

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE MEDICINA HUMANA



**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO
PREECLAMPSIA FACTOR DE RIESGO PARA TRASTORNOS
DEL ESPECTRO AUTISTA**

AUTORA: HUAMANCHUMO SANDOVAL, SAMARIA.

ASESOR: DR. YNGUIL AMAYA, WILLIAM.

TRUJILLO - PERÚ

2019

DEDICATORIA

A DIOS,

Ser supremo en el que creo firmemente y he dejado todos mis proyectos de vida, por brindarme salud, fortaleza en momentos difíciles, mostrando siempre su fidelidad y amor durante mi formación profesional.

A Rosario Sandoval,

Mi madre, una mujer luchadora, valiente y pieza fundamental de nuestra familia. Por su apoyo moral y compañía ante circunstancias adversas; por el ejemplo de perseverancia y los consejos que han sido de gran ayuda a mi vida.

Es por ello que, te dedico este trabajo de tesis y con la promesa de seguir siempre adelante.

A mi padre y hermanos,

Por estar presentes en cada momento apoyándome a cumplir mis objetivos por la motivación para cada día ser mejor persona y no perder mi esencia, humanidad hacia el prójimo.

AGRADECIMIENTO

A DIOS,

Por hacer posible el culminar de esta ardua y larga carrera; permitirme sonreír y disfrutar de todos mis logros que son resultado de tu ayuda y mi esfuerzo. Por cada persona maravillosa que pusiste en mi camino y que han aportado conocimiento y crecimiento en mi vida personal durante mi etapa universitaria.

A mi Asesor,

Dr. William Ynguil Amaya, por el apoyo en el desarrollo del presente trabajo de investigación y su entrega como docente.

A Gasdaly Toro,

Mi gran amiga, agradecerte por todos estos largos años de amistad sincera por esa ayuda desinteresada, por los buenos momentos que pasamos juntas, por enseñarme a sonreír en tiempos difíciles, por cada experiencia vivida, consejo compartido que evitaron el fracaso en mi vida. Dios te siga cuidando y te bendiga siempre.

RESUMEN

Objetivo: Determinar fuerza de asociación entre preeclampsia y el desarrollo de Trastorno del Espectro Autista (TEA).

Método: se realizó un estudio observacional-analítico con diseño de casos y controles retrospectivo. La población estuvo constituida por 345 niños divididos en dos grupos: 115 niños con trastorno del espectro autista (TEA) y 230 sin esta patología atendidos en Consultorio Externo de Neuropediatría del Hospital Belén de Trujillo, durante el periodo de enero del 2010 hasta diciembre del 2018.

Resultados: Se encontró asociación entre el trastorno del espectro autista (TEA) y la preeclampsia (OR: 2.48; $p < 0.001$; IC=95% 1.56-3.97). La proporción de casos expuestos fue de 47.8%, asimismo la proporción de controles expuestos fue de 26.9%.

De forma general el género masculino (OR 1.29; $p > 0,331$; IC=95% 0,77-2,15). Con respecto a la prematuridad (OR 2.08; $p < 0,004$; IC=95% 1,26-3,42). El peso promedio de los recién nacidos en el grupo de los casos fue de $2749,54 \pm 659,87$ g frente $3040,79 \pm 680,72$ g del grupo de niños sin TEA. La edad materna no tuvo asociación, $p=0.080$.

Conclusión: La preeclampsia constituye un factor de riesgo significativo para el desarrollo de los Trastornos del Espectro Autista.

Palabras clave: Trastornos del espectro autista, asociados, Preeclampsia.

ABSTRACT

Objective: To determine the strength of association between preeclampsia and the development of Autism Spectrum Disorder (ASD).

Method: an observational-analytical study with retrospective case-control design was carried out. The population consisted of 345 children divided into two groups: 115 children with autism spectrum disorder (ASD) and 230 without this pathology attended in the Neuropediatric External Clinic of the Belen de Trujillo Hospital, during the period from January 2010 to December 2018.

Results: Results: An association was found between autism spectrum disorder (ASD) and preeclampsia (OR: 2.48; $p < 0.001$; CI = 95% 1.56-3.97). The proportion of exposed cases was 47.8%, also the proportion of exposed controls was 26.9%.

In general, the male gender (OR 1.29; $p > 0.331$; CI = 95% 0.77-2.15). With respect to prematurity (OR 2.08; $p < 0.004$; CI = 95% 1.26-3.42). The average weight of newborns in the case group was 2749.54 ± 659.87 g versus 3040.79 ± 680.72 g in the group of children without ASD. Maternal age had no association, $p = 0.080$.

Conclusion: Preeclampsia is a significant risk factor for the development of Autism Spectrum Disorders.

Key words: Autism spectrum disorders, associated, Preeclampsia.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Marco Teórico.....	1
1.2. Antecedentes.....	4
1.3. Justificación	5
1.4. Problema	6
1.5. Hipótesis	6
1.6. Objetivos.....	6
II. MATERIAL Y MÉTODOS	7
2.1. Población de estudio	7
2.2. Criterios de selección.....	7
2.3. Muestra	8
2.4. Diseño del estudio.....	9
2.5. Variables y operacionalización de variables.....	10
2.6. Procedimientos.....	13
2.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	13
2.8. Procesamiento y Análisis estadístico.....	14
2.9. Consideraciones éticas.....	15
III. RESULTADOS	16
IV. DISCUSIÓN	20
V. CONCLUSIONES	23
VI. RECOMENDACIONES	24
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
VII. ANEXOS	28
Anexo 01	28

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Marco Teórico

El Trastorno del Espectro Autista (TEA), es un grupo heterogéneo de trastornos que presentan un desarrollo neurológico discapacitante y persistente, es decir tiene su inicio en la infancia (durante los primeros 5 años de vida) y persiste toda la vida (1), estos trastornos están relacionados debido a que comparten tres características en común (triada de Wing): alteración al relacionarse en la sociedad, déficit en la comunicación y lenguaje, repertorio restringido y conductas estereotipadas (2). El sistema de clasificación de trastornos mentales (DSM-V) agrupa dentro del TEA: Síndrome de asperger, autismo, trastorno generalizado del desarrollo no especificado (TGD-NE) y trastorno degenerativo infantil (TDI) (3).

La prevalencia a nivel mundial es 1 de cada 160 niños que padece trastorno del espectro autista, estos datos epidemiológicos son brindados por la Organización Mundial de Salud, asimismo menciona que esta patología infantil mantiene una tendencia creciente en los últimos años (4). **Baio J, et al (United States, 2014)**, realizaron un estudio en 11 lugares diferentes de Estados Unidos en una población de niños de 8 años de edad, reportan que 1 de cada 59 niños es diagnosticado con TEA, se identifica que en los varones predomina hasta cuatro veces más que el género femenino, así mismo la prevalencia fue mayor para niños de raza blanca no hispana en comparación con los niños de raza negra no hispana ambos grupos tenían mayor probabilidad de presentar TEA en comparación con los niños hispanos (5).

En Perú, según datos estadísticos a cargo del Consejo Nacional de Discapacidades (**CONADIS-2015**), los pacientes con diagnóstico de trastorno de espectro autista se localizan dentro del grupo etario de 6 a 13 años con 1 140 registros que equivalen al 51.37% (936 hombres y 204 mujeres); Además advierte que se percibe un incremento de personas registradas con TEA desde el año 2001 hasta el 2015 (6).

En relación con la etiología de los (TEA) diversos estudios reportan la existencia de múltiples factores entre ellos los genéticos y ambientales.

Los factores genéticos tienen una fuerte implicación en su origen. Esto quiere decir que, existen regiones cromosómicas alteradas asociadas con estos trastornos, esta alteración se explica por una mutación heredada en el gen PTCHD1 localizado en el cromosoma X en los varones o por un cambio en su sistema de regulación para traducirse a proteína. Este gen ejerce una función muy importante en los procesos neurobiológicos durante el desarrollo cerebral, su mutación de este gen daña algunos procesos cerebrales desencadenando los signos y síntomas que caracterizan al trastorno del espectro autista (7,8).

Los factores ambientales como los antecedentes maternos, pre, peri y posnatales, como abortos espontáneos, daño congénito originado por algunas enfermedades en la madre perjudicando de forma severa la estructura genética en los niños, un ejemplo de ello es la rubeola congénita o infección por citomegalovirus. Otros factores implicados son los accidentes que ocurren durante la etapa perinatal como la posición fetal inadecuada, mujeres con labor de parto prolongada también se informan como riesgosas (8, 9,10). Asimismo, estos estudios dan a conocer que el recién nacido con bajo peso, pequeño para la edad gestacional, con un APGAR menor a 5 puntos son factores asociados al desarrollo del TEA (11).

Con respecto a la edad de los progenitores y el riesgo de desarrollar los (TEA); diferentes estudios señalan que la edad de la madre mayor a 35 años es un factor de riesgo importante ya establecido (12). Investigaciones recientes muestran una fuerte asociación entre la edad paterna y el riesgo de desarrollar trastornos del espectro autista, mostrando que los niños que son engendrados de hombres con edad mayor de 40 años tuvieron 5.75 veces más riesgo de desarrollar los (TEA) en contraste con los hijos de padres menores de 30 años (13,14). El diagnóstico para el Trastorno del espectro Autista se basa en la tríada de Wing, mencionada anteriormente (2).

La preeclampsia (PE), es trastorno propio del embarazo y está caracterizada por la presencia de una disfunción endotelial de la circulación materna (15). Este trastorno se define como manifestación de la hipertensión posterior a la semana 20 de gestación, acompañada de proteinuria. El tratamiento definitivo es la finalización del embarazo (15,16).

La PE constituye un gran problema a nivel mundial, su incidencia oscila entre 2-10% de los embarazos en todo el mundo (17). Es la segunda causa de mortalidad materna responsable del 15% de las muertes maternas a nivel mundial (18). En América Latina es la primera causa de muerte materna presentándose en el 25,7% de los casos con preeclampsia (19). En el Perú su incidencia fluctúa entre 10 y 15% en la población hospitalaria y constituye la segunda causa de mortalidad materna, representado el 32% del total de las muertes maternas (20, 21).

En la actualidad, diversos estudios demuestran que la preeclampsia (PE) se debe a la inadecuada implantación del blastocito dando como resultado una invasión trofoblástica defectuosa. Normalmente, durante la implantación de la placenta se desarrolla la proliferación de trofoblastos completa a partir de una vellosidad de fijación. Esta invasión trofoblástica invade la decidua y se extienden a las paredes de las arteriolas espirales para reemplazar al endotelio y su pared vascular, es decir las arteriolas espirales uterinas sufren remodelado extenso perdiendo el músculo liso de su pared conforme son invadidas por trofoblastos endovasculares creando así un vaso espiral aumentado de diámetro, de baja resistencia y mayor permeabilidad para el paso del flujo sanguíneo desde la madre hacia la placenta (22 y 23). Sin embargo, la placenta en la preeclampsia presenta una implantación defectuosa que se caracteriza por una invasión trofoblástica incompleta de la pared de las arteriolas espirales, pues éstas no pierden su recubrimiento endotelial y tejido muscular elástico creando un vaso de menor diámetro y con alta resistencia, afectando así el flujo placentario, finalmente perfusión disminuida y un ambiente hipóxico conducen a la liberación de detritos placentarios ocasionando reacción inflamatoria sistémica. Todo ello hace que exista una hipoperfusión multiorgánica que empeora el cuadro (24).

El diagnóstico implica la aparición de una presión arterial mayor a 140/90 mmHg, conocida como hipertensión. Este aumento de presión arterial debe ser tomada en dos ocasiones separadas por un periodo de al menos 4 horas acompañado de proteinuria de reciente instauración en gestantes con más de 20 semanas que hayan cursado con presiones arteriales previas normales. La proteinuria considerada como la excreción mayor a 300 mg en 24 horas. Pero en ausencia de proteinuria, se puede asociar a uno o más de los siguientes criterios: trombocitopenia (menor a 100 000 plaquetas), insuficiencia renal (Creatinina sérica mayor a 1.1 mg/dl o aumento al doble de los valores previos de creatinina), alteración hepática (aumento de transaminasas al doble de su valor), edema pulmonar, alteraciones

visuales o cefalea intensa (25).

Los criterios para considerar preeclampsia severa son los siguientes: presión arterial $\geq 160/ \geq 110$ en una sola toma, plaquetas aumentadas, disfunción hepática, epigastralgia o dolor severo persistente en hipocondrio derecho, edema pulmonar, insuficiencia renal progresiva, alteraciones visuales o cerebrales de instauración reciente (25,26).

La PE, cambia el entorno intrauterino del feto, haciendo que éste se adapte a este nuevo medio poco favorable, pese a ello, es afectado tanto dentro como fuera del útero. Más allá del riesgo de muerte perinatal, los bebés se afectan de retardo de crecimiento intrauterino, prematuridad, bajo peso al nacer, incluso puede afectarse su desarrollo neurológico (27,28,29).

1.2. Antecedentes

Estudios realizados en los últimos años han tratado de mostrar asociación entre preeclampsia y el trastorno del espectro autista obteniendo resultados mixtos (30). Trabajos de corte retrospectivo basados en la población informaron un aumento estadísticamente significativo de probabilidades ajustadas de TEA (RR=1.24, IC 95 % = 1.02-1.52) y (RR = 1.32, IC 95% 1.20-1.45) después de embarazos complicados por preeclampsia (31,32).

Asimismo, la restricción del crecimiento fetal, el parto prematuro ocurre más comúnmente con preeclampsia, y están asociados con el TEA (33). Estudio reciente de **Wang C, et al (2017)**, quienes realizaron un meta-análisis en el cual exponen que la edad gestacional menor o igual de 36 semanas es factor que aumenta el riesgo de autismo (RR = 1.31, IC95%: 1.16-1.48; $p < 0.01$) (34)

Joseph RM, et al (Estados Unidos, 2016), en su estudio de cohorte multicéntrico, con una muestra 840 niños nacidos durante las 23-27 semanas de gestación y evaluados a los 10 años de edad, en donde analizaron factores perinatales asociados con un mayor riesgo de TEA; encontrando que 3,8% (32 de 840) de la población mencionada anteriormente tenían TEA; la infección cervico-vaginal en gestante se asoció con mayor riesgo para TEA (OR: 2,7; IC=95%: 1.2- 6.4); con respecto a la categoría de edad gestacional más baja que se asoció con mayor riesgo a TEA fue de los niños que nacieron entre 23-24 semanas (OR:2,9;IC 95%=1.3-6.3), la restricción severa del crecimiento fetal se asoció fuertemente

con un mayor riesgo de TEA (OR, 9.9; IC 95% =3.3-30). Concluyendo que los recién nacidos de partos con embarazos menores de 37 semanas se asocian con mayor riesgo de TEA, además que la restricción del crecimiento fetal grave está fuertemente asociada con la TEA (35).

Walker CK, et al (California – EE 2015), luego de aplicar un estudio de casos y controles, incluyeron a 1061 niños entre los periodos 2003 - 2011, con diagnóstico confirmado de TEA y niños con desarrollo normal, con el objetivo de encontrar asociación entre preeclampsia y TEA (OR: 2,36; $p < 0,02$; IC 95%=1,18-4,68), asimismo encontraron que la proporción de casos expuestos fue de 12,8% frente de 3,7% de los controles expuestos. Concluyendo que los niños con TEA tuvieron mayor probabilidad de haber estado expuestos en el útero a la preeclampsia que los controles. (36)

Mann JR, et al (California del Sur- EEUU, 2010), realizó un estudio de casos y controles, incluyendo a 87,677 nacidos entre los periodos de 1996-2002, donde encontró asociación significativamente entre Preeclampsia y TEA (OR: 1.85; $p < .0001$; IC 95%= 1.38 - 2.47), encontrando que la proporción de casos expuestos es de 11,02%, proporción de controles expuestos es de 6,28%. Concluyendo que la Preeclampsia se asocia al Trastorno del espectro autista (10).

1.3. Justificación

Por lo expuesto, la presente investigación se justifica por su conveniencia pues nos permitirá determinar si en nuestra población la preeclampsia es un factor de riesgo en niños con trastorno del espectro autista; asimismo, contribuirá también a la investigación científica al documentar una investigación de caso y controles, observacional analítica y así poder enriquecer la poca literatura local existente para fortalecer las estrategias para una detección temprana y tratamiento oportuno de la preeclampsia ya que es una patología factor de riesgo para muchas enfermedades en el niño y madre. Por otro lado, nuestros hallazgos obtenidos servirán de apoyo a la base de datos locales la cual es escasa actualmente.

1.4. Problema

¿La preeclampsia es un factor de riesgo para el desarrollo de Trastornos del Espectro Autista en niños atendidos en el departamento de pediatría del Hospital Belén de Trujillo?

1.5. Hipótesis

- **Hipótesis Nula (H₀):**

La preeclampsia no es factor de riesgo para desarrollar trastornos del espectro autista.

- **Hipótesis Alterna (H_a):**

La preeclampsia es factor de riesgo para el desarrollo de Trastornos del Espectro autista.

1.6. Objetivos

Objetivo general

Determinar si la preeclampsia es factor de riesgo asociado al desarrollo del trastorno del espectro autista.

Objetivos específicos

- Calcular la proporción de exposición a preeclampsia en niños con trastornos del espectro autista.
- Calcular la proporción de exposición a preeclampsia en niños que no tienen trastorno del espectro autista.
- Determinar la razón de momios entre preeclampsia y trastorno del espectro autista.
- Realizar análisis multivariado entre el Trastorno de Espectro Autista y madre con preeclampsia.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Población de estudio

- **Población objetivo:**

Niños con edades entre 5 hasta 14 años, de ambos sexos que recibieron atención en consultorios externos del servicio de neuropediatría del Hospital Belén de Trujillo.

- **Población accesible:**

Niños con edades entre 5 hasta 14 años de ambos sexos que cumplan con los criterios de inclusión que recibieron atención en consultorios externos del servicio de neuropediatría del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2010 hasta el 2018.

2.2. Criterios de selección

- **Criterios de Inclusión (Casos):**

Niños con edades entre 5 hasta 14 años de ambos sexos que han sido diagnosticados con trastornos del espectro autista; cuyas historias clínicas registren información completa y oportuna para el estudio.

- **Criterios de Inclusión (Controles):**

Niños con edades entre 5 hasta 14 años de ambos sexos que no tengan diagnóstico de trastornos del espectro autista en cuyas historias clínicas se puedan precisar las variables en estudio.

Historias clínicas que registren información completa y oportuno para el estudio.

- **Criterios de Exclusión (para los dos grupos):**

- ✓ Pacientes que tienen diagnóstico de retraso mental.
- ✓ Pacientes con parálisis cerebral infantil.
- ✓ Niños con diagnóstico incierto de trastorno del espectro autista.
- ✓ Pacientes con datos incompletos registrados en las historias clínicas.

2.3. Muestra

- **Unidad de análisis**

Niños de ambos sexos con TEA/ sin TEA, que cumpla con los criterios de inclusión, y que recibieron atención en consultorios externos del servicio de neuropsiquiatría del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2010 hasta el 2018.

- **Unidad de muestreo**

Todas las historias clínicas de cada niño con TEA/sin TEA que cumpla con los criterios de inclusión y que recibieron atención en consultorios externos del servicio de neuropsiquiatría del Hospital Belén de Trujillo.

- **Muestreo:** Aleatorio simple.

- **Tamaño muestral**

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó un estudio previo casos y controles, tomando como base al estudio de **Walker CK, et al** (2015) donde calculan que la proporción de casos expuestos fue de 12,8%, así como la proporción de los controles expuestos fue de 3,7% ; (OR: 2,36; $p < 0,02$; IC 95%=1,18-4,68) (36).

En nuestro estudio se planteó emplear 2 controles por cada caso. Los datos del antecedente mencionado fueron ingresados al programa Epidat 4.1 para el cálculo de la muestra obteniendo un tamaño muestral.

Tamaño de la muestra: 345 niños, divididos en 2 grupos: 115 casos y 230 controles)

[1] Tamaños de muestra. Estudios de casos y controles. Grupos independientes:

Datos:

Proporción de casos expuestos:	12,800%
Proporción de controles expuestos:	3,699%
Odds ratio a detectar:	3,822
Número de controles por caso:	2
Nivel de confianza:	95,0%

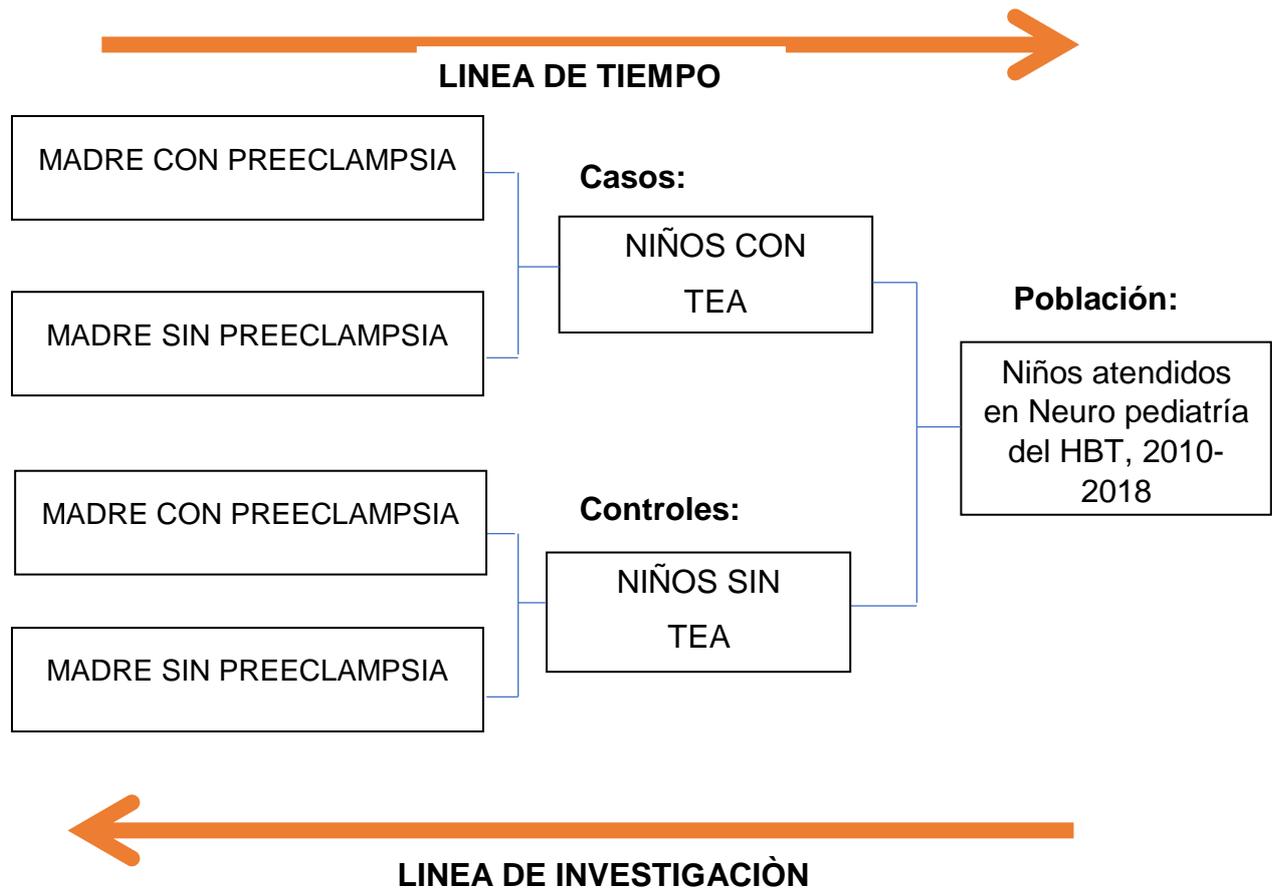
Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
80,0	115	230	345

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 con la corrección por continuidad de Yates (χ^2).

2.4. Diseño del estudio

Es un estudio observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles, tomando como población a los niños con edades entre 5 hasta 14 años que recibieron atención en consultorios externos del servicio de neuropediatría del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2010 hasta el 2018.



2.5. Variables y operacionalización de variables

- **Variable Resultado**

Trastorno del Espectro Autista (TEA) engloba un grupo heterogéneo de trastornos que comparten características en común en base a la triada de Wing: alteración en la relación social, alteración en la comunicación y lenguaje, repertorio restringido y conductas estereotipadas (2).

- **Variable de exposición**

La Preeclampsia (PE), es desorden propio del embarazo caracterizado por disfunción endotelial de la circulación materna y factor de riesgo prenatal (15). Este trastorno se define como manifestación de la hipertensión posterior a la semana 20 de gestación, acompañada de proteinuria (15,16).

- **Variables intervinientes**

- ✓ **Edad materna**, tiempo en años de la madre en el momento del parto del recién nacido (37).
- ✓ **Nivel de instrucción**, grado más elevado de estudios completo realizado (37).
- ✓ **Género del niño(a)**, identidad fenotípica de cada persona, en base a comportamientos, funciones, actividades y atributos (37).
- ✓ **Prematuridad**, nacimiento que ocurre menor a las 37 semanas de gestación (38)
- ✓ **Edad del niño(a)**, años del hijo al momento del diagnóstico de TEA (38).
- ✓ **Bajo peso del recién nacido**, Peso corporal considerado insuficiente para mantener una buena salud menor a 2500 gramos (38).

Variable	Definición operacional	Tipo y Escala	Indicador	Índice
VARIABLE RESULTADO				
Trastorno del Espectro Autista	Diagnóstico de TEA, registrado en historia clínica.	Cualitativa - Dicotómica Nominal	Paciente con diagnóstico confirmado según criterios DMS-V	SI NO
VARIABLE DE EXPOSICIÓN				
Preeclampsia	Diagnóstico basado en la aparición de hipertensión acompañada de proteinuria posterior la semana 20 de gestación.	Cualitativa- Dicotómica Nominal	- PA \geq 140/90 mmhg ó PA \geq 160/110 mmhg acompañado de Proteinuria (\geq 300mg/24 hrs)	SI NO
VARIABLES INTERVINIENTES				
Edad materna	Edad de la madre en el momento del nacimiento del niño, consignado en la historia clínica.	Cuantitativa- Discreta Razón	Edad	Años
Grado de instrucción materna	Grado más elevado de estudios completo, consignado en la historia clínica.	Cualitativas Nominal Politémica	Primaria Secundaria Superior Analfabeta	SI NO
Género del niño(a)	Identidad fenotípica, registrada en la historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Femenino Masculino	SI NO
Prematuridad	Recién nacido < 37 semanas de gestación, consignado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Edad Gestacional < 37 semanas	SI NO
Peso del recién nacido	Peso del recién nacido, consignado en la historia clínica	Cuantitativa de razón	Peso	Gramos

2.6. Procedimientos

- 1.** Aprobado el proyecto se procedió a solicitar autorización para ejecutar el proyecto en el Hospital Belén de Trujillo, así como también para tener acceso a su sistema informático y a las historias clínicas.
- 2.** Se identificó a los niños que recibieron atención en consulta externa del servicio de la neuropediatría del hospital Belén de Trujillo, posteriormente se procedió a revisar en la base de datos electrónica con la ayuda del estadista del hospital. De forma aleatoria se procedió a seleccionar a los niños que pasarían a ser parte del grupo control. Se verificó que los casos y los controles cumplieran con todos los criterios de inclusión y exclusión. Por último, se procedió a pedir las historias clínicas de modo formal al área de archivos y así poder revisarlas, recogiendo información en nuestra hoja de recolección de datos para luego ser analizados para nuestro estudio.
- 3.** Fueron elegidos como casos a todos los niños con diagnóstico confirmado para Trastorno del Espectro Autista (TEA) con o sin exposición a preeclampsia y que cumplan con los criterios de selección.
- 4.** Los controles elegidos fueron los niños sin diagnóstico de TEA, pero igualmente con o sin el antecedente de Preeclampsia.

2.7. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Se diseñó la estructura de la ficha de recolección de datos (ANEXO 01) luego se procedió recolectar toda la información necesaria para nuestro trabajo de investigación.

2.8. Procesamiento y Análisis estadístico

La información obtenida mediante la ficha de recolección de datos fue digitada y ordenada en una Hoja de cálculo de Excel® 2013.

Posteriormente, todos estos datos fueron analizados con el Software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 25 para los procesos estadísticos inferenciales.

1. **Estadística descriptiva:** Los resultados se presentaron frecuencias y porcentajes para cada variable cuantitativa.

2. **Estadística analítica:**

Se realizó un análisis bivariado en ambos grupos entre las variables intervinientes con respecto a la presencia del trastorno del espectro autista.

El análisis de la asociación entre las variables principales se realizó mediante la construcción de tablas de doble entrada con su respectivo parámetro de estudio: El Odds Ratio de casos y controles con su respectivo intervalo de confianza al 95%.

La significancia estadística se midió por medio de la prueba Chi-cuadrado aceptando que los resultados son significativos cuando $p < 0,05$ en un grado de confiabilidad mayor al 95%.

Asimismo, se realizó la regresión logística multivariada para analizar en que medida influyen la variable independiente e intervinientes respecto al trastorno del espectro autista.

Estadígrafo

	NIÑOS CON TEA		
Factor de riesgo	Si	No	
Preeclampsia	a	b	a+b
No preeclampsia	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

- ✓ **Proporción de casos expuestos:** $a/(a+c)$
- ✓ **Proporción de controles expuestos:** $b/(b+d)$
- ✓ **Odds Ratio:** $(a \times d)/(c \times b)$

2.9. Consideraciones éticas

Se solicitó aprobación previa del proyecto de investigación ante el comité de Bioética de la Universidad Privada Antenor Orrego , así como también los permisos necesarios para acceder al área de historias clínicas del hospital Belén de Trujillo de donde se obtuvieron los datos tomando en consideración las normas que dicta la declaración de Helsinki(39), la ley general de salud peruana(40) y el código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú(41), los cuales hablan acerca de la veracidad de los datos obtenidos y que solo deben ser utilizados para los fines de la investigación.

III. RESULTADOS

Se encontró una población de 345 niños de las cuales 115 fueron los casos y 245 los controles durante un periodo de estudio desde enero del 2010 hasta diciembre del 2018 del hospital Belén – Trujillo.

En la **tabla N.º 01** se presenta un análisis en ambos grupos (análisis bivariado) entre las variables intervinientes con respecto al trastorno del espectro autista, encontrándose:

De forma general, el género masculino en los casos fue 32 (27.8 %) frente 23 % en el grupo control, no tuvo asociación estadística debido a que valor “p” es mayor que 0.05 (ORc 1.29; $p > 0,331$; IC=95% 0,77-2,15); por lo que los resultados no tienen relevancia.

Con respecto a la prematuridad se obtuvo que en el grupo de los casos 40 (34.7 %) (ORc 2.08; $p < 0,004$; IC=95% 1,26-3,42) fueron prematuros frente a 47 (20 %) en el grupo de los controles. Si existe asociación estadística debido a que el valor “p” es menor que 0.05, por lo tanto, el resultado muy significativo. Se interpreta que los niños que nacieron prematuramente tuvieron 2.08 veces más riesgo de desarrollar TEA que los niños que no tuvieron prematuridad.

El peso promedio de los recién nacidos en el grupo de los casos es de $2749,54 \pm 659,87$ g frente $3040,79 \pm 680,72$ g del grupo de niños sin TEA; por lo tanto, significa que los niños que desarrollaron TEA tuvieron un promedio de peso menor que el grupo control.

Con respecto a la edad materna promedio al momento que nacieron los niños con TEA (casos) fue de $30,22 \pm 7,47$ años frente a $28,76 \pm 7,18$ años en el grupo control, el valor de p: 0.080 no es exactamente significativo, sin embargo, existe una tendencia a ser significativo. Esta variable significa que es posible que las mujeres de mayor edad son mujeres que tienen más probabilidad de tener un hijo con TEA en comparación a las mujeres que tienen menor edad, aunque no se ha logrado demostrar asociación estadística porque el valor de p es mayor.

Por último, el grado de instrucción, es una variable que sirve como dato referencial. Resultado que no salió estadísticamente significativo. Interpretándose que el que tenga

estudios primarios, secundarios o superior no influye para que un niño nazca con TEA.

En la **tabla N°02**, se muestra el análisis de asociación entre el TEA y la preeclampsia, encontrándose ORc: 2.48; $p < 0.001$; IC=95% 1.56-3.97. El valor “p” es menor que 0.05, por lo tanto, el resultado es significativo luego de aplicar la prueba de Chi-cuadrado. Se interpreta que los niños que nacieron de madre con Preeclampsia tuvieron 2.48 veces el riesgo de desarrollar TEA en comparación de las mujeres que no tuvieron ese antecedente.

En la **tabla N°03** se elaboró regresión logística multivariada en función de la variable independiente e intervinientes para conocer en que magnitud podían influenciar sobre los resultados previos encontrándose que los factores independientemente asociados al Trastorno del espectro autista fueron el peso del recién nacido y la preeclampsia.

Para la variable Preeclampsia se encontró OR ajustado: 1.83, con un intervalo de confianza al 95% de 1.052-3.169, $p < 0,032$ resultado que fue significativo y que corrobora la asociación encontrada en la tabla N°02 mediante el análisis bivariado. Por lo tanto, la preeclampsia es una variable independientemente asociada al TEA. Se interpreta que los niños que tienen madre con preeclampsia al momento de nacer tienen 1.83 veces el riesgo de desarrollar TEA que los niños que no tienen madre con preeclampsia.

TABLA N° 01

Distribución de niños según presencia de Trastorno del Espectro Autista y características generales.

Hospital Belén de Trujillo durante el periodo

Enero del 2010 – diciembre del 2018

Características generales	TEA		ORc IC 95%	Valor p
	Si (n = 115)	No (n = 230)		
Género (M/T)	32 (27,83%)	53 (23,04%)	1,29 [0,77-2,15]	0,331
Peso del niño al nacer (gramos)	2749,54 ± 659,87	3040,79 ± 680,72	NA	0,001
Edad materna nacimiento (años)	30,22 ± 7,47	28,76 ± 7,18	NA	0,080
Grado de instrucción materna	17 (8,46%)	17 (7,30%)	NA	0,230
Primaria	14 (12,17%)	23 (10%)		
Secundaria	75 (65,22%)	170 (73,91%)		
Superior	26 (22,61%)	37 (16,09%)		
Prematuridad (Si/T)	40 (34,78%)	47 (20,43%)	2,08 [1,26-3,42]	0,004

T student para variables cuantitativas; Chi cuadrado para variables cualitativas;
M = masculino; T=total; NA = No aplica

TABLA N° 02

Distribución de niños según presencia de Trastorno del Espectro Autista y antecedente de Preeclampsia en su nacimiento.

Hospital Belén de Trujillo durante el periodo

Enero del 2010 - diciembre del 2018

Pre eclampsia	TEA		ORc IC 95%	Valor p
	Si (n = 115)	No (n = 230)		
Si	55 (47,83%)	62 (26,96%)	2,48 [1,56-3,97]	0,001
No	60 (52,17%)	168 (73,04)		

Chi cuadrado = 14,899

TABLA N° 03

Análisis multivariado de factores independientemente asociados a la presencia de Trastorno del Espectro Autista.

Hospital Belén de Trujillo durante el periodo

Enero del 2010 - diciembre del 2018

Variables	ORa	IC 95%	Valor p	
Peso RN	1,000	0,999	1,000	0,044
Pre eclampsia	1,826	1,052	3,169	0,032

Regresión logística

IV. DISCUSIÓN

El Trastorno del espectro autista es un trastorno con desarrollo neurológico discapacitante y persistente (1). Con respecto a la etiología, este trastorno sigue sin estar claro, investigaciones recientes tratan de explicar varios mecanismos por el cual la preeclampsia se encuentra implicada alterando el desarrollo cerebral en niños con TEA (10, 34,35, 36). En este trabajo de investigación se busca determinar si la preeclampsia es un factor de riesgo asociada al desarrollo del trastorno del espectro autista mediante el Odd ratio, a partir de los hallazgos en nuestro estudio se encontró una asociación significativa entre preeclampsia y el trastorno del espectro autista [OR: 2.48; $p < 0.001$; IC=95% 1,56-3,97]; así mismo se calcula que la proporción de casos expuestos fue de 47.8% así como la proporción de controles expuestos fue de 26.9%. Interpretándose que los niños nacidos de madre con preeclampsia tuvieron 2.48 veces el riesgo de desarrollar TEA en comparación de las mujeres que no tuvieron ese antecedente (tabla N°02). Estos resultados concuerdan con estudios recientes de **Mann JR, et al (California del Sur- EEUU, 2010)** y **Walker CK, et al (California – EE 2015)** quienes realizaron estudios de casos y controles, encontrando asociación significativa entre preeclampsia y trastorno del espectro autista (OR: 1.85; $p < 0001$; IC 95%= 1.38 - 2.47) y (OR: 2,36; $p < 0.02$; IC 95%=1,18-4,68) respectivamente (10,36); todo ello es acorde con lo que en este estudio se obtuvo. La explicación de relación entre preeclampsia y TEA se puede explicar debido a una implantación incorrecta existente en la madre con preeclampsia. Esta implantación defectuosa se caracteriza por una invasión trofoblástica incompleta de la pared de las arteriolas espirales, pues éstas no pierden su recubrimiento endotelial y tejido musculo elástico creando un vaso de menor diámetro y con alta resistencia, afectando así el flujo útero-placentario durante la gestación (22,23,24) esta invasión trofoblástica incompleta está asociada con el trastorno del espectro autista. La limitación de nutrientes y oxígeno en el feto originan un estrés oxidativo progresivo, ocasionando que se liberen proteínas del sincitiotrofoblasto hacia el flujo sanguíneo de la madre, estas proteínas fomentan respuestas maternas vasculares e inmunes que intensifican la inflamación sistémica basal, la resistencia a la insulina y los cambios endoteliales vasculares (36).

En lo que respecta al género en el Trastorno del espectro autista se ha reportado que es más frecuente en niños varones. En nuestro estudio se observó en el grupo de los casos (niños con TEA) el 27.8 % corresponde al género masculino frente 23 % en el grupo control. (ORc 1.29; $p > 0,331$; IC=95% 0,77-2,15). No hubo asociación estadística debido a que

valor “p” es mayor que 0.05, por lo que los resultados no tienen relevancia. Este hallazgo en la presente investigación no concuerda según el estudio de **Baio J, et al (United States, 2014)**, quienes realizaron un estudio en 11 sitios diferentes de Estados Unidos, proporcionando estimaciones de la prevalencia del Trastorno del Espectro Autista (TEA) donde encuentran que los varones eran 4 veces más propensos que las mujeres a identificarse con TEA. (5).

Con respecto a la prematuridad se obtuvo que en el grupo de los casos 34.7 % fueron prematuros frente a 20 % en el grupo de los controles. (ORc 2.08; $p < 0,004$; IC=95% 1,26-3,42). Encontrando asociación estadística debido a que el valor “p” es menor que 0.05, por lo tanto, el resultado es muy significativo. Se interpreta que los niños que nacieron prematuramente tuvieron 2.08 veces más riesgo de desarrollar TEA que los niños que no tuvieron prematuridad. Este resultado obtenido en nuestro estudio guarda relación con lo que sustenta el estudio reciente de **Wang C, et al (2017)**, quienes realizaron un meta-análisis en el cual exponen que la edad gestacional menor o igual de 36 semanas es factor que aumenta el riesgo de autismo (RR = 1.31, IC95%: 1.16-1.48; $p < 0.01$) (34). Asimismo guarda relación con el estudio de **Joseph RM, et al (Estados Unidos, 2016)**, un estudio de casos y controles con una muestra 840 niños nacidos durante las 23-27 semanas de gestación donde analizaron factores perinatales asociados con un mayor riesgo de TEA, encontrando con respecto a la categoría de edad gestacional más baja que se asoció con mayor riesgo a TEA fue en los niños que nacieron entre 23-24 semanas (OR:2,9;IC 95%=1.3-6.3). Concluyendo que la baja edad gestacional se asocia con un mayor riesgo de TEA (35).

Al relacionar la variable del TEA y peso del recién nacido en ambos grupos se obtuvo que el peso promedio de los recién nacidos en el grupo de los casos es de $2749,54 \pm 659,87$ gramos frente $3040,79 \pm 680,72$ gramos del grupo de niños sin TEA; por lo tanto, significa que los niños que desarrollaron TEA tuvieron un promedio de peso menor que el grupo control, resultado que concuerda con el estudio de **Mann JR, et al (California del Sur-EEUU, 2010)**, quien da a conocer que el peso al nacer fue significativamente asociado con el riesgo de trastornos del espectro autista. Concluyendo que la preeclampsia es un factor de riesgo importante para el bajo peso al nacer, asociándose significativamente con un mayor riesgo de TEA. Además, en este mismo estudio de niños con TEA y antecedente de preeclampsia, menciona que el 59.3% de los bebés con bajo peso al nacer nacieron prematuros, y el 59.8% de los bebés prematuros tuvieron bajo peso al nacer. Encontrándose

una relación sustancial entre las variables de prematuridad y el bajo peso al nacer con la preeclampsia. (10).

Si bien es cierto nuestro trabajo no tiene como objetivo demostrar que la prematuridad y el bajo peso son factores de riesgo para TEA pero resulta que las madres con Preeclampsia son mujeres que terminan su embarazo antes de término como indicación médica, conllevando a que los niños nazcan de manera prematura y con bajo peso. Por lo tanto, la prematuridad y el peso del RN son variables muy ligadas a la presencia de preeclampsia. Al encontrar que en estas dos variables hay diferencia estadística se observa que nuestra población (casos y controles) no es homogénea.

La edad materna promedio al momento que nacieron los niños con TEA (casos) en nuestro estudio fue de $30,22 \pm 7,47$ años frente a $28,76 \pm 7,18$ años en el grupo control, el valor de p: 0.080 No es exactamente significativo, sin embargo, existe una tendencia a ser significativo. No se ha logrado demostrar asociación estadística porque el valor de p es mayor. Este resultado no concuerda con estudios tales como **Sandin S, et al. (2016)** y **Kolevzon A, et al (2007)** investigaciones donde dan a conocer que la edad materna avanzada (> 35 años) en el momento del nacimiento está asociada de forma independiente con un mayor riesgo de TEA. (12,13).

Dentro de las limitaciones con respecto a las variables peso del recién nacido y prematuridad quienes muestran diferencia significativa logrando evidenciar que nuestra población (casos y controles), no es homogénea, esto podría causar algún tipo de sesgo en el resultado final, pero de igual modo se realizó la regresión logística multivariada. La explicación de que nuestra población no sea homogénea probablemente tenga que ver con los sesgos de selección al elegir los controles, pues estos no hayan sido los adecuados.

Otra de las limitaciones de este estudio es que no se pudo corroborar el diagnóstico, pues se desconoce que el personal de salud realizó un diagnóstico con objetividad, dado que se trabajó con datos retrospectivos mediante la revisión de historias clínicas, la cual no está diseñada de forma específica para una determinada investigación.

Por medio de este trabajo de investigación se conoce que la preeclampsia está asociada al TEA. Por lo tanto, es de vital importancia capacitar a los profesionales de salud para detectar a las gestantes con riesgo de preeclampsia con la única finalidad de prevenir y reducir la morbilidad materna-fetal, así como también la detección precoz de los niños con TEA para un mejor pronóstico.

V. CONCLUSIONES

- La preeclampsia es factor de riesgo para el desarrollo de trastorno del espectro autista.
- La proporción de exposición a preeclampsia en niños con trastornos del espectro autista fue de 47.8% (115 casos).
- La proporción de exposición a preeclampsia en niños que no tienen trastornos del espectro autista fue de 26.9 % (230 controles).
- La preeclampsia es factor de riesgo asociado para desarrollar trastornos del espectro autista. (ORc 2.48; $p < 0.001$; IC=95% 1,56-3,97).
- Las variables independientemente asociado al Trastorno del espectro autista fueron la preeclampsia y el peso del recién nacido.

VI. RECOMENDACIONES

- Motivar a realizar más estudios científicos con un tamaño muestral mayor y en otros hospitales buscando asociación entre preeclampsia y el trastorno del espectro autista.
- Confrontar los resultados encontrados en nuestro estudio con otros hospitales de Trujillo.
- Es de vital importancia mejorar el control prenatal para llegar a un diagnóstico de preeclampsia temprano y adecuado evitando el desarrollo del Trastorno del espectro autista.
- Capacitar a los profesionales de atención primaria para detectar signos precoces del TEA y poder dar tratamiento temprano con la finalidad de mejorar el pronóstico de la evolución clínica.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tachibana Y, et al. A systematic review and meta-analysis of comprehensive interventions for pre-school children with autism spectrum disorder (ASD). *PLoS One*. 2017;12(12): 1-28.
2. Hervás A, Balmaña N, Salgado M. Los trastornos del espectro autista (TEA). *Pediatr Integral*. 2017; XXI (2): 92–108.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth edition (DSM-5). American Psychiatric. 2013.
4. Organización Mundial de la Salud (OMS). Trastornos del espectro autista. 2017.
5. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ* 2018;67(6):1-23.
6. Observatorio Nacional de la Discapacidad. CONADIS. Situación de las personas con trastornos del espectro autista en el Perú. Perú. 2016.
7. Oviedo N. Aspectos genéticos y neuroendocrinos en el trastorno del espectro autista. *Bol Méd Hosp Infant México*. 2015;72(1):5-14.
8. Lara Correa DL. Análisis descriptivo comparativo de los factores de riesgo pre, peri y postnatales según el género en niños con autismo entre los 3 y 6 años. Vol. 5. 2014. 6-10.
9. Lara D, Utria O, Ávila J. Factores de riesgo, pre, peri y postnatales asociados al género en niños y niñas con Autismo. *Internacional Journal of psychological research*. 2012;5(2): 77-90.
10. Mann JR, McDermott S, Bao H, Hardin J, Gregg A. Pre-Eclampsia, Birth Weight, and Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2010 mayo; 40 (5): 548-554.
11. Wilkerson DS, Volpe AG, Dean RS, Titus JB. Perinatal complication as predictors of infantile autism. *International Journal of Neurociencie*. 2012; 112(9):1085-1098. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/00207450290026076>
12. Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007; 161(4):326-333.
13. Sandin S, Schendel D, Magnusson P, Hultman C, Surén P, Susser E, et al. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol Psychiatry*. 2016;21(5):693-700.
14. Khaiman C, Onnuam K, Photchanakaew S, Chonchaiya W, Suphapeetiporn K. Risk factors for autism spectrum disorder in the Thai population. *Eur J Pediatr*. 2015;174(10):1365-72.
15. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145 (1):1-33. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijgo.12802>
16. Peña E, et al. Proteína C reactiva en pacientes con preeclampsia y gestantes normotensas sanas. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2016; 43: 7-11.
17. Vargas VM, Acosta G, Moreno Mario Adán. La preeclampsia un problema de salud pública mundial. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012; 77(6): 471 – 476.

18. Bibbins Domingo K , Grossman DC , Curry SJ , Barry MJ , Davidson KW , Doubeni CA , et al. Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017;317(16):1661-1667.
19. La Rosa M, Ludmir J. Manejo de la preeclampsia con elementos de severidad antes de las 34 semanas de gestación: nuevos conceptos. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2014; 60(4): 1-7.
20. Guevara Ríos E, Meza Santibáñez L. Manejo de la preeclampsia/eclampsia en el Perú. *Rev. peru. ginecol. obstet.* [Internet]. 2014 [citado 2019 Ago 02] ; 60(4): 385-394. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322014000400015&lng=es.
21. Dirección General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico (Lima - Perú). Situación Epidemiológica de la Muerte Materna en el Perú 2015; 25 (4). Pág. 69 – 70. Disponible <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2016/04.pdf>
22. Gathiram P, Moodley J. Preeclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc J Afr* . 2016; 27 (2): 71-8.
23. Amel A. Preeclampsia: A review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2017; 56 (5): 593-598.
24. Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, George EM, Granger JP. Pathophysiology of hypertension in preeclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013 ;208(3):224-33.
25. Aronow WS. Hypertensive disorders in pregnancy. *Ann Transl Med*. 2017;5(12):266. Disponibles en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5497096/>
26. American College of Obstetricians and Gynecologists. Establishing the Diagnosis of Preeclampsia and Eclampsia. *Hypertension in Pregnancy* [on line].2013 [Citado 11 de Febrero 2017].17-9. Disponible en: <https://www.acog.org/~media/Task%20Force%20and%20Work%20Group%20Reports/public/HypertensioninPregnancy.pdf>
27. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy*. 2011;2011:214365.
28. Kalagiri R, et al. Neonatal Thrombocytopenia as a Consequence of Maternal Preeclampsia. *AJP Rep*. 2016 Mar;6(1):e42-7.
29. Van Oostwaard M, et al. Maternal and neonatal outcomes in women with severe early onset pre-eclampsia before 26 weeks of gestation, a case series. *BJOG*. 2017; 124(9): 1440-7.
30. Jenabi E, Karami M, Khazaei S, Bashirian S. The association between preeclampsia and autism spectrum disorders among children: a meta-analysis. *Korean J Pediatr*. 2019;62(4):126-130.
31. Dodds L, Fell DB , Shea S , Armson BA , Allen AC , Bryson S . Bryson S. The Role of Prenatal, Obstetric and Neonatal Factors in the Development of Autism. 2011 Jul; 41 (7): 891-902.
32. Dachew BA, Mamun A, Maravilla JC, Alati R. Pre-eclampsia and the risk of autism-spectrum disorder in offspring: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2018 Mar;212(3):142-147.

33. Jardinero H, Spiegelman D, Buka SL. Factores de riesgo prenatal para el autismo: metanálisis integral. *La revista británica de psiquiatría: la revista de ciencia mental*. Julio 2009; 195 (1): 7–14.
34. Wang C GH, Liu W ZG. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Med Baltim*. 2017;96(18):66-96.
35. Joseph RM, Korzeniewski SJ, Allred EN, et al. Extremely low gestational age and very low birthweight for gestational age are risk factors for autism spectrum disorder in a large cohort study of 10-year-old children born at 23-27 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;216(3): 1-19
36. Walker CK, et al. Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay. *JAMA Pediatr*. 2015;169(2):154-62.
37. Eustat. Instituto Vasco de Estadística. Definiciones utilizadas en el censo del mercado de trabajo.
38. Mendoza LA, et al. Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro. *Rev. chil. obstet. ginecol*. 2016 ;81(4): 330-342.
39. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ginebra, 2008.
40. Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de la salud Ley N° 29414. Perú 2009.
41. Código de Ética y Deontología. Colegio Médico del Perú 2007.

VII. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“PREECLAMPSIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA”

I. DATOS GENERALES:

- 1.1. N° Historia Clínica:
- 1.2. Fecha de nacimiento:
- 1.3. Puntuación APGAR:
- 1.4. Prematuridad: Si () No ()
- 1.5. Peso al nacer:
- 1.6. Edad del niño: _____ años
- 1.7. Género: Masculino () Femenino ()
- 1.8. Edad de la madre al nacimiento.
- 1.9. Grado de instrucción de la madre

II. VARIABLE DEPENDIENTE:

Trastorno del espectro autista: Si () No ()

III. VARIABLE INDEPENDIENTE:

Preeclampsia durante la gestación: Si () No ()