

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Ictericia neonatal como factor de riesgo para Trastorno del Espectro Autista

Área de Investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles.

Autor:

Sánchez Suárez, Carlos Enrique

Jurado Evaluador:

Presidente: Quispe Castañeda, Claudia Vanessa

Secretario: Peralta Chávez, Víctor

Vocal: Capristán Díaz, Edwin Arturo

Asesor:

Tapia Zerpa, Jorge Luis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3585-6525>

TRUJILLO – PERÚ

2024

Fecha de Sustentación: 19/09/2024

Ictericia neonatal como factor de riesgo para trastorno del espectro autista

INFORME DE ORIGINALIDAD

8%

INDICE DE SIMILITUD

7%

FUENTES DE INTERNET

1%

PUBLICACIONES

4%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego

Trabajo del estudiante

2%

2

repositorio.upao.edu.pe

Fuente de Internet

1%

3

repositorio.upla.edu.pe

Fuente de Internet

1%

4

hdl.handle.net

Fuente de Internet

1%

5

opac.fmoues.edu.sv

Fuente de Internet

1%

6

Submitted to uazuay

Trabajo del estudiante

1%

7

1library.co

Fuente de Internet

1%

8

livrosdeamor.com.br

Fuente de Internet

1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo



Declaración de originalidad

Yo, TAPIA ZERPA, JORGE LUIS, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada "Ictericia neonatal como factor de riesgo para Trastornos del Espectro Autista", autor SÁNCHEZ SUÁREZ, CARLOS ENRIQUE, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 08%, así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 17 de septiembre del año 2024 a las 12:26 p.m. (UTC-0500).
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: Trujillo, 20 de septiembre del año 2024.

ASESOR:

Dr. TAPIA ZERPA, JORGE
LUIS

DNI: 18089952

ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-3585-6525>

FIRMA:



Jorge Luis Tapia Zerpa
PEDIATRA NEONATOLOGO
RNE: 13537 25055
CMP 31300

BACHILLER:

SÁNCHEZ SUÁREZ, CARLOS
ENRIQUE

DNI: 72676096

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9451-9828>

FIRMA:



DEDICATORIA

Quiero agradecer principalmente a mi madre, por el gran amor y la devoción que tiene, por el apoyo ilimitado e incondicional que siempre me has dado, por tener siempre la fortaleza de salir adelante sin importar los obstáculos, por haberme formado como un hombre de bien, por ser la mujer que me dio la vida y aquella mujer que me enseñó a cómo vivirla, no hay palabras en este mundo para agradecerte Mamá, tus palabras de aliento y tus abrazos reconfortantes fueron, son y serán mi fuente de inspiración en los momentos de duda y desánimo, siempre fuiste, eres y serás la motivación en mis momentos de desmotivación, sin ti no habría podido superar todo lo que superé hasta ahora y alcanzar esta meta, agradezco profundamente todo lo que has hecho por mí, al finalizar mi tesis, quiero dedicarte este logro, cada página escrita, cada palabra plasmada en este trabajo, es un reflejo de tu influencia en mi vida, sin ti, nada de esto hubiera sido posible, gracias por ser mi madre, te amo Mamá.

En mi culminación académica, quiero dedicar palabras llenas de agradecimiento y reconocimiento a mi padre mi eterno héroe, aunque ya no está físicamente presente y nunca podrá leer estas palabras, su espíritu y legado siguen vivos en cada logro que alcanzo, a ti Papá, quiero expresarte mi gratitud eterna por tu amor incondicional, tu apoyo constante y tu confianza en mi capacidad para alcanzar mis metas, a pesar de tu partida, siempre has sido mi inspiración y ejemplo a seguir, tu ausencia física ha dejado un vacío profundo en mi corazón, un vacío que jamás podre llenar, pero siempre recuerdo tus enseñanzas que siguen guiando mis camino, gracias Papá, por creer siempre en mí, este logro es en honor a ti, a todo tu esfuerzo, tu dedicación, el amor que me diste y a todo lo que representas, siempre te voy a recordar no solo como el mejor médico neurocirujano que conocí y conoceré en mi vida, sino también como el mejor padre y mejor amigo que tuve y tendré por el resto de mis días.

Quiero agradecer a mi hermana, su llegada a mi vida generó en mi ser un ejemplo para ella y por ello no puedo fallar en ningún paso que dé, mi amor incondicional hacia ti siempre estará a pesar de todas las circunstancias, te cuidare y protegeré como tu hermano mayor que soy, como me enseñaron nuestros padres, a dar mi vida por ti sin pensarlo, te amo hermanita.

Agradecer también a mi familia, mis tíos, tías, primos, primas, abuelos, sobrinos, que siempre creyeron en mí, pero, sobre todo a mi tía Juana, la mujer que sería capaz de ser llamada como segunda madre por todo lo que demostró en mis peores días, a mi tío Santiago por su apoyo incondicional me impulsaría a continuar, a mi abuela, mi mamá lucha, por enseñarme que nadie en este mundo merece ser herido.

Al ser de luz que llego a iluminar mis días, al ángel que tanto le pedí a Dios y a mi padre que me envíe a salvarme, llegaste a mi vida justo en el momento que más lo necesitaba, aquella niña con la sonrisa más linda de este mundo me devolviste la alegría, a ti mi Celeste que con esos ojos me diste la fortaleza para nunca más rendirme.

Agradezco a mis amigos por estar en los momentos donde la familia no puede ayudar, a mis compañeros de universidad, a mis maestros, a los que estuvieron y ya no están, todos desempeñaron un papel importante en mi camino.

Finalmente, a Dios, fuente de toda sabiduría y fortaleza, quien ha guiado cada uno de mis pasos y me ha dado la perseverancia para seguir adelante en esta travesía, sin su gracia y su luz, este logro no habría sido posible.

A todos ustedes les dedico este triunfo, es tanto de ustedes como mío.

AGRADECIMIENTOS

Extiendo mi gratitud a todos aquellos que jugaron un papel importante en la elaboración de esta tesis, su asistencia, guía y sabios consejos fueron esenciales para el éxito de este proyecto.

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mi asesor de tesis, por brindarme la oportunidad de que fuera mi asesor, su orientación y consejos han sido fundamentales para la realización de este trabajo, su sabiduría y compromiso han sido una fuente constante de motivación.

A la Facultad de Medicina, que durante todos estos años me brindó no solo el conocimiento necesario para convertirme en médico, sino también un espacio de crecimiento personal y profesional.

Gracias por cada enseñanza, por cada desafío y por haberme permitido soñar y alcanzar este anhelado sueño de ser médico.

Finalmente, agradezco a todos aquellos que, de una u otra manera, sin importar las circunstancias han contribuido a mi formación y a la culminación de esta tesis, cada uno de ustedes han dejado una huella imborrable en mi camino.

RESUMEN

Introducción: El trastorno del espectro autista es una afección relacionada con el neurodesarrollo caracterizado por déficits en la comunicación social y la presencia de conductas o intereses restringidos y repetitivos, afecta la manera en la que una persona percibe y socializa con otras personas, aproximadamente 1 de cada 100 niños son diagnosticados con trastorno del espectro autista en todo el mundo

Objetivo: Determinar si la ictericia neonatal como factor de riesgo para el desarrollo de Trastorno de Espectro Autista (TEA) en niños atendidos en el servicio de consultorio externo, en el departamento de pediatría del Hospital Belén de Trujillo.

Material y métodos: El estudio es de tipo analítico, observacional y retrospectivo de casos y controles. Se analizaron 87 casos con diagnóstico de TEA y 261 controles sin TEA, estableciendo la asociación estadística entre la ictericia neonatal y el desarrollo de TEA.

Resultados: Se encontró una asociación significativa entre la ictericia neonatal y el desarrollo de TEA, con un análisis bivariado con resultados de odds ratio $OR=9.73$, $p < 0.01$, IC95% 5.60 – 16.93, y un análisis multivariado con odds ratio (OR) de 7.34. $p = < 0.01$; IC95% 4.03 – 13.38. Además, factores como prematuridad, parto por cesárea y cefalohematoma mostraron una mayor asociación con TEA.

Conclusiones: Hay pruebas suficientes para sugerir que la ictericia neonatal está asociada con un mayor riesgo de desarrollar TEA. Este estudio destaca la importancia de un seguimiento riguroso de los neonatos con ictericia para identificar y abordar posibles riesgos neurológicos a tiempo, contribuyendo a la formulación de estrategias clínicas y políticas de salud pública más efectivas.

Palabras clave: Ictericia neonatal, Trastorno del Espectro Autista, TEA, bilirrubina, kernicterus, factores de riesgo, desarrollo neurológico, parto prematuro, parto por cesárea, cefalohematoma, neurodesarrollo.

ABSTRACT

Introduction: Autism spectrum disorder is a neurodevelopmental condition characterized by deficits in social communication and the presence of restricted and repetitive behaviors or interests, it affects the way a person perceives and socializes with other people, approximately 1 in 100 children are diagnosed with autism spectrum disorder worldwide.

Objective: To determine if neonatal jaundice is a risk factor for the development of Autism Spectrum Disorder (ASD) in children treated in the outpatient clinic service in the pediatric department of the Belén Hospital in Trujillo.

Material and methods: The study is analytical, observational, and retrospective with a case-control design. A total of 87 cases diagnosed with ASD and 261 controls without ASD were analyzed, establishing the statistical association between neonatal jaundice and the development of ASD.

Results: A significant association was found between neonatal jaundice and the development of ASD, with a bivariate analysis showing odds ratio results $OR=9.73$, $p < 0.01$, 95% CI 5.60 – 16.93, and a multivariate analysis with odds ratio (OR) of 7.34. $p = < 0.01$; 95% CI 4.03 – 13.38. In addition, factors such as prematurity, cesarean delivery and cephalohematoma showed a greater association with ASD.

Conclusions: There is sufficient evidence to suggest that neonatal jaundice is associated with an increased risk of developing ASD. This study highlights the importance of rigorous monitoring of newborns with jaundice to identify and address potential neurological risks in a timely manner, contributing to the formulation of more effective clinical strategies and public health policies.

Keywords: Neonatal jaundice, Autism Spectrum Disorder, ASD, bilirubin, kernicterus, risk factors, neurological development, premature birth, cesarean delivery, cephalohematoma, neurodevelopment.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTOS	ii
RESUMEN	vii
ABSTRACT	viii
ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	ix
ÍNDICE DE TABLAS.....	x
I. Introducción:.....	1
I.1. Realidad Problemática:	1
II. MARCO DE REFERENCIA:.....	9
II.1. Hipótesis:.....	9
III. METODOLOGIA.....	11
III.2. Población muestra y muestreo:.....	12
III.3. Procedimientos y Técnicas.....	14
III.5. Aspectos éticos:	15
IV. RESULTADOS:	16
V. DISCUSION:	21
VI. LIMITACIONES	27
VII. CONCLUSIONES.....	28
VIII. RECOMENDACIONES	29
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:.....	30
X. ANEXOS.....	37

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 01. Características generales de pacientes del servicio consultorio externo de pediatría del HBT durante el periodo 2017 – 2022.....	14
Tabla 02. Características generales de pacientes entre 5 y 14 años de edad del servicio de pediatría del HBT durante el periodo 2017 – 2022 según diagnóstico de T.E.A.....	15
Tabla 03. Análisis bivariado de las variables asociadas a T.E.A. en pacientes del servicio de pediatría del HBT durante el periodo 2017 – 2022.....	16
Tabla 04. Análisis multivariado de las variables asociadas a T.E.A. en pacientes del servicio de pediatría del HBT durante el periodo 2017 – 2022.....	17
Gráfico 01: Ictericia neonatal como factor de riesgo para Trastornos del Espectro Autista (T.E.A.) en pacientes del servicio de consultorio externo del departamento de pediatría del HBT en el periodo 2017- 2022.....	18

I. Introducción:

I.1. Realidad Problemática:

Las cifras estimadas de la prevalencia del Trastorno del Espectro Autista (TEA) pueden variar ampliamente dependiendo del enfoque metodológico y la población objeto de estudio, en diferentes regiones como Europa, Asia y Estados Unidos, la prevalencia del TEA oscila entre 2 y 25 casos por cada 1000 individuos, lo que equivale a una proporción aproximada de 1 caso en 40 a 1 caso en 500 personas. (1–3). Trastorno del Espectro Autista ha pasado de ser una condición rara de inicio precoz en la edad pediátrica a un trastorno definido con una prevalencia global según la OMS de 0.625 %, en el Reino Unido con una prevalencia de alrededor del 1% en su población infantil y adolescente, del mismo modo en nuestro país el 2.06% presenta diagnóstico de TEA (19,1% mujeres y 80,9% varones), con un aumento en su tendencia anual, a escala global, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 1 de cada 100 niños vive con Trastorno del Espectro Autista (TEA), en nuestro país, se reportaron 77,678 casos atendidos en 2023, con una distribución de género de 79% hombres y 21% mujeres. En comparación, en 2022 se registraron 48,344 casos. Las regiones con la mayor incidencia son Lima, Callao, La Libertad, Lambayeque y Lima Provincias. (4–8)

Dentro del grupo de trastornos del neurodesarrollo, se incluye el trastorno del espectro autista (TEA) o autismo, caracterizado por dificultades en la comunicación y la interacción social, así como patrones de comportamiento limitados y repetitivos, con intereses y actividades restringidas.(9) El trastorno del espectro autista es una condición prevalente que afecta el desarrollo del sistema nervioso, cuyas causas subyacentes aún no se han determinado con exactitud.(10)

Este trastorno tiene rangos de variación clínica desde muy leve a grave, sin embargo su representación en su déficits de comunicación social, comportamientos sensoriales y motores repetitivos e inusuales estereotipados representan dicha patología (11) La etiopatogenia del TEA es heterogénea, está involucrada la genética, epigenética, factores ambientales externos y de la vida intrauterina, factores metabólicos, perinatales y neonatales.(12,13).

Aunque la patogenia del Trastorno del Espectro Autista (TEA) sigue sin estar completamente elucidada, el consenso universal sugiere que esta condición es el resultado principalmente de factores genéticos que modifican el desarrollo del cerebro, particularmente la forma en que se establecen las conexiones entre las neuronas, esto, a su vez, impacta negativamente en el desarrollo de habilidades sociales y comunicativas, lo que conduce a la aparición de intereses restringidos y comportamientos repetitivos, diferentes factores como genéticos, neurobiológicos, edad de los padres, factores ambientales como exposiciones tóxicas, teratógenos, infecciones prenatales, son responsables o en todo caso influyentes de pocos casos de TEA, pero podrían actuar como un "segundo golpe", influyendo en los factores genéticos preexistentes que aumentan la susceptibilidad al desarrollo del Trastorno del Espectro Autista (TEA) y/o potencialmente exacerbando su expresión.(14–16) A nivel molecular desequilibrio excitación/inhibición y alteración de las interacciones funcionales a gran escala de los sistemas cerebrales cuantificadas a través del análisis de conectividad neuronal, estudios de estimulación magnética transcranial que demuestran un déficit neurofisiológico en la función mediada por el receptor de ácido γ -aminobutírico (GABA) en personas con autismo, a la par, se sugiere un patrón complejo de conectividad funcional en la corteza somatosensorial con reducciones en la dirección de retroalimentación (de arriba hacia abajo) pero aumento en la dirección de avance (de abajo hacia arriba), estas alteraciones podría tener un origen que alteren tanto la estructura neuronal como su función y son la mayoría de las proteínas codificadas por los genes de riesgo de autismo que estarían involucradas en la estructura y función sináptica o en la modificación de la cromatina y la regulación de la expresión génica, estas proteínas median la modificación de la cromatina y el control transcripcional, los genes que están relacionadas con las proteínas codificadas del autismo sindrómico incluyen FMR1 (que codifica la proteína de retraso mental del cromosoma X frágil; síndrome del cromosoma X frágil), UBE3A (que codifica la ubiquitina-proteína ligasa E3A; síndrome de Angelman), TSC1 y TSC2 (que codifican la hamartina y la tuberina; complejo de esclerosis tuberosa), PTEN (que codifica la fosfatasa y el homólogo de la tensina) y MECP2 (que codifica la proteína de unión a metil-CpG 2; síndrome de Rett), todo aquello podría alterar la red del cerebro social esto incluye áreas como la corteza visual, la corteza

prefrontal, la subcorteza y regiones integradoras (como la función parietal temporal y el surco temporal superior) alteraciones en las vías neuronales, así como diferencias en el volumen cerebral total, el área de superficie y el grosor cortical, hiperactivación en el giro temporal superior y el giro frontal inferior, así como hipoactivación en el giro temporal medio bilateral, también han explorado el procesamiento de emociones en caras y la función del "cerebro social", revelando déficits en la atención y una mayor sensibilidad a la información sensorial, se ha observado un aumento en la conectividad entre la ínsula anterior y las áreas sensoriomotoras, así como entre la ínsula anterior y la amígdala, lo que se asocia con una mayor sensibilidad a estímulos auditivos y táctiles ligeramente aversivos.(17–20)

Los estudios revelan factores neonatales que se han asociado a un mayor riesgo de TEA son prematuridad, asfixia al nacer, compromiso cardiorrespiratorio, bajo peso al nacer, anemia neonatal, sepsis neonatal, parto por cesárea e ictericia neonatal se asociaron con un aumento de riesgo de TEA. (14,21–26).

La ictericia neonatal, es una causa prevenible de morbilidad y mortalidad una cantidad significativa de recién nacidos(RN) desarrollan ictericia neonatal, se ha reportado un 50 % en los RN a término y un 80 % de los prematuros, sin embargo tiene resolución en las primeras semanas de vida (27). En América Latina se ha reportado una prevalencia entre el 60 % y 80 % en neonatos a término y prematuros respectivamente (28). Dos de cada tres neonatos presentan ictericia clínica durante los primeros días de vida. El 60 a 70 % de los RN a Término. La incidencia de ictericia es de 14 a 21 /1000 nacidos vivos. (29)

Ictericia es un concepto clínico que se aplica a la coloración amarillenta de piel y mucosas ocasionada por el depósito de bilirrubina, hiperbilirrubinemia es un concepto bioquímico que indica una cifra de bilirrubina plasmática superior a la normalidad, por otra parte, definen a hiperbilirrubinemia neonatal como ictericia neonatal, inclusive "hiperbilirrubinemia neonatal benigna" también se la conoce como "ictericia fisiológica".(30–32) Otros estudios definen de manera conceptual que la hiperbilirrubinemia es el principal mecanismo que causa ictericia neonatal. (33,34)

La ictericia neonatal comprende una etiología de diferentes factores que contribuyen en su desarrollo, en los que no se evidencia una causa subyacente de enfermedad, así mismo existen otros factores como los trastornos metabólicos o genéticos, lactancia materna, incompatibilidades de grupos sanguíneos (Rh o problemas ABO), sepsis y otras causas de hemólisis (35,36).

Generalmente la ictericia neonatal no tiene repercusiones orgánicas importantes y se autolimita (37). Sin embargo niveles muy elevados de bilirrubinas podrían atravesar la barrera hematoencefálica, en altas concentraciones, puede tener efectos tóxicos en el cerebro en desarrollo, pudiendo causar daño cerebral permanente denominado kernicterus y repercusiones futuras a estudiar (38–40). Su tratamiento de esta patología es individualizado en función a su etiología, edad gestacional y horas o días de vida y los niveles de bilirrubina, siendo siempre los tratamientos definitivos la fototerapia y la exanguinotransfusión (36,41).

La asociación entre la ictericia neonatal y el TEA es controvertida, algunos estudios demuestran una asociación significativa de riesgo de TEA por ictericia neonatal (13,22–24,39,42–44), mientras que otros lo niegan (10,21,45).

Se ha planteado que el mecanismo subyacente para el desarrollo de TEA es el daño cerebral ocasionado por la hiperbilirrubinemia, si bien esta es en la mayoría de las ocasiones benigna, puede afectar el desarrollo de cerebro, sus funciones cognitivas, la memoria, el aprendizaje, la plasticidad sináptica, se han reportado regiones susceptibles a la toxicidad de la bilirrubina como son el hipocampo, el globo pálido, las vías auditivas periféricas y centrales, los cuerpos nucleares subtalámicos y el cerebelo (46,47).

Bhattarai A. et al. (2018) realizaron un estudio de casos y controles, el estudio se realizó en “National Children’s Hospital”, un hospital gubernamental terciario dependiente del Departamento de Salud, los casos fueron pacientes diagnosticados con Trastorno del Espectro Autista en “National Children’s Hospital”, incluyeron en el estudio un total de 116 sujetos, con igual número de casos y controles, los resultados arrojaron que hubo una asociación significativa entre la ictericia neonatal ($p=0,01$) y el TEA.(44)

Fernanda et al., (2019) Realizó un estudio observacional de casos y controles, donde tuvieron como objetivo estimar la asociación entre TEA y los factores postnatales en una ciudad de Montes Claros, Brasil, con 253 pacientes (casos) con diagnóstico de TEA y 886 personas (controles) sin TEA. El grupo de casos estaba formado por niños y adolescentes con edades entre 2 y 15 años con diagnóstico de TEA emitido por el profesional. Los controles estaban conformados por niños/adolescentes sin signos de TEA, matriculados en las mismas escuelas donde estaban matriculados los casos estudiados. En el análisis estadístico se encontró asociación con la ictericia neonatal (OR 1,43; IC 95% 1,01-2,02), además, la no evidencia de llanto al nacer y episodio convulsivo en la infancia (OR 5,75; IC 95% 3,37-9,81), haber nacido con malformación de carácter congénito (OR 4,24; intervalo de confianza del 95% - IC 95% 1,92-9,34)(48).

Mandic-Maravic V. et al., (2019) realizaron un estudio sobre trastornos del espectro autista y complicaciones perinatales, realizaron estudio de casos y controles, que incluyó a 113 pacientes con TEA y 114 controles, evaluaron mediante una entrevista clínica con un padre y un examen de un niño, a parte de la evaluación clínica, el diagnóstico se confirmó mediante la Entrevista Diagnóstica de Autismo Revisada (ADI-R), realizada por un médico psiquiatra infantil, los resultados del estudio mostraron que las complicaciones perinatales evaluadas como grupo aumentaron significativamente el riesgo de TEA [odds ratio (OR) = 9,415; p = 0,000], así como las complicaciones perinatales individuales, como la prematuridad (OR = 11,42; p = 0,001), la ictericia neonatal (OR = 8,774; p = 0,000), el síndrome de dificultad respiratoria (OR = 4,835; p = 0,047) y el uso de cualquier medicamento durante el embarazo (OR = 2,413; p = 0,03)(49)

Cordero et al., (2020) realizaron un estudio de de casos y controles multicéntrico en EE. UU. Incluyeron a niños de 2 a 5 años y clasificaron en grupos de: TEA (n = 636), controles (POP; n = 926). La ictericia neonatal (n = 1054) se identificó a partir de registros médicos y entrevistas a las madres, examinaron las asociaciones entre la ictericia neonatal y el TEA utilizaron modelos de

regresión para obtener razones de probabilidades ajustadas (aOR), los resultados mostraron que la ictericia neonatal se asoció con TEA a las 35-37 semanas (ORa = 1,83, IC del 95 % 1,05, 3,19), pero no a las ≥ 38 semanas de gestación (ORa = 0,97, IC del 95 % 0,76, 1,24). (39)

Gaffari et al., (2021) realizaron un estudio casos y controles los cuales tuvieron como objetivo investigar que tener ictericia neonatal es de por si un factor de riesgo para tener TEA, participaron 119 niños con TEA, y 133 controles sanos. En el grupo con TEA la ictericia fue significativamente mayor que en el grupo control (55,5% vs 41,4%, respectivamente, $p = 0,025$), además la ictericia que requirió fototerapia y hospitalización fue significativamente mayor en el grupo con TEA (25,8 % frente a 10,9 %, respectivamente, $p = 0,038$), evidenciando la posible relación entre la ictericia neonatal y el TEA, en los análisis multivariados de variables asociadas al trastorno del espectro autista incluyeron parto por cesárea, historia de convulsión e ictericia neonatal con (OR 1.21; IC del 95% - IC 95% 0.34 – 4.33), el estudio demostró que la tasa de ictericia neonatal es mayor en los pacientes que posteriormente padecen TEA. (50).

Le Thi Vui et al., (2023) realizaron un estudio de diseño transversal con un muestreo multietápico, en 21 distritos urbanos y rurales en siete ciudades/provincias de Vietnam durante 2017-2018, en total, 42.551 niños de 18 a 30 meses se inscribieron en el estudio mostró una tendencia de rápido crecimiento de los TEA entre los niños de 18 y 30 meses (75,8 por cada 10 000 individuos), investigaron sobre factores ante, peri y neonatales, entre los cuales tres factores del período neonatal ictericia neonatal (OR: 1,7; IC del 95 %: 1,1-2,9), síndrome de dificultad respiratoria neonatal (OR: 6,2; IC del 95 %: 3,3-11,7) y convulsiones neonatales (OR: 8,2; IC del 95 %: 5,5-12,3).(51)

Hung-Chieh Chou et al., (2023) realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, se basaron en una base de datos a nivel nacional de Taiwán, escogieron entre el período de 2004 y 2010, todos los neonatos se dividieron en 4 grupos: sin ictericia, ictericia sin tratamiento (grupo D), ictericia con fototerapia (grupo P) e ictericia con fototerapia intensiva o transfusión de sangre (BET) Grupo IPE, realizaron un seguimiento de cada lactante hasta la fecha del incidente, muerte o 7 años de edad, lo que ocurriera primero, la población fue un total de 1.296.415

lactantes después de aplicar criterios de inclusión y exclusión, en total, 118.222 lactantes (9,1%) fueron diagnosticados con ictericia neonatal; incluyeron el Grupo D (7260 lactantes), el Grupo P (82.990 lactantes), el Grupo IPE (27.972 lactantes), el grupo de control estuvo formado por 1.178.193 lactantes, El análisis de los factores de riesgo para el TEA y el TDAH mostró que los grupos con ictericia se asociaron significativamente con el TEA, el TDAH o cualquiera de ellos, incluso después de ajustar todas las demás variables maternas y neonatales ajenas, cuando se compararon los 3 grupos con ictericia con el grupo de control, los HRa del TEA fueron 1,30 (IC del 95 %, 1,01-1,69) en el grupo D, 1,22 (IC del 95 %, 1,13-1,33) en el grupo P, 1,32 (IC del 95 %, 1,16-1,51) en el grupo IPE.(52)

Teniendo en cuenta la alta prevalencia de neonatos que presentan ictericia en el desarrollo de la práctica clínica y las repercusiones que esta podría tener a mediano o largo plazo como el efecto que produce la hiperbilirrubinemia en el cerebro, llegando a afectar funciones cognitivas, la neuroplasticidad de los sistemas sinápticos, el aprendizaje, memoria entre otras, podría hacer vulnerable al neonato sufrir trastornos relacionados a la salud mental como es el trastorno del espectro autista, buscando de esta manera una asociación en el presente proyecto de investigación y así considerar emitir algunas conductas que podrían aminorar el presente riesgo.

I.2. Enunciado del Problema:

- ¿Es la ictericia neonatal un factor de riesgo para el desarrollo de Trastornos del Espectro Autista (TEA) en niños atendidos en el departamento de pediatría en el servicio de consultorio externo del Hospital Belén de Trujillo?

I.3. Objetivos:

I.3.1. Objetivo general

- Determinar si la ictericia neonatal es un factor de riesgo para el desarrollo de TEA.

I.3.2. Objetivos específicos

- Establecer la frecuencia de Ictericia neonatal en pacientes con diagnóstico de TEA
- Establecer la frecuencia de Ictericia neonatal en pacientes sin diagnóstico de TEA
- Establecer la asociación estadística entre la ictericia neonatal y el desarrollo de TEA
- Determinar el análisis multivariado entre el TEA y la ictericia neonatal

I.4. Justificación del Estudio:

La ictericia neonatal es una condición común en los recién nacidos y se caracteriza por un aumento en los niveles de bilirrubina en la sangre. Aunque generalmente es una afección autolimitada y benigna, la ictericia puede llegar a niveles que atraviesan la barrera hematoencefálica, causando daño cerebral permanente conocido como kernicterus. Este daño puede tener repercusiones a largo plazo en el desarrollo cognitivo y neurológico del niño.

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo que ha mostrado un incremento en su prevalencia en los últimos años.

Entender los factores de riesgo asociados al desarrollo de TEA es crucial para mejorar las estrategias de prevención y manejo temprano de este trastorno.

Los estudios sugieren una posible relación entre la ictericia neonatal y el desarrollo de TEA, algunos pocos estudios tienen resultados controvertidos y no concluyentes, este estudio pretende abordar esta controversia proporcionando evidencia adicional sobre la posible asociación entre ictericia neonatal y TEA en una población local específica.

La importancia del Estudio radica en lo siguiente:

Prevención y Manejo Temprano: Si se establece una asociación clara entre la ictericia neonatal y el TEA, se podrían desarrollar intervenciones tempranas para

monitorizar y tratar a los recién nacidos con ictericia, reduciendo potencialmente el riesgo de desarrollar TEA.

Mejora en el Diagnóstico: Este estudio podría contribuir a la identificación de marcadores de riesgo temprano para TEA, permitiendo un diagnóstico más rápido y un manejo más eficaz de este trastorno.

Contribución al Conocimiento Médico: Proporcionar datos adicionales a la literatura científica sobre la relación entre factores neonatales y el desarrollo de TEA podría inspirar futuras investigaciones y guiar políticas de salud pública más efectivas.

En este estudio se busca aportar una visión más clara sobre la relación entre la ictericia neonatal y el TEA, contribuyendo a la formulación de estrategias clínicas y políticas de salud pública que consideren esta posible asociación. Además, se espera que los hallazgos de este estudio sensibilicen a los profesionales de la salud sobre la importancia de un seguimiento riguroso de los neonatos con ictericia, para identificar y abordar posibles riesgos neurológicos a tiempo.

II. MARCO DE REFERENCIA:

II.1. Hipótesis:

- **Hipótesis nula (H_0):** La ictericia neonatal no es un factor de riesgo para el desarrollo de TEA.
- **Hipótesis alternativa (H_1):** La ictericia neonatal es un factor de riesgo para el desarrollo de TEA.

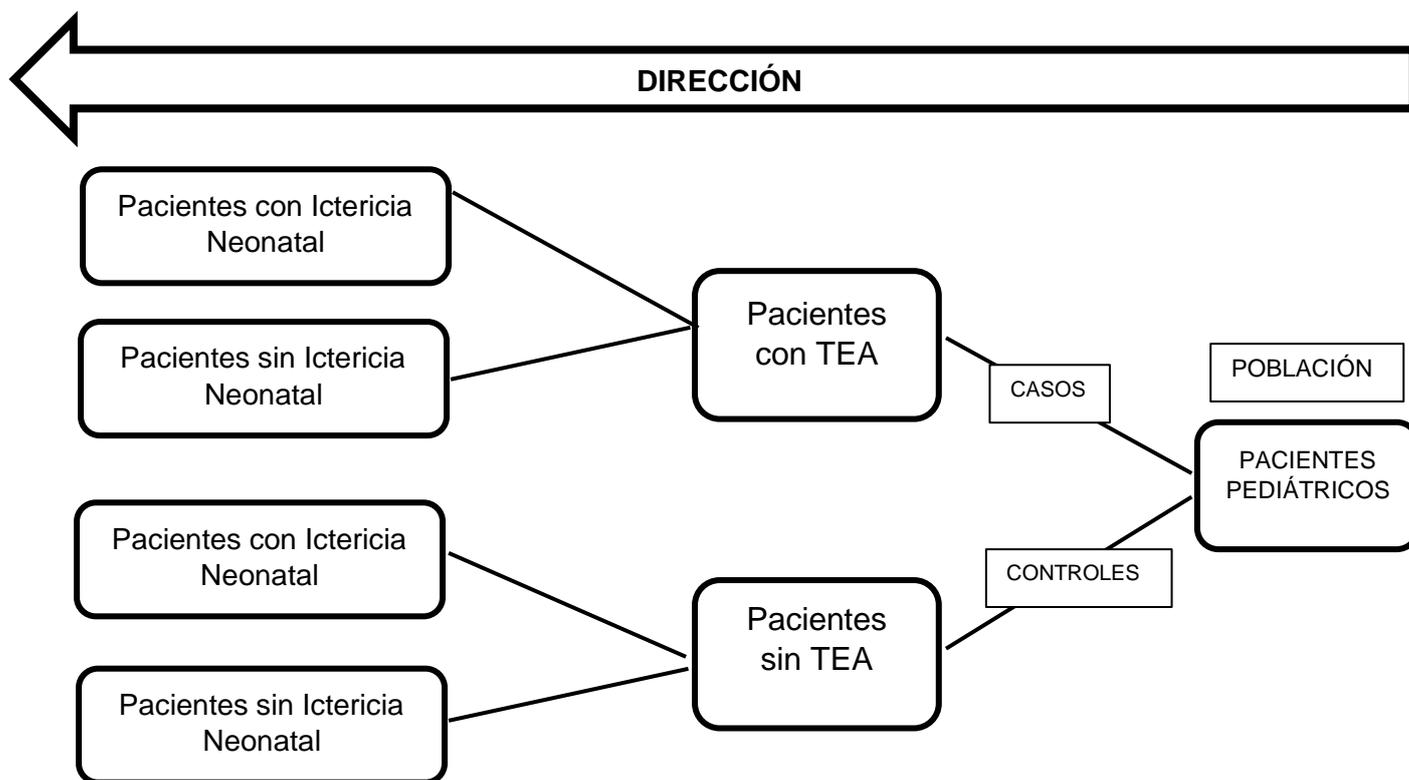
II.2. Operacionalización de Variables:

Variables	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Registro
Independiente: Ictericia neonatal	Coloración amarillenta de piel y mucosas ocasionada por el depósito de bilirrubina en un recién nacido, cuya edad abarca desde el momento de nacimiento hasta los 28 días de edad.	Cualitativa	Nominal	SI NO
Dependiente: Trastorno del espectro autista	Grupo de afecciones caracterizadas por algún grado de alteración del comportamiento social, la comunicación y el lenguaje, y por un repertorio de intereses y actividades restringido, estereotipado y repetitivo	Cualitativa	Nominal	SI NO
Intervinientes				
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, combinación y mezcla de rasgos genéticos.	Cualitativa	Nominal	FEMENINO MASCULINO
Edad	Tiempo transcurrido a partir de la fecha de nacimiento de un individuo y se evaluará el periodo referido en años por el sujeto al momento del estudio	Cuantitativa	De razón	AÑOS

Parto por cesárea	Nacimiento de un feto vía de la laparotomía y después la histerotomía	Cuantitativa	Nominal	SI NO
Prematuridad	Recién nacido con menos de 37 semanas registrado en la HC	Cualitativa	Nominal	SI NO
Cefalohematoma	Acumulación de sangre en el espacio subperióstico que no atraviesa la línea de sutura.	Cualitativa	Nominal	SI NO
Poliglobulia	Hematocrito mayor a 65 %	Cualitativa	Nominal	SI NO

III. METODOLOGIA

III.1. Diseño de estudio: Analítica, Observacional, Retrospectivo de Casos y controles:



III.2. Población muestra y muestreo:

III.2.1. Población de estudio:

- Pacientes entre 5 y 14 años del departamento de pediatría del HBT que se atendieron durante el periodo 2017 – 2022 y que cumplieron con los criterios de selección.

III.2.2. Criterios de inclusión para casos:

- Paciente entre 5 a 14 años con diagnóstico de TEA
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes con registro de historia clínica completa
- Pacientes en los que permita obtener la información

III.2.3. Criterios de inclusión para controles:

- Paciente entre 5 a 14 años sin diagnóstico de TEA
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes con registro de historia clínica completa para obtención de los datos correspondientes

III.2.4. Criterios de exclusión para Casos y controles:

- Pacientes con diagnóstico de déficit cognitivo
- Pacientes con diagnóstico de retraso mental
- Pacientes con datos incompletos su historia clínica
- Pacientes que cuenten con diagnóstico de parálisis cerebral infantil
- Pacientes con alteraciones genéticas o cromosopatías

III.2.4.1. Muestra y Muestreo:

III.2.4.1.1. Unidad de análisis: Cada paciente con TEA / sin TEA del departamento de pediatría del HBT que cumpla con los criterios de inclusión durante el periodo 2017 – 2022

III.2.4.1.2. Unidad de muestreo: Cada HC de los pacientes con TEA / sin TEA del departamento de pediatría del HBT que cumpla con los criterios de inclusión durante el periodo 2017 – 2022

III.2.4.1.3. Tipo de muestreo: Probabilístico, aleatorio simple

III.2.4.1.3.1. Tamaño muestral:

$$n_1 = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\varphi)\underline{P}(1-\underline{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{\varphi P_1(1-P_1)P_2(1-P_2)} \right)^2}{\varphi(P_1-P_2)^2}; n_2 = \varphi n_1$$

Tamaños de muestra para aplicar la prueba χ^2 con la corrección por continuidad de Yates χ_c^2 o la prueba exacta de Fisher:

$$m_1 = \frac{n_1}{4} \left[1 + \sqrt{1 + \frac{2(1+\varphi)}{\varphi n_1 |P_1 - P_2|}} \right]^2; m_2 = \varphi m_1$$

Donde:

- n_1 ó m_1 es el número de casos en la muestra,
- n_2 ó m_2 es el número de controles en la muestra,
- φ es el número de controles por caso,
- P_1 es la proporción de casos expuestos,
- P_2 es la proporción de controles expuestos,

$$\underline{P} = \frac{P_1 + \varphi P_2}{1 + \varphi} \text{ es el promedio ponderado}$$

- P_1 y P_2 se relacionan con OR del modo siguiente:

$$P_1 = \frac{OR P_2}{(1 - P_2) + OR P_2}, \quad P_2 = \frac{P_1}{OR(1 - P_1) + P_1}$$

$z_{1-\alpha/2} = 1,96$ (Coeficiente de confiabilidad del 95 %)

$z_{1-\beta} = 0,8416$ (Coeficiente asociado a una potencia de la prueba del 80%)

III.2.4.2. CALCULO DE MUESTRA:

Cálculo de la muestra: Uso de Epidat 4.2 (Referencia: Transtorno do espectro do autismo e fatores pós-natais: um estudo de caso controle no Brasil Fernanda Alves Maiaa,* , Liliane Marta Mendes Oliveiraa , Maria Tereza Carvalho Almeidaa , Maria Rachel Alvesa , Vanessa Souza de Araújo Saegera , Victor Bruno da Silvaa , Victória Spínola Duarte de Oliveiraa , Hercílio Martelli Juniora , Maria Fernanda Santos Figueiredo Britoa , Marise Fagundes da Silveiraa)

Datos:

Proporción de casos expuestos:	33,000%
Proporción de controles expuestos:	18,200%
Odds ratio a detectar:	2,214
Número de controles por caso:	3
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
80,0	87	261	348

Se necesitarán 87 pacientes con trastorno del espectro autista y 261 pacientes sin trastorno del espectro autista. En total 348 pacientes entre 5 y 14 años de edad del departamento de pediatría del HBT durante el periodo 2017 – 2022 que cumplieron con los criterios de selección.

III.3. Procedimientos y Técnicas

- Se tramitó la aprobación del HBT para la ejecución del presente trabajo de investigación para poder obtener la información de las historias clínicas. Posteriormente se visitó archivo para realizar la correcta selección de historias de los pacientes pediátricos durante el periodo 2017 – 2022, verificando conforme los criterios de selección previamente definidos y ser ingresados de manera aleatoria al estudio.
- La información obtenida fue plasmada en las fichas de recolección de datos (ANEXO 1) que se ha elaborado tomando en consideración las variables de estudio.
- Finalmente se procedió a la evaluación el contenido de dichas fichas, para ser sometidas a la base de datos estadísticos correspondiente y su respectivo análisis

III.4. Plan de Análisis de Datos:

- Los datos fueron procesados en el paquete estadísticos IBM SPSS Statistics V 26.0

III.4.1. Estadística Descriptiva:

Para las variables cualitativas se usaron frecuencias y porcentajes (tablas cruzadas). Gráficos de barra comparativos. Para las variables cuantitativas media (mediana) y desviación estándar (rango intercuartílico) previa verificación de normalidad

III.4.1.1. Estadística Analítica:

Para evaluar los resultados se utilizó análisis bivariado con la medida de riesgo OR con su respectivo IC del 95% y la prueba estadística Chi cuadrado de Pearson para su asociación. Para las variables significativas se usó análisis multivariado a través de regresión logística múltiple con la medida de riesgo OR ajustado por variables intervinientes significativas con su respectivo intervalo de confianza de 95%.

III.4.1.2. Estadígrafo del estudio:

Por la naturaleza del diseño se usó el odds ratio (OR)

III.5. Aspectos éticos:

Los data que se obtuvo durante este proceso fue de uso exclusivo del personal que investiga, manteniendo en privacidad su exposición de los resultados.(53) El estudio se adhirió al Código de Nuremberg al inscribir voluntariamente a voluntarios que describan claramente su propósito y sus especificidades.(54)

Contó con el permiso del Comité de Investigación y Ética de la UPAO. Así mismo, de acuerdo con el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú se mantuvieron los artículos:

Art. 43° “La investigación sobre individuos requerirá el consentimiento de un comité de ética plenamente autorizado.”(55)

Art. 48° “Evitar el plagio o la fabricación, no declarar ningún conflicto de intereses y proporcionar información crucial durante todo el procedimiento”. (56–58)

La investigación se adhirió a las normas del Consejo de Organizaciones de Ciencias Médicas Internacionales, defendió los derechos y el bienestar de los participantes, y obtuvo el consentimiento informado con justicia y equidad. (59)

IV. RESULTADOS:

Tabla 01. Características generales de pacientes del servicio de pediatría del HBT durante el periodo 2017 – 2022

Característica	Mediana	Mínimo – Máximo
Edad (años)	6	5 – 14
Sexo	N	%
Femenino	176	50,6
Masculino	172	49,4
Parto por cesárea		
No	195	56,0
Sí	153	44,0
Prematuridad		
No	211	60,6
Sí	137	39,4
Cefalohematoma		
No	248	71,3
Sí	100	28,7
Poliglobulia		
No	309	88,8
Sí	39	11,2
T.E.A.		
No	261	75,0
Sí	87	25,0
Ictericia neonatal		
No	233	67,0
Sí	115	33,0

Del total de pacientes entre 5 y 14 años de edad del departamento de pediatría del servicio de consultorio externo del Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2017 – 2022, la mediana de edad fue de seis años, las características entre distintos géneros se encontró un porcentaje mayor de mujeres en comparación de varones, 50,6% fueron mujeres y un 49,4% fueron varones. Asimismo, entre las variables intervinientes que se estudiaron en nuestra población se encontró que un 44% nacieron por cesárea, un 39,4% fueron prematuros, un 28,7% padecieron de cefalohematoma, un 11,2% tenía poliglobulia, un 25% tenía trastorno de espectro autista (T.E.A.) y un 33% evidenció ictericia neonatal.

Tabla 02. Características generales de pacientes entre 5 y 14 años de edad del servicio de pediatría del HBT durante el periodo 2017 – 2022 según diagnóstico de T.E.A.

Característica	T.E.A.		U Mann-Whitney	p valor
	No (n = 261)	Sí (n = 87)		
Edad (años)	6 (5 – 14)	7 (5 – 14)	9528,00	0,02
Sexo			Chi – Cuadrado	p valor
Femenino	135 (51,7%)	41 (47,1%)	0,55	0,46
Masculino	126 (48,3%)	46 (52,9%)		
Parto por cesárea			0,01	0,95
No	146 (55,9%)	49 (56,3%)		
Sí	115 (44,1%)	38 (43,7%)		
Prematuridad			53,07	0,01
No	187 (71,6%)	24 (27,6%)		
Sí	74 (28,4%)	63 (72,4%)		
Cefalohematoma			19,16	0,01
No	202 (77,4%)	46 (52,9%)		
Sí	59 (22,6%)	41 (47,1%)		
Poliglobulia			0,47	0,49
No	230 (88,1%)	79 (90,8%)		
Sí	31 (11,9%)	8 (9,2%)		
Ictericia neonatal			76,58	0,01
No	208 (79,7%)	25 (28,7%)		
Sí	53 (20,3%)	62 (71,3%)		

En la tabla 2 observamos que del total de pacientes con diagnóstico T.E.A. (n = 87), la mediana de edad fue de siete años, en cuanto al género se encontró un mayor porcentaje de varones frente a mujeres, se encontró un 52,9% fueron varones y un 47,1% fueron mujeres. Asimismo, se asociaron otras variables como parto por cesárea y se encontró un 43,7%, se asoció nacidos prematuros un 72,4%, los que presentaron cefalohematoma un 47,1%, un 9,2% tuvieron poliglobulia y asimismo se asoció un 71,3% con el diagnóstico de ictericia neonatal. Por otro lado, de los pacientes sin diagnóstico de T.E.A. la mediana de edad fue de seis años, un 51,7% fueron mujeres y un 48,3% fueron varones, de este total de pacientes sin diagnóstico de TEA, se asoció a un 44,1% que nacieron por cesárea, un 28,4% se asociaron a partos prematuros, un 22,6% se asoció a cefalohematoma, un 11,9% se asoció a poliglobulia y un 20,3% se asoció a el diagnóstico de ictericia neonatal. Cabe aclarar que, entre ambos grupos hubo diferencias significativas en cuanto a la edad, prematuridad ($p = < 0.01$), cefalohematoma ($p=<0.01$) y presencia de ictericia neonatal con un ($p = <0,01$).

Tabla 03. Análisis bivariado de las variables asociadas a T.E.A. en pacientes del servicio de pediatría del HBT durante el periodo 2017 – 2022

Variable	Análisis Bivariado			
	ORc	Inferior	Superior	p valor
Ictericia neonatal				
No	Ref.	-	-	-
Sí	9,73	5,60	16,93	0,01
Edad				
< 6 años	Ref.	-	-	-
≥ 6 años	1,35	0,73	2,50	0,33
Sexo				
Masculino	Ref.	-	-	-
Femenino	0,83	0,51	1,35	0,46
Parto por cesárea				
No	Ref.	-	-	-
Sí	0,99	0,60	1,61	0,95
Prematuridad				
No	Ref.	-	-	-
Sí	6,63	3,86	11,40	0,01
Cefalohematoma				
No	Ref.	-	-	-

Sí	3,05	1,83	5,09	0,01
Poliglobulia				
No	Ref.	-	-	-
Sí	0,75	0,33	1,70	0,49

En la tabla 3 según la prueba de Odds Ratio (OR), por análisis bivariado, la ictericia neonatal si constituyó un factor de riesgo significativo en la aparición de T.E.A. (ORc = 9,73; IC 95% = 5,60 – 16,93; p = 0,01). De igual manera, la prematuridad (ORc = 6,63; IC 95% = 3,86 – 11,40; p = 0,01) y el cefalohematoma (ORc = 3,05; IC 95% = 1,83 – 5,09; p = 0,01) también fueron factores de riesgo significativo para la aparición de T.E.A.

Tabla 04. Análisis multivariado de las variables asociadas a T.E.A. en pacientes del servicio de pediatría del HBT durante el periodo 2017 – 2022

Variable	Análisis Multivariado			p valor
	ORa	Inferior	Superior	
Ictericia neonatal				
No	Ref.	-	-	-
Sí	7,34	4,03	13,38	0,01
Prematuridad				
No	Ref.	-	-	-
Sí	4,87	2,67	8,90	0,01
Cefalohematoma				
No	Ref.	-	-	-
Sí	2,64	1,43	4,87	0,01

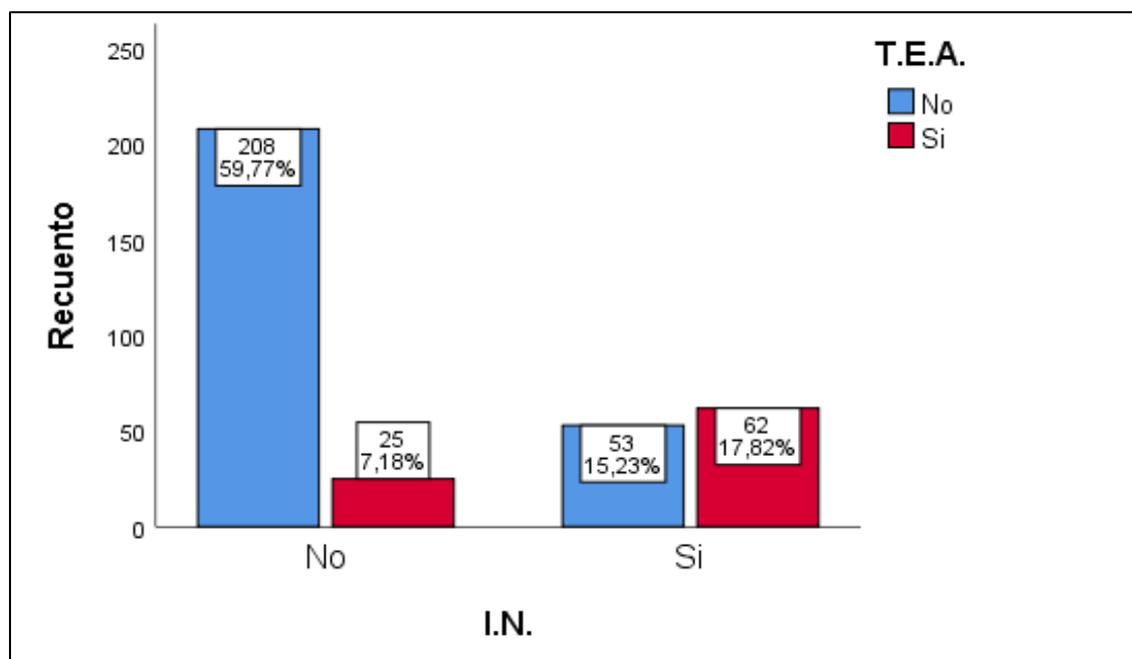
En la tabla 4. Por análisis multivariado, la ictericia neonatal constituyó un factor de riesgo significativo para T.E.A. (ORa = 7,34; IC 95% = 4,03 – 13,38; p = 0,01). Asimismo, la prematuridad (ORa = 4,87; IC 95% = 2,67 – 8,90; p = 0,01) y el cefalohematoma (ORa = 2,64; IC 95% = 1,43 – 4,87; p = 0,01), estas tres variables fueron factores de riesgo significativo para T.E.A.

Prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov

Variable cuantitativa	K – S	p valor
Edad	0,30	0,01

p valor < 0,05; La variable no tiene una distribución normal (se aplica prueba no paramétrica: U Mann-Whitney).
p valor > 0,05; La variable si tiene una distribución normal (se aplica prueba paramétrica: T – Student).

Gráfico 01: Ictericia neonatal como factor de riesgo para Trastornos del Espectro Autista (T.E.A.) en pacientes del servicio de consultorio externo del departamento de pediatría del HBT en el periodo 2017-2022.



En el gráfico 1 se compara los pacientes con diagnóstico de TEA y sin diagnóstico de TE y de estos dos grupos cuales presentaron y no presentaron diagnóstico de ictericia neonatal, los datos mostraron que, de un total de 348 pacientes del HBT del departamento de pediatría del servicio de consultorio externo, 87 pacientes tienen diagnóstico de TEA, en el cual 62 pacientes presentaron diagnóstico de ictericia neonatal revelando un porcentaje de 17.82 % y 25 pacientes no presentaron ictericia neonatal con un porcentaje de con un 7.18 %, el otro grupo de 261 pacientes que no tienen diagnóstico de TEA, se encontró que 208 pacientes no presentaron ictericia neonatal con un porcentaje de 59.77 %, y 53 pacientes presentaron ictericia neonatal con un porcentaje de 15.23 %

V. DISCUSION:

Las consecuencias de las alteraciones en el neurodesarrollo son agrupadas bajo el término de espectro de trastornos del desarrollo, existe evidencia en donde los niveles elevados de bilirrubina provocarían neurotoxicidad y a su vez trastornos en el neurodesarrollo, los niveles elevados de bilirrubina provocarían daño a diversas regiones del cerebro, en mayor frecuencia son afectados los ganglios basales y a su vez con mayor frecuencia el globo pálido y subtálamo, estas estructuras desempeñan un papel crítico en la regulación de la cognición y la conducta, también otras regiones como el hipocampo, los cuerpos geniculados y los núcleos de los nervios craneales, también se afecta tálamo, los cuerpos mamilares, el sector CA2 del hipocampo, el subículo, el indusium griseum y el uncus, otras áreas vulnerables son el tronco encefálico que incluyen la sustancia negra, el núcleo oculomotor, el núcleo troclear, el núcleo coclear, el núcleo vestibular, el colículo inferior y el complejo olivar superior, son afectadas también otras estructuras como las células de Purkinje y el cerebelo, aquí el núcleo dentado del cerebelo específicamente, nivel molecular se afectarían las neuronas corticales, aquí los niveles elevados de bilirrubina generarían una reducción en la extensión de las neuritas y la arborización dendrítica y axonal, así como un aumento de la muerte celular por apoptosis, esto contribuiría a la disfunción dentro de varios circuitos corticocorticales y corticosubcorticales, además de ello niveles de bilirrubina elevados en grados moderados o graves incluyen una reducción en la extensión de las neuritas y la arborización dendrítica y axonal, así como un aumento de la muerte celular por apoptosis, esto contribuiría a la disfunción dentro de varios circuitos corticocorticales y corticosubcorticales, esto provocaría alteración en el desarrollo y maduración de neuronas, células gliales, oligodendrocitos y tener un impacto significativo en funciones cerebrales cruciales como la cognición, por lo tanto, la lesión inducida por bilirrubina que afecta al subtálamo puede dar lugar a un comportamiento impulsivo, los circuitos corticoestriatal-palido-talámico-cortical también son fundamentales para una variedad de funciones de aprendizaje y memoria no hipocampales, incluida la adquisición de habilidades motoras, el aprendizaje perceptivo-motor (p. ej., escritura), el aprendizaje estímulo-respuesta, el aprendizaje sobre gramática y, por lo tanto, pueden contribuir a una variedad de síntomas/trastornos que van

desde la torpeza (deterioro de la coordinación motora) hasta el deterioro específico del lenguaje, sabemos entonces que dependiendo de dónde se produzca el daño o la disfunción dentro de los circuitos corticoestriatal-palido-talámico-cortical, sería posible experimentar inhibición o desinhibición de las funciones cognitivas, motoras y conductuales, lo que llevaría a una variedad de síntomas cognitivos y conductuales que van desde la disminución de la velocidad de procesamiento psicomotor hasta el comportamiento hipercinético/ligado a estímulos, el globo pálido y el subtálamo son parte integral de redes neuronales integradoras, la toxicidad de la bilirrubina puede afectar potencialmente el aprendizaje de nuevas habilidades cognitivas y manifestarse como un trastorno del aprendizaje sensorial, las interacciones entre el globo pálido y la corteza también son cruciales para la función de la memoria de trabajo, que predice el desempeño en tareas cognitivas del mundo real, la lesión del hipocampo por niveles elevados de bilirrubina perjudica de manera marcada la memoria reciente, que es fundamental para aprender nuevas tareas o procesar información, aprender a desenvolverse en el propio entorno, el aprendizaje y la memoria necesitan procesos de cambios rápidos y persistentes (también denominados “plasticidad sináptica”) en los circuitos neuronales del hipocampo, las células neuronales del hipocampo “aprenden” a codificar las características clave de la experiencia y esta codificación neuronal rápida y persistente es un paso crucial para la formación de la memoria a largo plazo, los niveles elevados de bilirrubina en el hipocampo puede influir negativamente en la plasticidad sináptica y, por lo tanto, provocar déficits de memoria con alteraciones en la cognición y las capacidades de aprendizaje.(60–62)

Los resultados del estudio revelan una relación estadísticamente significativa entre la ictericia neonatal y el desarrollo de Trastornos del Espectro Autista (TEA). La tabla 01 representa las características generales de los pacientes del servicio de consultorio externo del departamento de pediatría del Hospital Belén de Trujillo, se observó un total de 348 pacientes de los cuales 87 fueron los casos y 261 los controles, las características generales de los pacientes con TEA y sin TEA presentadas aquí son las variables: edad, sexo, cefalohematoma, Poliglobulia, prematuridad al nacer e ictericia neonatal, aquí observamos que las variables intervinientes como cefalohematoma, Poliglobulia parto por cesárea y prematuridad están relacionadas con ictericia neonatal y con T.E.A., como

investigó Fernanda Alves Maia et al., (2019) quienes mencionaron estos factores de riesgo para TEA estuvieron presentes en su estudio(22), también Elena Masini et al.,(2020) mencionaron a estos factores de riesgo como prematuridad, ictericia, parto por cesárea para desarrollo de TEA(13), la guía de la sociedad americana de pediatría (AAP) sobre manejo de la hiperbilirrubinemia en el recién nacido de 35 o más semanas de gestación también mencionan a los factores asociados al desarrollo de ictericia neonatal como son prematuridad, cefalohematoma, parto por cesárea (36) así como también en el estudio realizado por Daniela Alejandra Caicedo Gallardo et al., encontraron los factores perinatales ya mencionados que estarían involucrados en la relación de ictericia neonatal y TEA.(63)

La tabla 02 enfoca como principal a los pacientes que tuvieron TEA y no tuvieron TEA, la población fue seleccionada entre las edades de 5 a 14 años de edad, se encontró una media de 7 años de edad en los pacientes con TEA, con un p valor de $p = < 0.02$, lo que es estadísticamente significativo, estudios como los que realizaron Nader Salari et al.,(2022) sobre la prevalencia mundial del trastorno del espectro autista mencionan que la edad del diagnóstico es un importante factor para determinar la prevalencia del TEA y eso es muy variable por indeterminados factores intervinientes, pero aun así el estudio revela que el TEA se puede diagnosticar a los 24 meses, informaron que el rango de edad frecuente de diagnóstico es desde los 55 meses a los 82 meses, lo que respalda a lo encontrado en nuestro estudio.(64), en nuestra tabla se encontró un p valor ($p = 0.46$) no significativo sobre el sexo de los pacientes, como mencionan Meng Chuan Lai et al., (2020) sobre su trabajo de el sexo y el género influyen en la presentación conductual y el reconocimiento del autismo, mencionan que no existe una significancia importante, ellos mencionan que existe mucho sesgo masculino ya que no se toman en cuenta muchos factores como a los impactos del género y a la comprensión de la diversidad de género, con un creciente reconocimiento de la mayor diversidad de género y de la diversidad de identidad sexual en las personas autistas.(65) por otra parte JinanZeidan et al., (2022) realizaron un estudio sobre prevalencia mundial del autismo: actualización de una revisión sistemática y mencionan que existe una prevalencia mayor en hombres que en mujeres de 4:1(66), por factores neurobiológicos, el sexo masculino es uno de los factores etiológicos mejor establecidos para el autismo, lo que da lugar a un "efecto protector femenino", el cual quiere decir que las mujeres requerirían una

mayor carga etiológica para manifestar el mismo grado de afectación que los hombres.(67,68)

La tabla 02 y la tabla 03 tiene resultados estadísticamente significativos como prematuridad , en nuestro estudio encontramos un OR= 6.63; IC 95% 3.86 – 11.4; un $p = < 0.01$, Casey Crump et al., realizaron un estudio de cohorte nacional en Suecia donde encontraron resultados de pacientes con diagnóstico de TEA sin discapacidad intelectual (prematuro: 1,28; 1,23-1,32; $P < 0,001$; a término temprano: 1,10; 1,07-1,12; $P < 0,001$). (69) otro estudio como el que realizaron Catherine Laverty et al., (2021) sobre la prevalencia y perfil del autismo en individuos nacidos prematuramente, encontraron una prevalencia ponderada del 11% ($z = 31,89$, $p = < .001$; IC del 95% 0,1018; 0,1151%) para las características del autismo en individuos nacidos prematuramente.(26)

En cuanto a ictericia neonatal tenemos un análisis bivariado en donde tabla 03 muestra los resultados de un OR=9.73, IC95% 5.60 – 16.93, $p = < 0.01$, estadísticamente significativo, en la tabla 4 del análisis multivariado los resultados son OR= 7.34; IC95% 4.03 – 13.38, y un $p = < 0.01$, estudios realizados por Fernanda Alves Maia et al., (2019) realizaron un estudio de casos y controles en Brasil sobre trastorno del espectro autista y factores posnatales, mencionaron a ictericia neonatal como factor de riesgo para TEA con resultados de OR = 1.595 con IC 95% 1.65 – 2.18 y un $p = < 0.003$. (22)

El gráfico 01 muestra un resultado de 87 pacientes con diagnóstico de TEA, de este grupo de casos tenemos 62 pacientes que presentaron diagnóstico de ictericia neonatal, un porcentaje de 17.82%, estudios realizados por Gaffari TUNÇ et al., (2021) tienen resultados de OR=1.21; IC95% 0.34 4.33 y un $p = < 0.769$, donde concluyen que “el estudio mostró que la tasa de ictericia neonatal es mayor en los pacientes que posteriormente padecen TEA”. (23) otros estudios como Christina Cordero et al., (2020) realizaron un estudio multicéntrico de casos y controles de niños con TEA donde sus resultados fueron $p = < 0,031$, OR =1.84 (95%CI 1.06- 3.20), y concluyen que existe asociación entre ictericia neonatal y TEA.(39)

El parto por cesárea en nuestro estudio reveló un OR= 0.99; IC95% 0.60 – 1.61, p valor de 0.95, no significativo, el estudio realizado por Xiaoyun Qin et al., (2022) sobre el impacto del parto por cesárea en las conductas autistas de los niños,

describen en su estudio que “no hay evidencia consistente entre el CD (caesarean delivery) y el trastorno del espectro autista”. (70)

Un metaanálisis realizado por Ensiyeh Jenabi, PhD et al., incluyó datos de varios estudios y concluyó que la ictericia neonatal está modestamente asociada con un mayor riesgo de TEA, con un $P < 0.006$, OR = 1,35, IC del 95 % = 1,02 a 1,68). Aunque este estudio confirma la relación positiva entre la ictericia neonatal y el TEA, el riesgo reportado es menor que el encontrado en nuestra investigación, lo que podría reflejar diferencias en las poblaciones estudiadas.(71)

Inn-Chi Lee et al., realizaron un estudio de análisis de la base de datos NHI de Taiwán, una base de datos representativa a nivel nacional que contiene los registros médicos de 23,5 millones de residentes de Taiwán, donde encontraron la asociación entre ictericia neonatal y TEA con resultados de $p < 0.021$, OR=1.32; IC95%, 1.00 - 1.74, sus resultados, aunque son significativos es menos pronunciado en comparación a nuestro estudio, probablemente por las limitaciones que presentó, como son: la base de datos de investigación no proporcionó información completa y/o detallada de cada paciente sobre la gravedad de distintos factores como la hipoglucemia neonatal, el grado de ictericia neonatal y RCIU en el recién nacido, las causas específicas de los factores perinatales o los antecedentes familiares, estos factores pudieron haber sido factores de confusión en el estudio, a pesar de un diseño riguroso del estudio y del control de cofactores, aún podría existir sesgo debido a factores de confusión desconocidos.(72)

Este estudio, aunque consistente con otros hallazgos, muestra una asociación menos pronunciada, lo que podría ser atribuido a diferencias en los criterios de inclusión o variaciones poblacionales.

En conjunto, estos estudios refuerzan la noción de que la ictericia neonatal es un factor de riesgo relevante para el desarrollo de TEA, aunque la magnitud del riesgo puede variar considerablemente dependiendo de las características de la población y el diseño del estudio. Esta variabilidad destaca la necesidad de considerar múltiples factores, incluidos los genéticos y ambientales, al evaluar el riesgo de TEA en niños con antecedentes de ictericia neonatal.

Los hallazgos de los estudios revisados son consistentes en señalar una relación entre la ictericia neonatal y un aumento del riesgo de TEA, aunque con variaciones en la magnitud del efecto. Esta consistencia en la asociación a través de estudios

con diferentes diseños y poblaciones fortalece la evidencia de que la ictericia neonatal puede ser un factor de riesgo relevante para el desarrollo de TEA.

Es importante considerar otros factores de riesgo identificados en estos estudios, como: la prematuridad, las convulsiones infantiles y las malformaciones congénitas; que también podrían contribuir al riesgo de TEA.

El presente estudio encontró una asociación significativa entre la prematuridad y el TEA, similar a las observaciones de Fernanda et al., lo que sugiere que múltiples factores perinatales pueden interactuar para influir en el riesgo de TEA.

Las diferencias en los resultados, como las variaciones en los OR, podrían deberse a distintos factores, como diferencias en los criterios de diagnóstico, el tamaño de la muestra, o la metodología del estudio.

Además, los factores genéticos y ambientales, así como las prácticas clínicas locales en el manejo de la ictericia neonatal, podrían influir en las diferencias observadas entre los estudios, existen otros factores influyentes como son sepsis neonatal, del cual existe evidencia suficiente que respalde la asociación como factor de riesgo en desarrollo de TEA, Darios Getahun, MD, PhD, MPH et al., realizaron un estudio sobre “el efecto de sepsis neonatal en el riesgo de diagnóstico de autismo” un estudio de cohorte retrospectivo utilizando registros médicos electrónicos, los resultados fueron que sepsis neonatal tuvo odds ratio:1.67; 95%CI:1.39–2.00, además investigaron otros factores como APGAR < 7 al minuto y a los 5 minutos con un $p = < 0.001$. (25) Fernanda Alves Maia et al., investigaron también sobre los factores de riesgo relacionados con TEA, incluyen a sepsis neonatal dentro de un grupo más grande al cual denominan “infección” neonatal, obteniendo resultados de OR=2.10; IC95% (1.35–3.25) y $p = < 0.00$.(22) así también los estudios realizados por Bhattarai A. et al., un estudio de Factores de riesgo prenatales y perinatales del autismo en el Hospital Nacional de Niños, encontraron a sepsis neonatal como un factor de riesgo significativo para TEA, en este estudio también destacan otros factores asociados como son el retraso del crecimiento, el sufrimiento fetal, el cordón umbilical enrollado alrededor del cuello, la puntuación baja de Apgar, la dificultad respiratoria, la reanimación, la aspiración de meconio y el parto por cesárea son factores de riesgo potenciales que también pueden estar asociados con un mayor riesgo.(44) existen muchos factores potenciales asociados al desarrollo de TEA, de los cuales ictericia neonatal siguen

describiéndola como un posible factor con menor porcentaje en comparación con otros factores asociados.

La identificación temprana de la ictericia neonatal y su manejo eficaz podrían reducir el riesgo de TEA, especialmente en recién nacidos prematuros o aquellos con complicaciones perinatales. Además, estos resultados sugieren que la vigilancia continua y el seguimiento de los niños con antecedentes de ictericia neonatal son cruciales para identificar signos tempranos de TEA y proporcionar intervenciones adecuadas.

A pesar de los hallazgos significativos, este estudio presenta ciertas limitaciones que deben ser reconocidas. En primer lugar, la naturaleza observacional del estudio limita la capacidad de establecer una causalidad directa entre la ictericia neonatal y TEA. Además, el estudio podría estar sujeto a sesgos de selección, dado que no se controlaron exhaustivamente todos los factores confusos potenciales, como el ambiente postnatal y los antecedentes familiares de TEA.

Para fortalecer la comprensión de la relación entre la ictericia neonatal y TEA, se deben llevar a cabo estudios adicionales con diseños longitudinales y muestras más grandes.

Investigaciones futuras podrían enfocarse en el papel de la bilirrubina en el desarrollo neurológico, explorando mecanismos biológicos específicos que vinculen la ictericia con TEA. También sería beneficioso investigar las intervenciones tempranas y su impacto en la reducción del riesgo de TEA en niños con ictericia neonatal.

VI. LIMITACIONES

- Historias clínicas incompletas.
- Letra ilegible.
- Pérdida de datos.

VII. CONCLUSIONES

- El estudio demuestra una asociación estadísticamente significativa entre la ictericia neonatal y lo destaca como factor de riesgo de desarrollar TEA.
- Se encontró que existe una alta frecuencia de la presencia de ictericia neonatal en los pacientes con diagnóstico de TEA.
- Se determinó que existe una baja frecuencia de ictericia neonatal en pacientes sin diagnóstico de TEA.
- La asociación entre la ictericia neonatal y TEA es consistente, los resultados de nuestro estudio contienen valores de Odds Ratios (OR) resaltantes y p valor estadísticamente significativos.
- Se determinó que el análisis multivariado entre las variables de TEA e ictericia neonatal fueron estadísticamente significativas, asimismo las variables parto prematuro y cefalohematoma también son estadísticamente significativas y proponen un riesgo de desarrollar TEA.

VIII. RECOMENDACIONES

- Implementar un monitoreo continuo y seguimiento a largo plazo para niños con antecedentes de ictericia neonatal, particularmente aquellos con prematuridad o cefalohematoma, para detectar signos tempranos de TEA y otras complicaciones neurológicas.
- Reforzar las prácticas clínicas que aseguren el tratamiento adecuado y oportuno de la ictericia neonatal, considerando su posible impacto en el desarrollo neurológico.
- Fomentar la realización de estudios longitudinales y multicéntricos que analicen la relación entre ictericia neonatal y TEA, explorando factores genéticos y ambientales, así como el impacto de las intervenciones tempranas en la reducción del riesgo.
- En futuros estudios, es fundamental controlar mejor los factores confusos, como antecedentes familiares de TEA y el ambiente postnatal, para obtener resultados más precisos y comprensibles sobre la relación entre la ictericia neonatal y el TEA.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Xu G, Strathearn L, Liu B, Bao W. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among US Children and Adolescents, 2014-2016. *JAMA*. 2 de enero de 2018;319(1):81.
2. Shaw KA, Maenner MJ, et al. Early Identification of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 4 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. *MMWR Surveill Summ*. 2021 Dec 3;70(10):1-14. doi: 10.15585/mmwr.ss7010a1. PMID: 34855727; PMCID: PMC8639027.
3. Zhou H, Xu X, Yan W, Zou X, Wu L, Luo X, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in China: A Nationwide Multi-center Population-based Study Among Children Aged 6 to 12 Years. *Neurosci Bull*. septiembre de 2020;36(9):961-71.
4. Velarde-Incháustegui M, Ignacio-Espíritu ME, Cárdenas-Soza A. Diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista- TEA, adaptándonos a la nueva realidad, Telesalud. *Rev Neuropsiquiatr*. 13 de octubre de 2021;84(3):175-82.
5. María Pilar Lampert -Grass. Trastorno del Espectro Autista. Epidemiología, aspectos psicosociales, y políticas de apoyo en Chile, España y Reino Unido. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile|Asesoría Técnica Parlamentaria. Chile: 2018 septiembre. pág (1-29). https://obtienearchivo.bcn.cl/obtienearchivo?id=repositorio/10221/25819/1/BCN_Políticas_de_apoyo_al_espectro_autista_FINAL.pdf
6. CONADIS PERÚ, MINSA. PLAN NACIONAL para las personas con Trastorno del Espectro Autista, 2019-2021. pág (1-40)https://www.conadisperu.gob.pe/wp-content/uploads/2019/01/PLAN_TEA_2019-2021.pdf
7. de Araujo CA. Autism: an «epidemic» of contemporary times? *J Anal Psychol*. febrero de 2022;67(1):5-20.
8. Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana. Lima, Perú. Doctora en Medicina, magíster en Medicina. Especialista en pediatría. Directora del Departamento Académico, Arriola De Pimentel GU. Trastorno del espectro autista (TEA): un problema importante por atender. *Horiz Méd Lima*. 27 de marzo de 2024;24(1):e2631.
9. Velarde M, Cárdenas A. TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA Y TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD: DESAFÍOS EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. 2022;
10. Jenabi E, Bashirian S, Khazaei S. Association between neonatal jaundice and autism spectrum disorders among children: a meta-analysis. *Clin Exp Pediatr*. 15 de enero de 2020;63(1):8-13.

11. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet Lond Engl*. 11 de agosto de 2018;392(10146):508-20.
12. Genovese A, Butler MG. Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum Disorder (ASD). *Int J Mol Sci*. 2 de julio de 2020;21(13):4726.
13. Masini E, Loi E, Vega-Benedetti AF, Carta M, Doneddu G, Fadda R, et al. An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity. *Int J Mol Sci*. 5 de noviembre de 2020;21(21):8290.
14. Hyman SL, Levy SE, Myers SM, COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES, SECTION ON DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS, Kuo DZ, Apkon S, et al. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 1 de enero de 2020;145(1):e20193447.
15. Muhle RA, Reed HE, Stratigos KA, Veenstra-VanderWeele J. The Emerging Clinical Neuroscience of Autism Spectrum Disorder: A Review. *JAMA Psychiatry*. 1 de mayo de 2018;75(5):514.
16. Von Ehrenstein OS, Cui X, Yan Q, Aralis H, Ritz B. Maternal Prenatal Smoking and Autism Spectrum Disorder in Offspring: A California Statewide Cohort and Sibling Study. *Am J Epidemiol*. 4 de mayo de 2021;190(5):728-37.
17. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, et al. Autism spectrum disorder. *Nat Rev Dis Primer*. 16 de enero de 2020;6(1):5.
18. He Y, Byrge L, Kennedy DP. Nonreplication of functional connectivity differences in autism spectrum disorder across multiple sites and denoising strategies. *Hum Brain Mapp*. abril de 2020;41(5):1334-50.
19. Masuda F, Nakajima S, Miyazaki T, Yoshida K, Tsugawa S, Wada M, et al. Motor cortex excitability and inhibitory imbalance in autism spectrum disorder assessed with transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *Transl Psychiatry*. 7 de marzo de 2019;9(1):110.
20. Sestan N, State MW. Lost in Translation: Traversing the Complex Path from Genomics to Therapeutics in Autism Spectrum Disorder. *Neuron*. octubre de 2018;100(2):406-23.
21. Arun P, Azad C, Kaur G, Sharma P. A Community-Based Study of Antenatal and Neonatal Risk Factors in Autism Spectrum Disorder. *Prim Care Companion CNS Disord*. 28 de marzo de 2023;25(2):22m03339.
22. Maia FA, Oliveira LMM, Almeida MTC, Alves MR, Saeger VSDA, Silva VBD, et al. AUTISM SPECTRUM DISORDER AND POSTNATAL FACTORS: A CASE-CONTROL STUDY IN BRAZIL. *Rev Paul Pediatr*. diciembre de 2019;37(4):398-405.

23. 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.* 21 de octubre de 2021;51(5):2657-65.
24. Steinmetz JD, Seeher KM, Schiess N, Nichols E, Cao B, Servili C, et al. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol.* abril de 2024;23(4):344-81.
25. Getahun D, Fassett MJ, Xiang AH, Chiu VY, Takhar HS, Shaw SF, et al. The Effect of Neonatal Sepsis on Risk of Autism Diagnosis. *Am J Perinatol.* junio de 2023;40(08):858-66.
26. Lavery C, Surtees A, O’Sullivan R, Sutherland D, Jones C, Richards C. The prevalence and profile of autism in individuals born preterm: a systematic review and meta-analysis. *J Neurodev Disord.* diciembre de 2021;13(1):41.
27. Mitra S, Rennie J. Neonatal jaundice: aetiology, diagnosis and treatment. *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005. 2 de diciembre de 2017;78(12):699-704.
28. Taipei-Paucar A, Toaquiza-Alvarado A, Merchán-Coronel G. Ictericia Neonatal a Nivel de América Latina. *FACSALUD-UNEMI.* 6 de junio de 2022;6(10):76-84.
29. MINSA. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE ICTERICIA NEONATAL. Departamento de Neonatología. Versión 3. 2023. https://www.inmp.gob.pe/uploads/file/Revistas/Neo2023/3_GU%C3%8DA%20DE%20PR%C3%81CTICA%20CL%C3%8DNICA%20PARA%20EL%20DIAGN%C3%93STICO%20Y%20MANEJO%20DE%20ICTERICIA%20NEONATAL.pdf
30. Ronald J. Wong et al. Hiperbilirrubinemia no conjugada en neonatos: etiología y patogenia. agosto 2024 - UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/unconjugated-hyperbilirubinemia-in-neonates-etiology-and-pathogenesis?search=ictericia%20neonatal&source=search_result&selectedTitle=1%7E87&usage_type=default&display_rank=1
31. Horn D, Ehret D, Gautham KS, Soll R. Sunlight for the prevention and treatment of hyperbilirubinemia in term and late preterm neonates. *Cochrane Neonatal Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 6 de julio de 2021 [citado 7 de septiembre de 2024];2021(7). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013277.pub2>
32. Anand P, S. (Chairperson) M, C. A, Gopalakrishnan S, Sachdeva A, Sahoo T, et al. Screening, Prevention, and Management of Neonatal Hyperbilirubinemia. *J Neonatol.* septiembre de 2020;34(3):153-69.
33. Atasilp C, Kanjanapipak J, Vichayaprasertkul J, Jinda P, Tiyasirichokchai R, Srisawasdi P, et al. Associations between UGT1A1 and SLCO1B1

polymorphisms and susceptibility to neonatal hyperbilirubinemia in Thai population. *BMC Pediatr.* diciembre de 2022;22(1):243.

34. Guerra-Ruiz AR, Crespo J, López Martínez RM, Iruzubieta P, Casals Mercadal G, Lalana Garcés M, et al. Bilirrubina: Medición y utilidad clínica en la enfermedad hepática. *Adv Lab Med Av En Med Lab.* 4 de agosto de 2021;2(3):362-72.
35. Amegan-Aho KH, Segbefia CI, Glover NDO, Ansa GA, Afaa TJ. Neonatal Jaundice: awareness, perception and preventive practices in expectant mothers. *Ghana Med J.* diciembre de 2019;53(4):267-72.
36. Kemper AR, Newman TB, Slaughter JL, Maisels MJ, Watchko JF, Downs SM, et al. Clinical Practice Guideline Revision: Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. septiembre de 2022;150(3).
37. Brits H, Adendorff J, Huisamen D, Beukes D, Botha K, Herbst H, et al. The prevalence of neonatal jaundice and risk factors in healthy term neonates at National District Hospital in Bloemfontein. *Afr J Prim Health Care Fam Med.* 12 de abril de 2018;10(1):1582.
38. Riordan SM, Shapiro SM. Review of bilirubin neurotoxicity I: molecular biology and neuropathology of disease. *Pediatr Res.* enero de 2020;87(2):327-31.
39. Cordero C, Schieve LA, Croen LA, Engel SM, Maria Siega-Riz A, Herring AH, et al. Neonatal jaundice in association with autism spectrum disorder and developmental disorder. *J Perinatol.* febrero de 2020;40(2):219-25.
40. Shapiro SM, Riordan SM. Review of bilirubin neurotoxicity II: preventing and treating acute bilirubin encephalopathy and kernicterus spectrum disorders. *Pediatr Res.* enero de 2020;87(2):332-7.
41. Martínez Lorenzo R, Fernández Filgueira M, Crespo Suárez PA, Espiño Lorenzo P. Opciones de tratamiento hospitalario de la ictericia. *An Pediatría.* 1 de diciembre de 2020;93(6):426-7.
42. Asociación entre ictericia neonatal y trastornos del espectro autista en niños: un metanálisis - PMC [Internet]. [citado 26 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7027343/>
43. Prenatal and Perinatal Risk Factors for Autism at National Children's Hospital | Journal of Gandaki Medical College-Nepal [Internet]. [citado 26 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.nepjol.info/index.php/JGMCN/article/view/22987>
44. Bhattarai A, Kc N, Subedi N, Kc N, Bijukchhe S, Paudel S. Prenatal and Perinatal Risk Factors for Autism at National Children's Hospital. *J Gandaki Med Coll-Nepal.* 31 de diciembre de 2018;11(02):67-73.

45. 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.* agosto de 2018;84(2):190-8.
46. Karimzadeh P, Fallahi M, Kazemian M, Taleghani N, Nouripour S, Radfar M. Bilirubin Induced Encephalopathy. 2020;14(1).
47. Yi M, Lou J, Cui R, Zhao J. Globus pallidus/putamen T1WI signal intensity ratio in grading and predicting prognosis of neonatal acute bilirubin encephalopathy. *Front Pediatr.* 29 de septiembre de 2023;11:1192126.
48. Maia FA, Oliveira LMM, Almeida MTC, Alves MR, Saeger VS de A, da Silva VB, et al. AUTISM SPECTRUM DISORDER AND POSTNATAL FACTORS: A CASE-CONTROL STUDY IN BRAZIL. *Rev Paul Pediatr.* 18 de julio de 2019;37(4):398-405.
49. Mandic-Maravic V, Mitkovic-Voncina M, Pljesa-Ercegovac M, Savic-Radojevic A, Djordjevic M, Pekmezovic T, et al. Autism Spectrum Disorders and Perinatal Complications—Is Oxidative Stress the Connection? *Front Psychiatry.* 25 de septiembre de 2019;10:675.
50. TUNÇ G, UZUN ÇİÇEK A, KILIÇBAY F. Risk of autism spectrum disorder in children with a history of hospitalization for neonatal jaundice. *Turk J Med Sci.* 21 de octubre de 2021;51(5):2657-65.
51. Vui LT, Duc DM, Quynh CTT, Kim Tuan D, Huong NM, Thanh NTM, et al. Ante-, Peri-, and Neonatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders in Vietnam: A Population-Based Cross-Sectional Survey. *Iran J Public Health* [Internet]. 21 de mayo de 2023 [citado 8 de septiembre de 2024]; Disponible en: <https://publish.kne-publishing.com/index.php/ijph/article/view/12711>
52. Chou HC, Lin HC, Huang KH, Chang YC. Associations between neonatal jaundice and autism spectrum disorder or attention deficit hyperactivity disorder: Nationwide population based cohort study. *J Formos Med Assoc.* noviembre de 2023;122(11):1150-7.
53. Antomás J, Huarte Del Barrio S. Confidencialidad e historia clínica: Consideraciones ético-legales. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. abril de 2011 [citado 6 de septiembre de 2024];34(1). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272011000100008&lng=en&nrm=iso&tlng=en
54. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2013.
55. United Nations Educational and Cultural Organization (UNESCO). Universal Declaration on Bioethics and Human Rights. Records of the General Conference. 2006.
56. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International Ethical Guidelines for Health-related Research involving Humans [Internet]. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 2016 [citado 6 de septiembre de 2024]. Disponible en:

<https://cioms.ch/publications/product/international-ethical-guidelines-for-health-related-research-involving-humans/>

57. Gobierno del Perú. Decreto Legislativo 26842. Ley General de Salud. 1997p
58. Gobierno del Perú. Ley De Proteccion De Datos Personales. El Peruano Perú; 2013 p. 491320–34
59. Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médica. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2017
60. Amin SB, Smith T, Timler G. Developmental influence of unconjugated hyperbilirubinemia and neurobehavioral disorders. *Pediatr Res.* enero de 2019;85(2):191-7.
61. Hamza A. Kernicterus. *Autops Case Rep.* 2019 Jan 14;9(1):e2018057. doi: 10.4322/acr.2018.057. PMID: 30863731; PMCID: PMC6394357. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6394357/>
62. Das S, Van Landeghem FKH. Clinicopathological Spectrum of Bilirubin Encephalopathy/Kernicterus. *Diagnostics.* 28 de febrero de 2019;9(1):24.
63. Caicedo Gallardo DA, Corella Sanguil PH, Miranda Cevallos MS, Chávez Rosario KM. Factores de riesgo asociados a hiperbilirrubinemia neonatal. *RECIAMUC.* 30 de julio de 2020;4(3):216-26.
64. Salari N, Rasoulpoor S, Rasoulpoor S, Shohaimi S, Jafarpour S, Abdoli N, et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr.* diciembre de 2022;48(1):112.
65. Lai MC, Szatmari P. Sex and gender impacts on the behavioural presentation and recognition of autism. *Curr Opin Psychiatry.* marzo de 2020;33(2):117-23.
66. Zeidan J, Fombonne E, Scorah J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res.* mayo de 2022;15(5):778-90.
67. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *The Lancet.* agosto de 2018;392(10146):508-20.
68. Elsabbagh M. Linking risk factors and outcomes in autism spectrum disorder: is there evidence for resilience? *BMJ.* 28 de enero de 2020;l6880.
69. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Preterm or Early Term Birth and Risk of Autism. *Pediatrics.* 1 de septiembre de 2021;148(3):e2020032300.
70. Qin X, Li P, Wu Y, Wang X, Yan S, Xu Y, et al. Impact of caesarean delivery on children's autism-like behaviours: the mediation of exclusive breastfeeding. *Int Breastfeed J.* diciembre de 2022;17(1):53.

71. Ensiyeh Jenabi, PhD et al., The association between neonatal Jaundice and autism spectrum disorders among children: a meta-analysis, Korean Journal of Pediatrics 63(1) November 2019 DOI:10.3345/kjp.2019.00815
72. Lee IC, Wang YH, Chiou JY, Wei JCC. Perinatal Factors in Newborn Are Insidious Risk Factors for Childhood Autism Spectrum Disorders: A Population-based Study. J Autism Dev Disord. enero de 2022;52(1):52-60.

X. ANEXOS

ANEXO 01

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**ICTERICIA NEONATAL COMO FACTOR DE RIESGO PARA
TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA EN PACIENTES DEL
SERVICIO DE CONSULTORIO EXTERNO DEL DEPARTAMENTO DE
PEDIATRÍA DEL HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO**

CÓDIGO N°:

Fecha:/...../..... Hora:

Edad	_____ años	
Sexo	Masculino ()	Femenino ()
Parto por cesárea	SI ()	NO ()
Prematuridad	SI ()	NO ()
Cefalohematoma	SI ()	NO ()
Poliglobulia	SI ()	NO ()
TRANSTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA	SI ()	NO ()
ICTERICIA NEONATAL	SI ()	NO ()