



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL TRASTORNO DEL ESPECTRO  
AUTISTA EN PACIENTES DE 18 MESES A 4 AÑOS ATENDIDOS EN  
CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA”

“RISK FACTORS ASSOCIATED WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER  
IN CHILDREN FROM 18 MONTHS TO 4 YEARS IN CAYETANO HEREDIA  
HOSPITAL”

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE  
SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN PEDIATRÍA

AUTOR

VANESSA ROSMERY ROMERO CASTRO

ASESOR

IVAN ORLANDO ESPINOZA QUINTEROS

CO-ASESOR

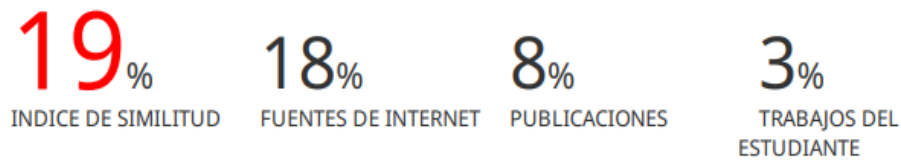
DIANA CAROLINA REYNOSO OSNAYO

LIMA - PERÚ

2023

# “FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA EN PACIENTES DE 18 MESES A 4 AÑOS ATENDIDOS EN CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA”

## INFORME DE ORIGINALIDAD



## FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>www.researchgate.net</b> Fuente de Internet	<b>3%</b>
<b>2</b>	<b>vdocuments.es</b> Fuente de Internet	<b>2%</b>
<b>3</b>	<b>repositorio.unfv.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>4</b>	<b>zagan.unizar.es</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>5</b>	<b>www.tdx.cat</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>6</b>	<b>conadisperu.gob.pe</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>7</b>	<b>encolombia.com</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>8</b>	<b>docplayer.es</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>

9	<a href="http://dge1.insp.mx">dge1.insp.mx</a> Fuente de Internet	1 %
10	Jorge Luis Téllez Noriega, Victoria Basso, Nora Fuentes, Florencia Vivero. "Factores clínicos e inmunológicos asociados con nefritis lúpica en una población de pacientes argentinos: un estudio transversal", Revista Colombiana de Reumatología, 2021 Publicación	1 %
11	<a href="http://eujournal.org">eujournal.org</a> Fuente de Internet	1 %
12	<a href="http://meatronica.itcelaya.edu.mx">meatronica.itcelaya.edu.mx</a> Fuente de Internet	1 %
13	<a href="http://revistapediatria.cl">revistapediatria.cl</a> Fuente de Internet	1 %
14	<a href="http://www.dspace.uce.edu.ec">www.dspace.uce.edu.ec</a> Fuente de Internet	1 %
15	Victor Navas Moreno, Fernando Sebastian-Valles, Miguel Sampedro-Nuñez, Marcos Lahera Vargas et al. "Satisfacción del paciente en tres sistemas avanzados de asa cerrada híbrida a los 6 meses de tratamiento en adultos con diabetes mellitus tipo 1: un estudio de seguimiento", Endocrinología, Diabetes y Nutrición, 2023 Publicación	1 %

16	<a href="https://prezi.com">prezi.com</a> Fuente de Internet	1 %
17	<a href="https://renati.sunedu.gob.pe">renati.sunedu.gob.pe</a> Fuente de Internet	1 %
18	<a href="https://repositorio.usanpedro.edu.pe">repositorio.usanpedro.edu.pe</a> Fuente de Internet	1 %
19	<a href="https://worldwidescience.org">worldwidescience.org</a> Fuente de Internet	1 %
20	<a href="https://www.alliance-hpsr.org">www.alliance-hpsr.org</a> Fuente de Internet	1 %
21	<a href="https://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Apagado

## **1. Resumen:**

El trastorno del espectro autista (TEA) es una afección del neurodesarrollo que se caracteriza por presentar dificultad para la comunicación e interacción social, así como una serie de intereses y/o actividades restringidas y repetitivas.

Se han estudiado factores genéticos y ambientales que pueden intervenir en su aparición. Estudios actuales sugieren que en más del 50% se puede atribuir a la presencia de factores prenatales, perinatales y post natales. Así mismo, se ha visto un incremento de la prevalencia en los últimos años.

Mediante este estudio caso-control prospectivo se recolectará información en el consultorio de pediatría y neuropediatría durante los años 2023-2024 en el hospital Cayetano Heredia (HCH), dicha información será registrada en una base de datos para luego ser analizada en el programa estadístico STATA 17®.

La relevancia del estudio reside en conocer los factores de riesgo que puedan predisponer al desarrollo de este trastorno, debido a que la intervención a realizar debe ser temprana y al momento no se cuenta con estudios actuales en la población pediátrica de nuestro medio.

Palabras clave: trastorno del espectro autista, niños, factores de riesgo

## **2. Introducción:**

El trastorno del espectro autista (TEA) es un desorden del neurodesarrollo caracterizado por presentar dificultad en la comunicación e interacción social, así como por un repertorio de intereses y actividades restringidas y repetitivas (1,2).

Se presenta durante la infancia, pudiéndose diagnosticar a partir de los 18 meses de edad. Si bien el diagnóstico es fundamentalmente clínico y requiere un manejo multidisciplinario, este suele ser tardío en muchas ocasiones ya que en nuestro medio se ve dificultado por los costos y tiempo para acceder a servicios de salud, además contar con un número limitado de personal especializado (2,3)

Es un trastorno heterogéneo sin una etiología conocida hasta el momento, se han realizados múltiples estudios que sugieren la intervención tanto de factores genéticos como ambientales (4,5).

Estudios recientes basados en tasas de concordancia en gemelos monocigotes sugieren que los factores genéticos contribuyen en el 35-40%, atribuyéndose el porcentaje restante a factores prenatales, natales y postnatales (6). Siendo los factores prenatales los más estudiados, debido a que se plantea que producen una interrupción en el proceso de desarrollo a nivel del sistema nervioso central durante la etapa intrauterina, alterando de esta manera tanto la función cerebral como los patrones del desarrollo (4,7-9).

En algunos trabajos se ha visto asociación con diversos factores como la edad materna y paterna mayor a 35 años, patología materna durante la gestación (preeclampsia, diabetes gestacional, infecciones, sangrado), exposición a tabaco o

fármacos (ej. ácido valproico). Otros factores relacionados son la edad gestacional menor a 37 semanas, el bajo peso al nacer, score apgar bajo, ictericia neonatal, etc (4,8-12).

En nuestro país, el Registro del Consejo Nacional para la Integración de la Persona con Discapacidad (CONADIS), en el año 2018 reporta alrededor de 4528 personas inscritas con diagnóstico de TEA, siendo en su mayoría de sexo masculino (80%). (13).

Hasta el momento la prevalencia de TEA en el Perú es desconocida, sin embargo, durante los últimos años se han reportado un mayor número de casos a nivel mundial (14).

La relevancia del presente estudio reside en que al conocer los factores de riesgo que puedan predisponerlo, esto permitirá favorecer la detección e intervención temprana para así minimizar los déficits y mejorar la funcionalidad de los niños con este trastorno del neurodesarrollo.

### **3. Objetivos**

#### ***3.1 General:***

- Evaluar la asociación de algunas características demográficas y perinatales con el desarrollo del trastorno del espectro autista en consulta externa del Hospital Cayetano Heredia durante el periodo 2023-2024.

### ***3.2 Específicos:***

- Determinar si la prematuridad es un factor de riesgo asociado al trastorno del espectro autista
- Determinar si el bajo peso al nacimiento es un factor de riesgo asociado al trastorno del espectro autista
- Determinar si la edad de la materna mayor a 35 años es un factor de riesgo asociado al trastorno del espectro autista
- Determinar si la ictericia neonatal es un factor de riesgo asociado al trastorno del espectro autista
- Determinar si el tipo de parto es un factor de riesgo asociado al trastorno del espectro autista
- Conocer las características clínicas de pacientes con trastorno del espectro autista

## **4. Materiales y métodos**

***4.1 Diseño del estudio:*** Estudio tipo caso - control prospectivo

***4.2 Población:*** Pacientes pediátricos de 18 meses a 4 años que acuden a consulta externa del Hospital Cayetano Heredia durante el periodo 2023-2024.

#### **4.2.1 Criterios de inclusión y exclusión:**

##### Casos

##### ***Criterios de inclusión***

- Pacientes de 18 meses a 4 años que acuden a consulta de neuropediatría con TEA diagnosticado por un neuropediatra, según criterios del DMS-V

##### ***Criterios de exclusión***

- Pacientes con patología neurológica concomitante: discapacidad intelectual, epilepsia, retraso del desarrollo, malformaciones del sistema nervioso central

##### Controles

##### ***Criterios de inclusión***

- Pacientes de 18 meses a 4 años que acuden a consulta de pediatría sin TEA

##### ***Criterios de exclusión***

- Pacientes con patología neurológica concomitante: discapacidad intelectual, epilepsia, retraso del desarrollo, malformaciones del sistema nervioso central

#### **4.3 Muestra:**

Se calculó un tamaño muestral considerando una prevalencia de ictericia neonatal en el 55% de los casos, edad materna avanzada en el 18%, parto por cesárea en el 23%, bajo peso al nacer en el 12% y prematuridad en el 87%, de acuerdo a otros estudios.

Se consideró una significancia del 95% ( $p < 0.05$ ) y una potencia de 80%. Con un Odds Ratio mínimo esperado de 2, se considero un número de 3 controles por cada caso. Se necesitarán 252 casos y 756 controles.

FACTOR	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P	OR	$\alpha$	$\beta$	n
Ictericia neonatal	0.55 <sup>[15]</sup>	0.37	0.46	2	0.05	0.2	61
Edad materna >35 años	0.18 <sup>[16]</sup>	0.09	0.14	2	0.05	0.2	207
Tipo de parto	0.23 <sup>[14]</sup>	0.13	0.18	2	0.05	0.2	168
Bajo peso al nacer	0.12 <sup>[16]</sup>	0.7	0.4	2	0.05	0.2	290
Prematuridad	0.87 <sup>[12]</sup>	0.77	0.82	2	0.05	0.2	178

Para conseguir el número de pacientes establecido se empleará el método de muestreo no probabilístico consecutivo.

#### 4.4 Definición operacional de variables

<b>VARIABLES</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>VALOR FINAL</b>	<b>TIPO</b>
Edad	Tiempo desde el nacimiento hasta la fecha de diagnóstico en meses	18 a 48 meses	Cuantitativa continua
Sexo	Sexo biológico	0:femenino 1:masculino	Cualitativa dicotómica
Edad gestacional al nacimiento	Edad gestacional en semanas según lo consignado en la historia clínica o por referencia del adulto responsable del niño	24-40 semanas	Cualitativa categórica o politómica
Bajo peso al nacer	Peso de nacimiento < 2500g	0:No 1:Sí	Cualitativa dicotómica
Edad de la madre	Edad materna al inicio del embarazo	En años	Cuantitativa continua
Ictericia neonatal	Antecedente de ictericia neonatal según lo consignado en la historia clínica o por referencia del adulto responsable del niño	0:No 1:Sí	Cualitativa dicotómica
Parto	Tipo de parto según lo consignado en la historia clínica o por referencia del adulto responsable del niño	0=Vaginal 1= Cesárea sin trabajo de parto 2= Cesárea con trabajo de parto	Cualitativa categórica o politómica

#### ***4.5 Procedimientos y técnicas***

Se identificarán los pacientes de 18 meses a 4 años que acudan a consulta de pediatría o neuropediatría. Si aceptan ser parte del estudio, los padres firmarán el consentimiento informado previamente. La ficha de recolección de datos se completará durante la consulta, cada paciente tendrá un código asignado.

Se catalogará como caso o control a los pacientes de acuerdo a la presencia de TEA, teniéndose un control por cada caso. La información obtenida será ordenada en una base de datos para su análisis posterior. Los controles serán pareados con los casos por género y por edad con una diferencia de +/- 4 meses.

#### ***4.6 Aspectos éticos***

Se realizará la solicitud para la autorización de la recolección de datos al servicio de Pediatría y a la oficina de ética del hospital. Además requiere el consentimiento informado firmado por los padres y para respetar la confidencialidad de los participantes, se les asignará un código para almacenar la información recolectada.

#### ***4.7 Plan de análisis***

Se creará una base de datos en el programa Microsoft Office Excel 2021 para almacenar la información y posteriormente serán ordenadas en el programa estadístico STATA 17 ®.

Para describir la población se utilizarán gráficos y tablas de doble entrada. Las variables categóricas serán descritas en proporciones. Mientras que las variables continuas de distribución normal se describirán con sus medias y desviación estándar y las variables continuas de distribución no normal mediante sus medianas y rango intercuartil (RIQ) .

Para el análisis bivariado de las variables categóricas se empleará la prueba de Chi<sup>2</sup>. Así como la prueba de t de Student para las variables continuas normales y la prueba de suma de Rangos de Wilcoxon para las variables continuas de distribución no normal. Se evaluará el Odds Ratio (OR) de desarrollar TEA y su IC 95 % para las variables de interés, considerándose estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

Para el análisis multivariado se realizará un análisis de regresión logística múltiple para determinar el OR independiente de cada una de las variables de estudio considerando las otras variables y las variables de control que alcancen un  $p < 0.20$  en el análisis bivariado.

## 5. Referencias

1. American Psychiatric Association – APA. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5 Madrid: Editorial Médica Panamericana 2014.
2. Hyman S et al. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics* 2020; 145 (1): e20193447
3. Velarde-Incháustegui M, Ignacio-Espíritu ME, Cárdenas-Soza A. Diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista- TEA, adaptándonos a la nueva realidad, Telesalud. *Rev Neuropsiquiatr* 2021; 84(3): 175-182
4. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(18):e6696.
5. Aguila F, Albornoz J, Conejero J, Yohannessen K. Prevalencia de factores de riesgo ambientales prenatales en niños con trastorno del espectro autista controlados en un hospital de niños. *Rev. Ped. Elec.* 2020; 17(3):2-12
6. Hadjkacem I, Ayadi H, Turki M, et al. Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder. *J Pediatr (Rio J)* 2016;92:595–601
7. Domínguez Martín, C., Brezmes Raposo, M., Ochoa Sangrador, et al. Antecedentes perinatales y familiares en trastornos del espectro autista. *Revista De Psiquiatría Infanto-Juvenil* 2015; 32(3):139-144.
8. Glasson EJ, Bower C, Petterson B, de Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch Gen Psychiatry* 2004 ;61(6):618-27
9. Bhandari R, Paliwal JK, Kuhad A. Neuropsychopathology of Autism Spectrum Disorder: Complex Interplay of Genetic, Epigenetic, and Environmental Factors. *Adv Neurobiol.* 2020;24:97-141.
10. Bhat S, Acharya UR, Adeli H, Bairy GM, Adeli A. Autism: cause factors, early diagnosis and therapies. *Rev Neurosci.* 2014;25(6):841-50
11. Hisle-Gorman E, Susi A, Stokes T, Gorman G, Erdie-Lalena C, Nylund CM. Prenatal, perinatal, and neonatal risk factors of autism spectrum disorder. *Pediatr Res.* 2018 Aug;84(2):190-198
12. Bilder D, Pinborough-Zimmerman J, Miller J, McMahon W. Prenatal, perinatal, and neonatal factors associated with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2009 May;123(5):1293-300
13. Rengifo-Guevara LE, Bernardo Cano-Uría C. Características de la atención de personas con Trastornos del Espectro Autista en un hospital del Perú. *Diagnóstico* 2021;60(3):134-9
14. González- De La Peña Sanabria ID, Berdejo Giovanetti L, Chavarriaga Ruiz N, López Gulfo DC, Rueda Manjarez LM, Sánchez Charria OD, Laza N. Caracterización de niños y adolescentes con trastornos del espectro autista en Barranquilla, Colombia. *Pediatr.* 2021;54(2): 63-70
15. Tunç G, Uzun Çiçek A, Kiliçbay F. Risk of autism spectrum disorder in children with a history of hospitalization for neonatal jaundice. *Turk J Med Sci.* 2021 4;51(5):2657–65.
16. Talmi Z, Mankuta D, Raz R. Birth weight and autism spectrum disorder: A population-based nested case-control study. *Autism Res.* 2020;13(4):655-665

## 6. Presupuesto y Cronograma

### 6.1. Presupuesto

La información del estudio se obtendrá durante la entrevista. El investigador principal financiará otros recursos como la impresión de los formatos, movilidad, entre otros. Este proyecto no implica costos para los participantes.

<b>Recursos</b>	<b>Costo S/.</b>
Investigador	1200
Asesores	2400
Impresiones	50
Copias	270
Transporte	150
<b>TOTAL</b>	<b>4070</b>

## 6.2.- Cronograma

1. Diseño: Setiembre 2023
2. Aprobación de protocolo: Octubre 2023
3. Recolección de información: Noviembre 2023 a Febrero 2024
4. Análisis e interpretación de datos: Febrero a Marzo 2024
5. Elaboración de informe: Febrero a Marzo 2024
6. Sustentación del proyecto: Abril 2024

	2023				2024			
	SET	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR
Diseño del protocolo	*							
Aprobación del proyecto		*						
Recolección de datos e ingreso a base de datos			*	*	*	*		
Análisis e interpretación de datos					*	*	*	
Elaboración del informe						*	*	
Sustentación del proyecto								*

## ANEXO N°1 : Tamaño muestral

Considerando

P1: prevalencia para casos = 12.4%      P2: prevalencia para controles

OR: 2

Seguridad 95% ( $\alpha=0.05$ )      Poder : 80% , error de tipo II : (1- $\beta$ )

$$OR = W = \frac{P1(1 - P2)}{P2(1 - P1)}$$

$$P2 = 6.6\%$$

$$n = \frac{[Z_{\frac{1-\alpha}{2}}\sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta}\sqrt{P1(1-P1) + P2(1-P2)}]^2}{(P1 - P2)^2}$$

$$n=252$$

El número hallado para los casos es 252 y 756 para los controles, al ser la proporción de casos y controles 1:3.

## ANEXO N° 2:

### FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

1. Código	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2. Fecha de nacimiento	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3. Edad	<input type="text"/>	<input type="text"/>	meses
4. Sexo	<input type="text"/>	0= femenino, 1= masculino	
5. Edad materna al nacimiento (>35 años)	<input type="text"/>	0=NO, 1= SI	
6. Tipo de parto	<input type="text"/>	0=vaginal, 1= cesárea s/TdP, 2= cesárea c/TdP	
7. Edad gestacional al nacimiento	<input type="text"/>	<input type="text"/>	semanas
8. Prematuridad	<input type="text"/>	0=NO, 1= SI	
9. Peso al nacer	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
			gramos
10. Bajo peso al nacer	<input type="text"/>	0=NO, 1= SI	
11. Antecedente de ictericia neonatal	<input type="text"/>	0=NO, 1= SI	

## **ANEXO 3:**

### **HOJA INFORMATIVA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

#### **Proyecto: Factores de riesgo asociados al trastorno del espectro autista**

##### **Introducción**

La Universidad Peruana Cayetano Heredia junto con el Hospital Cayetano Heredia están desarrollando una investigación sobre aquellos factores que incrementan el riesgo de ocurrencia de este trastorno.

##### **¿De qué se trata el proyecto?**

Este proyecto quiere determinar los factores de riesgo para la ocurrencia del trastorno del espectro autista, para favorecer la detección e intervención temprana, para así minimizar los déficits y mejorar la funcionalidad de los niños con este trastorno.

##### **¿Qué se pedirá a los padres de los participantes en este proyecto?**

Sólo se pedirán algunos datos de los antecedentes del niño.

##### **¿Cuánto tiempo tomará nuestra participación?**

El tiempo que demore la recolección de datos, alrededor de 5 a 10 minutos.

##### **¿Existen riesgos para el niño que participa en el proyecto?**

No existe ningún riesgo por participar en el estudio, no se les realizará algún procedimiento adicional a la atención propia de su enfermedad.

##### **¿Existe algún beneficio por participar en el proyecto?**

No existe ningún beneficio personal para los participantes del estudio pero si un beneficio colectivo porque este estudio permitirá obtener información importante realizar un diagnóstico precoz e intervención temprana.

**Confidencialidad: ¿Se conocerá la identidad de los participantes?**

La información es confidencial. Los investigadores utilizarán para este fin sólo códigos de los participantes.

**¿A quién llamo si tengo preguntas?**

Si usted o cualquier miembro de su familia tiene preguntas sobre el proyecto, puede llamar al Dra. Vanessa Romero Castro, médico residente de pediatría del Hospital Cayetano Heredia cuyo teléfono es el 990601948.

**¿Qué pasa si no deseo que mi hijo forme parte del proyecto?**

Si no desea participar, continuarán recibiendo la misma atención en este hospital sin ningún perjuicio.

**DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO**

Mediante mi firma certifico que se me ha explicado sobre el proyecto “**Factores de riesgo asociados al trastorno del espectro autista**”. Comprendo la información brindada y mis dudas han sido aclaradas. Se me ha comunicado sobre la confidencialidad de la información y de mi derecho para el acceso de los resultados cuando finalice el estudio.

Nombre del responsable: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_