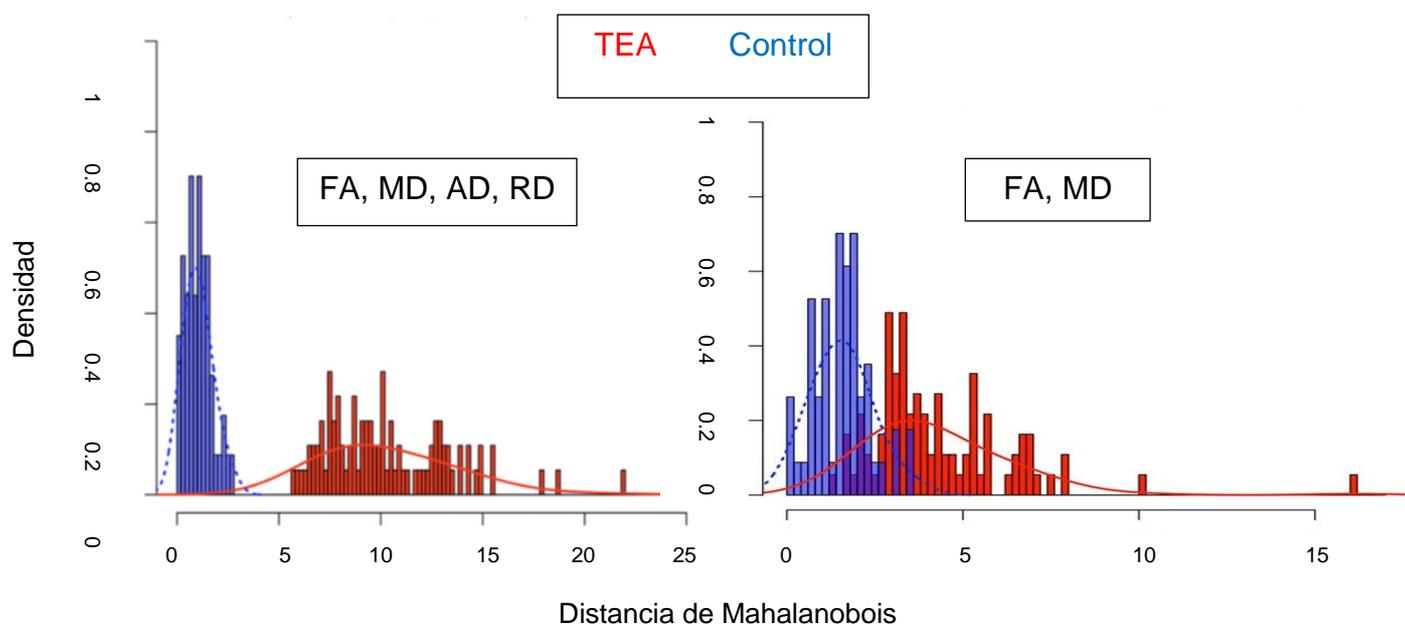
Con el foco en la FA y MD (son los parámetros más estudiados) únicamente la distribución de valores se desplaza a la derecha en los autistas a diferencia de los

---

<sup>5</sup> La anisotropía fraccional refleja el grado de anisotropía de un tejido, es decir, cómo de dominante es la dirección del movimiento del agua en un determinado vóxel. La FA puede ser considerada como un biomarcador de integridad axonal, ya que posee una alta sensibilidad en la valoración de patología de sustancia blanca, y se ve alterada prácticamente en cualquier proceso que la afecte. De un modo práctico, 0 equivale a máxima isotropía (por ej: ventrículos donde el agua se mueve libremente) y 1 equivale a máxima anisotropía (por ej: una zona con mucha restricción al movimiento de agua) (77).

<sup>6</sup> La difusividad axial refleja el movimiento de las moléculas de agua en la dirección longitudinal dominante del axón. Será normalmente elevada ya que la difusividad en dicho eje se encuentra facilitada. Nos permitirá valorar la integridad de conducción del axón y la existencia de una lesión en la neurona principal (77).

TDC (28). Esto indica un resultado más variable, una media más grande y un aumento de desviación microestructural de sustancia blanca en los TEA. En este caso, los resultados son: 91 de los 92 (98,9%) participantes con TEA tenían una DM mayor que el TDC mientras que 65 (70,7%) tenían valores superiores a 2 desviaciones estándar de la media TDC (42).



*Figura 7. Distribución de la distancia de Mahalanobis calculada con la combinación de FA, MD, AD y RD (gráfica izquierda) en TEA (rojo) y TDC (azul) y calculada con sólo FA y MD (gráfica derecha). Se expone el desplazamiento hacia la derecha de la curva roja y aumento de la variabilidad de esta distancia en los pacientes con TEA (42).*

Los tractos más afectados fueron el haz de giro cingulado, fascículo longitudinal inferior, fascículo longitudinal superior temporal y fascículo longitudinal superior parietal. Se considera que estos tractos tienen relación con funciones afectadas en los TEA como la función social, emocional y cognitiva. Aunque en el estudio (42) se encuentra una FA aumentada en TEA, en otro (35) se vio una FA inicialmente aumentada y con el tiempo disminuida; como se nombra en el estudio, este desarrollo anormal depende de la edad y esto pudo haber influido en hallazgos no consistentes de otros estudios con RM por difusión (35).

Por tanto, se evalúan los tractos y su relación con la anisotropía fraccional y difusividad axial en autistas y sujetos con desarrollo típico. Se observa que la FA

aumenta con la edad en los participantes TD y no en los TEA en el haz de giro cingulado bilateral (CCG), tracto corticoespinal derecho (CST), fascículo longitudinal inferior bilateral (ILF), fascículo longitudinal superior bilateral temporal (SLFT) y fascículo longitudinal superior bilateral parietal (SLFP). Mientras que la DA disminuye con la edad en los sujetos con TEA pero no en los TD en los mismos tractos (35).

Se demostró, por tanto, con las medidas de DTI (FA, MD, AD y RD) una separación mayor entre TEA y TDC que con medidas univariadas que calculan estos parámetros por separado. Esto apunta a que el TEA afectó a múltiples regiones del cerebro y por ello se consideraría un trastorno heterogéneo del desarrollo neurológico (42).

La correlación de la distancia de Mahalanobis con el CI no fue significativa en los controles pero en autistas el aumento de MD se asoció significativamente con un CI más bajo ( $r=-0,28$ ,  $p=0,01$ ), un coeficiente intelectual de rendimiento más bajo ( $r=-0,27$ ,  $p=0,01$ ) y un coeficiente intelectual verbal más bajo ( $r=-0,21$ ,  $p=0,05$ ). Por lo que se podría considerar que a mayor desviación mayor es la gravedad del TEA, aunque esto no alcanzó significación estadística ( $r=0,12$ ,  $p=0,27$ ) (42).

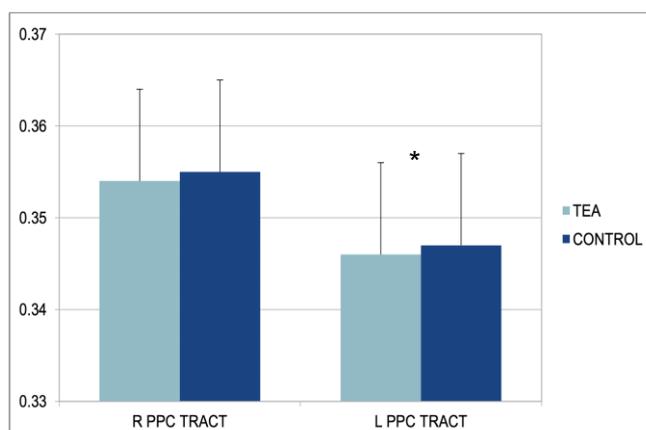
Respecto a los síntomas motores que presentan los niños autistas hay menos investigación. Sin embargo, se han obtenido resultados anómalos en circuitos motores corticocerebelosos, lo cual puede suponer un objetivo de intervenciones para mejorar estos movimientos impulsivos, estereotipados y restringidos de estos pacientes. Se observan funciones motoras alteradas como: déficits en la integración sensoriomotora (61), planificación motora (62), ejecución motora (63), praxis (64), y coordinación (63).

Con la prueba de tiempo de reacción (36) (*ver página 25*) se registraron las veces que los participantes tocaban el botón amarillo por error o correctamente y el tiempo que tardaban en tocar el botón. Se observó que los niños con TEA tenían un tiempo de movimiento más corto y menos porcentaje de aciertos en la tarea de seleccionar 5 opciones.

En todas las áreas estudiadas en un estudio (36), sólo se obtuvo mayor volumen significativo de WM regional en el área somatosensorial izquierda e interacción

significativa con la edad.

Por último, analizando los tractos motores por separado, se encontró un efecto de diagnóstico significativo: anisotropía fraccional generalizada disminuida en el tracto parietopontocerebeloso (PPC) izquierdo e interacción con la edad. Esta vía tiene un papel importante en la planificación motora y el rendimiento motor, por lo que la integridad reducida de sustancia blanca da lugar a una transmisión insuficiente de señal somatosensorial al cerebelo, lo cual afectó a la modulación motora alterada, incluido el control, la guía y la corrección de los movimientos en curso en personas con TEA (65,66). Es por ello que el tiempo de movimiento disminuido en la prueba RTI de este estudio se correlacionó positivamente con las propiedades microestructurales del tracto parietopontocerebeloso izquierdo en niños con TEA, mientras que no se encontró una correlación significativa de esta prueba (RTI) y el volumen WM somatosensorial izquierdo aumentado encontrado. Presentaban movimientos más cortos y más errores porque no controlaban el movimiento (36).



*Figura 8. Propiedades microestructurales de materia blanca en relación con la función motora según tractografía de imagen de espectro de difusión. Se encontró una importancia a nivel significativo en el tracto parietopontocerebeloso en TEA.*

De nuevo, esto concuerda con la hipótesis comentada anteriormente de una WM atípica con un volumen regional de ésta aumentado (conectividad de corto alcance aumentada) pero una conectividad reducida de los tractos a largo alcance relacionados con la interacción social, la comunicación y la función ejecutiva (9).

## DISCUSIÓN

Respecto a la asimetría ventricular y del hipocampo encontrada, los resultados

concuerdan con la anatomía de las estructuras, ya que los ventrículos, al ser estructuras homogéneas llenas de líquido, admiten normalmente más cambios de volumen que de forma, a diferencia del hipocampo que tiene una naturaleza más heterogénea y, por tanto, más susceptible a asimetrías de forma a lo largo del desarrollo de la enfermedad (32). Es por todo esto que el diagnóstico del TEA podría ampliarse desarrollando algoritmos de clasificación según RM y sistemas de diagnóstico por análisis de forma (32).

- **¿Podría establecerse el desarrollo anómalo de la sustancia blanca como base de la patogenia del TEA?**

El aumento de WMH y, por tanto, sustancia gris ectópica encontrado no tuvo relación con la edad (33), de modo que sugieren una anomalía en los TEA estática en el tiempo a lo largo de la vida, al contrario que el desarrollo de los haces de sustancia blanca que sí se ve que varían con la edad (35), donde los jóvenes tenían una FA y DA más altas que los TDC y los mayores al contrario; lo que sí concuerda con la teoría del desarrollo anómalo de sustancia blanca en el TEA (35) desde la edad infantil a la adulta temprana, lo que puede ser la base de una disfunción cerebral y el origen de las características principales de los TEA.

Sin embargo, la edad no es un factor que influya en el volumen de WMH en ninguno de los dos grupos, por lo que la mielinización es independiente de estos grupos de WMH aumentados que son estáticos y no presentan retrasos en la maduración según el estudio (33). De este modo, estas anomalías estáticas pueden ser consecuencia de factores ambientales tempranos como infecciones maternas, inflamación, lesiones cerebrales prenatales o mutaciones genéticas. (Cabe destacar que desconocemos la influencia genética de la muestra ABIDE). Pero en otras muestras de pacientes con retraso del desarrollo, macrocefalia y mutaciones PTEN todos presentaron una sustancia blanca periventricular hipointensa en T1 (67).

Las diferencias de FA y DA según la edad pueden ser explicadas por la hipótesis de un exceso temprano de axones o hiperconectividad y un fallo posterior en mantener estas conexiones efectivas de largo alcance, disminución de la mielinización o una coherencia direccional reducida de los axones; es por ello que en los participantes mayores la anisotropía y difusividad disminuye (35). La FA y DA son índices indirectos de la microestructura de la sustancia blanca y pueden

alterarse tanto por la mielinización como por el número de axones, la coherencia de axones y su diámetro. En consecuencia, no es posible establecer una relación entre el diferente desarrollo de los grupos y una propiedad concreta de esta sustancia (35). No obstante, sí se puede destacar el estudio de la sustancia blanca como algo importante a la hora de investigar la etiología del TEA.

El hallazgo de distancia de Mahalanobis significativamente mayor y más variable en la sustancia blanca de los TEA es un hallazgo importante expuesto en uno de los estudios (42), ya que se podría caracterizar cada persona con TEA individualmente en función del grado en que las medidas multidimensionales de su cerebro difieren de la población no autista. Estos parámetros (FA, DM, DA y DR) demuestran los cambios significativos que ocurren en las primeras cuatro décadas de la vida y la diferencia de desarrollo neurológico entre grupos.

Es necesario destacar que una de las hipótesis de estos hallazgos es un aumento de la conectividad local pero una reducción de las conexiones a larga distancia. Cabe señalar que esta explicación ha sido respaldada por otros estudios en los que se observa que las áreas de asociación de orden superior que se relacionan con el lóbulo frontal en el cerebro de personas con TEA están desconectadas y para superar esta desconexión la conectividad local se fortalece (por ello este índice ReHo aumentado). En cambio, la conectividad con la corteza frontal a larga distancia sí se ve afectada (37). Se ha señalado que hay un retraso en el desarrollo de la sustancia blanca visualizado por RM en los individuos con TEA (68–71). Se ha observado que bebés con alto riesgo de TEA presentaban anomalías en anisotropía fraccional (aumento de FA) a los 6 meses (el desarrollo de materia blanca es evidente a los 12 meses) (71) lo cual podría indicar que el desarrollo de ésta está retrasado a medida que pasa el tiempo.

Éste ha sido el descubrimiento más importante de la revisión, dando lugar a una hipótesis de patogenia de TEA “desarrollo anómalo de sustancia blanca” cada vez más demostrada.

- **¿Se podría usar RM para el diagnóstico precoz?**

Es necesario destacar la importancia de aplicar un estudio de desarrollo neurológico de los TEA durante la infancia y la adolescencia para poder influenciar en su cerebro cuando aún admite cambios y es moldeable ya que en esta etapa es cuando hay una

plasticidad y se desarrollan las habilidades cognitivas y emocionales tan complejas del ser humano. La importancia de esto reside en que de esta manera se pueden iniciar terapias precozmente y absolutamente todos los individuos con TEA se beneficiarían de estas intervenciones conductuales (35).

Los estudios nombrados en esta revisión sí han encontrado rasgos radiológicos característicos de TEA pero en algunos estudios se expresa que la RM no ha sido capaz de dilucidar cambios más prevalentes en TEA no sindrómicos en comparación con controles (72,73). Esta variabilidad hace que haya un debate en la utilidad de la RM en el estudio del TEA. Es necesaria la investigación con RM en pacientes con TEA para poder encontrar hallazgos de resonancia magnética específicos que son más frecuentes en TEA y una asociación entre aspectos clínicos o etiopatológicos del trastorno, ya que por el momento los costes de la RM son una limitación que hace que, según la Academia Estadounidense de Neurología y la Sociedad de Neurología Infantil (74), la Academia Estadounidense de Psiquiatría Infantil y Adolescente (75), y la Academia Americana de Pediatría (76), la resonancia magnética no esté indicada como parte de la evaluación de rutina de niños con TEA. Además, la RM significa irradiación para niños muy pequeños. Y otra limitación que se ha encontrado en la mayoría de los artículos estudiados en esta revisión es la dificultad de realización de éstas debido al gran movimiento de los niños sometidos a ellas que no permiten unos escaneos de calidad.

Es por todo esto que la RM sí podría ser útil para el diagnóstico de TEA acompañada de análisis de vóxeles, análisis multisitio o pruebas multivariadas. No obstante, puesto que el hallazgo fundamental es un fallo en la conectividad de sustancia blanca, con la RM convencional no es suficiente para visualizarlo y por ello aún es necesaria mucha más investigación con esta técnica.

- **¿Son estos cambios consecuencia o causa del TEA?**

A pesar de estos hallazgos, una de las preguntas que se plantearon al principio de esta revisión es si estos cambios radiológicos son consecuencia o causa del TEA. Pues bien, estos estudios son transversales y no siguen al paciente en el tiempo, por lo que se necesitan estudios longitudinales para investigar acerca de la trayectoria evolutiva del TEA. De este modo, con estos futuros estudios, podrá establecerse una relación entre la gravedad de los síntomas de los TEA y los patrones que surgen a lo

largo del tiempo de seguimiento (32). También se plantea el mismo problema, ya que al evaluar el desarrollo de la materia blanca desde la niñez a la edad adulta temprana se necesitan estudios que sigan al paciente en el tiempo como los longitudinales y no transversales (35). Únicamente uno de los estudios empleados recoge pacientes de otro estudio longitudinal (*ver tabla de extracción de datos*).

- **¿Estos hallazgos son reproducibles en todos los individuos con TEA o no es posible dada la naturaleza heterogénea del trastorno?**

Algunos hallazgos sugieren neuropatología en las cortezas frontal, temporal, parietal e insular en los individuos con TEA; interrumpiéndose el patrón normal de organización funcional a lo largo de la corteza de asociación (37). Esto vuelve a encajar con la teoría comentada, ya que en estas cortezas (excepto en la insular que se encuentra una disminución) se obtiene una conectividad regional (ReHo) aumentada, lo que indicó una alteración del procesamiento funcional de información en la corteza asociativa y con múltiples conductas diferentes entre individuos como resultado que presentan los TEA demostrando la heterogeneidad de este trastorno (37).

Los hallazgos determinados por diversos estudios sugieren que no todas las personas con TEA presentan la misma anomalía específica y, para superar este carácter heterogéneo del TEA, uno de estos estudios (42) demuestra que los análisis multivariados como la distancia de Mahalanobis de la microestructura de la materia blanca es un buen método, al proporcionar mayor grado de separación entre los sujetos con y sin TEA, en comparación con los enfoques univariados más usados normalmente.

## **CONCLUSIONES**

Dado que los estudios han ofrecido más resultados acerca del desarrollo y conectividad anómalos de la sustancia blanca con la corteza y la afectación de esto en el sistema límbico o emocional que con otras estructuras cerebrales, se concluye que la visualización de éstas mediante la RM convencional es una herramienta que puede tener una utilidad en la detección temprana del autismo dirigiendo el análisis hacia las anomalías en la sustancia blanca. Tales anomalías son las únicas pruebas que, a día de hoy, se podrían aportar acerca de un diagnóstico previo de los TEA,

puesto que los síntomas clínicos aparecen en etapas posteriores. No obstante, la RM como método de diagnóstico aún no puede emplearse de manera rutinaria. Ahora bien, la RM junto con otras medidas más complejas continúa siendo un pilar fundamental como método de investigación, ya que es importante la detección precoz del autismo para iniciar terapias cuando el cerebro admite cambios plásticos. Un mejor desarrollo de las técnicas de tensión-difusión con análisis pormenorizados de los tractos intrínsecos y de asociación podrá ser un elemento básico en la constitución de métodos fiables para este análisis.

## **BIBLOGRAFÍA**

1. Arlington VA. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) Quinta edición. Asociación Americana de Psiquiatría. 2013;
2. Rice CE, Rosanoff M, Dawson G, Durkin MS, Croen LA, Singer A, et al. Evaluating Changes in the Prevalence of the Autism Spectrum Disorders (ASDs). *Public Health Rev.* 2012;34(2):1–22.
3. World Health Organization. World Health Organization. (2013). Meeting report: autism spectrum disorders and other developmental disorders: from raising awareness to building capacity: World Health Organization, Geneva, Switzerland 16-18 September 2013. 2013;
4. Casanova EL, Casanova MF. Genetics studies indicate that neural induction and early neuronal maturation are disturbed in autism. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:397.
5. Ecker C, Murphy D. Neuroimaging in autism--from basic science to translational research. *Nat Rev Neurol.* 2014 Feb;10(2):82–91.
6. Stoner R, Chow ML, Boyle MP, Sunkin SM, Mouton PR, Roy S, et al. Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. *N Engl J Med.* 2014 Mar 27;370(13):1209–19.
7. Wegiel J, Kuchna I, Nowicki K, Imaki H, Wegiel J, Marchi E, et al. The neuropathology of autism: defects of neurogenesis and neuronal migration, and dysplastic changes. *Acta Neuropathol.* 2010 Jun;119(6):755–70.

8. Agam Y, Joseph RM, Barton JJS, Manoach DS. Reduced cognitive control of response inhibition by the anterior cingulate cortex in autism spectrum disorders. *Neuroimage*. 2010 Aug 1;52(1):336–47.
9. Geschwind DH, Levitt P. Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes. *Curr Opin Neurobiol*. 2007 Feb;17(1):103–11.
10. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Kana RK, Minshew NJ. Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an FMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb Cortex*. 2007 Apr;17(4):951–61.
11. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain*. 2004 Aug;127(Pt 8):1811–21.
12. Kenet T, Orekhova E V, Bharadwaj H, Shetty NR, Israeli E, Lee AKC, et al. Disconnectivity of the cortical ocular motor control network in autism spectrum disorders. *Neuroimage*. 2012 Jul 16;61(4):1226–34.
13. Khan S, Gramfort A, Shetty NR, Kitzbichler MG, Ganesan S, Moran JM, et al. Local and long-range functional connectivity is reduced in concert in autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Feb 19;110(8):3107–12.
14. Kitzbichler MG, Khan S, Ganesan S, Vangel MG, Herbert MR, Hämäläinen MS, et al. Altered development and multifaceted band-specific abnormalities of resting state networks in autism. *Biol Psychiatry*. 2015 May 1;77(9):794–804.
15. Minshew NJ, Williams DL. The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. *Arch Neurol*. 2007 Jul;64(7):945–50.
16. Šimić G, Tkalčić M, Vukić V, Mulc D, Španić E, Šagud M, et al. Understanding Emotions: Origins and Roles of the Amygdala. *Biomolecules*. 2021 May 31;11(6).

17. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci.* 2000;23:155–84.
18. Baron-Cohen S, Ring HA, Bullmore ET, Wheelwright S, Ashwin C, Williams SC. The amygdala theory of autism. *Neurosci Biobehav Rev.* 2000 May;24(3):355–64.
19. Howard MA, Cowell PE, Boucher J, Broks P, Mayes A, Farrant A, et al. Convergent neuroanatomical and behavioural evidence of an amygdala hypothesis of autism. *Neuroreport.* 2000 Sep 11;11(13):2931–5.
20. Crespi B, Badcock C. Psychosis and autism as diametrical disorders of the social brain. *Behav Brain Sci.* 2008 Jun;31(3):241–61; discussion 261-320.
21. Goodman J, Marsh R, Peterson BS, Packard MG. Annual research review: The neurobehavioral development of multiple memory systems-implications for childhood and adolescent psychiatric disorders. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014 Jun;55(6):582–610.
22. Groen W, Teluij M, Buitelaar J, Tendolkar I. Amygdala and hippocampus enlargement during adolescence in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010 Jun;49(6):552–60.
23. Hughes JR. A review of recent reports on autism: 1000 studies published in 2007. *Epilepsy Behav.* 2008 Oct;13(3):425–37.
24. Rolls ET. The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory. *Brain Struct Funct.* 2019 Dec;224(9):3001–18.
25. Agam Y, Hämäläinen MS, Lee AKC, Dyckman KA, Friedman JS, Isom M, et al. Multimodal neuroimaging dissociates hemodynamic and electrophysiological correlates of error processing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Oct 18;108(42):17556–61.
26. Carper RA, Moses P, Tigue ZD, Courchesne E. Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *Neuroimage.* 2002 Aug;16(4):1038–51.
27. Herbert MR. Large brains in autism: the challenge of pervasive abnormality. *Neuroscientist.* 2005 Oct;11(5):417–40.

28. Vidal CN, Nicolson R, Boire JY, Barra V, DeVito TJ, Hayashi KM, et al. Three-dimensional mapping of the lateral ventricles in autism. *Psychiatry Res.* 2008 Jul 15;163(2):106–15.
29. Geschwind N, Galaburda AM. Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research. *Arch Neurol.* 1985 May;42(5):428–59.
30. Barton JJS, Hefter RL, Cherkasova M V, Manoach DS. Investigations of face expertise in the social developmental disorders. *Neurology.* 2007 Aug 28;69(9):860–70.
31. Keehn B, Lincoln AJ, Müller RA, Townsend J. Attentional networks in children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry.* 2010 Nov;51(11):1251–9.
32. Richards R, Greimel E, Kliemann D, Koerte IK, Schulte-Körne G, Reuter M, et al. Increased hippocampal shape asymmetry and volumetric ventricular asymmetry in autism spectrum disorder. *Neuroimage Clin.* 2020;26:102207.
33. Blackmon K, Ben-Avi E, Wang X, Pardoe HR, Di Martino A, Halgren E, et al. Periventricular white matter abnormalities and restricted repetitive behavior in autism spectrum disorder. *Neuroimage Clin.* 2016;10:36–45.
34. Jiang X, Bollich A, Cox P, Hyder E, James J, Gowani SA, et al. A quantitative link between face discrimination deficits and neuronal selectivity for faces in autism. *Neuroimage Clin.* 2013;2:320–31.
35. Karahanoğlu FI, Baran B, Nguyen QTH, Meskaldji DE, Yendiki A, Vangel M, et al. Diffusion-weighted imaging evidence of altered white matter development from late childhood to early adulthood in Autism Spectrum Disorder. *Neuroimage Clin.* 2018;19:840–7.
36. Lin CW, Lin HY, Lo YC, Chen YJ, Hsu YC, Chen YL, et al. Alterations in white matter microstructure and regional volume are related to motor functions in boys with autism spectrum disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019 Mar;90:76–83.

37. Jiang L, Hou XH, Yang N, Yang Z, Zuo XN. Examination of Local Functional Homogeneity in Autism. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1–10.
38. Di Martino A, Yan CG, Li Q, Denio E, Castellanos FX, Alaerts K, et al. The autism brain imaging data exchange: towards a large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. *Mol Psychiatry.* 2014 Jun;19(6):659–67.
39. Sato JR, Balardin J, Vidal MC, Fujita A. Identification of segregated regions in the functional brain connectome of autistic patients by a combination of fuzzy spectral clustering and entropy analysis. *J Psychiatry Neurosci.* 2016 Mar;41(2):124–32.
40. Han X, Jovicich J, Salat D, van der Kouwe A, Quinn B, Czanner S, et al. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage.* 2006 Aug 1;32(1):180–94.
41. Noble S, Scheinost D, Finn ES, Shen X, Papademetris X, McEwen SC, et al. Multisite reliability of MR-based functional connectivity. *Neuroimage.* 2017 Feb 1;146:959–70.
42. Dean DC, Lange N, Travers BG, Prigge MB, Matsunami N, Kellett KA, et al. Multivariate characterization of white matter heterogeneity in autism spectrum disorder. *Neuroimage Clin.* 2017;14:54–66.
43. Lange N, Travers BG, Bigler ED, Prigge MBD, Froehlich AL, Nielsen JA, et al. Longitudinal volumetric brain changes in autism spectrum disorder ages 6-35 years. *Autism Res.* 2015 Feb;8(1):82–93.
44. Travers BG, Tromp DPM, Adluru N, Lange N, Destiche D, Ennis C, et al. Atypical development of white matter microstructure of the corpus callosum in males with autism: a longitudinal investigation. *Mol Autism.* 2015;6:15.
45. Travers BG, Bigler ED, Tromp DPM, Adluru N, Destiche D, Samsin D, et al. Brainstem White Matter Predicts Individual Differences in Manual Motor Difficulties and Symptom Severity in Autism. *J Autism Dev Disord.* 2015 Sep;45(9):3030–40.

46. Travers BG, Bigler ED, Tromp DPM, Adluru N, Froehlich AL, Ennis C, et al. Longitudinal processing speed impairments in males with autism and the effects of white matter microstructure. *Neuropsychologia*. 2014 Jan;53:137–45.
47. Zielinski BA, Prigge MBD, Nielsen JA, Froehlich AL, Abildskov TJ, Anderson JS, et al. Longitudinal changes in cortical thickness in autism and typical development. *Brain*. 2014 Jun;137(Pt 6):1799–812.
48. Sheehan D V, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
49. Lai MC, Lombardo M V, Suckling J, Ruigrok AN V, Chakrabarti B, Ecker C, et al. Biological sex affects the neurobiology of autism. *Brain*. 2013 Sep;136(Pt 9):2799–815.
50. Lin HY, Ni HC, Lai MC, Tseng WYI, Gau SSF. Regional brain volume differences between males with and without autism spectrum disorder are highly age-dependent. *Mol Autism*. 2015;6:29.
51. Ecker C, Suckling J, Deoni SC, Lombardo M V, Bullmore ET, Baron-Cohen S, et al. Brain anatomy and its relationship to behavior in adults with autism spectrum disorder: a multicenter magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Feb;69(2):195–209.
52. Wachinger C, Salat DH, Weiner M, Reuter M, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Whole-brain analysis reveals increased neuroanatomical asymmetries in dementia for hippocampus and amygdala. *Brain*. 2016 Dec;139(Pt 12):3253–66.
53. Wachinger C, Nho K, Saykin AJ, Reuter M, Rieckmann A, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A Longitudinal Imaging Genetics Study of Neuroanatomical Asymmetry in Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry*. 2018 Oct 1;84(7):522–30.

54. Weeks SJ, Hobson RP. The salience of facial expression for autistic children. *J Child Psychol Psychiatry*. 1987 Jan;28(1):137–51.
55. Klin A, Sparrow SS, de Bildt A, Cicchetti D V, Cohen DJ, Volkmar FR. A normed study of face recognition in autism and related disorders. *J Autism Dev Disord*. 1999 Dec;29(6):499–508.
56. Critchley HD, Daly EM, Bullmore ET, Williams SC, Van Amelsvoort T, Robertson DM, et al. The functional neuroanatomy of social behaviour: changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain*. 2000 Nov;123 ( Pt 11):2203–12.
57. Adolphs R, Sears L, Piven J. Abnormal processing of social information from faces in autism. *J Cogn Neurosci*. 2001 Feb 15;13(2):232–40.
58. Snow J, Ingeholm JE, Levy IF, Caravella RA, Case LK, Wallace GL, et al. Impaired visual scanning and memory for faces in high-functioning autism spectrum disorders: it's not just the eyes. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011 Nov;17(6):1021–9.
59. Barton JJS, Cherkasova M V, Hefter R, Cox TA, O'Connor M, Manocha DS. Are patients with social developmental disorders prosopagnosic? Perceptual heterogeneity in the Asperger and socio-emotional processing disorders. *Brain*. 2004 Aug;127(Pt 8):1706–16.
60. Dager SR, Wang L, Friedman SD, Shaw DW, Constantino JN, Artru AA, et al. Shape mapping of the hippocampus in young children with autism spectrum disorder. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Apr;28(4):672–7.
61. Crane L, Goddard L, Pring L. Sensory processing in adults with autism spectrum disorders. *Autism*. 2009 May;13(3):215–28.
62. Fabbri-Destro M, Cattaneo L, Boria S, Rizzolatti G. Planning actions in autism. *Exp Brain Res*. 2009 Jan;192(3):521–5.
63. Gowen E, Hamilton A. Motor abilities in autism: a review using a computational context. *J Autism Dev Disord*. 2013 Feb;43(2):323–44.
64. Mostofsky SH, Dubey P, Jerath VK, Jansiewicz EM, Goldberg MC, Denckla MB. Developmental dyspraxia is not limited to imitation in

- children with autism spectrum disorders. *J Int Neuropsychol Soc*. 2006 May;12(3):314–26.
65. Baumann O, Borra RJ, Bower JM, Cullen KE, Habas C, Ivry RB, et al. Consensus paper: the role of the cerebellum in perceptual processes. *Cerebellum*. 2015 Apr;14(2):197–220.
  66. Mostofsky SH, Ewen JB. Altered connectivity and action model formation in autism is autism. *Neuroscientist*. 2011 Aug;17(4):437–48.
  67. Vanderver A, Tonduti D, Kahn I, Schmidt J, Medne L, Vento J, et al. Characteristic brain magnetic resonance imaging pattern in patients with macrocephaly and PTEN mutations. *Am J Med Genet A*. 2014 Mar;164A(3):627–33.
  68. Cheng Y, Chou KH, Chen IY, Fan YT, Decety J, Lin CP. Atypical development of white matter microstructure in adolescents with autism spectrum disorders. *Neuroimage*. 2010 Apr 15;50(3):873–82.
  69. Lee JE, Bigler ED, Alexander AL, Lazar M, DuBray MB, Chung MK, et al. Diffusion tensor imaging of white matter in the superior temporal gyrus and temporal stem in autism. *Neurosci Lett*. 2007 Sep 7;424(2):127–32.
  70. Shukla DK, Keehn B, Müller RA. Tract-specific analyses of diffusion tensor imaging show widespread white matter compromise in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011 Mar;52(3):286–95.
  71. Wolff JJ, Gu H, Gerig G, Elison JT, Styner M, Gouttard S, et al. Differences in white matter fiber tract development present from 6 to 24 months in infants with autism. *Am J Psychiatry*. 2012 Jun;169(6):589–600.
  72. Boddaert N, Zilbovicius M, Philippe A, Robel L, Bourgeois M, Barthélemy C, et al. MRI findings in 77 children with non-syndromic autistic disorder. *PLoS One*. 2009;4(2):e4415.
  73. Vasa RA, Ranta M, Huisman TAGM, Pinto PS, Tillman RM, Mostofsky SH. Normal rates of neuroradiological findings in children with high functioning autism. *J Autism Dev Disord*. 2012 Aug;42(8):1662–70.

74. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, Baranek GT, Cook EH, Dawson G, et al. Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2000 Aug 22;55(4):468–79.
75. Volkmar F, Cook EH, Pomeroy J, Realmuto G, Tanguay P. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with autism and other pervasive developmental disorders. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Working Group on Quality Issues. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999 Dec;38(12 Suppl):32S-54S.
76. Johnson CP, Myers SM, American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007 Nov;120(5):1183–215.
77. Martín Noguero T, Martínez Barbero JP. Advanced diffusion MRI and biomarkers in the central nervous system: a new approach. *Radiologia*. 2017;59(4):273–85.

## ANEXO

### - NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES -

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

#### **Selection**

##### 1) Is the case definition adequate?

- a) yes, with independent validation \*
- b) yes, eg record linkage or based on self reports
- c) no description

##### 2) Representativeness of the cases

- a) consecutive or obviously representative series of cases \*
- b) potential for selection biases or not stated

##### 3) Selection of Controls

- a) community controls \*
- b) hospital controls
- c) no description

##### 4) Definition of Controls

- a) no history of disease (endpoint) \*
- b) no description of source

## **Comparability**

### 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) study controls for \_\_\_\_\_ (Select the most important factor) \*
- b) study controls for any additional factor \* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor)

## **Exposure**

### 1) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) \*
- b) structured interview where blind to case/control status \*
- c) interview not blinded to case/control status
- d) written self report or medical record only
- e) no description

### 2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) yes \*
- b) no

### 3) Non-Response rate

- a) same rate for both groups \*
- b) non respondents described
- c) rate different and no designation