

**TECNOLOGICO DE MONTERREY**



**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud  
Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas**

**Título de la Tesis  
“Factores pre y perinatales como riesgo en el desarrollo del Trastorno del Espectro  
Autista primario”**

**Tesis para obtener el grado de:  
Especialista en Neurología Pediátrica**

presenta:  
**Dr. Kenny Lemus Roldán**

Director de tesis:  
**Dr. Carlos G. Aguirre Velázquez**

**Monterrey, Nuevo León, México**

**Septiembre 2019**

## *Dedicatoria*

A Dios, por mantener con salud a todos mis seres queridos y a mí, para poder compartir con ellos este logro y por permitirme llegar a ver la luz del día en el que se concretó mi carrera como estudiante, y porque por Él todo esto es posible. *"Omnipotencia"*

A mis padres, que han sido mi luz y apoyo durante toda mi vida, enseñándome el camino, fuerza y amor con el que nos debemos entregar a las cosas que queremos, y por estar conmigo en cada momento tanto de dolor como de alegría. *"Amor y entrega"*

A mis hermanos, por ejemplificarme en todo momento; por mostrarme el significado de la palabra confianza, soporte y unión, y por ser esa fuente inagotable de retroalimentación. *"Hermandad"*

A todos mis maestros que me compartieron sin reselo todos sus conocimientos y que me llevaron a tener un pensamiento lógico para resolver los problemas que presentan los pacientes. *"Experiencia"*

A mis amigos y compañeros, por haberme acompañado en estos momentos tan especiales que marcan nuestras vidas y nos forman paso a paso. *"Apoyo"*

A mi hermosa pareja, porque siempre esta motivandome a seguir mis sueños sin importan a donde vaya. *"Fortuna"*

Al Tecnológico de Monterrey por brindarme una posibilidad de desarrollo profesional inimaginable para mí. *"Emprendimiento"*

A la vida, por lo que Es, por lo que Fue y por lo que Será. Gracias.

# *Agradecimientos*

Agradezco enormemente a mis maestros por sus enseñanzas y consejos:

Dr. Raúl Fernando Calderon Sepulveda

Dr. Carlos Aguirre Velazquez

Dr. Arturo Garza Peña

Dr. Jorge Abraham Ancer Ochoa

Dra. Ana Maria Hernandez Velazquez

Dr. Mario Peral Rios

Dra. Evelyn Lopez Guevara

Dr. Jesús Santos Guzmán

Gracias a quienes hicieron posible esta tesis: responsables de área, coordinadores, compañeros de trabajo, profesionistas de otras áreas del campo de la salud, Bibliotecas del Tecnológico de Monterrey y area de posgrado Jessica Peña que siempre le pedia apoyo para los congresos, rotaciones y tramites escolares.

Gracias a todos los papás y niños que depositaron su confianza en nosotros y que, desinteresadamente nos apoyaron en la realización de este estudio.

Colaboradores.

Dr. Carlos Aguirre Velázquez

Asesor Clínico y director de tesis

Profesor del programa de Neurología Pediátrica. Revisión del protocolo de investigación.

Dr. Joan Stephanie Celis Jasso

Asesor metodológico.

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

TEA	Trastorno del espectro autista
APA	Academia Americana de Psiquiatría
DSM	Manual diagnóstico y estadístico de enfermedades mentales
CHAT	The Checklist for Autism in Toddlers
ADOS-2	Autism Diagnostic Observation Schedule™, Second edition
CI	Coficiente intelectual
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WISC	Wechsler Intelligence Scale for Children
WIPPSI	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence
DISCO	Diagnostic Instrument for Social Communication Disorders
3DI	Desarrollo, entrevista dimensional y diagnóstica
CARS	Childhood Autism Rating Scale
SRS	Social Responsiveness Scale
SCQ	Social Communication Questionnaire
ABA	Análisis conductual aplicado
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

## 1.0 Índice

GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	6
INDICE DE TABLAS.....	10
RESUMEN.....	11
CAPITULO 1 – PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
INTRODUCCION.....	12
ANTECEDENTES.....	12
Definición.....	13
Criterios diagnósticos del Trastorno del Espectro Autista (TEA) según el DSM-5 (APA, 2013) (15).....	13
Epidemiología.....	16
Etiología.....	16
Factores de riesgo.....	17
Neurobiología.....	22
Diagnóstico.....	22
Historia natural y perfil clínico por áreas.....	23
Teoría de la mente.....	25
Evaluaciones.....	25
Tratamiento.....	27
Pronóstico.....	33
CAPITULO 2 – MARCO TEORICO.....	34
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	34
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	37
OBJETIVOS.....	37
Objetivo Principal.....	37
Objetivos Secundarios.....	37
HIPOTESIS.....	37

Hipótesis Nula.....	37
Hipótesis Alternativa .....	37
JUSTIFICACION .....	38
ALCANCE DEL ESTUDIO .....	38
CAPITULO 3 – METODOLOGIA DEL ESTUDIO .....	39
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	39
FUNDAMENTOS PARA EL DISEÑO DEL ESTUDIO .....	40
FUNDAMENTOS PARA LA DETERMINACION DE LA MUESTRA.....	40
MATERIALES Y MÉTODOS.....	41
Pacientes .....	41
Criterios de Inclusión.....	41
Criterios de Exclusión .....	42
EVALUACIONES DEL ESTUDIO .....	43
Formas de consentimiento informado y registro de selección .....	43
METODOLOGÍA.....	44
Metodología de la Investigación.....	44
Variables .....	45
Cuadro de Variables .....	46
TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	49
Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables .....	49
Programas por utilizar para análisis de datos. ....	49
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	50
Cumplimiento con las leyes y regulaciones .....	50
Comité de Ética e Investigación .....	50
CAPITULO 4 – RESULTADOS Y ANÁLISIS .....	51
Tabla 1. Descripción de la muestra total (n = 492) .....	51

Tabla 2. Descripción de la muestra de casos por edad y género .....	51
Tabla 3. Comparación entre grupos: género (n = 492).....	52
Tabla 4. Comparación entre grupos: antecedentes heredofamiliares neurologicos (n = 492)....	53
Tabla 5. Comparación entre grupos: padres (n = 492) .....	54
Tabla 6. Comparación entre grupos: nivel socioeconómico (n = 492).....	55
Tabla 7. Comparación entre grupos: periodo prenatal (n = 492).....	57
Tabla 8. Comparación entre grupos: periodo perinatal (n = 492) .....	58
Tabla 9. Comparación entre grupos: nacimiento (n = 492).....	59
Tabla 10. Comparación entre grupos: fármacos durante el embarazo (n = 492).....	60
Tabla 11. Regresión Logística (n = 492) .....	61
CAPITULO 5 - DISCUSION DE RESULTADOS .....	62
CAPITULO 6 – CONCLUSIONES .....	63
CAPITULO 7 – RECOMENDACIONES.....	64
BIBLIOGRAFÍA.....	66
ANEXOS.....	70
13.1. Cronograma de Actividades .....	70
13.2. Descripción de GENFIRM y carta de consentimiento informado de GENFIRM.....	71
Formato de consentimiento informado de GENFIRM.....	73
13.3. Oficio Enseñanza no. 174/2019.....	77
13.3.1 Carta de aprobación del Comité de Investigación y el Comité de Etica en Investigación del Hospital Regional Materno Infantil. ....	77
13.3.2 Carta Autorizacion de la Coordinacion de Consulta Externa de Pediatria.....	78
CURRICULUM VITAE DEL AUTOR.....	79



## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Descripción de la muestra total (n = 492).....	51
Tabla 2. Descripción de la muestra de casos por edad y género.....	51
Tabla 3. Comparación entre grupos: género (n = 492).....	52
Tabla 4. Comparación entre grupos: antecedentes heredofamiliares neurologicos (n = 492).....	53
Tabla 5. Comparación entre grupos: padres (n = 492).....	54
Tabla 6. Comparación entre grupos: nivel socioeconómico (n = 492).....	55
Tabla 7. Comparación entre grupos: periodo prenatal (n = 492).....	57
Tabla 8. Comparación entre grupos: periodo perinatal (n = 492) .....	58
Tabla 9. Comparación entre grupos: nacimiento (n = 492).....	59
Tabla 10. Comparación entre grupos: fármacos durante el embarazo (n = 492).....	60
Tabla 11. Regresión Logística (n = 492).....	61

## RESUMEN

**Introducción:** El Trastorno del Espectro Autista (TEA), se caracteriza por su inicio antes de los tres años, y se define por su evaluación clínica: alteraciones de la conducta social, perturbación en la comunicación verbal y no verbal y patrones de comportamientos inusuales y repetitivos; a pesar de todos los avances en la neurociencia y de los métodos genéticos, no se ha podido establecer un modelo que explique la etiología y fisiopatología del TEA. Este estudio examina varios factores de riesgo prenatales y perinatales en un estudio epidemiológico de niños con TEA.

**Objetivo:** Identificar factores de riesgo pre y perinatales asociados al TEA primario en la población infantil del noreste de México en edades de 3 a 13 años.

**Material y métodos:** es un estudio de tipo observacional, retrospectivo, analítico, conformado por 164 casos buscando una relación 1:2 para obteniendo 328 controles pareados por edad y género, el grupo de casos se obtuvo de los expedientes electrónicos clínicos del proyecto de investigación GENFIRM, niños con diagnóstico de TEA por DSM – 5 o ADOS-2, el grupo control se obtuvo de los pacientes que acudieron a la consulta abierta de pediatría del Hospital de Alta Especialidad Materno Infantil y que contaban con historia clínica completa con las variables de nuestro estudio para la comparación, este grupo no tuvo antecedentes de patología neurológica, enfermedad crónica o trastorno del neurodesarrollo.

**Resultados:** Los factores que presentaron mayor riesgo para TEA fueron el género masculino, historia familiar de trastornos neurológicos principalmente del neurodesarrollo y neurológicos orgánicos; edad mayor a 35 años al momento de la concepción, tabaquismo, estrés materno, exposición a radiación, enfermedad tiroidea, sangrado durante el embarazo con énfasis en el primer y segundo trimestre del embarazo; hiperemesis gravídica, enfermedad hepática, consumo de alcohol y drogas, diabetes gestacional e infecciones, abortos previos, cesarea, presentación cefálica, administración de analgésicos y antibióticos.

**Conclusiones:** Los resultados indican una correlación significativa de TEA con factores críticos: genéticos, perinatales y ambientales. Según los hallazgos del análisis de regresión logístico multivariante, los factores que indican un mayor riesgo de trastorno del espectro del autismo incluyen: antecedentes familiares con trastorno del neurodesarrollo y neurológicos orgánicos; edad materna >35 años al momento de la concepción, educación materna superior y obtención del producto vía cesarea.

Los factores prenatales y perinatales identificados están involucrados en la patogénesis del TEA, la detección de estos factores alertan al médico para realizar una detección temprana de TEA.

# CAPITULO 1 – PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

## INTRODUCCION

### ANTECEDENTES

En 1887, John Langdon Down publicó la observación de niños con retraso en el desarrollo con características autísticas dándole una connotación de origen esquizofrénico. En 1911, Eugen Bleuler describió los síntomas de ensimismamiento y la pérdida de contacto vital con la realidad en los pacientes con esquizofrenia. En 1933, Eugene Minkowski definió las conductas autísticas como disruptivas (8).

La primera publicación registrada con el término autismo es de 1943 por Kanner (9); desde entonces se han publicado más de 34 mil artículos al respecto (10). Pero no fue hasta 1966 donde Michael Rutter describió el autismo infantil como un trastorno característico y los separó de los pacientes con esquizofrenia (11). Se describían niños pequeños con poco contacto afectivo, incapacidad para establecer relaciones con las personas, retraso en la adquisición del habla, utilización no comunicativa del habla una vez adquirida, ecolalia retardada, inversiones pronominales, actividades de juego repetitivas y estereotipadas, carencia de imaginación, buena memoria mecánica y aspecto físico normal, además de la presencia evidente de estos rasgos durante la primera infancia (12).

Por ello la Academia Americana de Psiquiatría (APA) introdujo en el Manual diagnóstico y estadístico de enfermedades mentales (DSM), tanto en el DSM-1, publicado en 1952, como en el DSM-2, publicado en 1968, el autismo era considerado un síntoma más de la esquizofrenia. En el DSM-3, publicado en 1980, cambió el enfoque diagnóstico de los trastornos mentales. Hasta entonces, eran considerados estados psicológicos y, a partir de este momento, se definieron como categorías de enfermedad. Es en esta versión cuando se introduce, por primera vez, el término de autismo infantil.

El DSM-3-R (versión revisada de 1987) mantuvo la categoría de trastornos generalizados del desarrollo, aunque suprimió el término de autismo infantil de este grupo,

reemplazándolo por el de trastorno autista, debido a la consideración de que los síntomas continuaban aún en la etapa adulta. El DSM-4 (1994) y el DSM-4-TR (2000) definieron al autismo bajo tres categorías diagnósticas: déficit en la interacción recíproca social, en la comunicación y en la imaginación con conductas restringidas, estereotipadas y repetitivas; alteración en la interacción social, alteración en la comunicación y patrones de comportamiento; intereses y actividades restringidos, repetitivos y estereotipados. Con el DSM-5 (2013), la versión más reciente del manual, todos los subtipos del autismo quedaron en una sola categoría: trastornos del espectro autista, que reemplaza el término trastornos generalizados del desarrollo y en la que se fusionan cuatro de los cinco subtipos vigentes en el DSM-4-TR (trastorno autista, trastorno desintegrativo infantil, trastorno de Asperger y trastorno generalizado del desarrollo no especificado) (13).

### **Definición**

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es la expresión de un conjunto heterogéneo de características conductuales, causado por alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso, el trastorno se caracteriza por su inicio temprano, antes de los tres años, y se define por su evaluación clínica: alteraciones de la conducta social, perturbación en la comunicación verbal y no verbal y patrones de comportamientos inusuales y repetitivos. Además, el nivel de alteración en estas características es diferente entre los sujetos autistas(14).

### **Criterios diagnósticos del Trastorno del Espectro Autista (TEA) según el DSM-5 (APA, 2013) (15)**

**A** Deficiencias persistentes en la comunicación y en la interacción social en diversos contextos, manifestados por lo siguiente, actualmente o por los antecedentes.

**A.1** Deficiencias en la reciprocidad socioemocional; por ejemplo:

- Acercamiento social anormal.

- Fracaso en la conversación normal en ambos sentidos.
- Disminución en intereses, emociones o afectos compartidos.
- Fracaso en iniciar o responder a interacciones sociales.

**A.2** Deficiencias en las conductas comunicativas no verbales utilizadas en la interacción social; por ejemplo:

- Comunicación verbal y no verbal poco integrada.
- Anormalidad en el contacto visual y del lenguaje corporal.
- Deficiencias en la comprensión y el uso de gestos.
- Falta total de expresión facial y de comunicación no verbal.

**A.3** Déficits en el desarrollo, mantenimiento y comprensión de relaciones; por ejemplo:

- Dificultad para ajustar el comportamiento a diversos contextos sociales.
- Dificultades para compartir el juego imaginativo o para hacer amigos.
- Ausencia de interés por las otras personas.

**B** Patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades que se manifiestan en dos o más de los siguientes puntos, actualmente o por los antecedentes (los ejemplos son ilustrativos, pero no exhaustivos)

**B.1** Movimientos, uso de objetos o habla estereotipada o repetitiva; por ejemplo:

- Estereotipias motrices simples.
- Alineación de juguetes.
- Cambio de lugar de los objetos.
- Ecolalia.
- Frases idiosincráticas.

**B.2** Insistencia en la monotonía, excesiva inflexibilidad a rutinas, o patrones ritualizados de comportamiento verbal y no verbal; por ejemplo:

- Elevada angustia ante pequeños cambios.
- Dificultades con las transiciones.
- Patrones de pensamiento rígidos.
- Rituales de saludo.
- Necesidad de seguir siempre la misma ruta o de comer los mismos alimentos cada día.

**B.3** Intereses muy restrictivos y fijos que son anormales en cuanto a su intensidad y focos de interés se refiere; por ejemplo:

- Fuerte vínculo o elevada preocupación hacia objetos inusuales.
- Intereses excesivamente circunscritos y perseverantes.

**B.4** Híper o hiporreactividad a los estímulos sensoriales o interés inusual por los aspectos sensoriales del entorno; por ejemplo:

- Aparente indiferencia al dolor/temperatura.
- Respuesta adversa a sonidos y texturas específicas.
- Oler o tocar excesivamente objetos.
- Fascinación visual con luces o movimientos.

**C** Los síntomas tienen que manifestarse en el periodo de desarrollo temprano. No obstante, pueden no revelarse totalmente hasta que las demandas sociales sobrepasen sus limitadas capacidades. Estos síntomas pueden encontrarse enmascarados por estrategias aprendidas en fases posteriores de la vida.

**D** Los síntomas causan deterioro clínico significativo en el área social, laboral o en otras importantes para el funcionamiento habitual.

E Las alteraciones no se explican mejor por una discapacidad intelectual o por un retraso global del desarrollo.

### **Epidemiología**

En las últimas décadas se ha detectado un incremento espectacular en el número de casos de TEA diagnosticados (16). Así se ha pasado de 1 – 5 casos, descritos en los años setenta, hasta 15 – 100 casos por cada 10,000 nacimientos que se estiman actualmente. Además, la prevalencia del trastorno es aproximadamente cuatro veces mayor en niños que en niñas (17). Este incremento se considera que es un resultado de los cambios en los criterios de diagnóstico y de una mayor conciencia global sobre el autismo(18). Sin embargo, no se puede descartar cierto aumento en los casos de TEA. En 2011 se estimó que había 6,6 millones de casos de trastornos del espectro autista registrados en el conjunto de diferentes países (Estados Unidos, Japón, Francia, Alemania, Italia, España y el Reino Unido). El incremento observado ha ido acompañado por un incremento en los fondos de financiación para su estudio y tratamiento (19).

Una revisión de 2012 encarada por la OMS estimó que la prevalencia global de TEA fue de alrededor del 1%(20), y en una revisión más reciente se estima que la prevalencia es de 1 – 5% en países desarrollados (21). En México se estimó una prevalencia de 0.87%, es decir 1 de cada 115 niños (1), en el Reino Unido se reportan alrededor de 700,000 personas con el espectro del autismo es decir, más de 1 en 1,001 (2) y en EU en el 2014 la prevalencia registrada es de 16.8 por cada 1,000 niños de 8 años (3).

### **Etiología**

En el enfrentamiento clínico del paciente con autismo encontramos 2 grandes grupos desde el punto de vista etiológico:

1. Autismo Primario: no es posible detectar una etiología específica (no existe marcador biológico), esto ocurre en la mayoría de los casos. A pesar de todos los avances en la neurociencia y de los métodos genéticos, no se ha podido establecer todavía un modelo que explique la etiología y fisiopatología del TEA.
2. Autismo secundario: es posible determinar un nexo causal entre una enfermedad y autismo. Su prevalencia se encuentra entre el 11 – 37% del total de casos de autismo (22).

Causas de autismo secundario o sindrómico:

- Factores asociados: ambientales, genéticos, metabólicos, infecciosos, inmunológicos, neurológicos; como parte de las manifestaciones clínicas en el contexto de una epilepsia, enfermedad metabólica, infecciones congénitas.
- Causas genéticas: existen reportes de frecuencia entre 2 – 9% de hermanos y hasta 92% de concordancia entre gemelos monocigóticos.
- Genes asociados a autismo: se han vinculado a la interacción de al menos 10 genes.
- Factores ambientales y vacunas: estudios indican que no existe evidencia científica para asegurar una asociación causal entre vacunación y síntomas de trastorno del espectro autista.

### **Factores de riesgo**

Se han sugerido muchos factores de riesgo para el TEA, una serie de revisiones sistemáticas y meta-análisis describieron factores prenatales y perinatales (23), así como factores dietéticos y de estilo de vida maternos. Por lo que se proponen intervenciones



inmediatas en la práctica de los factores ambientales familiares con la esperanza de minimizar el riesgo a niños subsecuentes (después de tener un hijo con TEA), ya que hay una limitada identificación de probables genes causales.

A pesar de la extensa investigación sobre la biología subyacente, poco se sabe sobre el desarrollo del autismo, se piensa que los mecanismos involucrados en el TEA son poligénicos y multifactoriales, y que el trastorno se debe a interacciones genético-ambientales, y algunos estudios sugieren que la etapa con mayor susceptibilidad es la que ocurre en el desarrollo intrauterino (24); otros estudios sugieren que los factores genéticos solo representan aproximadamente el 35 al 40% de los elementos contribuyentes mientras que el 60 al 65% restantes se deben probablemente a otros factores, como los factores pre y perinatales (25).

Un estudio con gemelos mostro que ninguno de los factores compartidos (edad materna, edad paterna, medicación, sangrado uterino o edad gestacional) se asoció significativamente a un mayor riesgo de concordancia de TEA, en contraste, la dificultad respiratoria con OR 2.11 (IC 95% 1.27 – 3.51; p 0.004), la ictericia con OR 1.69 (IC 95% 1.09 – 2.62; p 0.02), el requerimiento de oxígeno después del nacimiento con OR 1.96 (IC 95% 1.18 – 3.27; p 0.009) y la presencia de un marcador para la hipoxia con OR 1.71 (IC 95% 1.08 – 2.71; p 0.02), fueron significativamente más comunes en individuos gemelos con TEA que en individuos gemelares sin TEA (26).

Algunos estudios de cohorte encontraron que los niños expuestos a afecciones perinatales (rango de incidencia 1.7%) tenían más probabilidades de ser diagnosticados con TEA que aquellos que no estaban expuestos, estas asociaciones persistieron después de ajustar las posibles variables de confusión que incluyen las características demográficas, comportamiento materno, el estado de trastorno psicosocial, sexo y la raza o etnia del niño, encontrando que la exposición a condiciones intraparto (asfixia al nacer con RR 1.29 (IC 95% 0.98 – 1.69), presentación pélvica con RR 1.39 (IC 95% 1.23 – 1.58) y distocia fetal con RR 1.46 (IC 95% 0.97 – 2.21), preeclampsia RR 1.26 (IC 95% 1.13 – 1.41) y

exposición a condiciones tanto antes del parto como intraparto simultáneamente son factores de riesgo significativos para el TEA (27).

Otro estudio realizado en el Norte de Grecia reportó que el género masculino (OR 3.71; p 0.001), edad gestacional < 36 semanas (OR 3.27; p 0.003), multípara (OR 2.50; p 0.038), educación materna > 12 años (OR 1.82; p 0.003), fueron factores de riesgo persistentes junto con el peso corporal de < 2500 gr (p 0.001) y la prematurez (p 0.009) se asociaron con un aumento aproximado del doble en el riesgo de TEA (28–30).

La edad materna ( $\geq 40$  años) y edad paterna ( $\geq 50$  años) avanzada (31) han sido asociados independientemente con riesgo de TEA en varios estudios, así como un periodo intergenésico corto (< 24 meses) (32). También se han observado otros factores durante el embarazo, incluyendo condiciones metabólicas como el aumento de peso e hipertensión de la madre, así como factores más específicos (admisión materna al hospital por infecciones bacterianas o virales o antecedentes de enfermedad autoinmune), los cuales también se han asociado con un riesgo ligeramente mayor de TEA y retraso combinado del desarrollo (33).

Se han registrado asociaciones de TEA con la exposición prenatal a antidepresivos, medicamentos para el tratamiento del asma, especialmente agonistas del receptor adrenérgico  $\beta$ -2, y antiepilépticos. Aunque son considerablemente diferentes en la actividad farmacológica, todos estos medicamentos tienen la capacidad de atravesar la placenta y la barrera hematoencefálica. Además, pueden transferirse al niño a través de la leche materna y la evidencia en estudios de modelo animal respalda los efectos neurológicos en los niños expuestos prenatalmente. Los antidepresivos, en particular los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, son los medicamentos más investigados; sin embargo, las pruebas son contradictorias: seis estudios informaron un mayor riesgo, y otros cinco no encontraron asociación (21,34).

El nacimiento prematuro (< 32 semanas), bajo peso al nacer (< 1500 g), pequeño para la

edad gestacional (35) y grande para la edad gestacional (> 95 percentil de peso al nacer) (36) han sido independientemente asociados con un mayor riesgo de TEA, aunque no se ha establecido una relación causal (21). Sin embargo, estos niños deben ser monitoreados para TEA durante la infancia tardía y durante las consultas de seguimiento inicial de niño sano. No hay asociaciones consistentes entre cesárea o concepción asistida para el riesgo de TEA (21).

Los suplementos pre gestacionales como el ácido fólico han sido asociados con una disminución del riesgo de TEA y discapacidades generales del desarrollo (37). Al igual, algunos contaminantes del aire y factores de estrés materno durante el embarazo se han encontrado, pero la falta de homogeneidad en la metodología de los estudios y los resultados heterogéneos de diversos países, dificultan las interpretaciones (32). Las asociaciones entre TEA y las vacunas se han estudiado en múltiples ocasiones y hasta ahora no se ha encontrado relación alguna (38).

En 2017 en la revista *Medicine* se presenta un meta- análisis con el objetivo de investigar los factores de riesgo prenatal, perinatal y postnatal para el TEA, donde se recopilaron datos de 37,634 niños autistas y 12,081,416 niños no autistas incluidos en 17 estudios.

Durante el período prenatal, los factores asociados con el riesgo de autismo fueron la edad materna y paterna  $\geq 35$  años, la raza de la madre y el padre: blancos y asiáticos, hipertensión gestacional, diabetes gestacional, graduados universitarios de educación materna y paterna, amenaza de aborto y hemorragia. Durante el período perinatal, los factores asociados con el riesgo de TEA fueron el parto por cesárea, la edad gestacional menor de 36 semanas, la paridad  $\geq 4$ , parto espontáneo, parto inducido, la presentación de podálica, preeclampsia y el sufrimiento fetal; durante el período postnatal, los factores asociados con el riesgo de TEA fueron bajo peso al nacer, hemorragia posparto, sexo masculino y anomalía cerebral. La paridad  $\geq 4$  y el género femenino se asociaron con una disminución del riesgo de TEA.

Además, exposición al cigarrillo, infección urinaria, raza de la madre y el padre: negros e hispanos, país de nacimiento de la madre fuera de Europa y América del Norte, cordón umbilical alrededor del cuello, ruptura prematura de la membrana, puntaje de Apgar de 5 minutos <7 e infección respiratoria no se asociaron con un mayor riesgo de autismo (39).

## **Neurobiología**

### **Diagnóstico**

El trastorno del espectro autista es un diagnóstico eminentemente clínico, realizado por el Neurólogo Pediatra, Psiquiatra, Pediatra o Neuropsicólogo, que tenga experticia en el tema. Requiere un proceso diagnóstico que permita una exhaustiva evaluación del paciente dado que es necesario explorar todos los aspectos relacionados con la comunicación. Se debe realizar una historia clínica cuidadosa y observación directa de las conductas y del estilo de comunicación y juego del niño, así como también los criterios diagnósticos basados en el DSM-5 (40).

Particularmente en Reino Unido, se utilizan instrumentos como Diagnostic Instrument for Social Communication Disorders (DISCO), o los generados por computadora de desarrollo, entrevista dimensional y diagnóstica (3di) como historias informales (41,42). La evaluación de los síntomas de los niños puede ser obtenido a partir de una variedad de escalas, como Childhood Autism Rating Scale (CARS), Social Responsiveness Scale (SRS), y Social Communication Questionnaire (SCQ). Las escalas adaptativas también se utilizan a menudo como medidas de funcionamiento cotidiano (33). Obtienen información sobre el nivel del lenguaje receptivo y expresivo, dificultades generales de comportamiento y habilidades motoras. Incluyendo una estimación del funcionamiento cognitivo o IQ, es considerada la práctica habitual (40).

#### **1. Impedimento cualitativo en la interacción social**

##### **A. Marcado impedimento en el uso de múltiples conductas no verbales:**

- i.** Mirada frente a frente, expresión facial, posturas corporales y gestos para regular interacciones sociales.
- ii.** Fallas para desarrollar relaciones con pares de acuerdo con el nivel de desarrollo.
- iii.** Marcado impedimento para expresar placer o felicidad a otra gente.

iv. Falta de reciprocidad social y emocional.

## **2. Impedimentos cualitativos en la comunicación**

- A. Retraso o falta total del desarrollo del lenguaje hablado (no acompañado por un intento de compensarlo a través de modos alternativos de comunicación, como gestos o mímica).
- B. En individuos con habla adecuada, marcado impedimento en la habilidad para iniciar o mantener una conversación con otros.
- C. Uso estereotipado y repetitivo del lenguaje idiosincrático.
- D. Falta de juego simbólico variado y espontáneo o de juego social imitativo apropiado para el nivel de desarrollo.

## **3. Patrones de conducta, intereses y actividades restrictivas, repetitivas y estereotipadas**

- A. Preocupación centrada en uno o más patrones estereotipados y restrictivos de interés anormal en intensidad o enfoque.
- B. Adherencia aparentemente compulsiva o rutinas o rituales específicos no funcionales.
- C. Manierismos motores estereotipados, repetitivos (por ejemplo, aleteos o movimientos peculiares de manos o dedos, o movimientos complejos de todo el cuerpo).
- D. Preocupación persistente por parte de objetos.

### **Historia natural y perfil clínico por áreas**

Las características clínicas deben observarse en los ámbitos de:

- Sociabilidad
- Juego
- Impulsos y afectos

- Lenguaje
- Comunicación
- Patrón de habilidades cognitivas

En los antecedentes se encuentra que los síntomas ya están presentes antes de los 30 meses de edad (presente desde el nacimiento). Sabemos que los recién nacidos tienen un marcado interés en la interacción social, en los niños con autismo el rostro humano es un objeto de poco interés. Los trastornos se pueden ver tempranamente en relación con el apego y atención conjunta.

El retraso en el desarrollo del lenguaje es la manifestación más común, muchos niños no llegan a hablar, manifiestan prosodia, dificultades en la comprensión por lo que no comprenden bromas o la ironía, problemas en el área pragmática y ecolalia.

Presentan dificultades en el juego simbólico y dificultades en el cambio de rutina. Las características conductuales de un niño autista se ven claramente reflejadas en la pobreza de su juego, manipulan juguetes en vez de jugar con ellos, pueden llegar a ser capaces de realizar algún juego imaginativo, pero suele ser la repetición de un “escenario aprendido”.

En relación con la sociabilidad a algunos niños los irrita el contacto físico, otros se aproximan colgándose a los brazos de familiares o extraños. Prefieren a los adultos más que a niños de su edad, su sociabilidad es indiscriminada y tienen ausencia de ansiedad de separación. Algunos niños pueden tener completo desinterés por otras personas, hasta un modo intrusivo de repetición de preguntas en un intento de mantener la interacción social en movimiento. Los niños pueden ser distantes y evadir las miradas, o invadir el espacio de otros, acercándose demasiado, tocándolos inapropiadamente, besándolos u oliéndolos.

En el área de afectividad, la ansiedad puede llegar a impedirles enfrentar experiencias inesperadas y labilidad emocional: llanto, risa o agresión sin causa; baja tolerancia a frustraciones, gritos, pataletas o comportamientos auto agresivos y que se pueden acompañar de síntomas motores como estereotipias como mecer el cuerpo, aletear las

manos, aplaudir, girar o correr en círculos. Los síntomas motores frecuentes son las estereotipias, son casi universales a toda edad. Algunos ejemplos son: mecer el cuerpo, aleteo de las manos, aplausos, giran o corren en círculos, caminan en puntas de pie y auto estimulación.

### **Teoría de la mente**

La teoría de la mente es la capacidad de comprender y reconocer en uno mismo y en los demás ciertos “atributos mentales” como pensamientos, deseos, creencias e intenciones. Permite predecir e hipotetizar cómo se comporta el otro, poder persuadir, reconocer el engaño, lograr empatizar y poder enseñar. El desarrollo normal de la teoría de la mente es entre los 18 y 24 meses.

Alrededor de los 4 años son capaces de resolver una situación de “falsa creencia”. Los niños con trastorno del espectro autista tienen dificultades en la teoría de la mente y no son capaces de resolver una situación de falsa creencia.

Las dificultades de los niños autistas en la teoría de la mente explican las deficientes capacidades sociales de los niños autistas:

- Incapacidad de imaginar lo que una persona está pensando.
- Como su propio comportamiento está siendo percibido por otros.
- Déficits de flexibilidad cognitiva, juicio y sentido común.

### **Evaluaciones**

#### **1. Screening específico: CHAT (The Checklist for Autism in Toddlers)**

- Desarrollada por Baron-Cohen (Br. J Psychiat 1992; 161:839-43).
- Diseñado para aplicarse a los 18 meses de edad.
- Útil en la detección precoz de síntomas de autismo.
- Ítem para padres y otro de observación.



- Tiempo de aplicación: 5 minutos.

## **2. Evaluación ADOS-2 (Autism Diagnostic Observation Schedule™, Second edition) y Evaluación Psicométrica**

- Evaluación ADOS-2: la Escala de Observación para el Diagnóstico del Autismo-2 (ADOS-2) es una evaluación estandarizada y semiestructurada de la comunicación, la interacción social y el juego o el uso imaginativo de materiales para personas con sospecha de tener un trastorno del espectro autista. La escala está estructurada en cinco módulos (T, 1, 2, 3 y 4), cada uno destinado a personas con una edad cronológica y un nivel de lenguaje determinado. El ADOS-2 se puede aplicar a personas de edades, niveles de desarrollo y comunicación verbal muy diferentes, desde niños a partir de los 12 meses a adultos y desde aquellos sin habla a aquellos con un habla fluida

Cada uno de los módulos está compuesto por un conjunto de actividades que proporcionan contextos estandarizados donde el evaluador puede observar o no la presencia de ciertos comportamientos sociales y comunicativos relevantes para el diagnóstico del TEA.

- Evaluación Psicométrica: la prueba de Wechsler es la más utilizada, consiste en una prueba para medir inteligencia o determinar el Coeficiente intelectual (CI). Existe la Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños (Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC), con un rango de aplicación entre los 5 años 6 meses y 15 años. La Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS), se aplica para pacientes entre los 16 y 75 años y el WIPPSI (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence), destinada a ser usada en niños preescolares.

## **3. Evaluación Médica**

- Evaluación clínica inicial: anamnesis, para identificar presencia de patologías asociadas.
- Examen neurológico, búsqueda de fenotipo sugerente de autismo sindrómico.
- Evaluación audiológica.
- Estudios específicos según el caso: genéticos (síndrome de X frágil, estudios genéticos específicos), metabólicos, tóxicos ambientales.
- Estudio de diagnóstico diferencial o patología asociada: resonancia magnética de encéfalo.
- Electroencefalografía si hay sospecha de epilepsia

## **Tratamiento**

El autismo es heterogéneo, por lo tanto, su tratamiento también lo es. La estrategia inicial es escoger un síntoma e iniciar un tratamiento buscando la modificación conductual específica. Los fármacos utilizados en TEA son inespecíficos y se utilizan para graduar la conducta repetitiva y otros síntomas relacionados como la ansiedad, la falta de control de los impulsos o la inatención.

Por ello el tratamiento es multidisciplinario, y es fundamental realizar el diagnóstico correcto y tener equipos capacitados tanto a nivel de educación como de salud para realizar una intervención efectiva, esto va directamente relacionado al pronóstico individual del paciente como de su entorno familiar.

### **Intervenciones psicoterapéuticas, conductuales y educativas**

La terapia para las personas con diagnóstico de TEA debe estar orientada a la identificación e intervención de la conducta, la comunicación y la convivencia, a través de intervenciones educativas y psicosociales. Siempre será necesario realizar educación sobre los TEA y consejería después del diagnóstico, dado que puede ayudar a mejorar la interacción posterior con la persona y su entorno. Estas intervenciones buscan enseñarle al niño

destrezas específicas que le permitan aumentar su autonomía. Para lo anterior se han diseñado diferentes estrategias o programas de intervención, como los métodos conductuales y de comunicación, que son aquellas que proporcionan estructura, dirección y organización como complemento de la participación familiar, dentro de ellos se encuentra el análisis conductual aplicado (ABA).

Todas las intervenciones de comportamiento deberán incorporar una planificación centrada en la persona, evaluación funcional, estrategias de intervención positivas, intervenciones multifacéticas, centradas en el medio ambiente y evaluación de los resultados.

Las intervenciones conductuales y psicológicas pueden dividirse en tres grupos principalmente:

1. Intervenciones dirigidas a hacer frente a dificultades de comportamiento específicos como trastornos del sueño, o aumentar conductas positivas para iniciar el contacto social.
2. Programas conductuales dirigidos a mejorar el funcionamiento general.
3. Intervenciones que se pueden categorizar en los dos grupos previos.

Las intervenciones conductuales pueden considerarse dentro del tratamiento de las personas con TEA, para abordar una amplia gama de comportamientos específicos, tanto para reducir la frecuencia y severidad de los síntomas y aumentar el desarrollo de habilidades de adaptación. La mayoría de los programas conductuales para las personas con TEA se basan en los principios de la modificación del comportamiento utilizando el análisis conductual aplicado (43).

En todo caso cualquiera que sea la estrategia de intervención debe tener las siguientes características:

- Todo programa de intervención debe ser individualizado. Debe diseñarse sobre la base de las necesidades, los recursos, las dificultades individuales, además de contener los cambios del ciclo de vida.
- Todo programa de intervención debe iniciar con una evaluación previa y completa de las destrezas y dificultades específicas de cada individuo afectado y diseñar con base en esto los objetivos y estrategias de intervención.
- Todo programa de intervención debe permitir la generalización de los aprendizajes mediante el diseño de actividades en entornos naturales, en todos los espacios sociales en donde se desarrolla el individuo con TEA, permitiendo la aplicación de los mismos procedimientos exitosos en cada espacio, así como, la coordinación entre los diferentes profesionales y la familia.
- La familia tiene que considerarse como un agente activo e indispensable en el proceso de intervención. Para participar en el diseño del programa y en su ejecución en el espacio de la familia y su entorno.
- El modelo de intervención debe respetar la necesidad de orden, estructura, anticipación y predictibilidad que muestran las personas con TEA.
- El programa debe fomentar la adquisición de aprendizajes funcionales y debe promover la adquisición de destrezas y conocimiento que le permitan al individuo con TEA adquirir mayor control de su entorno y autonomía.
- Se deben utilizar los intereses de la persona con TEA en el diseño de tareas y actividades.

Existen distintos tipos de metodologías ABA, como, por ejemplo:

- a) Entrenamiento de Ensayo Discreto (Discrete Trial Training –DTT): es un método que utiliza una serie de repeticiones para enseñar paso a paso una conducta o una respuesta deseada. Las sesiones se dividen en partes sencillas, y se utiliza el reforzamiento positivo para premiar las respuestas y conductas correctas, las respuestas incorrectas son ignoradas.

- b) Intervención conductual intensiva temprana (Early Intensive Behavioral Intervention EIBI): es para pacientes menores de 5 años e incluye a padres y educadores, intenta mejorar la cognición, comunicación, percepción, imitación y habilidades motoras; se centra en un aprendizaje estructurado para orientar al niño.
- c) Entrenamiento de respuestas centrales (Pivotal Response Training –PRT): este método busca aumentar la motivación del niño al hacer que vigile su propia conducta e iniciar la comunicación con otras personas, los cambios positivos en estas conductas se evalúan como positivas si tienen efectos generales sobre otras conductas.
- d) Análisis de conducta verbal (Verbal Behavior Intervention –VBI): es un análisis conductual centrado en mejorar las destrezas verbales.

Se ha encontrado que estos tipos de metodologías ABA, que son los más usados, tienen elementos comunes que definen el éxito del programa, entre ellos se encuentran: intervención precoz en el niño, de manera paralela con el proceso de confirmación diagnóstica, un número de horas adecuadas de acuerdo con el compromiso y déficit que se encuentre (déficit de lenguaje, interacción social, conducta motora). Lo ideal es contar con momentos de terapia uno a uno y siempre debe estar incluida la familia; cuando sea posible los programas deben garantizar la interacción con niños sin problemas de su misma edad.

### Tratamiento farmacológico

No existen tratamientos farmacológicos que demuestren efectividad para el tratamiento curativo o para el control de los síntomas nucleares soportados en evidencia científica. Existen terapias farmacológicas dirigidas al tratamiento o manejo de síntomas asociados o comorbilidades como hiperactividad, depresión, convulsiones, entre otras.

- Conducta repetitiva y disruptiva: Se utilizan fármacos antipsicóticos como la risperidona y el aripiprazol. La risperidona es un antipsicótico atípico con efectos favorables en la conducta repetitiva (44). En estudios controlados y aleatorizados

se ha demostrado una mejoría temporal en la conducta repetitiva, con disminución significativa de síntomas como hiperactividad, irritabilidad y conducta repetitiva.

El aripiprazol, es un antipsicótico atípico, se ha utilizado particularmente en pacientes adolescentes, con efectos positivos en cuanto al control de síntomas de repetición, conducta disruptiva y acciones sin sentido; dentro de sus efectos adversos encontramos ganancia ponderal, somnolencia, temblor y rigidez muscular; al igual que con la risperidona, el efecto terapéutico benéfico suele ser variable. Tanto la risperidona como el aripiprazol están aprobados por la Food and Drug Administration para el tratamiento de la irritabilidad en el TEA. Neurolépticos, como el haloperidol, que actúan como antagonistas del receptor dopaminérgico D2, se han usado durante décadas y sus beneficios se obtienen a largo plazo (71%) (45).

- Ansiedad, irritabilidad y depresión: los síntomas de repetición, persistencia, respuestas exageradas al cambio de rutina en autismo, intolerancia al medio ambiente, tristeza y enojo se han tratado con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) (fluoxetina, citalopram, paroxetina, fluvoxamina, sertralina). La fluoxetina es la más utilizada en menores de 12 años, presentan beneficios en los síntomas hasta en un 60% (46). También se han utilizado antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina y clomipramina), pero no parecen ser mejores que los ISRS (47).
- Atención y problemas ejecutivos: se utilizan inhibidores de la recaptura de dopamina y noradrenalina (bupropion, metilfenidato, lisdexanfetamina), los cuales mejoran los síntomas de inatención e hiperactividad, principalmente en pacientes con comorbilidad de TDAH (48).
- Trastornos del sueño: el tratamiento farmacológico más frecuente para los trastornos del sueño en niños con TEA es la melatonina, seguidos por los alfa-

agonistas; estos dos tratamientos mejoran significativamente los índices de calidad del sueño (49).

Otros medicamentos, como los anticonvulsivos y los antipsicóticos atípicos, se administran para tratar trastornos del sueño en estos pacientes, pero se han visto efectos no deseables en la conducta diurna(50).

- Anticonvulsivantes: utilizados frecuentemente como moduladores conductuales. Los pacientes con TEA pueden tener epilepsia y estos medicamentos tienen un uso justificado, no se tiene un anticonvulsivo específico para autismo (51). Un porcentaje mayor de pacientes (alrededor del 20%) tendrán un EEG epileptiforme sin crisis convulsivas, son pacientes con autismo sin epilepsia y no presentan beneficios sintomáticos significativos al tomar antiepilépticos, por lo que no se recomiendan como tratamientos de primera línea para autismo, a menos de que la intención sea tratar epilepsia. Por otra parte, encontramos publicaciones que demostraron que levetiracetam y lamotrigina presentaron efectos cognitivos positivos en los síntomas de autismo.

El consenso es que los pacientes con TEA sin epilepsia que son tratados con anticonvulsivos como neuroestabilizadores no se benefician en los síntomas sociales ni de repetición, solo tienen un beneficio en la irritabilidad y en las conductas agresivas (52).

- Otros fármacos: los agentes glutamaérgicos como D-cicloserina, que es un agonista parcial de N-metil-D aspartato (NMDA) de los receptores de glutamato, reduce los síntomas en las escalas de autismo hasta en un 60%. La amantadina y la memantina mejoran los síntomas sociales y de comunicación hasta un 70%. La oxitocina es un neuropéptido que está involucrado en el desarrollo socioemocional, al administrarse en adultos se encuentra un efecto de mejoría en aspectos sociales y conductuales. Tiene dificultades en la administración, ya que los niveles séricos caen rápidamente. La suplementación con ácidos grasos omega-3 no han demostrado cambiar el curso clínico de los pacientes con TEA, tampoco han mostrado efectos adversos importantes (53).

## Pronóstico

Kanner siguió a 96 sujetos con autismo hasta la vida adulta y solo el 10% consiguió una vida independiente con apoyos variables (54). Tanto estudios clínicos, como epidemiológicos, a largo plazo han demostrado desenlaces desfavorables en cuanto a educación, vida independiente, empleo y relaciones interpersonales. Utilizando diferentes escalas para clasificar el desempeño de los pacientes, se reportan desenlaces pobre y muy pobre en el 48 a 78%, y sólo una minoría logra tener una vida independiente o un empleo estable (55).

Entre los predictores de un desenlace desfavorable se encuentra la discapacidad intelectual y la epilepsia. La mortalidad en los pacientes con autismo es mayor que en la población general con un OR 2.56 (IC 95% 1.38 – 1.76), éste es mayor en hombres (OR 2.87) que en mujeres (OR 2.24), y aún mayor entre pacientes con TEA y discapacidad intelectual (OR 5.78) que con pacientes sin discapacidad intelectual (OR 2.28).

La esperanza de vida, en un estudio epidemiológico en Suecia, fue de 53.87 años, mientras que la de la población general es de 70.2 años (56). Un aspecto muy importante en el pronóstico es el involucrar en la estimulación del paciente con TEA a los padres de forma temprana (57).



## CAPITULO 2 – MARCO TEORICO

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo que afecta las habilidades socioemocionales y la contención de la conducta, poniendo en riesgo a los pacientes de ser aislados y desarrollar problemas de salud mental.

En México se estimó una prevalencia de 0.87%, es decir 1 de cada 115 niños (1), en Reino Unido más de 1 en 1,001 (2) y en EU con 16.8 por cada 1,000 niños (3). Las investigaciones han demostrado que un diagnóstico de autismo a los 2 años puede ser confiable, válido y estable (4).

Aunque el TEA puede diagnosticarse tan pronto como a los 2 años, la mayoría de los niños no son diagnosticados hasta después de los 4 años (3). Si bien el autismo es incurable, el apoyo adecuado en el momento adecuado puede marcar una enorme diferencia en la vida de las personas.

Los costos totales por año para niños con TEA en los Estados Unidos se estimaron entre US\$ 1.5 mil millones y US\$ 60.9 mil millones en 2011; esta importante carga económica representa una variedad de costos directos e indirectos, desde la atención médica hasta la educación especial y la pérdida de productividad de los padres(5); los niños y adolescentes con TEA tuvieron gastos médicos promedio que superaron a los que no tenían TEA en US\$ 4,110 - US\$ 6,200 por año. En promedio, los gastos médicos para niños y adolescentes con TEA fueron 4.1 – 6.2 veces mayores que para aquellos sin TEA. Las diferencias en los gastos medianos variaron de US\$ 2,240 a US\$ 3,360 por año con gastos medianos de 8.4 – 9.5 veces mayores (6).

Debido a que no existen marcadores biológicos, el diagnóstico del TEA se fundamenta en el juicio clínico. Los síntomas aparecen de forma variable a partir de los 18 meses y se

consolidan a los 36 meses de edad. La etiología es multifactorial y, con frecuencia, los pacientes tienen antecedentes familiares de trastornos del desarrollo, así como historial de riesgo neurológico perinatal y epilepsia.

El tratamiento es sintomático, los pacientes requieren atención médica continua e intervenciones terapéuticas intensivas. Las personas con trastorno generalizado del desarrollo requieren más recursos humanos, económicos, de salud y educación.

A partir de los estudios realizados a nivel local y nacional se han evidenciado muy pocos trabajos e investigaciones que hayan identificado lo que ocurre en relación con los trastornos del espectro autista (TEA) en la población mexicana, por ello es frecuente que los datos publicados hagan referencia a bibliografía internacional y no a propia del país; por ello es importante conocer con claridad que ocurre en la etapa “pre y perinatal” o “gestacional” de los niños que más adelante tendrán el diagnóstico de TEA para así identificar cuáles pueden ser los factores de riesgo que se asocian a este trastorno, con el objetivo de desarrollar e implementar estrategias o herramientas que permitan su detección temprana.

En México, durante los últimos años, se han desarrollado e instaurado procesos de evaluación e intervención para identificar y ofrecer tratamiento a pacientes con trastornos del desarrollo, pero falta promover el desarrollo de herramientas que permitan la identificación temprana de factores de riesgo que puedan desencadenar estas alteraciones. Con este proyecto se pretende identificar los factores de riesgo pre y perinatales asociados a los trastornos del espectro autista, ya que se han encontrado algunos indicadores de alarma en las madres gestantes, tales como el sangrado en el segundo trimestre del embarazo, el bajo peso materno, el número de embarazos y abortos previos, la edad de la madre en el embarazo, las enfermedades maternas previas, hijos anteriores con patologías o retrasos, preeclampsia, trabajo de parto prolongado, problemas emocionales, ingesta de fármacos y duración del embarazo (7).

Además de establecer una asociación entre los factores de riesgo con la presencia de este trastorno, se pretende evidenciar la fuerza de asociación de forma individual de cada uno de éstos. Adicionalmente y dado que la etiología de los TEA apunta a una explicación de tipo biológico, se hace necesario realizar investigaciones de corte neuropediátrico que aporten a la comprensión de estos trastornos para así tener elementos en la evaluación, intervención y la posibilidad de plantear programas de detección y prevención temprana.

Es por tal razón que el conocimiento del desarrollo del sistema nervioso y de los cambios que se producen en los niños desde la gestación, adquieren gran importancia durante los primeros años de vida como factores causales de muchos trastornos neuromadurativos, ya que es frecuente que los padres se atribuyan los problemas de sus hijos, sobre todo cuando alguno de ellos nace con una necesidad especial. Pero también es frecuente encontrar que se culpabiliza al sistema educativo o al entorno social de ser los responsables de los trastornos o problemas del desarrollo que presentan los niños.

Al desconocer el papel de los factores ambientales como causales de las dificultades de los niños, es necesario que los profesionales de la salud comprendan que el ser humano es multidimensional y, por lo tanto, al estudiar las alteraciones de su comportamiento, se requiere un abordaje integral desde lo biológico, histórico-social, hasta lo cognitivo y conductual, mejorando la atención del paciente.

Mediante el presente estudio se propone identificar factores pre y perinatales que pudieran asociarse a TEA en una población del noreste de México.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los factores de riesgo pre y perinatales asociados al TEA en la población infantil del noreste de México en edades de 3 a 13 años?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Principal**

Identificar factores de riesgo pre y perinatales asociados al TEA en la población infantil del noreste de México en edades de 3 a 13 años.

### **Objetivos Secundarios**

1. Comparar los factores de riesgo pre y perinatales asociados con TEA con lo que hay reportado en otros países.
2. Establecer si existe una relación entre el nivel socioeconómico y/o educacional del entorno familiar en niños con TEA en el noreste de México.

## **HIPOTESIS**

### **Hipótesis Nula**

Los niños con TEA tienen factores pre y perinatales asociados.

### **Hipótesis Alterna**

Los niños con TEA no tienen factores pre y perinatales asociados.

## **JUSTIFICACION**

En México solamente se ha realizado un estudio en una población del oeste del país que determinar la prevalencia del TEA (1). En el estado de Nuevo León, aún no se han realizado estudios que ayuden a identificar factores pre y perinatales que pudieran estar asociados al TEA.

Es necesario determinar si existen factores pre y perinatales asociados al TEA en la población infantil del estado de Nuevo León que nos permita entender mejor esta problemática. De esta manera, se podrían desarrollar estrategias adecuadas para la detección y tratamiento temprano del TEA.

## **ALCANCE DEL ESTUDIO**

Este estudio se realizo en población de niños mexicanos de la ciudad de Monterrey, Nuevo León y su área Metropolitana con edades comprendidas entre los 3 a 13 años.

## CAPITULO 3 – METODOLOGIA DEL ESTUDIO

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Las características del estudio son de tipo observacional, retrospectivo, analítico, con estudio de 164 casos con una relación 1:2 para obtener 328 controles. Los casos se parearon con el género y año de nacimiento, ya que se buscó identificar factores de riesgo pre y perinatales asociados al TEA. Los casos contaban con diagnóstico por DSM –5 o prueba de ADOS-2. La información se recabó de los expedientes electrónicos clínicos de la base de datos del proyecto de investigación GENFIRM, responsable Dr. Carlos Aguirre Velázquez Neurólogo Pediatra (donde se participó con la evaluación clínica en la consulta privada de Neurología Pediátrica y Neuropsicología infantil; Anexo 13.2 Descripción). La base de datos cuenta con 164 expedientes de pacientes con TEA primario lo que implica una alta posibilidad de obtener una muestra de 64 casos, el grupo control se obtuvo de los pacientes que acudieron a la consulta abierta de pediatría del Hospital de Alta Especialidad Materno Infantil y que contaban con historia clínica completa, incluyendo las variables de nuestro estudio para la comparación, este grupo no tuvo antecedentes de patología neurológica, enfermedad crónica o trastorno del neurodesarrollo.

## **FUNDAMENTOS PARA EL DISEÑO DEL ESTUDIO**

- Observacional: se obtuvo la información del expediente electrónico de la base datos de GENFIRM; en el grupo control se tomó la información de expedientes electrónicos con historia clínica completa de consulta externa del Hospital Materno Infantil. No se hará ninguna intervención o modificación intencionada a las variables.
- Retrospectivo: Se obtuvieron los datos existentes del expediente clínico de pacientes con diagnóstico de TEA previo y de una población de niños sanos como grupo de control sin antecedente de patología neurológica, enfermedad crónica o trastorno del neurodesarrollo.
- Analítico: Se identificaron factores pre y perinatales asociados al diagnóstico de TEA en niños de 3 a 13 años con su grado de significancia estadísticas y correlación de variables.
- Casos y controles: se comparó la información obtenida de grupo de casos con el grupo control apareados por edad y género.

## **FUNDAMENTOS PARA LA DETERMINACION DE LA MUESTRA**

El TEA tiene una prevalencia descrita a nivel mundial de 1%, en México se reporta de 0.78% (1). La población del estudio fue de niños de 3 – 13 años, siendo la población objetivo niños(as) sanos y niños con diagnóstico de TEA en la ciudad de Monterrey Nuevo León y su área Metropolitana.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Pacientes

Se utilizó la fórmula para el cálculo de tamaño de muestra para estudios de casos y controles pareados. La fórmula es la siguiente:

$$n = \frac{\left( Z_{1-\alpha/2} \times (OR + 1) + \left( Z_{\beta} \times \left( \sqrt{(OR + 1)^2 - (OR - 1)^2 \times p^2} \right) \right) \right)^2}{(OR - 1)^2 \times p^2}$$

En donde:

n = tamaño de muestra

$Z_{1-\alpha/2}$  = valor de Z correspondiente a riesgo  $\alpha$  fijado para hipótesis bilateral (0.05)

$Z_{\beta}$  = valor de Z de error  $\beta$  tolerado (20%)

OR = razón de momios descrita en la literatura (3.71)

$P^2$  = valor de proporción discordante con la hipótesis nula (36.4%)

Entonces:

$$n = \frac{\left( 1.960 \times (3.71 + 1) + \left( 0.842 \times \left( \sqrt{(3.71 + 1)^2 - (3.71 - 1)^2 \times 0.364^2} \right) \right) \right)^2}{(3.71 - 1)^2 \times 0.364^2} = 64$$

Utilizando la fórmula de tamaño de muestra para estudios de casos y controles pareados con un error alfa de 0.05 y un poder de 80% y tomando un OR de 3.71 de factor de riesgo para TEA (28), se obtiene una n de 64 pares de casos y controles. Se utilizó una relación 1:2 de casos y control por lo que se obtiene una “n” de 64 casos y 128 controles. Para este estudio se obtuvo una n de 164 casos y de 328 controles.

### Criterios de Inclusión

- Grupo de casos:



- Pacientes de 3 a 13 años de ambos sexos con diagnóstico de TEA primario por DSM-5 o ADOS-2 con expediente electrónico clínico de la base de datos del proyecto de investigación GENFIRM.
- Pacientes con historia clínica completa.
- Grupo control:
  - Pacientes de 3 a 13 años de ambos sexos que acudan a la consulta abierta de Pediatría del Hospital de Alta Especialidad Materno Infantil y que cuenten con expediente electrónico.
  - Pacientes que cuenten con antecedente de neurodesarrollo normal.

### **Criterios de Exclusión**

- Grupo de casos:
  - Pacientes con diagnóstico de TEA sindrómico o secundario.
  - Pacientes con expediente clínico incompleto.
- Grupo control:
  - Pacientes que acudan a la consulta abierta de pediatría y que cuenten con expediente clínico incompleto o trastornos del neurodesarrollo.

## **EVALUACIONES DEL ESTUDIO**

### **Formas de consentimiento informado y registro de selección**

El presente trabajo es una investigación sin riesgo ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo donde sólo se tomarán los datos del expediente de la base de datos de GENFIRM, proyecto del cual se brinda una descripción en el apartado 13.2. Se anexa el formato de consentimiento informado (Anexo 13.2) que se entregó y firmó por parte del tutor legal de cada uno de los pacientes que participaron en la investigación donde se informa del uso de la información con fines de investigación y de manera anónima.

En el grupo control de la consulta abierta de Pediatría del Hospital Regional de Alta Especialidad Materno Infantil se tomó la información del expediente electrónico clínico y en caso de estar incompleto no se utilizó para el estudio. Los datos personales de los pacientes permanecerán en anonimato en todo momento ya que se identificaron con folios. Sin embargo, considerando que es un estudio con fines de investigación se solicitó la autorización del Departamento de Enseñanza quien solicitó someter el protocolo al Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad Materno Infantil para la realización del protocolo en esta institución. Por lo anterior se anexa a este documento de aprobación y autorización del protocolo en las áreas correspondientes (Anexos 13.3; 13.3.1; 13.3.2). El Hospital Regional de Alta Especialidad Materno Infantil cuenta con archivo clínico donde se guarda el consentimiento informado de los pacientes que acuden a este hospital.

## **METODOLOGÍA**

### **Metodología de la Investigación**

Se identificaron los pacientes con diagnóstico de TEA por DSM –5 o ADOS-2 de los expedientes de la base de datos del proyecto de investigación GENFIRM responsable Dr. Carlos Aguirre Velázquez Neurólogo Pediatra. Los pacientes del grupo control se obtuvieron de los expedientes clínicos de la consulta de Pediatría del Hospital Regional de Alta Especialidad Materno Infantil que cuenta con un expediente electrónico sistematizado con historia clínica completa e incluye antecedentes pre y perinatales para este estudio.

Se recopilaron del expediente electrónico e interrogatorio los datos pertinentes del grupo control para la investigación. Así como los datos de los pacientes sin patología neurológica, enfermedad crónica o trastorno del neurodesarrollo. Una vez obtenidos los datos se registraron en una hoja de captura de Excel previamente diseñada, protegiendo la confidencialidad de los pacientes al identificarlos con folios o número de expediente y excluyendo datos personales. Finalmente se realizó el análisis estadístico.

## **Variables**

Los factores prenatales y perinatales forman parte de la historia clínica pediátrica y se exponen como variables en este estudio. Se incluyen todas las variables ya que se espera saber cuáles están presentes con mayor frecuencia y significado estadístico en el grupo de casos en relación con el grupo control.

Se presentan los factores pre y perinatales como variables categóricas.

Los factores prenatales son: Antecedentes heredofamiliares, escolaridad materna, escolaridad paterna, nivel socioeconómico, edad materna y paterna al momento de la concepción, historia de abortos previos, producto único o múltiple, número de gestación, edad gestacional en semanas.

Los factores perinatales: Síntomas maternos (sangrado, infecciones, fiebre, diabetes, preeclampsia, hipertensión arterial, edema, accidentes), medicamentos durante el embarazo (antihipertensivos, antibióticos, antieméticos, esteroides, etc.), fumador activo o pasivo, condiciones del parto (presentación, parto o cesárea, instrumentación con fórceps). Condiciones del neonato: Calificación de Apgar, aspiración de meconio, disnea, asfixia, dificultad respiratoria, sepsis, ictericia, lesión perinatal, requirió oxigenación y/o reanimación, presentó infección o convulsiones.

## Cuadro de Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Valor de Variable																					
<b>Folio</b>	Identificador numérico del paciente	Número que se asigna a cada paciente	Numérica discreta	Numérica	Números enteros																					
<b>Sexo</b>	Grupo al que pertenecen los seres humanos a cada sexo		Categoría dicotómica	Ordinal	0: Hombre 1: Mujer																					
<b>Nivel Educativo Padre*</b>	Nivel educativo de cada individuo	Nivel de estudios del padre	Categoría policotómica	Ordinal	1. Básica 2. media superior 3. Superior																					
<b>Nivel educativo Madre*</b>	Nivel educativo de cada individuo	Nivel educativo de la madre	Categoría policotómica	Ordinal	1. Básica 2. media superior 3. Superior																					
<b>Nivel socioeconómico</b>	Representa el nivel de ingreso económico familiar		Categoría policotómica	Ordinal	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Nivel</th> <th>Ingreso mínimo</th> <th>Ingreso máximo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A/B</td> <td>85,000.00+</td> <td></td> </tr> <tr> <td>C+</td> <td>35,000.00</td> <td>84,999.00</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>11,600.00</td> <td>34,999.00</td> </tr> <tr> <td>D+</td> <td>6,800.00</td> <td>11,599.00</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>2,700.00</td> <td>6,799.00</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>0</td> <td>2,699.00</td> </tr> </tbody> </table>	Nivel	Ingreso mínimo	Ingreso máximo	A/B	85,000.00+		C+	35,000.00	84,999.00	C	11,600.00	34,999.00	D+	6,800.00	11,599.00	D	2,700.00	6,799.00	E	0	2,699.00
Nivel	Ingreso mínimo	Ingreso máximo																								
A/B	85,000.00+																									
C+	35,000.00	84,999.00																								
C	11,600.00	34,999.00																								
D+	6,800.00	11,599.00																								
D	2,700.00	6,799.00																								
E	0	2,699.00																								
<b>Antecedentes heredofamiliares neurológicos</b>	Antecedentes en 1ra y 2da línea ascendente: Trastornos del neurodesarrollo (TDAH, TEA, T. del aprendizaje), Enfermedades neurológicas orgánicas (demencia, epilepsia, tumor, malformación, enfermedades Crónicas) Trastornos del comportamiento (esquizofrenia, bipolaridad, depresión, ansiedad)	Historia familiar de TDAH, TEA, trastorno del aprendizaje; enfermedades neurológicas orgánicas (demencia, epilepsia, malformación, enfermedades crónicas, tumor), trastornos del comportamiento (esquizofrenia, bipolaridad, depresión, ansiedad) en padres o abuelos.	Categoría policotómica	Ordinal	1. T. neurodesarrollo 2. T. neurológicos orgánicos 3. T. comportamiento																					
<b>Madre &gt;35 años **revisar este art**</b>	Edad que tiene al momento de la concepción	Edad de la madre al momento de la concepción	Categoría policotómica	Ordinal	1. <15 2. 14-24 3. 25-34 4. >35																					
<b>Padre &gt;40 años</b>	Edad que tiene al momento de la concepción	Edad del padre al momento de la concepción	Categoría policotómica	Ordinal	1. <15 2. 14-24 3. 25-39 4. >40																					
<b>Historia de aborto/s</b>	Interrupción y finalización prematura del embarazo de forma natural o voluntaria, hecha antes que el feto pueda sobrevivir fuera del útero	Antecedente de abortos	Categoría dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No																					
<b>Exposición a radiaciones o campos electromagnéticos</b>	Combinación de campos eléctricos y magnéticos, que se propagan a través del espacio en forma de ondas portadoras de energía	Exposición a fuentes habituales de campos electromagnéticos de radiofrecuencia como telecomunicaciones, antenas de radiodifusión y hornos de microondas.	Categoría dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No																					
<b>Alergia intolerancia alimentaria</b>	Afección en la que el sistema inmunológico reacciona de forma anormal frente a una sustancia o alimento		Categoría dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No																					
<b>Sangrado durante embarazo</b>	hemorragia vaginal procedente del útero, no asociada al ciclo menstrual		Categoría policotómica	Ordinal	1. 1er trimestre 2. 2do trimestre 3. 3er trimestre																					
<b>Diabetes gestacional</b>	diabetes mellitus inducida por el embarazo.		Categoría dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No																					
<b>Hiperémesis gravídica</b>	náuseas y vómitos presentes en mujeres embarazadas que evolucionan de manera severa		Categoría dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No																					
<b>Enfermedad tiroidea</b>	Enfermedades que impiden que la glándula tiroidea funcione o evitan que trabaje bien.	Enfermedades que impiden que la glándula tiroidea funcione o evitan que trabaje bien durante el embarazo	Categoría dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No																					
<b>Enfermedad hepática</b>	Enfermedades que impiden que el hígado funcione o evitan que trabaje bien.	Enfermedades que impiden que el hígado funcione o evitan que trabaje bien durante el embarazo	Categoría dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No																					

<b>Enfermedad cardiaca</b>	Enfermedades que impiden que el corazón funcione o evitan que trabaje bien.	Enfermedades que impiden que el corazón funcione o evitan que trabaje bien durante el embarazo	Catagórica dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No
<b>Edema</b>	Acumulación de líquido en el espacio extracelular o intersticial, además de las cavidades del organismo.	Aumento de volumen de alguna parte del cuerpo ocasionada por una acumulación de líquido en los tejidos durante el embarazo	Catagórica dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No
<b>Preeclampsia</b>	Complicación del embarazo potencialmente severa caracterizada por una presión arterial elevada.		Catagórica dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No
<b>Hipertensión arterial</b>	Patología que consiste en el aumento de la presión arterial		Catagórica dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No
<b>Infecciones virales o bacterianas</b>	Invasión y multiplicación de agentes patógenos en los tejidos de un organismo.	Infección viral o bacteriana durante el embarazo (infección de vías urinarias, respiratorias o vaginal)	Catagórica dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No
<b>Alcohol</b>	Consumo de alcohol	Consumo de alcohol durante el embarazo	Catagórica dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No
<b>Tabaquismo</b>	Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo inhalado de tabaco de forma activa o pasiva.	Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo inhalado de tabaco durante el embarazo de forma activa o pasiva	Catagórica dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No
<b>Drogas</b>	Consumo de Drogas	Consumo de drogas durante el embarazo	Catagórica dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No
<b>Estrés</b>	Estado de tensión interna causado por cambios en el estado psicológico, físico o del entorno	Estado de tensión interna causado por cambios en el estado psicológico, físico o del entorno durante el embarazo	Catagórica dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No
<b>RPM</b>	Rotura del saco amniótico antes de que comience el trabajo de parto.		Catagórica dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No
<b>Trabajo de parto inducido</b>	Estimulación de las contracciones uterinas antes del inicio espontáneo del trabajo de parto, con o sin rotura de membranas		Catagórica dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No
<b>Trabajo de parto prolongado</b>	Dilatación cervical o un descenso fetal anormalmente lento durante el trabajo de parto	Dilatación cervical o un descenso fetal anormalmente lentos durante el trabajo de parto: >90 min primípara o >30 min multipara	Catagórica dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No
<b>Periodo expulsivo prolongado</b>	2da etapa del trabajo de parto con expulsión >24 hrs primípara y >10 hrs (multipara)		Catagórica dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No
<b>Cesárea</b>	Operación quirúrgica que consiste en extraer el feto del vientre de la madre mediante una incisión en la pared abdominal y uterina y evitar el parto		Catagórica dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No
<b>Extracción por fórceps</b>	Extracción fetal desde la parte exterior simulando los mecanismos del parto normal con instrumento fórceps		Catagórica dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No
<b>Prematuro (&lt;37 SDG)-35</b>	Cuando nace antes de haberse completado 37 semanas de gestación.	Nacimiento antes de las 37 semanas de gestación.	Catagórica policotómica	Ordinal	1. prematuros extremos (menos de 28 semanas) 2. muy prematuros (28 a 32 semanas) 3. prematuros moderados a tardíos (32 a 37 semanas)
<b>Bajo peso (&lt;2500 gr) (p&lt;10)</b>	Neonato con peso <2500 gr o percentil <10%		Catagórica dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No
<b>APGAR al 1' &lt;8</b>	Herramienta conveniente para notificar el estado del neonato y la respuesta a la reanimación al minuto de nacido.		Catagórica dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No
<b>APGAR s los 5' &lt;8</b>	Herramienta conveniente para notificar el estado del neonato y la respuesta a la reanimación a los 5 minutos de nacido.		Catagórica dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No

<b>Presentación pélvica</b>	Presentación donde la pelvis de un feto en situación longitudinal está en contacto con el estrecho superior de la pelvis materna.		Categoría dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No
<b>Dificultad respiratoria</b>	Trastorno respiratorio en los recién nacidos ocasionado por la falta de madurez de los pulmones.	Dificultad respiratoria en el recién nacido ocasionado por la falta de madurez de los pulmones.	Categoría dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No
<b>Hipotonía</b>	Disminución de la tensión o del tono muscular		Categoría dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No
<b>Movimientos anormales</b>	Trastornos paroxísticos del movimiento		Categoría dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No
<b>Líquido amniótico anormal</b>	Líquido que rodea y amortigua al embrión y luego al feto en desarrollo en el interior del saco amniótico. (claro, a veces ligeramente opaco, blanco grisáceo o ámbar. )	Líquido del saco amniótico con aspecto, olor o consistencia anormal (verdoso, fétido)	Categoría dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No
<b>Malformación congénita</b>	Alteraciones anatómicas que ocurren en la etapa intrauterina y que pueden ser alteraciones de órganos, extremidades o sistemas		Categoría dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No
<b>Factor individual</b>	Que nace el primero.	Que nace el primero. Primogénito	Categoría dicotómica	Ordinal	1. Si 0. No
<b>Fármacos*</b>	Sustancia que sirve para curar o prevenir una enfermedad, para reducir sus efectos sobre el organismo o para aliviar un dolor físico	Medicamentos utilizados durante el embarazo para curar o prevenir una enfermedad, para reducir sus efectos sobre el organismo o para aliviar un dolor físico	Categoría policotómica	Ordinal	1. Analgésicos 2. antieméticos 3. anticonvulsivos 4. antibióticos 5. multivitamínicos 6. Otros

## **TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables**

A todas las variables se realizó un análisis descriptivo. Las variables numéricas continuas se sometieron a pruebas de normalidad para reportarlas de acuerdo con su distribución, se utilizaron promedios y desviación estándar si presentan distribución normal, o mediana con mínimos y máximos si presentan distribución no normal. Las variables cualitativas se reportaron con frecuencias y porcentajes.

Debido a que el objetivo principal de estudio es identificar factores de riesgo pre y perinatales asociados al TEA se construyeron tablas de 2 x 2 con los datos obtenidos entre los pacientes con diagnóstico de TEA y los pacientes controles y obtener índices de asociación (razón de momios e intervalos de confianza) entre los factores identificados y la presencia del TEA. Aquellas variables que obtuvieron una razón de momio mayor a la unidad se incluyeron en un modelo de regresión logística para predecir la probabilidad de riesgo para presentar TEA junto con su respectiva magnitud independiente.

### **Programas por utilizar para análisis de datos.**

Se utilizó el programa Microsoft Excel 2019 v 16.23 para el diseño y registro de datos en la hoja de captura previamente diseñada. Para el análisis descriptivo de las variables y el análisis estadístico de la investigación se utilizó el paquete estadístico SPSS v.21.



## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

### **Cumplimiento con las leyes y regulaciones**

Este estudio se realizó en total conformidad con la guía de la ICH E6 de las Buenas Prácticas Clínicas y con los principios de la Declaración de Helsinki o con las leyes y regulaciones del país en el cual se lleve a cabo la investigación, lo que le brinda la mayor protección al individuo.

### **Comité de Ética e Investigación**

El investigador principal presentó este protocolo ante el comité los formatos de consentimiento informado y los documentos pertinentes de apoyo de información quien debe revisarlos y aprobarlos antes de iniciar el estudio. Además, el Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación de la Escuela de Medicina del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey el cual aprobó el material documental de este trabajo.

## CAPITULO 4 – RESULTADOS Y ANÁLISIS

En este estudio se incluyeron 492 sujetos, de los cuales 328 (66.7%) conformaron el grupo control y 164 (33.3%) el grupo de casos. En el grupo de casos 84.7% (n = 417) fueron de género masculino y el 15.2% (n = 75) de género femenino. Los controles se seleccionaron conforme a los casos ya que se parearon de acuerdo a edad y género. En la tabla 1 y 2 se muestran las características generales de la muestra.

**Tabla 1. Descripción de la muestra total (n = 492)**

Característica	n (%)
Grupos	
Control	328 (66.7)
Casos	164 (33.3)
Género	
Femenino	75 (15.2)
Masculino	417 (84.7)

**Tabla 2. Descripción de la muestra de casos por edad y género**

Edad (años)	Mujeres n (%)	Hombres n (%)	Total n (%)
3	4 (16)	27 (19)	31 (19)
4	4 (16)	37 (27)	41 (25)
5	4 (16)	17 (12)	21 (13)
6	4 (16)	16 (12)	20 (12)
7	2 (8)	10 (7)	12 (7)
8	2 (8)	6 (4)	8 (5)
9	2 (8)	11 (8)	13 (8)
10	1 (4)	6 (4)	7 (4)
11	2 (8)	3 (2)	5 (3)
12	0	4 (3)	4 (2)
13	0	2 (1)	2 (1)
Total casos	25 (100)	139 (100)	164 (100)

Se realizó un análisis bivariado de género en los grupos y se obtuvieron resultados estadísticamente significativos. El género femenino resultó como factor protector con un OR de 0.2 (IC 95% 0.120 – 0.332) y el género masculino como factor de riesgo con un OR 3.155 (IC 95% 2.016 – 4.939). Los resultados de este análisis se encuentran en la Tabla 3.

El género femenino en el grupo de casos representa el 15.2% y el masculino con el 84.7% resultando una relación de 1:5.5 en el presente estudio. En comparación con otros reportes que encontraron una relación femenino/masculino de 1:4-5 (17) y que nos demuestra la concordancia del riesgo por género con otros estudios a nivel mundial OR 3.71; p 0.001 (28-30).

**Tabla 3. Comparación entre grupos: género (n = 492)**

<b>Característica</b>	<b>Control</b>	<b>Casos</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
Género femenino	50 (15.2)	25 (15.2)	<0.001	0.200	0.120 – 0.332
Género masculino	278 (84.7)	139 (84.7)	<0.001	3.155	2.016 – 4.939

*n (%)*, *Chi cuadrado*

En la Tabla 4 se muestran los resultados con respecto a los antecedentes heredofamiliares en donde se encontró que el presentar antecedentes heredofamiliares neurológicos en conjunto o por separado representan un factor de riesgo importante. Los valores de p, OR e intervalos de confianza se reportan en la tabla 4.

Los antecedentes heredofamiliares neurológicos están presentes en el 19.4% del grupo control a diferencia del grupo de casos en el 81.7%, mostrando un factor de riesgo global con un OR de 18.4 y de forma independiente en relación a los trastornos del neurodesarrollo donde se incrementa el riesgo con un OR de 24.0 seguido de los trastornos neurológicos orgánicos con un OR 11.4 y un OR de 4.4 en los trastornos del comportamiento.

Si observamos el grupo control la estadística de antecedentes es baja e incluso los trastornos del neurodesarrollo se presentan con menor grado (6.4%) en relación a los trastornos neurológicos orgánicos (6.7%) y del comportamiento (9.5%).

**Tabla 4. Comparación entre grupos: antecedentes heredofamiliares neurológicos (n = 492)**

<b>Característica</b>	<b>Control</b>	<b>Casos</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
Antecedentes	64 (19.4)	164 (81.7)	<0.001	18.425	11.391 – 29.804
Trastorno del neurodesarrollo	21 (6.4)	102 (62.2)	<0.001	24.051	13.971 - 41.403
Trastorno neurológico orgánico	22 (6.7)	74 (45.1)	<0.001	11.436	6.726 – 19.445
Trastorno del comportamiento	31 (9.5)	52 (31.7)	<0.001	4.448	2.711 – 7.297

*n (%)*, Chi cuadrado

En cuanto al análisis bivariado respecto a la edad de los padres se encontró que hay diferencias estadísticamente significativas en las edades, padre mayor de 40 años y madre mayor de 35 años en el grupo de los casos. En el grupo de casos el riesgo de presentar TEA con padres con edad mayor a los 40 años es de 1.3. Sin embargo, si la madre es mayor de 35 años el riesgo es de 2.0.

Así mismo, se encontró que la educación superior, tanto del padre como de la madre, representan un factor de riesgo importante con un OR de 25.575 (IC 95% 15.013 – 43.567) y un OR 39.772 (IC 95% 21.828 – 72.286) respectivamente. Los resultados de la comparación con respecto a la edad y nivel de educación se muestran en la Tabla 5.

Cuando los padres tienen un nivel educativo superior el riesgo de TEA se eleva, OR 25.5 en el padre y en la madre con un OR 39.7, lo cual es inversamente proporcional en el grupo control, y que presenta mayor riesgo en la madre que en el padre (OR 39.7 vs OR 25.5), estos riesgos también se observaron en otros estudios de metaanálisis publicados en 2017 (31)(39).

**Tabla 5. Comparación entre grupos: padres (n = 492)**

<b>Característica</b>	<b>Control</b>	<b>Casos</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
Edad del Padre (años) <sup>o</sup>	28 (15 – 56)	32 (15 – 65)	<0.001		
Edad del Padre > 40 años	33 (10.1)	22 (13.4)	0.266	1.385	0.779 – 2.462
Edad de la Madre (años) <sup>o</sup>	25 (14 – 44)	31 (17 – 49)	<0.001		
Edad de la Madre > 35 años	39 (11.9)	35 (21.3)	0.006	2.011	1.218 – 3.319
Nivel Educativo del Padre					
Educación Básica	197 (60.1)	19 (11.6)	<0.001	0.087	0.051 – 0.148
Educación Media	108 (32.9)	37 (22.6)	0.017	0.593	0.385 – 0.915
Educación Superior	23 (7.0)	108 (65.9)	<0.001	25.575	15.013 – 43.567
Nivel Educativo de la Madre					
Educación Básica	193 (58.8)	16 (9.8)	<0.001	0.076	0.043 – 0.132
Educación Media	119 (36.6)	38 (23.2)	0.003	0.530	0.346 – 0.812
Educación Superior	16 (4.9)	110 (67.1)	<0.001	39.722	21.828 – 72.286

*n (%)*, Chi cuadrado

<sup>o</sup>mediana (mín. – máx.), U de Mann-Whitney

En el análisis bivariado para los distintos niveles socioeconómicos se encontró como factor de riesgo pertenecer al nivel C y C+ con un OR 3.596 (IC 95% 2.114 – 6.116) y OR de 53.182 (IC 95% 16.300 - 173.511) respectivamente. El resto de los niveles, excepto el E, fueron factores protectores. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

En el grupo control el nivel socioeconómico predominante fue el D, seguido de D+; en el grupo de casos el nivel socioeconómico predominante fue el C+ y C; el grupo E mostro un OR 0.66, esto probablemente este relacionado con el nivel educativo superior reportado en la tabla 5.

**Tabla 6. Comparación entre grupos: nivel socioeconómico (n = 492)**

<b>Característica</b>	<b>Control</b>	<b>Casos</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
E: 0 – 2699	2 (0.6)	0 (0)	0.555	0.665	0.625 – 0.708
D: 2700 – 6799	182 (55.5)	33 (20.1)	<0.001	0.202	0.130 – 0.314
D+: 6800 – 11599	114 (34.8)	27 (16.5)	<0.001	0.370	0.231 – 0.593
C: 11600 – 34999	27 (8.2)	40 (24.4)	<0.001	3.596	2.114 – 6.116
C+: 35000 – 84999	3 (0.9)	54 (32.9)	<0.001	53.182	16.300 -173.511
A/B: > 85000	0 (0)	10 (6.1)	<0.001	0.320	0.280 – 0.364

*n (%), Chi cuadrado*

En el análisis de las variables durante periodo prenatal se encontró que tanto la presencia de abortos previos, exposición a radiación, sangrado durante el primer y segundo trimestre, diabetes gestacional, enfermedad tiroidea, infecciones, consumo de alcohol, tabaquismo, uso de drogas y estrés materno, representan factores de riesgo importante para la presencia del TEA. Los resultados de las variables con sus respectivos OR e intervalos de confianza se muestran en la tabla 7.

Tomando en cuenta el porcentaje de factores perinatales predominantes del grupo de casos tenemos en primer lugar infecciones en el 46.3% de todos los controles, seguido de estrés materno con 29.9%, sangrado en el embarazo con 28.7% principalmente en el primer trimestre del embarazo con 22% por último, abortos previos con 22.6% y que se han identificado en otros estudios como factor de riesgo (33).

Dentro de los factores perinatales los que dan un mayor riesgo de presentar TEA esta el tabaquismo con un OR 53.3, estrés materno OR 10.3, exposición a radiación OR 8.3, enfermedad tiroidea OR 8.1, sangrado durante el embarazo de OR 3.1 con énfasis en el primer y segundo trimestre del embarazo OR 4.1 y OR 2.2; hiperemesis gravídica OR 3.4, enfermedad hepática y consumo de alcohol y drogas con OR 3.0, diabetes gestacional e infecciones con OR 2.5 y abortos previos con OR 2.2.

**Tabla 7. Comparación entre grupos: periodo prenatal (n = 492)**

<b>Característica</b>	<b>Control</b> 328 (66.7)	<b>Casos</b> 164 (33.3)	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
Abortos previos	37 (11.3)	37 (22.6)	0.001	2.291	1.388 – 3.782
Exposición a radiación	2 (0.6)	8 (4.9)	0.002	8.359	1.754 – 39.826
Alergia alimentaria	1 (0.3)	0 (0)	0.479	0.666	0.626 – 0.709
Sangrado en el embarazo	37 (11.3)	47 (28.7)	<0.001	3.159	1.953 – 5.112
1º Trimestre	21 (6.4)	36 (22)	<0.001	4.112	2.311 – 7.317
2º Trimestre	11 (3.4)	12 (7.3)	0.050	2.275	0.982 – 5.274
3º Trimestre	7 (2.1)	4 (2.4)	0.829	1.146	0.331 – 3.974
Diabetes gestacional	18 (5.5)	21 (12.8)	0.005	2.529	1.307 – 4.893
Emésis	89 (27.1)	37 (22.6)	0.273	0.782	0.504 – 1.214
Hiperemésis gravídica	3 (0.9)	5 (3)	0.078	3.407	0.804 – 14.434
Enfermedad tiroidea	1 (0.3)	4 (2.4)	0.026	8.175	0.906 – 73.739
Enfermedad hepática	0 (0)	2 (1.2)	0.111	3.025	0.594 – 3.025
Preeclampsia	13 (4.0)	3 (1.8)	0.208	0.452	0.127 – 1.607
Hipertensión arterial	14 (4.3)	5 (3.0)	0.508	0.705	0.250 – 1.993
Anemia	26 (7.9)	6 (3.7)	0.070	0.441	0.178 – 1.094
Infecciones	82 (25)	76 (46.3)	<0.001	2.591	1.744 – 3.849
Consumo de alcohol	0 (0)	3 (1.8)	0.037	3.037	0.933 – 3.037
Tabaquismo	1 (0.3)	23 (14)	<0.001	53.340	7.134 – 398.827
Uso de drogas	0 (0)	4 (2.4)	0.012	3.050	1.194 – 3.050
Estrés materno	13 (4.0)	49 (29.9)	<0.001	10.324	5.402 – 19.731

*n (%)*, *Chi cuadrado*



En cuanto a las variables del periodo perinatal se encontró que tanto la cesárea como la presentación cefálica obtuvieron cifras concordantes con factor de riesgo. El resto de las variables se reportaron sin significancia estadística. Los resultados de las variables del periodo perinatal se reportan en la Tabla 8.

La cesarea se realizo en el 47.9% del grupo de controles en comparacion con el grupo de casos con un 80.5% y un OR de 4.49 con una p significativa, así como la presentacion cefálica que estuvo presente en el 92.7% de casos y OR de 3.91.

**Tabla 8. Comparación entre grupos: periodo perinatal (n = 492)**

<b>Característica</b>	<b>Control</b> 328 (66.7)	<b>Casos</b> 164 (33.3)	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
Ruptura prematura de membranas	2 (0.6)	0 (0)	0.555	-	-
Trabajo de parto prolongado	1 (0.3)	2 (1.2)	0.259	4.037	0.363 – 44.851
Periodo expulsivo prolongado	2 (0.6)	1 (0.6)	1.000	1.000	0.090 – 11.110
Cesárea	157 (47.9)	132 (80.5)	<0.001	4.493	2.885 – 6.996
Uso de Fórceps	14 (4.3)	7 (4.3)	1.000	1.000	0.396 – 2.528
Prematurez	35 (10.7)	20 (12.2)	0.613	1.163	0.648 – 2.086
Menor de 28 SDG	2 (0.6)	0 (0)	0.555	-	-
Entre 28 – 32 SDG	9 (2.7)	0 (0)	0.033	-	-
Entre 32 – 37 SDG	24 (7.3)	20 (12.2)	0.074	1.759	0.941 – 3.289
Pequeño para la edad gestacional	34 (10.4)	16 (9.8)	0.833	0.935	0.500 – 1.749
Apgar menor de 8	20 (6.1)	14 (8.5)	0.315	1.437	0.706 – 2.924
Presentación cefálica	262 (79.9)	152 (92.7)	<0.001	3.191	1.671 – 6.092
Presentación pélvica	16 (4.9)	1 (0.6)	0.015	0.120	0.016 – 0.910
Líquido amniótico anormal	1 (0.3)	2 (1.2)	0.259	4.037	0.363 – 44.851

*n (%)*, *Chi cuadrado*

En las variables consideradas en el nacimiento no se encontró significancia estadística mas que en el número de gestación, en donde se demostró diferencias entre el grupo control y el grupo de los casos. En la tabla 9 se muestran los resultados.

En las características al nacimiento como dificultad respiratoria, hipotonía, movimientos anormales, malformaciones congénitas no se encontraron diferencias significativas.

En el número de embarazo del grupo de casos estuvo presente en el embarazo uno hasta el sexto, reportando una mediana como segundo embarazo y que se observo tambien en el grupo control con una p 0.001.

**Tabla 9. Comparación entre grupos: nacimiento (n = 492)**

<b>Característica</b>	<b>Control</b>	<b>Casos</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
Dificultad respiratoria	23 (7.0)	13 (7.9)	0.713	1.142	0.563 -2.316
Hipotonía	4 (1.2)	2 (1.2)	1.000	1.000	0.181 – 5.517
Movimientos anormales	1 (0.3)	0 (0)	1.000	0.666	0.626 – 0.709
Malformaciones congénitas	1 (0.3)	2 (1.2)	0.219	4.037	0.363 – 44.851
Número de gestación <sup>o</sup>	2 (1 – 9)	2 (1 – 6)	0.001		

*n (%)*, *Chi cuadrado*

<sup>o</sup> *mediana (mín. – máx.), U de Mann-Whitney*

De igual forma se tomaron en cuenta los fármacos consumidos durante el embarazo en donde se encontró que tanto los analgésicos como los antibióticos obtuvieron cifras de riesgo con un OR de 2.259 (IC 95% 1.307 – 4.893) y OR de 2.050 (IC 95% 1.364 – 3.082) respectivamente. Los resultados se muestran en la Tabla 10.

Los analgésicos con OR 2.5, como los antibióticos con OR 2.0 presentan mayor riesgo de presentar TEA en comparación con otros fármacos consumidos durante el embarazo, en este estudio no se vio reflejado lo reportado en otros estudios (21, 34).

Las vitaminas presentan un factor protector OR 0.82 y esta reportado en otra literatura (37).

**Tabla 10. Comparación entre grupos: fármacos durante el embarazo (n = 492)**

<b>Característica</b>	<b>Control</b>	<b>Casos</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
Analgésicos	18 (5.5)	21 (12.8)	0.005	2.529	1.307 – 4.893
Antieméticos	9 (2.7)	2 (1.2)	0.351	0.438	0.93 – 2.049
Anticonvulsivos	1 (0.3)	0 (0)	1.000	0.666	0.626 – 0.709
Antibióticos	75 (22.9)	62 (37.8)	<0.001	2.050	1.364 – 3.082
Vitaminas	308 (93.9)	152 (92.7)	0.605	0.823	0.392 – 1.727
Otros	37 (11.3)	5 (3.0)	0.002	0.247	0.095 – 0.642

*n (%)*, *Chi cuadrado*

Con la finalidad de predecir la probabilidad de la presencia del TEA en función de las variables recabadas, junto con su respectiva magnitud independiente, se realizó una regresión logística. Se observó que las variables de nivel educativo básico de la madre, nivel educativo medio, presencia de trastorno del neurodesarrollo y trastorno neurológico orgánico, edad de la madre en años y cesárea obtuvieron significancia estadística en el modelo. En la Tabla 11 se reportan las variables, su significancia al modelo, los OR/Exp (B) e intervalos de confianza del 95%.

**Tabla 11. Regresión Logística (n = 492)**

<b>Característica</b>	<b>p</b>	<b>OR/Exp(B)</b>	<b>IC 95%</b>
Nivel Educativo Básico de la Madre	<0.001	0.026	0.010 – 0.067
Nivel Educativo Medio Superior de la Madre	<0.001	0.079	0.035 – 0.178
Trastorno del Neurodesarrollo	<0.001	21.085	9.753 – 45.583
Trastorno Neurológico Orgánico	<0.001	10.124	4.359 – 23.514
Edad de la Madre (años)	0.004	1.082	1.025 – 1.141
Cesárea	0.002	3.294	1.578 – 6.878

Las variables con mayor impacto en el modelo fueron la presencia de un trastorno del neurodesarrollo y la presencia de un trastorno neurológico orgánico, ya que la probabilidad de presentar el TEA es de 21.085 y 10.124 veces mayor respectivamente para dichas variables.

Finalmente, al correr el modelo de regresión logística con estas variables fue significativo ( $p < 0.05$ ), explicando el 75.2% ( $R^2$  de Nagelkerke) de la varianza en el diagnóstico del TEA y clasificando correctamente el 90.9% de los casos.

## CAPITULO 5 - DISCUSION DE RESULTADOS

Los factores que mayor riesgo tienen para TEA fueron el género masculino, historia familiar de trastornos neurológicos principalmente del neurodesarrollo y neurológicos orgánicos; edad mayor a 35 años al momento de la concepción, tabaquismo, estrés materno, exposición a radiación, enfermedad tiroidea, sangrado durante el embarazo con énfasis en el primer y segundo trimestre del embarazo, hiperémesis gravídica, enfermedad hepática, consumo de alcohol y drogas, diabetes gestacional e infecciones, abortos previos, cesarea, presentación cefálica, administración de analgésicos y antibióticos.

Para la discusión de los resultados y análisis de la información obtenida en la tabla 4 donde el factor de riesgo se encuentra en el nivel educativo superior en padres como en madres con un OR de 25.575 (IC 95% 15.013 – 43.567) y un OR 39.772 (IC 95% 21.828 – 72.286), respectivamente; este valor puede representar un sesgo ya que los padres con mayor nivel cultural tienen mayor acceso para hacer el diagnóstico de TEA.

El nivel socioeconómico medio superior no permite afirmar ser un factor de riesgo, ya que los grupos control y de casos no tienen una equivalencia porcentual para hacer los comparativos y esto lleva a un probable sesgo.

En la tabla 6, las infecciones aunque estén en primer lugar de frecuencia de los casos 46.3% y presenten un OR 2.59 no tienen el mismo impacto como factor de riesgo para TEA en relación al tabaquismo con OR 53.34

## CAPITULO 6 – CONCLUSIONES

Los factores que mayor riesgo tienen para TEA fueron el genero masculino, historia familiar de trastornos neurológicos principalmente del neurodesarrollo y neurológicos orgánicos; edad mayor a 35 años al momento de la concepción ,tabaquismo, estrés materno, exposicion a radiacion, enfermedad tiroidea, sangrado durante el embarazo con énfasis en el primer y segundo trimestre del embarazo; hiperemesis gravídica, enfermedad hepatica, consumo de alcohol y drogas, diabetes gestacional e infecciones, abortos previos, cesarea, presentacion cefalica, administracion de analgesicos y antibióticos.

El nivel educativo superior y el nivel socioeconomico se presentan como factor de riesgo importante, pero este resultado debe tomarse con cautela ya que los grupos que se compararon no presentan una equivalencia porcentual que permita afirmar este resultado.

Los resultados indican una correlación significativa de TEA con factores criticos: genéticos, perinatales y ambientales. Según los hallazgos del análisis de regresion logístico multivariante, los factores críticos que indican un mayor riesgo de trastorno del espectro del autismo incluyen: antecedentes familiares con trastorno del neurodesarrollo y neurológicos organicos; edad materna >35 años al momento de la concepcion, educación materna y obtencion del producto via cesarea; este resultado significativo de los factores perinatales y ambientales puede ser indicativo de su impacto amplificador en sujetos propensos a la genética.

Los factores prenatales y perinatales identificados estan involucrados en la patogenesis del TEA, la deteccion de estos factores alertan al medico para realizar una detección temprana de TEA.

## CAPITULO 7 – RECOMENDACIONES

La edad avanzada de los padres, particularmente la edad materna, tiene un papel importante en la incidencia de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos. Por lo tanto, se sugiere que el mejor momento para tener un hijo es antes de los 35 años de edad.

Hay un mayor riesgo de tener un hijo con trastorno del espectro autista si las familias y parientes tienen antecedentes heredofamiliares neurológicos principalmente historia de trastornos del neurodesarrollo y enfermedades neurológicas orgánicas, esto nos debe ayudar a buscar de forma intencionada los antecedentes de riesgo y que nos permitan detectar casos de TEA en forma oportuna.

Debido al efecto directo del estado emocional materno sobre la salud fetal, las madres deben evitar ocupaciones y estrés mental recibir herramientas que permitan control y tolerancia al estrés. Y evitar cualquier entorno que nos lleve mayor estrés materno como problemas familiares, lugares de trabajo estresantes, problemas financieros y soledad.

Debido a los posibles efectos secundarios de la medicación, es muy recomendable que las madres eviten la automedicación durante el embarazo y de ser necesarios sea bajo supervisión de un especialista.

El tabaquismo materno y el consumo de alcohol deben estar estrictamente prohibidos durante el embarazo. En varios estudios se ha demostrado que el tabaquismo prenatal materno o incluso el tabaquismo pasivo están involucrados en alteraciones del neurodesarrollo en los hijos.

Con respecto a las propiedades protectoras de los ácidos grasos insaturados y el ácido fólico resaltan la importancia de una dieta adecuada durante el embarazo.

Considerando los profundos impactos de diferentes vitaminas en la salud física, el impacto de la vitamina D en procesos biológicos significativos como la reparación del ADN y su calidad antiinflamatoria en el tejido cerebral, y el papel de la vitamina A y otras vitaminas en el desarrollo del cerebro, es mejor comer alimentos enriquecidos con diferentes vitaminas y hierro además de tomar suplementos vitamínicos y ácido fólico durante el embarazo. Además, comer alimentos como el pescado enriquecido con omega-3 y otros ácidos grasos insaturados ayuda al desarrollo normal del embrión.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Fombonne E, Marcin C, Cecilia A, Ruth M, Diaz C, Villalobos M, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorders in Guanajuato , Mexico : The Leon survey. *J Autism Dev Disord*. 2016;
2. Brugha TS, Spiers N, Bankart J, Cooper S, Mcmanus S, Scott FJ, et al. Epidemiology of autism in adults across age groups and ability levels \*. 2016;498–503.
3. Report MW. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network , 11 Sites, United States, 2014. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(6):1–28.
4. Lord C, Risi S, Dilavore P, Shulman C, Thurm A. Autism From 2 to 9 Years of Age. *Arch Gen Psychiatry*. 2015;63(6):694–701.
5. Lavelle TA, Weinstein MC, Newhouse JP, Munir K, Karen A, Prosser LA. Economic Burden of Childhood Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2014;3(3):e520–9.
6. Shimabukuro TT. Medical Expenditures for Children with an Autism Spectrum Disorder in a Privately Insured Population. *J Autism Dev Disord*. 2008;38:546–52.
7. Gómez SL, Ma R, Torres R, Ma E, Ares T. Detección de los riesgos maternos perinatales en los trastornos generalizados del desarrollo. *Salud Ment*. 2008;31(5):371–9.
8. Bleuler E, Minkowski E, Manual S. El trastorno del espectro autista: aspectos etiológicos, diagnósticos y terapéuticos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(2):214–22.
9. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child*. 1943;2:217–50.
10. Sweileh WM, Jabi SW Al, Sawalha AF, Zyoud SH. Bibliometric profile of the global scientific research on autism spectrum disorders. *Springerplus*. 2016;5(1480):1–12.
11. Evans B, London C. How autism became autism: The radical transformation of a central concept of child development in Britain. *Hist Hum Sci*. 2013;26(3):3–31.
12. Rutter M. CONCEPTS OF AUTISM: A REVIEW OF RESEARCH. *J Child Psychia*. 1968;9(February):1–25.
13. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 5th ed. Madrid: Panamericana; 2014. 996 p.
14. Carpenter L. DSM-5 AUTISM SPECTRUM DISORDER. 2013. 8 p.
15. American Psychiatric Association. DSM-5: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 2013.
16. Krause AJ, Simon E Ben, Mander BA, Greer SM, Saletin JM, Goldstein-Piekarski AN, et al. The sleep-deprived human brain. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(7):404–18.
17. Messinger DS, Young GS, Webb SJ, Ozonoff S, Bryson SE, Carter A, et al. Early sex differences are not autism-specific : A Baby Siblings Research Consortium (BSRC) study. *Mol Autism*. 2015;6(32):12.
18. Won H, Mah W, Kim E, Maggio N, Sheba TC. Autism spectrum disorder causes, mechanisms, and treatments: focus on neuronal synapses. *Front Mol Neurosci*. 2013;6(August):1–26.
19. Nightingale S. Autism spectrum disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2012;11(10):745–6.

20. Elsabbagh M, Divan G, Koh Y, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, et al. Global Prevalence of Autism and Other Pervasive Developmental Disorders. *Autism Res.* 2012;5(April):160–79.
21. Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-acosta C, Lee BK, et al. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health.* 2016;38:81–102.
22. El autismo sindrómico: I. Aspectos generales. *Rev Neurol.* 2005;40(Supl 1):143–50.
23. Editorial. Towards sex- and gender-informed autism research. *Autism.* 2017;21(6):643–5.
24. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and Neonatal Risk Factors for Autism: A Comprehensive Meta-analysis. *Pediatrics.* 2014;128(2):344–55.
25. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, et al. Genetic Heritability and Shared Environmental Factors Among Twin Pairs With Autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(11):1095–102.
26. Froehlich-santino W, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Collins J. Prenatal and Perinatal Risk Factors in a Twin Study of Autism Spectrum Disorders ©. *J Psychiatr Res.* 2014;54:100–8.
27. Getahun D, Fassett MJ, Peltier MR, Wing DA, Xiang MBAAH, Chiu V, et al. Association of Perinatal Risk Factors with Autism Spectrum Disorder. *Am J Perinatol.* 2017;34(3):295–304.
28. Cassimos DC, Syriopoulou-delli CK, Tripsianis GI, Cassimos DC, Syriopoulou-delli CK, Tripsianis GI, et al. Perinatal and parental risk factors in an epidemiological study of children with autism spectrum disorder. *Int J Dev Disabil.* 2016;62(2):108–16.
29. Vink L, Schrieken M, Oosterling IJ, Gaag RJ Van Der, Buitelaar JK. Narrowly Versus Broadly Defined Autism Spectrum Disorders : Differences in Pre- and Perinatal Risk Factors. *J Autism Dev Disord.* 2013;43:1505–16.
30. Maramara LA, He W, Ming X. Pre- and Perinatal Risk Factors for Autism Spectrum Disorder in a New Jersey Cohort. *J Child Neurol.* 2014;19(12):1645–51.
31. Idring S, Magnusson C, Lundberg M, Ek M, Rai D, Svensson AC, et al. Parental age and the risk of autism spectrum disorders: findings from a Swedish population-based cohort. *Int J Epidemiol.* 2014;45(1):107–15.
32. Zerbo O, Yoshida C, Gunderson EP, Dorward K, Croen LA. Interpregnancy Interval and Risk of Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics.* 2015;136(4):651–7.
33. Lyall K, Ashwood P, Van de Ater J. Maternal Immune-Mediated Conditions, Autism Spectrum Disorders, and Developmental Delay. *J Autism Dev Disord.* 2017;44(7):1546–55.
34. Brown HK, Ray JG, Wilton AS, Lunskey Y, Gomes T, Vigod SN. Association Between Serotonergic Antidepressant Use During Pregnancy and Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA.* 2017;317(15):1544–52.
35. Lampi K, Lehtonen L, Lien Tran P, Souminen A. Risk of Autism Spectrum Disorders in Low Birth Weight and Small for Gestational Age Infants. *J Pediatr.* 2013;161(5):830–6.
36. Moore GS, Kneitel AW, Walker CK, Gilbert WM. Autism risk in small- and large-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):314.e1-314.e9.

37. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *Am J Clin Nutr.* 2012;(96):80–9.
38. Zerbo O, Qian Y, Yoshida C. Association Between Influenza Infection and Vaccination During Pregnancy and Risk of Autism Spectrum Disorder. *JAMA Pediatr.* 2017;171(1):1–7.
39. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism. :1–7.
40. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-vanderweele J. Seminar Autism spectrum disorder. *Lancet.* 2018;6736(18):1–13.
41. Murphy CM, Wilson CE, Robertson DM, Ecker C, Daly EM, Hammond N, et al. Autism spectrum disorder in adults: diagnosis, management, and health services development. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:1669–86.
42. Healthcare Improvement Scotland. Assessment , diagnosis and interventions for autism spectrum disorders. 2016. 83 p.
43. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders. Quality Improvement Scotland. 2007. 73 p.
44. Farmer C, Butter E, Mazurek MO, Cowan C, Lainhart J, Cook EH, et al. Aggression in children with autism spectrum disorders and a clinic-referred comparison group. *Autism.* 2015;19(3):281–91.
45. Perry R, Campbell M, Adams P, Ph D, Lynch N, Spencer EK, et al. Long-Term Efficacy of Haloperidol in Autistic Children: Continuous versus Discontinuous Drug Administration. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1947;28(1):87–92.
46. Politte LC, Henry CA, Mcdougle CJ. Psychopharmacological Interventions in Autism Spectrum Disorder. *Harv Rev Psychiatry.* 2014;22(2):76–92.
47. Hurwitz R, Blackmore R, Hazell P, Williams K, Woolfenden S. Tricyclic antidepressants for autism spectrum disorders (ASD) in children and adolescents (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(3).
48. Fernández-jaén A, Fernández-mayoralas DM, Fernández-perrone AL, Calleja-pérez B, Muñoz-jareño N, López-arribas S. Autismo y trastorno por déficit de atención / hiperactividad : intervención farmacológica. *Rev Neurol.* 2013;57(Supl 1):205–10.
49. Le H, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD) (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(6).
50. Devnani PA, Hegde AU. Autism and sleep disorders. *J Pediatr Neurosci.* 2019;10:304–7.
51. Hirota T, Veenstra J, Hollander E, Kishi T. Antiepileptic Medications in Autism Spectrum Disorder : A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Autism Dev Disord.* 2014;44:948–57.
52. Ilae E, Force T, Aldenkamp A, Besag F, Gobbi G, Caplan R, et al. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord.* 2016;18(Suppl. 1):555–67.
53. Mi T, Jj H, Kh T. Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for children with specific learning disorders (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(9).

54. Gair DS. Childhood Psychosis: Initial Studies and New Insights. *B Rev.* 1973;14(3):547–55.
55. Henninger NA, Lounds Taylor J. Outcomes in Adults with Autism Spectrum Disorders: A Historical Perspective Natalie. *Autism.* 2013;17(1):103–16.
56. Hirvikoski T, Mittendorfer-rutz E, Boman M, Larsson H, Lichtenstein P, Bo S. Premature mortality in autism spectrum disorder. *Br J Psychiatry.* 2016;(208):232–8.
57. Ip O, Ej H, Mcconachie H. Parent-mediated early intervention for young children with autism spectrum disorders (ASD) ( Review ). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4).

## ANEXOS.

### 13.1. Cronograma de Actividades

ACTIVIDADES	ENERO	FEBRERO-MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE
REVISION BIBLIOGRAFIA									
ELABORACION PROTOCOLO									
REVISION Y AUTORIZACION DE PROTOCOLO									
RECOLECCION DE DATOS									
ANÁLISIS, DISCUSION Y CONCLUSIONES									
PRESENTACIÓN									
BUSQUEDA DE PUBLICACION									

### **13.2. Descripción de GENFIRM y carta de consentimiento informado de GENFIRM.**

GENFIRM es un proyecto de investigación de la iniciativa privada cuyo autor principal es el Dr. Jorge Ayala Sumuano y el Dr. Carlos Aguirre Velázquez; que recibe financiamiento por medio de donativo de empresario que solicito anonimato. Un grupo de participantes con diagnóstico de TEA primario del noreste de la Republica Mexicana con el objetivo de identificar genes asociados al TEA y alteraciones de la microbiota intestinal.

Este proyecto consta de una muestra de niños con autismo primario referidos de centros de atención especializados en brindar apoyo neuropsicológico a niños con TEA, los participantes deben contar con diagnóstico por Neurólogo Pediatra, Neuropsicólogo o Paidopsiquiatra utilizando los criterios diagnósticos del DSM-V y/o el ADOS-2 evaluaciones estandarizadas y semiestructuradas para el diagnóstico de TEA, solo se incluyeron pacientes que integran el diagnóstico de autismo primario, excluyendo los pacientes que presentaran autismo secundario a enfermedad neurológica, trauma, epilepsia, parálisis cerebral o síndrome genético como síndrome de X frágil, complejo de esclerosis tuberosa o Síndrome de Down.

La inclusión o exclusión de los participantes se determino al momento de realizar la historia clínica extensa que incluye los factores prenatales, perinatales y que forman parte de la historia clínica pediátrica, así como el cumplimiento de los criterios del DSM-V el cual se evaluó por un equipo de 5 Neurólogos pediatras capacitados para establecer el diagnóstico de TEA primario o secundario.

Antes de iniciar la historia clínica se solicito carta de consentimiento informado a todos los participantes donde se especifica el manejo confidencial de la información personal siempre manteniendo en anonimato y por ende identificando cada participante con un folio, se informo a su vez que los resultados obtenidos de los estudios y la información de la historia clínica será utilizada con fines científicos para su publicación.

Se anexa formato de consentimiento informado GENFIRM que fue firmado por cada tutor legal de los participantes y que especifica propósito del estudio, criterios de inclusión, exclusión, descripción del estudio, beneficios, riesgos, confidencialidad, participación voluntaria y retiro, datos de contacto, firma del tutor y firma de dos testigos.

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Protocolo: **GENSIGN-AUT01/2017**

Título: **Búsqueda de firmas genómicas y metagenómicas en pacientes con trastornos del espectro autista.**

Investigador principal: **Dr. Jorge Tonatiuh Ayala Sumuano**

Investigador asociado: **Dr. Carlos G. Aguirre Velázquez.**

Dirección dónde se realizará la investigación:

**Centro de Investigación de Desarrollo Biotecnológico y Diagnóstico SA de CV. Carretera a Monclova 128. Col. Río Pesquería. Escobedo, Nuevo León.**

**Centro Profesional Delta. Av. La Clínica 2520 Col. Sertoma, Consultorio 506, Monterrey. Nuevo León.**

Estimado(a) Señor/Señora:

Por medio de este documento te estamos invitando a ti y a tu hijo a que participen en un estudio de investigación. La participación de ustedes es importante para nosotros pero no es obligatorio que ustedes participen en él. Con este estudio queremos conocer si hay algún cambio genético o en la flora intestinal que predisponga a los niños a padecer trastornos del espectro autista.

Antes de que aceptes participar o no en el estudio, te presentamos este documento de CONSENTIMIENTO INFORMADO, el cual sirve para darte a conocer la información más importante sobre nuestro estudio; así como información adicional sobre riesgos y beneficios de tu participación en este estudio.

Es muy importante que leas este documento y consultes todas tus dudas antes de tomar una decisión. Si lo deseas puedes tomarte el tiempo de consultarlo con tu familia y personas de confianza para pedir opinión. También, aclara tus dudas sobre el estudio con los médicos que atienden a tu hijo(a) para que tomes la decisión que mejor te convenga.

Ya que hayas entendido toda la información del estudio y aclaradas tus dudas, en caso de aceptar, te pediremos que firmes esta carta de CONSENTIMIENTO INFORMADO para que tu hijo(a) ingrese o no a nuestro estudio. Tú podrás decidir en cualquier

Consentimiento Informado|GENSIGN-AUT01/2017|Búsqueda de firmas genómicas y metagenómicas en pacientes con trastornos del espectro autista|Jorge Tonatiuh Ayala Sumuano|Versión 0.9.9 Dic 14 de 2017



momento si continúas o te retiras del proyecto, sin ninguna afectación en la atención médica para ustedes.

**Propósito del estudio:**

La intención del presente estudio consiste en buscar un conjunto de genes y especies de origen bacteriano para la identificación de factores que predispongan a los niños del área de Monterrey a trastornos del espectro autista con la intención de generar una herramienta de detección temprana para niños con predisposición a este padecimiento.

**¿Quiénes participan en el estudio?**

Participarán niños entre 2 y 12 años de edad diagnosticados con trastornos del espectro autista según la prueba DSM-V.

**¿Cuáles son los criterios para incluir a un niño al presente estudio?**

1. Niños que cumplan con el criterio de edad de 2 a 12 años.
2. Género indistinto
3. Diagnóstico de autismo no sindrómico.
4. Historia clínica.
5. Cumplir con el criterio DSM-V para Trastornos del Espectro Autista.
6. Tratamientos y terapias estables.

**¿Cuáles son los criterios para no incluir a un niño al presente estudio?**

1. Autismo sindrómico
2. Presencia de comorbilidad con deformaciones cerebrales, cardíacas o cerebrales.
3. Sospecha de neoplasias.
4. Parálisis cerebral infantil.
5. Facomatosis.
6. Tratamiento en los tres meses previos a la toma de muestra de antibióticos, antimicóticos, antivirales o desparasitantes.

**¿En qué consiste el estudio?**

Si usted acepta participar y que su hijo(a) participe también en el estudio, ocurrirá lo siguiente:

1. **A usted** le haremos algunas preguntas acerca de la historia clínica familiar como por ejemplo la incidencia de padecimientos relacionados al neurodesarrollo y cuestiones generales acerca de su hijo(a) como por ejemplo: patrones de conducta, habilidad de lenguaje e historial de padecimientos. La entrevista y/o el cuestionario tendrá una duración aproximada de tres horas. Lo entrevistaremos en el consultorio 506 del Centro Profesional Delta. Av. La Clínica 2520, Col. Sertoma en Monterrey, Nuevo León.
2. **A su hijo(a)** se le aplicarán pruebas genéticas y seguimiento para evaluación de Trastornos del Espectro Autista. Para ello, le tomaremos muestra de epitelio bucal y saliva con material desechable estéril y le pediremos que nos proporcione una muestra de tamaño aproximado a una lenteja de materia fecal de su hijo. Le

Consentimiento Informado|GENSIGN-AUT01/2018|Búsqueda de firmas genómicas y metagenómicas en pacientes con trastornos del espectro autista|Jorge Tonatiah Ayala Samano|Versión 0.9.9 Dic 14 de 2017

aclaremos que tanto las entrevistas como la toma de muestras serán realizadas por personal capacitado.

#### **¿Cuáles son los riesgos para mí y mi hijo(a)?**

La toma de muestras no se aplica de forma invasiva ni se utilizan materiales punzocortantes ni abrasivos; por lo tanto, los riesgos para el paciente y sus padres son mínimos. Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son mínimos. Si alguna de las preguntas le hicieran sentir un poco incómodo(a), a usted y/o a su hijo(a), tiene el derecho de no responderla. El procedimiento es de mínima invasión y no representa riesgo para su salud e integridad. En el remoto caso de que ocurriera algún daño como resultado de la investigación, el médico tratante adscrito al proyecto indicará las medidas necesarias para tratar el posible daño. Es importante resaltar que usted no recibirá ningún pago por participar en este estudio, y tampoco implicará algún costo para usted.

#### **Beneficios:**

No hay un beneficio económico por la participación de usted y/o su hijo(a) en este proyecto de investigación; sin embargo, al término del estudio usted recibirá como beneficio en especie un reporte de laboratorio que enumerará las variantes genómicas encontradas en su hijo(a) que se correlacionen con Trastornos del Espectro Autista y un reporte adicional con un análisis cualitativo y cuantitativo de las especies bacterianas provenientes del tracto gastrointestinal de su hijo. Es importante señalar que con su participación, usted contribuiría en el desarrollo de herramientas diagnósticas para la identificación molecular de factores asociados a Trastornos del Espectro Autista.

**Confidencialidad:** Toda la información que usted nos proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto. Usted y su hijo(a) quedarán identificados(as) con un número y no con su nombre. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se presentarán de tal manera que los pacientes participantes no podrán ser identificados.

**Participación Voluntaria y Retiro:** La participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en plena libertad de negarse a participar o de retirar su participación del mismo en cualquier momento. Su decisión de participar o de no participar no afectará de ninguna manera la forma en cómo le tratará el personal adscrito al proyecto ni influiremos en la opinión de terceros sobre usted o su familia.

**Datos de Contacto:** Si usted tiene alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, por favor comuníquese con el investigador responsable clínico del proyecto Dr. Carlos G. Aguirre Velázquez en el consultorio 506 del Centro Profesional Delta. Av. La Clínica 2520, Col. Sertoma en Monterrey, Nuevo León.

Si usted acepta participar en el estudio y que su hijo participe también, le entregaremos una copia de este documento que le pedimos sea tan amable de firmar.

Consentimiento del padre, madre o tutor legal para su participación y la de su hijo(a). Su firma indica su aceptación para que usted y su hijo(a) participen voluntariamente en el presente estudio.

Nombre del padre, madre o tutor participante:

Fecha de firma:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

día/mes/año

Firma:

\_\_\_\_\_

Relación con el menor: \_\_\_\_\_

Nombre completo del testigo 1:

Fecha de firma:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

día/mes/año

Dirección:

\_\_\_\_\_

Firma:

\_\_\_\_\_

Relación con el menor: \_\_\_\_\_

Nombre completo del testigo 2:

Fecha de firma:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

día/mes/año

Dirección:

\_\_\_\_\_

Firma:

\_\_\_\_\_

Relación con el menor: \_\_\_\_\_

Nombre de quién obtiene el consentimiento:

\_\_\_\_\_

### 13.3. Oficio Enseñanza no. 174/2019

#### 13.3.1 Carta de aprobación del Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Hospital Regional Materno Infantil.



**Servicios de Salud O.P.D.**  
**Nuevo León**  
GOBIERNO DEL ESTADO

Hospital Regional  
**MATERNO - INFANTIL**  
de Alto Especialidad

"2019, AÑO DE LA LUCHA CONTRA LA VIOLENCIA HACIA LAS MUJERES"  
Oficio Enseñanza No. 174/2019  
Guadalupe, N. L. a 14 de Junio de 2019

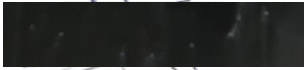
**DR. CARLOS G. AGUIRRE VELÁZQUEZ**  
**INVESTIGADOR PRINCIPAL**  
**PRESENTE. -**


Por medio de este conducto, me permito informar que el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Hospital Regional Materno Infantil, han revisado su Reporte de Caso denominado:

**FACTORES PRE Y PERINATALES ASOCIADOS AL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA) EN LA POBLACIÓN INFANTIL DEL NORESTE DE MÉXICO"**

Con el número de Pre-registro **DEISC-PR- 19 01 19 013** en la reunión correspondiente al mes de Junio del 2019 y se ha dictaminado su aprobación por ambos Comités, por lo que deberá tramitar el registro en la siguiente página para concluir el proceso. <http://saludnl.gob.mx/drupal/investigacion> y posteriormente enviarlo al correo electrónico: [investigacionssnl@gmail.com](mailto:investigacionssnl@gmail.com) y [contacto.deisc@saludnl.gob.mx](mailto:contacto.deisc@saludnl.gob.mx)

Sin otro asunto me despido.

**ATENTAMENTE**  
  
**DR. ADRIÁN C. PATTON LEAL**  
**PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**  
**HOSPITAL REGIONAL MATERNO INFANTIL**



Hospital Regional de Alta Especialidad  
**MATERNAL - INFANTIL**  
JEFATURA DE ENSEÑANZA  
E INVESTIGACIÓN


Ccp. archivo

**LA NUEVA INDEPENDENCIA**  
Aldama 460, Col. San Rafael, Guadalupe, N.L., C.P. 67110 Tel: [81]8131-3232  
[www.nl.gob.mx](http://www.nl.gob.mx)



**Nuevo León**  
LA NUEVA INDEPENDENCIA

### 13.3.2 Carta Autorizacion de la Coordinacion de Consulta Externa de Pediatria.



Servicios  
de Salud O.P.D.  
**Nuevo León**  
GOBIERNO DEL ESTADO

Hospital Regional  
**MATERO - INFANTIL**  
de Alta Especialidad

"2019, AÑO DE LA LUCHA CONTRA LA VIOLENCIA HACIA LAS MUJERES"

Guadalupe N.L. 13 de Junio del 2019



Comité de Ética  
Presente:

Por medio del presente le envío un cordial saludo y a su vez me dirijo a usted para autorizar la realización del protocolo FACTORES PRETEA1 Titulado: "Factores Pre y Perinatales asociados al Trastorno del Espectro autista (TEA) en población infantil del noreste de México" bajo los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) en la consulta abierta de Pediatría del Hospital Materno infantil.

Comprometiendo a cumplir con los lineamientos de la institución y de esta manera contribuir al desarrollo profesional y continuo beneficio del residente de Neurología Pediátrica Kenny Lemus Roldan.

Agradeciendo de antemano su atención y facilidades que le puedan brindar, quedo a su disposición para cualquier requerimiento o aclaración, le saluda atentamente.

**Dr. Cecilio López Jara**  
Coordinador de Consulta Externa de Pediatría




SECRETARÍA DE SALUBRIDAD  
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD  
MATERO - INFANTIL  
DR. CECILIO LÓPEZ JARA  
C.O. PEDIATRÍA  
C.O. PEDIATRÍA  
C.O. PEDIATRÍA

ccp, Dra. Guillermina Sánchez Rodríguez  
ccp, Dr. Adrián Carlos Patton Leal

LA NUEVA INDEPENDENCIA

Aldama 460, Col. San Rafael, Guadalupe, N.L., C.P. 67110 Tel: [81]8131-3232  
www.nl.gob.mx



**Nuevo León**  
LA NUEVA INDEPENDENCIA

## CURRICULUM VITAE DEL AUTOR

**Nombre:** Kenny Lemus Roldan

**Correo electrónico:** lemuskenn10@gmail.com

### Formación académica y estudios de posgrado.

**2004-2009** BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA, Facultad de medicina.  
Promedio 8.8

**2009-2010** HOSPITAL GENERAL PUEBLA ISSSTE (Internado)

Instituto de Seguridad y Servicio Social de los Trabajadores del Estado

**2010-2011** SSA JURISDICCION No. 10 TEHUACAN (Servicio social), Benemérita Universidad Autónoma de Puebla Facultad de medicina

**2013-2016** BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA, Hospital para el Niño Poblano, Especialista en Pediatría, Promedio 9.45.

Tesis: "Factores pronósticos para la morbilidad en pacientes con diagnóstico de astrocitoma del Hospital Para El Niño Poblano".

**Jefatura de residentes pediatría**, duración del cargo 12 meses

**2017-actualmente** INSTITUTO TECNOLÓGICO Y DE ESTUDIOS SUPERIORES MONTERREY, Sistema Tec-Salud y Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad, Tercer año de Especialidad Médica en Neurología Pediátrica.

### Docencia

**2006-2008** Cargo desempeñado: Instructor De Microbiología Y Virología, Parasitología Y Micología.  
Institución: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

**2015-2016** Cargo desempeñado: Jefe de Residentes

Institución: Hospital para el Niño Poblano

**2016-2017** Cargo desempeñado: Profesor de la materia Embriología Humana

Institución: Centro Universitario de Ixtlahuaca, Licenciatura de Medicina

### Asistencia a cursos con valor curricular

**2008** Curso: Reanimación cardiopulmonar neonatal

Institución que impartió: Centro nacional de equidad de género y salud reproductiva

**2014** Curso: Reanimación cardiopulmonar neonatal

Institución que impartió: Centro nacional de equidad de género y salud reproductiva

**2015** Curso: Soporte avanzado a la vida en pediatría (PALS)

Institución que impartió: C.A.R.P. de la S.M.P.

**2015** Curso: Reanimación cardiopulmonar básica (BLS/DEA)

Institución que impartió: C.A.R.P. de la S.M.P.

**2015** Participación: proveedor

Nombre del evento: curso reanimación cardiopulmonar básica y soporte avanzado a la vida en pediatría

Institución organizadora: Comité Mexicano de Reanimación, A.C.

Lugar y fecha: Puebla, 5 y 6 febrero 2015

**2016** Curso: acreditación en pediatría por Consejo Mexicano de certificación en Pediatría

Institución que impartió: Consejo Mexicano de certificación en Pediatría

**2018** Curso: Soporte avanzado a la vida en pediatría (PALS)

Institución que impartió: Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey.

## Asistencia y participación a congresos; artículos publicados.

**Participación:** Autor “Factores pronósticos para la morbilidad en pacientes con diagnóstico de astrocitoma”

**Nombre del evento:** Certamen estatal de investigación CONAPEME

**Institución organizadora:** Confederación nacional de pediatría de México A.C.

**Lugar y fecha:** Puebla, 13 febrero 2016

**Participación:** Autor “Descripción del síndrome neuropsiquiátrico autoinmune asociado a infección por estreptococo”

**Nombre del evento:** XLI Reunión Anual de la Academia Mexicana de Neurología

**Institución organizadora:** Academia Mexicana de Neurología, A.C.

**Lugar y fecha:** Veracruz, 2 Noviembre de 2017

**Revista:** Journal of Advances in Medicine and Medical Research

Título del artículo: Survey report on Parents and Patients Related to the use of Cannabidiol Symptomatic Epilepsy secondary to Tuberous Sclerosis Complex.

Numero de revista: 36585 Vol. 23; Año de publicación: 2017; ISSN: 24568899

**Participación:** Autor “Cannabidiol en Epilepsia refractaria pediátrica: estudio retrospectivo de series de casos pre y post”

Nombre del evento: XXVII Congreso de la Sociedad Mexicana de Neurología Pediátrica A.C.

**Premio: 2do Lugar en presentación de Poster.** Lugar y Fecha: Chihuahua, Mexico. 22 Mayo 2018.

**Participación:** Autor “Miopatía congénita: expresión clínico-histológico de la mutación del gen TPM2”

Nombre del evento: XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Neurología Pediátrica. Lugar y Fecha: Chihuahua, Mexico. 22 Mayo 2018.

**Participación:** Autor “Trastorno del espectro autista (TEA): Actividad funcional disminuida del Fascículo Uncinado (FU) “Teoría de la infraconectividad”

Nombre del evento: 3er Encuentro Internacional de Neurociencias Pediátricas

Lugar y Fecha: Cd.Mexico, Mexico. 02 Agosto 2018

**Participación:** Discusión en la Sesión Clínico-Patológica

Nombre del Evento: Sesión Mensual Clínico-Patológica de la Academia Mexicana de Neurología

Lugar y Fecha: Cd. Mexico, Mexico, 19 Septiembre 2018.

**Participación:** Discusión en la Sesión Clínico-Patológica

Nombre del Evento: Sesión Mensual Clínico-Patológica de la Academia Mexicana de Neurología

Lugar y Fecha: Cd. Mexico, Mexico, 17 Agosto de 2019.

**Participación:** Autor “Epilepsia mioclónica progresiva. Enfermedad de Lafora, reporte de un caso y revisión de la literatura”

Nombre del evento: XLI Reunión Anual del Capítulo Mexicano de la Liga Internacional Contra la Epilepsia. Lugar y Fecha: Cd.Mexico, Mexico. 28 Agosto 2019

## Idiomas

**Inglés:** Grado de dominio: Intermedio

Institución: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

TEFL ITP: 559 total score

**Español:** Lengua nativa