

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
ESCUELA DE MEDICINA HUMANA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

"Asociación entre el periodo intergenésico y trastornos del espectro autista"

AUTOR:

Vania Antonella Casas Latorre

ASESOR:

Mg. Jorge Antonio Lozada Cáceda

2018

MIEMBROS DEL JURADO

.....
DR RENE ALCANTARA ASCON
PRESIDENTE

.....
DR. PEDRO DEZA HUANES
SECRETARIO

.....
DR. LEONCIO VENEGAS SAAVEDRA
VOCAL

.....
MG. JORGE ANTONIO LOZADA CACEDA
ASESOR

DEDICATORIA:

A Dios, quien esa fría noche de invierno
estando sentada frente a la berma de mi casa
alumbró mi mente con esa descabellada pero
excelsa idea de dedicar mi vida a ese universo llamado Medicina.

Agradecimiento:

A mi madre, por su amor infinito,
por los años de sacrificio y dedicación,
por esa palabra dulce que siempre ayudó
a levantarme en mis batallas perdidas.

A mi padre, por enseñarme el valor de la disciplina,
por encaminarme por el sendero del estudio,
por su apoyo incondicional.

A mi querido abuelo Napo, por su fe en mí,
quien siempre tenía palabras de aliciente para
decirme lo grande que podía llegar a ser con tan solo soñarlo.

A mí amada abuela Máxima, por los años
de cuidado en mi infancia, por su inmenso
cariño, por las palabras de aliento que hacían
olvidar cualquier obstáculo presentado.

A Jimmy, por ser ese brazo compañero que
se encuentra siempre dispuesto a sostenerte,
por esas palabras de ánimo que no me dejaban
abdicar a mis metas, por enseñarme a volar aun sin tener alas.

A mi familia, quienes siempre han sido mi
mayor sostén, quienes han guiado cada uno
de mis pasos, quienes con su amor me ayudan
a crecer cada día un poco más como ser humano.

A mi mejor amigo Jaime, quien
ha sido mi guía y brújula en este
camino llamado Tesis, por su paciencia
y por su amistad.

A mi asesor Dr. Jorge Lozada Caceda,
por el tiempo brindado, por su asesoría permanente.

ÍNDICE

I. RESUMEN:	9
II. ABSTRACT	10
1. MARCO TEÓRICO	11
2. ANTECEDENTES	12
3. JUSTIFICACIÓN	14
1. Problema	16
2. Hipótesis	16
3. Objetivos	16
III. MATERIAL y MÉTODOS	18
1. Diseño del estudio	18
2. Población	18
3. Muestra	20
4. Definición y escalas de variables	22
5. Procedimientos para la captación de datos	24
6. Análisis e interpretación de la información	24
7. Aspectos éticos	25
IV. RESULTADOS:	26
V. DISCUSIÓN:	30
VI. CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES:	33
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	34
VIII. ANEXOS	39

I. RESUMEN:

Objetivo: Determinar la asociación entre el periodo intergenésico corto y largo y la presencia de desórdenes del espectro autista en el Hospital Belén de Trujillo 2010-2016.

Material y métodos: Se realizó un estudio analítico, retrospectivo de casos y controles en 256 pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2010 – 2016 distribuidos en 128 casos y 128 controles. Se evaluó las variables de Periodo intergenésico (PIG) corto y largo, así mismo posibles variables confusoras. El análisis estadístico se realizó mediante Chi-cuadrado y cálculo de Odds Ratio.

Resultados: Se evaluaron un total de 256 pacientes, no se encontró diferencia significativa para sexo, edad materna, edad paterna, hipertensión arterial materna, diabetes materna y parto por cesárea. Se halló diferencia significativa para la edad actual y la edad gestacional al nacimiento ($p < 0.001$, $p: 0.014$). PIG corto y PIG largo obtuvieron asociación significativa con el desarrollo de TEA, (OR: 2.45, IC: 1,026-5,871; OR: 2.17 IC: 1,821- 4,379 respectivamente). El resto de covariables no mostró asociación significativa.

Conclusión: Los periodos intergenésicos corto y largo son factores de riesgo independientes asociados al desarrollo de trastornos del espectro autista.

Palabras Clave: *Trastorno del espectro autista; Autismo, Periodo intergenésico, estudio de casos y controles.*

II. ABSTRACT

Objective: To determine the association between the short and long intergenic period and the presence of autistic spectrum disorders and in the "Hospital Belen de Trujillo 2010-2016".

Material and methods: An analytical, retrospective study of cases and controls was carried out. 256 pediatric patients attended in the Belen Hospital of Trujillo during the period 2010-2016. Distributed in 128 cases and 128 controls. The variables of the short and long intergenic period were evaluated, as well as possible confounding variables. Statistical analysis was performed using Chi-square and Odds Ratio calculation.

Results: 256 patients were evaluated; no significant difference was found for sex, maternal age, paternal age, maternal hypertension, maternal diabetes and cesarean delivery. Significant difference was found for current age and gestational age at birth ($p < 0.001$, $p = 0.014$). The short intergenic period and the long intergenic period obtained a significant association with the development of ASD, (OR: 2.45, IC: 1,026-5,871; OR: 2.17 IC: 1,821- 4,379 respectively). The rest of the covariates showed no significant association.

Conclusion: The short and long intergenic periods are independent risk factors associated with the development of autistic spectrum disorders with an OR: 2.45 (CI: 1.026-5.871) and OR: 2.17 (CI: 1.821- 4.379) respectively.

Keywords: *autism spectrum disorders; autism; interpregnancy interval; interbirth interval; birth spacing, case control study*

INTRODUCCIÓN

1. MARCO TEÓRICO

El trastorno del espectro autista (TEA) es un conjunto de trastornos del neurodesarrollo que se caracterizan por la falta de interacción social, comunicación verbal y la no verbal, dichas características se manifiestan de manera clara a partir de los 3 años de edad lo que permite un diagnóstico relativamente estable a esta edad(1,2). Los comportamientos sociales distintivos incluyen evitar el contacto visual, problemas con el control emocional o deficiencias en la reciprocidad socioemocional, mostrando patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades(1,3,4).

En la última década se han realizado cambios en la conceptualización del autismo y trastornos relacionados, mismas que finalmente han sido establecidos en la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-5)(1). A diferencia de las revisiones propuestas en la edición anterior de dicho manual (DSM IV-TR) que incluían la combinación de diagnósticos específicos en un único y extenso “TEA” y la identificación únicamente de dos dominios de deterioro (comunicación social e interacción, y comportamiento repetitivo restringido) en lugar de tres (interacción social, comunicación y patrones de comportamiento, intereses y actividades restringidos, repetitivos y estereotipados)(5).

Se estima que a nivel mundial 1 de cada 160 niños presenta TEA(6). Esta estimación representa una cifra media, la prevalencia observada varía entre los diversos estudios, es así que según el Centro de control y prevención de

Enfermedades (CDC) la prevalencia es de 1 cada 68 niños(7). En el caso de Perú no existen cifras exactas, sin embargo para el 2015 existen 2 219 personas con TEA inscritas en el registro nacional de la persona con discapacidad (8). Así mismo durante el periodo del 2015 a nivel nacional en los hospitales del ministerio de Salud se han registrado 2 843 casos, mientras que en el 2016 la cifra se elevó a 4 832 casos(9).

No se han identificado en su totalidad las causas TEA, sin embargo, se sugiere que probablemente existen múltiples causas para cada uno de subtipos de TEA. Dentro de los factores relacionados con TEA incluyen los factores ambientales, biológicos y genéticos(3,5,10,11). La mayoría de los científicos están de acuerdo en que los genes y su herencia son uno de los factores de riesgo que pueden hacer que una persona tenga más probabilidades de desarrollar TEA(12–15). A pesar de ello en los últimos años se han identificados diversos factores de riesgo relacionados a TEA, entre ellos aquellos relacionados a los antecedentes prenatales y natales tales como el periodo intergenésico (16–18), infecciones virales prenatales, estrés prenatal o perinatal, diabetes materna, edad de los padres(11) hipertensión materna, puntaje de APGAR menor a 7 y parto por cesárea planificado(19).

2. ANTECEDENTES

Recientemente, el periodo intergenésico (PIG) corto y largo se han asociado con un mayor riesgo de trastorno del espectro autista (TEA). En su estudio **Risch et al. (2014)**(14) buscó investigar la susceptibilidad genética en la recurrencia familiar de TEA junto con factores relacionados con el momento del nacimiento. Observó un efecto exponencial de un PIG corto, con un riesgo de recurrencia para TEA que

alcanza el 14.4% para un PIG de 18 meses o menos, en comparación con el 6.8% para PIG de 4 años o más.

Gunnes et al. (2013)(20) Evaluó la asociación entre el PIG y el riesgo de TEA usando datos de registro a nivel nacional sobre parejas de hermanos únicos nacidos en Noruega con 223,476 participantes, de los cuales solo 303 presentaron TEA . Se halló que el 0,25% de los niños nacidos por segunda vez con PIG <9 meses tenían trastorno autista mientras que en comparación con el 0,13% Con un PIG \geq 36 meses (OR 2,18 [IC 95% 1,42-3,26]) vs (OR 1) respectivamente. Así mismo PIG de 9 a 11 meses mostraron asociación en el análisis ajustado (OR = 1,71 [IC 95% = 1,07-2,64]).

Cheslack-Postava et al. (2014)(21) Investigó la asociación entre el PIG corto y largo en un estudio poblacional de aquellos niños nacidos en Finlandia en 1987-2005 diagnosticados de TEA e identificados a través del Registro de altas hospitalario de Finlandia en el cual incluyeron a 693 niños con autismo, 679 con síndrome de Asperger y 900 con TEA no especificado. Hallándose que un PIG <12 meses tenían un mayor riesgo de TEA (OR 1.50 IC [1.28, 1.74]) mientras que para los PIG largos (60 a 119 meses y \geq 120 meses) fueron OR 1,28 IC (1,08, 1,52) y OR 1,44 IC (1,12, 1,85), respectivamente.

Conde-Agudelo et al. (2016)(22) En una revisión sistemática de siete estudios (1 140 210 niños) examinó la relación entre el espaciamiento de los nacimientos y el riesgo de TEA y de otras discapacidades del neurodesarrollo, evidenciando que en comparación con los niños nacidos de mujeres con PIG \geq 36 meses, los niños nacidos de mujeres con PIG <12 meses tenían un riesgo significativamente mayor

para el desarrollo de trastorno autista. (aOR 1.15 IC 95% 0.69–1.92) vs (aOR 2.62, IC 95% 1.53-4.50) mientras que el PIG largo aparentemente presentaba riesgo.

Zerbo et al. (2015)(16) Buscó determinar si los nacimientos posteriores después de PIG cortos y largos están asociados con el riesgo de TEA, mediante un estudio de cohorte de 45 261 niños nacidos entre 2000 y 2009. Se encontró que los niños que nacieron después de un PIG <12 meses o >72 meses tuvieron un riesgo de TEA de 2 a 3 veces mayor en comparación con los niños nacidos después de un intervalo de 36 a 47 meses. Se evidenció además los Hazards Ratios para los PIG de 6 meses, 6 a 8 meses, 9 a 11 meses 12 a 23 meses y >72 meses; siendo HR: 3.0 IC(1.9-4.7); HR 2.1 IC(1.4-3.3); HR 1.9 IC(1.3-2.1); HR1.5 IC(1.1-2.1); y HR 2.4 IC(1.5-3.7) respectivamente.

Coo et al. (2017)(23) examino la asociación entre el PIG y el TEA en una cohorte canadiense estudiando 5 repositorios de base de datos, dividiendo en 3 grupos, encontrando que los aOR para PIG < 12 meses en el grupo 1)(individuos con al menos un diagnóstico de TEA) fue de 1,22 (IC 95%: 0,91-1,63) ; El grupo 2 dos o más diagnóstico de TEA 1,36 (IC 95%: 0,97-1,90); y el grupo 3 registro en la base de datos de un programa de vigilancia canadiense de TEA fue de 1,72 (IC del 95%: 0,96 a 3,06).

3. JUSTIFICACIÓN

Considerando la información disponible existe un gran número de gestaciones que se producen fuera del periodo intergenésico ideal principalmente por una mala cultura asistencial en cuestión a la planificación familiar, lo que conlleva a un impacto negativo en relación a los resultados tanto maternos como neonatales.

Así mismo en este sentido, en nuestro medio no existen registros poblacionales de los casos de TEA o evaluaciones de la relación entre el periodo intergenésico, ya sea corto o largo, y el desarrollo de este espectro de trastornos. Es por este motivo en el que el presente trabajo busca evidenciar si dicha relación está presente en nuestra realidad, con el fin de esclarecer y reforzar la evidencia para nuestro medio, para de esta manera poder reajustar o implementar protocolos de planificación familiar hacia mujeres en edad fértil respecto al periodo intergenésico, con el fin de reducir los riesgos del desarrollo de TEA en nuestra población, así como implementar registros o repositorios en el cual se pueda realizar un seguimiento adecuado de nuestra población.

1. Problema

¿Están asociados el periodo intergenésico corto y largo a la presencia de desórdenes del espectro autista en Hospital Belén de Trujillo 2010-2016?.

2. Hipótesis

Hipótesis alternativa:

El periodo intergenésico corto y largo si está asociado a la presencia de desórdenes del espectro autista en el Hospital Belén de Trujillo 2010-2016.

Hipótesis nula:

El periodo intergenésico corto y largo no está asociado a la presencia de desórdenes del espectro autista en el Hospital Belén de Trujillo 2010-2016.

3. Objetivos

i. Objetivo general

1. Determinar la asociación entre el periodo intergenésico corto y largo y la presencia de desórdenes del espectro autista en el Hospital Belén de Trujillo 2010-2016.

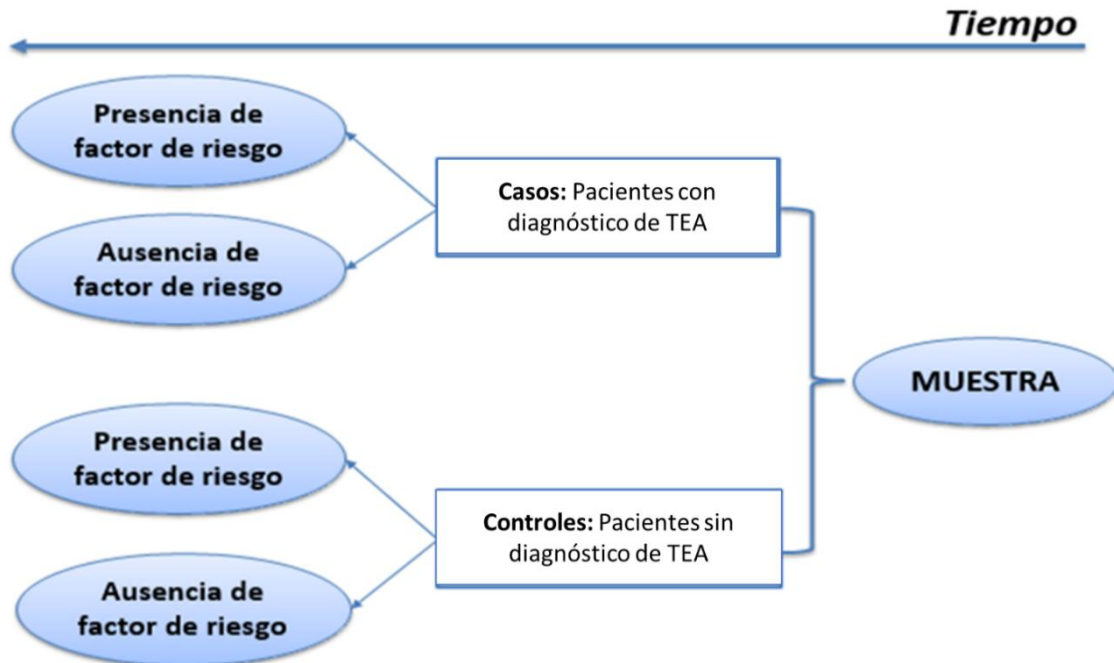
ii. Objetivos específicos

1. ● Encontrar la prevalencia de desórdenes del espectro autista en pacientes con periodo intergenésico corto y largo.
2. ● Evidenciar la asociación estadística entre el periodo intergenésico corto y largo y la presencia de desórdenes del espectro autista.
3. ● Precisar si el periodo intergenésico corto y largo son factores de riesgo para el desarrollo de desórdenes del espectro autista en el Hospital Belén de Trujillo 2010-2016.

III. MATERIAL y MÉTODOS

1. Diseño del estudio.

Estudio de casos y controles (analítico, longitudinal, retrospectivo).



2. Población

Población diana

Pacientes atendidos en el departamento de Pediatría del Hospital Belén de Trujillo.

Población accesible

Pacientes atendidos en el departamento de Pediatría del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2010 - 2016.

Marco muestral: Criterios de Selección

Pacientes atendidos en el departamento de Pediatría del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2010 - 2016.

Criterios de inclusión (Casos):

- Pacientes con historia clínica que consigne el diagnóstico de desorden del espectro autista, bajo la denominación CIE 10 :
 - F84.0 Autismo infantil.
 - F84.1 Autismo atípico.
 - F84.3 Otro trastorno desintegrativo de la infancia.
 - F84.4 Trastorno hiperkinético con retraso mental y movimientos estereotipados.
 - F84.5 Síndrome de Asperger.
 - F84.8 Otros trastornos generalizados del desarrollo.
 - F84.9 Trastorno generalizado del desarrollo sin especificación
- Ambos sexos.
- Niños con edad gestacional al nacimiento mayor de 37 sem.

Criterios de inclusión (Controles)

- Pacientes con historia clínica que no consignen el diagnóstico de desorden del espectro autista.
- Ambos sexos.
- Niños con edad gestacional al nacimiento mayor de 37 sem

Criterios de exclusión:

- Pacientes primogénitos
- Pacientes que no cuenten con datos completos

- Pacientes que tengan diagnóstico de desórdenes genéticos o cromosomopatías.
- Pacientes cuya madre haya presentado consumo de drogas, alcohol y/o tabaco durante la gestación.
- Pacientes cuya madre haya presentado enfermedad psiquiátrica antes o durante la gestación.
- Pacientes cuya madre haya presentado aborto en su gestación anterior.
- Prematuridad

3. Muestra

- Muestra:** Se seleccionaron un total de 128 sujetos y 128 controles que cumplan los criterios de inclusión y exclusión atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2010 - 2016
- Calculo de tamaño muestral:** El cálculo de tamaño muestral mediante la siguiente fórmula (24) tomando como base un estudio previo (18)

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 P(1 - P)(r + 1)}{d^2 r}$$

$$P = \frac{P_2 + rP_1}{1 + r} = \text{Promedio ponderado de } P_1 \text{ y } P_2$$

P_1 = Proporción de casos que presentan el factor de riesgo más frecuente.

P_2 = Proporción de controles que presentan el factor de riesgo más frecuente.

r = Razón de números de controles por caso

d = Razón de números de controles por caso

El cálculo se realizó en el paquete estadístico EPIDAT® versión 4.2 reemplazando los siguientes valores:

- $P_1 = 23.9\%$
- $P_2 = 16.4\%$
- $\#controles/casos = 1$
- $Nivel\ de\ confianza(\alpha) = 5\%$
- $Potencia(\beta) = 80\%$

iii. Unidad de muestreo: Historias clínicas de pacientes pediátricos con diagnóstico de TEA que hayan sido atendidos en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2010 - 2016.

iv. Tipo de muestreo:

- Muestreo aleatorio simple.

4. Definición y escalas de variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADOR	ÍNDICES
DEPENDIENTE Periodo intergenésico corto: <12 meses	Cualitativa	Nominal	Datos obtenidos de la historia clínica materno perinatal	SI NO
DEPENDIENTE Periodo intergenésico largo: >72 meses	Cualitativa	Nominal	Datos obtenidos de la historia clínica materno perinatal	SI NO
INDEPENDIENTE Trastorno del espectro autista	Cualitativa	Nominal	Dato referido de la historia clínica pediátrica.	SI NO
COVARIABLES				
Edad Paternal	Cuantitativa	De razón	Dato obtenido de Historia clínica materno perinatal	N° de Años
Diabetes materna	Cualitativa	Nominal	Dato obtenido de Historia clínica materno perinatal	SI NO
Hipertensión materna	Cualitativa	Nominal	Dato obtenido de Historia clínica materno perinatal	SI NO
APGAR<7 a los 5 min	Cualitativa	Nominal	Dato obtenido de Historia clínica materno perinatal	SI NO
Parto por Cesárea	Cualitativa	Nominal	Dato obtenido de Historia clínica materno perinatal	SI NO
Infecciones virales prenatales	Cualitativa	Nominal	Dato obtenido de Historia clínica materno perinatal	SI NO

a. Definiciones operacionales

- **Trastorno del espectro autista:** Conjunto de trastornos del neurodesarrollo caracterizados por la falta de interacción social, comunicación verbal y no verbal con diagnóstico relativamente estable y caracterización disponible a los 3 años de edad(1). Bajo la denominación CIE 10 :
 - F84.0 Autismo infantil.
 - F84.1 Autismo atípico.
 - F84.3 Otro trastorno desintegrativo de la infancia.
 - F84.5 Síndrome de Asperger.
 - F84.8 Otros trastornos generalizados del desarrollo.
 - F84.9 Trastorno generalizado del desarrollo sin especificación
- **Periodo intergenésico corto:** Intervalo de tiempo menor a 12 (meses) entre el nacimiento vivo anterior y el embarazo siguiente(21)
- **Periodo intergenésico largo:** Intervalo de tiempo mayor a 72 (meses) entre el nacimiento vivo anterior y el embarazo siguiente (21)
- **Edad Paternal:** Edad en años de ambos padres.
- **Diabetes materna:** Presencia del diagnóstico de Diabetes mellitus en la Historia clínica materno perinatal (CIE10: E08 a E13).
- **APGAR<7 a los 5 min:** Puntaje obtenido de la valoración clínica APGAR a los 5 minutos, dato registrado en historia clínica materno perinatal.

- **Parto por Cesárea:** Vía de parto por cesárea, dato registrado en la historia clínica materno perinatal.
- **Infecciones virales prenatales:** Presencia de infección viral durante el periodo perinatal, dato registrado en la historia clínica materno perinatal.

5. Procedimientos para la captación de datos

1. Se contó con la aprobación del proyecto de la presente investigación por parte del Hospital Belén de Trujillo.
2. Se identificó el total de pacientes con TEA en la base de datos del servicio de pediatría del Hospital Belén de Trujillo en el periodo comprendido entre los años 2010-2016
3. Se procedió a la revisión de las historias clínicas de los pacientes identificados que serán seleccionados de manera aleatoria.
4. La información obtenida en las historias clínicas se transcribió a unas fichas de recolección de datos. (Anexo 1)
5. Se procedió a evaluar el contenido de las fichas de recolección de datos, las que posean datos incompletos serán eliminadas.

6. Análisis e interpretación de la información

El registro de datos fueron consignados en las correspondientes hojas de recolección de datos para luego ser procesados utilizando el paquete IBM SPSS® Statistics Versión 22. Se aplicó el test de chi cuadrado para

establecer la relación entre variables, posteriormente se procederá a realizar el cálculo del OR para dichas variables. Las co-variables en caso muestren asociación significativa fueron evaluadas mediante regresión logística. Las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fuese menor al 5% ($p < 0.05$).

7. Aspectos éticos

Las consideraciones éticas aplicadas se desarrollaron según las pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos de CIOMS del 2002(25). Así mismo se considerará los principios 11 y 24 de la Declaración Jurada de Helsinki del 2013(26) y el Art. N° 95 del Código de Ética del Colegio Médico del Perú. Se contará con la aprobación del comité de Ética de Investigación del Hospital Belén de Trujillo, según el Art. N°43 del Código de Ética del Colegio Médico del Perú(27).

IV. RESULTADOS:

En el presente estudio se registraron un total de 456 pacientes atendidos con diagnóstico TEA en los registros del Hospital Belén de Trujillo en el periodo comprendido entre 2010 a 2016, fueron seleccionados de manera aleatoria un total de 128 casos y 128 controles que cumplieron con los criterios de inclusión e exclusión.

Se evaluaron las características y frecuencias de la población obtenida (tabla 1) no se encontró diferencia significativa para sexo, edad materna, edad paterna, hipertensión arterial materna, diabetes materna y parto por cesárea. Se halló diferencia significativa para la edad actual y la edad gestacional al nacimiento ($p < 0.001$, $p = 0.014$ respectivamente). Las variables de infección viral prenatal y APGAR < 7 a los cinco minutos, no se presentaron en ninguno de los grupos estudiados, por lo que no fueron incluidas en la evaluación.

Se realizó el cálculo del riesgo para las variables PIG corto y PIG largo, obteniéndose asociación significativa entre estos y el desarrollo de TEA, se obtuvo un riesgo de OR: 2.45 para PIG corto y OR: 2.17 para PIG largo (Tabla 2 y 3). Las covariables, edad de ambos padres, Hipertensión materna, diabetes materna y parto por CST, no mostraron asociación significativa con el desarrollo de PIG ($p = 0.56$; $p = 0.456$; $p = 0.78$; $p = 0.908$) por lo que no ingresaron a la posterior evaluación por regresión logística.

Tabla 1: Características de la población estudiada, según sexo

CARACTERÍSTICAS	CASOS (n:128)	CONTROLES (n:128)	P	
SEXO	Varon (%)	78 (60.9)	84 (64.2)	0,62 ^a
	Mujer (%)	50 (39.5)	44 (36.6)	0,62 ^a
EDAD ACTUAL (\bar{X})	7.22 ± 2.34	8.52 ± 2.36	<0.001 ^b	
EDAD GESTACIONAL	39.26 ± 1.44	38.81 ± 1.44	0.014 ^b	
EDAD MATERNA (X ± S)	26.82 ± 6.65	26.79 ± 7.27	0.971 ^b	
EDAD PATERNA (X ± S)	29.72 ± 4.2	28.5 ± 6.95	0.885 ^a	
HTA MATERNA n (%)	18 (14.3)	14 (10.9)	0.32 ^a	
DIABETES MATERNA n (%)	18 (14.3)	11 (8.6)	0.12 ^a	
PARTO POR CST n (%)	34 (26.6)	23 (18)	0.099 ^a	

Donde x: media; s: desviación estándar; HTA: Hipertensión Arterial; CST: Cesárea segmentaria transversa; ^a: Valores sometidos a prueba z para dos proporciones; ^b: Valores sometidos a prueba T de student.

Tabla 2. Periodo Intergenésico Corto como factor de riesgo para desarrollo de trastornos del espectro autista

PIG CORTO	Casos	Controles	Total
SI	18 (14.1%)	8 (6.3%)	26
NO	110 (85.9%)	120 (93.8%)	130
Total	128	128	256

Chi² de Pearson: 4,28

p=0.039

OR: 2,45

IC(1,026-5,871)

Tabla 3. Periodo Intergenésico largo como factor de riesgo para desarrollo de trastornos del espectro autista

PIG LARGO	Casos	Controles	Total
SI	27 (21.1%)	14 (10.9%)	41
NO	101 (78.9%)	114 (89.1%)	215
Total	128	128	256

Chi² de Pearson: 4,908

p=0.027

OR: 2,17

IC(1,821- 4,379)

V. DISCUSIÓN:

Los TEA es probable que conlleven a una discapacidad intelectual así como a una variedad de complicaciones médicas, conductuales y psiquiátricas, trayendo consigo una disminución de la calidad de vida de las personas afectadas lo que conlleva no poder desarrollarse dentro de la población económicamente activa de su sociedad, consecuentemente a estar sujetos a sus cuidadores que muchas veces se ven sometidos a niveles elevados de estrés(28,29).

En el presente estudio, ambos grupos analizados se observa que la población es equivalente respecto al sexo, la edad de ambos padres y para las frecuencias de presentación de hipertensión materna, diabetes materna y parto por cesárea; Existe una diferencia significativa para la edad actual siendo mayor en los controles, por otro lado la edad gestacional al nacimiento fue mayor en los pacientes con TEA, no existe evidencia que relacione esta última observación en pacientes a término como factor de riesgo o posible variable confusora en relación al desarrollo de TEA.

Nuestro estudio revela que tanto el PIG corto y el largo (<12 meses y > de 72 meses respectivamente) se asocian independientemente con un riesgo de más del doble para el desarrollo de TEA (OR: 2.45 y OR: 2.17 respectivamente), nuestros resultados son concordantes a lo presentado por varios autores entre ellos a **Cheslack-Postava et al.**(21) quien encontró

asociación entre el PIG corto y largo con un riesgo de OR: 1.50 y OR 1,28 respectivamente.. Asi mismo **Zerbo et al.**(16) encontró que los niños que nacieron después de un PIG <12 meses o >72 meses tuvieron un riesgo de TEA de 2 a 3 veces mayor en comparación con los niños nacidos después de un intervalo de 36 a 47 meses.

Por su lado **Schieve et al.**(18) a pesar de establecer como PIG corto a aquel menor de 18 meses y al PIG largo al mayor de 60, encuentra valores similares en una evaluación (aOR 2.0; aOR 1.8 respectivamente), de igual manera **Gunnes et al.**(20) quien únicamente evalúa el PIG corto estableciéndole a aquel menor de 9 meses, encuentra una asociación significativa y un riesgo de OR 2,18 para el desarrollo de TEA.

Las posibles hipótesis que se han propuesto para explicar las asociaciones entre el PIG corto y el TEA incluyen al agotamiento de la nutrición del embarazo anterior, particularmente la depleción de ácido fólico, fundamental en el desarrollo neuronal y la metilación del ADN, siendo este vulnerable al agotamiento al final del embarazo(18,30), así mismo los niveles de estrés materno son más comunes en la presencia de un PIG corto (31,22) y un mayor riesgo de complicaciones maternas durante embarazos concebidos con un PIG corto (21)

Un mecanismo alternativo podría ser a través de la inflamación materna, existe evidencia de que la actividad inflamatoria sistémica significativa se

mantiene hasta 9 a 10 semanas después del parto(32). Se ha propuesto que cuando la concepción ocurre a intervalos relativamente cortos después del parto, es posible que la inflamación materna persistente pueda afectar neurodesarrollo fetal (21,20) La interpretación de la asociación entre el PIG largo y el desarrollo de TEA no es clara, cofactores como la infertilidad y la edad paterna avanzada se pueden asociar con PIG prolongado y se asocian con un mayor riesgo de TEA (16), sin embargo, mediante el control de la edad de los padres en nuestro estudio no tuvo ningún efecto dicha relación.

VI. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de desórdenes del espectro autista en pacientes con periodo intergenésico corto fue del 14.1%, mientras que con periodo intergenésico largo del 21.1%
2. Existe asociación estadística significativa tanto el periodo intergenésico corto y largo con el desarrollo de trastornos del espectro autista
3. Los periodos intergenésicos corto y largo son factores de riesgo para el desarrollo de trastornos del espectro autista.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar estudios futuros que evalúen el estado nutricional de la madre y la depleción d micronutrientes, y otros factores explicativos potenciales, como la infertilidad, para revelar los posibles mecanismos que explican esta asociación. Así mismo implementar o modificar los protocolos de planificación familiar con el fin de reducir el riesgo de desarrollo de TEA en luz de la evidencia mostrada.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. American Psychiatric Association, APA (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Association.
2. Messinger D, Young GS, Ozonoff S, Dobkins K, Carter A, Zwaigenbaum L, et al. Beyond Autism: A Baby Siblings Research Consortium Study of High-Risk Children at Three Years of Age. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(3):300–8.
3. National Institute of Mental Health. Autism Spectrum Disorder. 2015 [citado el 5 de enero de 2018]; Recuperado a partir de: https://www.nimh.nih.gov/health/publications/autism-spectrum-disorder/qa-15-5511_152236.pdf
4. Harrington JW, Allen K. The Clinician's Guide to Autism. *Pediatr Rev*. 2014;35(2):62–78.
5. Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012;14(3):281–92.
6. WHO | Autism spectrum disorders. WHO [Internet]. World Health Organization; 2017 [citado el 5 de enero de 2018]; Recuperado a partir de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs438/es/>
7. Christensen DL, Baio J, Braun KVN, Bilder D, Charles J, Constantino JN, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among

Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ* [Internet]. el 1 de abril de 2016 [citado el 5 de enero de 2018];65(3):1–23. Recuperado a partir de: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/ss/ss6503a1.htm>

8. Observatorio Nacional de la Discapacidad | CONADIS Peru - Informe temático N° 3: Situación de las personas con Trastornos del Espectro Autista en el Perú. 2016 [citado el 5 de enero de 2018]; Recuperado a partir de: <http://www.conadisperu.gob.pe/observatorio/index.php/informacion-de-base/informes/nacional/tematicos/328-informe-tematico-3-situacion-de-las-personas-con-trastornos-del-espectro-autista-en-el-peru.html>
9. MINSA - Ministerio de Salud del Perú : Ministerio de Salud impulsa atención integral para personas con autismo. [Internet]. [citado el 5 de enero de 2018]. Recuperado a partir de: <http://www.minsa.gob.pe/?op=51¬a=22568>
10. Xie F, Peltier M, Getahun D. Is the Risk of Autism in Younger Siblings of Affected Children Moderated by Sex, Race/Ethnicity, or Gestational Age? *J Dev Behav Pediatr*. 2016;37(8):603–9.
11. Grabrucker AM. Environmental factors in autism. *Front psychiatry*. *Frontiers Media SA*; 2013;3:118.
12. Park HR, Lee JM, Moon HE, Lee DS, Kim B-N, Kim J, et al. A Short Review on the Current Understanding of Autism Spectrum Disorders. *Exp Neurobiol*. 2016;25(1):1.

13. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The Familial Risk of Autism. *JAMA*. 2014;311(17):1770–7.
14. Risch N, Hoffmann TJ, Anderson M, Croen LA, Grether JK, Windham GC. Familial Recurrence of Autism Spectrum Disorder: Evaluating Genetic and Environmental Contributions. *Am J Psychiatry*. 2014;171(11):1206–13.
15. Chang J, Gilman SR, Chiang AH, Sanders SJ, Vitkup D. Genotype to phenotype relationships in autism spectrum disorders. *Nat Neurosci*. 2015;18(2):191–8.
16. Zerbo O, Yoshida C, Gunderson EP, Dorward K, Croen LA. Interpregnancy Interval and Risk of Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2015;136(4):651–7.
17. Durkin MS, DuBois LA, Maenner MJ. Inter-Pregnancy Intervals and the Risk of Autism Spectrum Disorder: Results of a Population-Based Study. *J Autism Dev Disord*. 2015;45(7):2056–66.
18. Schieve LA, Tian LH, Drews-Botsch C, Windham GC, Newschaffer C, Daniels JL, et al. Autism spectrum disorder and birth spacing: Findings from the study to explore early development (SEED). *Autism Research* [Internet]. enero de 2017;1–14. Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1002/aur.1887>
19. Polo-Kantola P, Lampi KM, Hinkka-Yli-Salomäki S, Gissler M, Brown AS, Sourander A. Obstetric Risk Factors and Autism Spectrum Disorders in

- Finland. *J Pediatr.* febrero de 2014;164(2):358–65.
20. Gunnes N, Surén P, Bresnahan M, Hornig M, Lie KK, Lipkin WI, et al. Interpregnancy Interval and Risk of Autistic Disorder. *Epidemiology.* 2013;24(6):906–12.
 21. Cheslack-Postava K, Suominen A, Jokiranta E, Lehti V, McKeague IW, Sourander A, et al. Increased Risk of Autism Spectrum Disorders at Short and Long Interpregnancy Intervals in Finland. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014;53(10):1074–81.
 22. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Norton MH. Birth Spacing and Risk of Autism and Other Neurodevelopmental Disabilities: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2016;137(5):e20153482–e20153482.
 23. Coo H, Ouellette-Kuntz H, Lam Y-M, Brownell M, Flavin MP, Roos LL. The association between the interpregnancy interval and autism spectrum disorder in a Canadian cohort. *Can J public Heal.* 2017;106(2):e36-42.
 24. Suresh K, Chandrashekara S. Sample size estimation and power analysis for clinical research studies. *J Hum Reprod Sci.* 2012;5(1):7–13.
 25. Macrae DJ. The Council for International Organizations and Medical Sciences (CIOMS) Guidelines on Ethics of Clinical Trials. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4(2):176–9.
 26. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en seres Humanos. 59ª Asamblea

General, Seúl, 2008.

27. Colegio Médico del Perú. Código de Ética y Deontología. Lima, 2007.
28. Weiss JA, Wingsiong A, Lunskey Y. Defining crisis in families of individuals with autism spectrum disorders. *Autism*. 2014;18(8):985–95.
29. Bekhet AK, Johnson NL, Zauszniewski JA. Resilience in Family Members of Persons with Autism Spectrum Disorder: A Review of the Literature. *Issues Ment Health Nurs* [Internet]. 2012;33(10):650–6. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23017040>
30. Cheslack-Postava K, Liu K, Bearman PS. Closely spaced pregnancies are associated with increased odds of autism in California sibling births. *Pediatrics*. 2011;127(2):246–53.
31. Shachar BZ, Lyell DJ. Interpregnancy interval and obstetrical complications. *Obstet Gynecol Surv*. 2012;67(9):584–96.
32. Palm M, Axelsson O, Wernroth L, Larsson A, Basu S. Involvement of inflammation in normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(5):601–5.

IX. ANEXOS

ANEXO Nº1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nº de ficha :

Fecha:

Tipo: CASO ()

CONTROL ()

INFORMACIÓN DE LA MADRE:

- Edad madre: Edad padre:
- Teléfono:.....
- Procedencia:.....
...
- Fecha de parto anterior:.....
- Consumo de drogas, tabaco, alcohol durante la gestación: SI () NO ()
- Enfermedad psiquiátrica antes o durante la gestación: SI () NO ()
- Aborto en el su gestación anterior: SI () NO ()
- Hipertensión arterial SI () NO ()
- Diabetes materna SI () NO ()
- Infección viral prenatal: SI () NO ()

INFORMACIÓN DE LOS NACIDOS VIVOS:

- Edad gestacional en la que nació:.....
- APGAR<7 : SI () NO ()
- Parto por cesárea: SI () NO ()
- Edad Actual:
- Sexo:.....
- Fecha de parto:.....
- Diagnóstico de desórdenes genéticos o cromosomopatías: SI () NO ()
- Diagnóstico de TEA: