

**FACULTAD DE CIENCIAS PARA EL CUIDADO DE LA SALUD
ESCUELA DE OBSTETRICIA Y MATRONERÍA
CARRERA OBSTETRICIA, SEDE SANTIAGO**

**RIESGO DE TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA EN
DESCENDENCIA DE MUJERES CON DIABETES GESTACIONAL Y
SÍNDROME OVARIO POLIQUÍSTICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA , 1980-
2023.**

Tesina para optar el grado de Licenciado en Obstetricia y Matronería.

Profesor Tutor: Dra. Romina Fornes Contreras.

Estudiante(s): Francisca Daniela Bravo Muñoz.

Isidora Belén Bustos Inostroza.

Diana Antonia Muñoz Fierro.

Sofía Fernanda San Martín Zambra.

Catalina Ignacia Jesús Tabilo Sierra.

Macarena Belén Véliz Cabrera.

Taide Josefa Zaror Fernández.

© Francisca Daniela Bravo Muñoz, Isidora Belén Bustos Inostroza, Diana Antonia Muñoz Fierro, Sofía Fernanda San Martín Zambra, Catalina Ignacia Jesús Tabilo Sierra, Macarena Belén Véliz Cabrera, Taide Josefa Zaror Fernández.

Se autoriza la reproducción parcial o total de esta obra, con fines académicos, por cualquier forma, medio, o procedimiento, siempre y cuando se incluya la cita bibliográfica del documento.

Santiago, Chile.

2023

HOJA DE CALIFICACIÓN

En Providencia, Santiago de Chile a _____ del 2023, los abajo firmantes dejan constancia que las estudiantes Francisca Daniela Bravo Muñoz, Isidora Belén Bustos Inostroza, Diana Antonia Muñoz Fierro, Sofía Fernanda San Martín Zambra, Catalina Ignacia Jesús Tabilo Sierra, Macarena Belén Véliz Cabrera, Taide Josefa Zaror Fernández de la carrera de Obstetricia y Matronería, han aprobado la tesis para optar al Grado de Licenciatura en Obstetricia y Matronería con una nota de _____.

Académico Evaluador

Académico Evaluador

Académico Evaluador

DEDICATORIA

Quisiera expresar mi profundo agradecimiento a todas las personas que han sido parte en mi trayectoria académica, quienes serán mis referentes en el futuro. En particular, quiero agradecer a mi hija Maite, cuya presencia ha sido mi fuente constante de inspiración y fortaleza durante todo este proceso. A Francisco, por su apoyo constante. A las autoras, gracias por el esfuerzo y dedicación, por ir juntas a este objetivo común y por dar lo mejor de cada una.

Taide Zaror Fernández

Mis agradecimientos están enfocados hacia mis queridos padres Adolfo y Violeta, quienes con su amor incondicional y apoyo constante han sido mi mayor fuente de inspiración y fortaleza. A mi hermana Camila, por su aliento inquebrantable y complicidad inigualable a lo largo de este viaje. A mi dulce abuelita Irma fuente de amor y ternura. Incluso mi gata, por sus ronroneos reconfortantes, que ha sido testigo silencioso de todas las noches de estudio. A mis amigos, con quienes compartí risas, desafíos y momentos inolvidables. Este logro no solo es mío, sino de todos ustedes, quienes han sido la chispa que ilumina mi camino. A mis compañeras, con quienes hemos trabajado de manera unida y sistemática con el objetivo de lograr nuestra meta profesional, entregando lo mejor de cada una de nosotras.

Macarena Véliz Cabrera

Me gustaría expresar mi profunda gratitud a mi familia y amigos que han sido parte de este arduo proceso estudiantil. Me gustaría agradecer a mi madre y hermanas quienes siempre me han motivado a seguir adelante en cada uno de mis proyectos y metas, y han sido una pieza clave en mi formación académica y personal. Este agradecimiento también se extiende a mis amigas por brindarme su apoyo siempre que lo necesité. Y por último quisiera agradecer a mis compañeras de tesis por todo el apoyo que nos hemos brindado mutuamente durante ese proceso de tesina.

Francisca Bravo Muñoz

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mi familia por su paciencia y comprensión, especialmente a mis padres y hermana, quienes me han brindado su apoyo incondicional durante todo este proceso y la fortaleza para poder seguir adelante diariamente, por toda su confianza y esfuerzos que me han permitido llegar hasta aquí. A mis compañeras, gracias por la dedicación y apoyo brindado, por haber entregado lo mejor de cada una haciendo posible llegar a nuestro objetivo en común.

Isidora Bustos Inostroza

Quisiera expresar mi gratitud a quienes me han acompañado y tomado de la mano en todo este proceso académico, en especial mención a mi mamá y hermana, por todo el amor, contención en momentos difíciles, darme ánimo cuando más lo necesité y siempre una palabra de aliento. A mi papá, que desde el cielo me acompaña en cada paso. A Paz y Francisco, por su preocupación, apoyo y por siempre tener un abrazo en el momento adecuado. Y por último a mis compañeras, que gracias al constante apoyo y dedicación pudimos dar término juntas a esta tesina.

Catalina Tabilo Sierra

Mi más profundo agradecimiento es hacia mi madre que ha hecho todo esto posible gracias a su apoyo y por nunca soltarme la mano, gracias por aplaudirme cada logro e impulsarme a seguir mejorando, tú eres el mayor pilar de mi formación académica, a Pablo por siempre creer y confiar en mí, por último, infinitas gracias a mis compañeras por todo el esfuerzo y compromiso puesto en este trabajo, fuimos un excelente equipo.

Sofía San Martín Zambra

A mis padres, por confiar en mí y no dejar que me rindiera, por apoyarme en todo lo que hago y ser mi mayor soporte en este proceso; a mi hermana por cuidar de mi sueño; a mis amigos Nicolás, Sofía y Nicolette, por ayudarme a mantener la cordura en este proceso y que han sido mi refugio con su amistad; a mis mascotas, Akira y Thor, que son mi fuente de alegría; a la Dra. Taylor Swift que sus letras me han acompañado en mis

noches de estudio dándome alegría; a mi familia y amigos que han estado presentes en mi proceso y han confiado en mí; a las coautoras de esta tesina, por luchar siempre por este mismo objetivo que por fin se hace realidad y finalmente a mí misma, que dejé sangre, sudor y lágrimas en esta tesis.

Diana Muñoz Fierro

AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestra profunda gratitud a todas las personas que contribuyeron de manera significativa a la culminación de esta tesis y al logro de nuestro objetivo académico como futuras profesionales en obstetricia y matronería.

En primer lugar, agradecemos a la Universidad San Sebastián por brindarnos el conocimiento, la infraestructura y el apoyo necesario para desarrollar esta tesis y avanzar en nuestra formación académica.

Agradecemos profundamente a la Profesora Romina Fornes, por su valiosa orientación y constante apoyo. Su dedicación y sabiduría fueron fundamentales para culminar este trabajo.

Además, deseamos expresar nuestro profundo agradecimiento a nosotras mismas, las autoras, por nuestra capacidad de trabajo en equipo, apoyo mutuo y motivación constante a lo largo de este desafiante proceso. Cada una ha aportado de manera invaluable a este proyecto, demostrando un gran compromiso, lo que ha sido fundamental para alcanzar este hito en nuestra formación académica.

Por último, pero no menos importante, expresamos nuestro agradecimiento a nuestras familias y seres queridos por su apoyo incondicional, comprensión y amor durante este período de estudio y dedicación a la tesis.

Este logro no habría sido posible sin la ayuda y el respaldo de todas estas personas y entidades. Estamos eternamente agradecidas por su generosidad y apoyo.

¡Gracias!

Tabla de contenidos

RESUMEN	9
INTRODUCCIÓN	11
OBJETIVOS.....	15
METODOLOGÍA	16
RESULTADOS.....	19
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES	31
ANEXOS	32
BIBLIOGRAFÍA.....	36

RESUMEN

Este trabajo es una revisión sistemática de la literatura científica publicada entre 1980 y 2023, cuyo objetivo fue determinar el riesgo de trastorno del espectro autista (TEA) en la descendencia de mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) y diabetes gestacional (DG), además de evaluar, en un subanálisis, el riesgo de TEA según el sexo del infante y el índice de masa corporal (IMC) materno. La metodología implicó la búsqueda exhaustiva de artículos en bases de datos como Web of Science, Pubmed y Scopus, utilizando términos de búsqueda específicos. Los resultados revelaron que en dos de seis estudios se encontró un mayor riesgo de TEA en la descendencia de mujeres diagnosticadas con DG, mientras que en tres de los seis estudios que evaluaron esta asociación, se encontró que el riesgo de TEA aumentaba en madres con DG e IMC mayor a 30 kg/ m². También se reportó un mayor riesgo de TEA en descendientes de mujeres con SOP, y un riesgo más alto en madres con SOP y obesidad. Sin embargo, se concluye que, aunque existe una posible asociación entre estas patologías y TEA en la descendencia, se requiere de más y mejores estudios en diversos países para afirmar esta relación de manera definitiva.

Palabras clave: TEA, síndrome de ovario poliquístico, diabetes gestacional.

ABSTRACT

This work is a systematic review of the scientific literature published between 1980 and 2023 whose objective was to determine the risk of autism spectrum disorder (ASD) in the offspring of women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and gestational diabetes mellitus (GDM). In addition, the risk of ASD according to the sex of the infant and the maternal body mass index (BMI) was assessed. The methodology involved an exhaustive search of articles in databases such as Web of Science, Pubmed and Scopus, using specific search terms. The results revealed that in two of six studies an increased risk of ASD was found in the offspring of women diagnosed with GDM, while in three of the six studies that evaluated this association, the risk of ASD was found to be increased in mothers with GDM and BMI greater than 30 kg/ m². An increased risk of ASD was also reported in offspring of women with PCOS, and a higher risk in mothers with PCOS and obesity. However, it is concluded that, although there is a possible association between these pathologies and ASD in offspring, more and better studies are required in various countries to definitively affirm this relationship.

Keywords: ASD, polycystic ovary syndrome, gestational diabetes.

INTRODUCCIÓN

El trastorno del espectro autista (TEA) es un grupo heterogéneo de trastornos del neurodesarrollo de aparición temprana, se caracteriza por generar deficiencias en la interacción social, en la comunicación y comportamientos restringidos y/ o repetitivos (Xiang et al., 2015), conocidos por ser altamente hereditarios con una arquitectura genética compleja (Ryan & Heron, 2023). Según un estudio del año 2021, existe un aumento global en la prevalencia de TEA en los últimos años (Bougeard et al., 2021). Se estima que una de cada cincuenta y ocho personas es diagnosticada con este trastorno, con claro predominio en varones, en una relación promedio de 4:1 (Arberas & Ruggieri, 2019). Reportes epidemiológicos muestran que la diabetes durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de tener un hijo con trastorno del espectro autista (Cafiero et al., 2020.), así como también, se ha encontrado esta asociación con el síndrome de ovario poliquístico (SOP) (Cherskov et al., 2018). Sin embargo, no es claro si esta asociación es extensiva a toda la población y si existen factores moduladores de la estimación de riesgo.

Según un estudio realizado por Masi et al, el diagnóstico de TEA se establece cuando existen al menos dos de los criterios de comportamiento repetitivo restringido que podrían ser: movimientos motores estereotipados o repetitivos, uso de objetos a repetición, adhesión inflexible a rutinas, hiper o hipo reactividad a la entrada sensorial o interés inusual en los aspectos sensoriales del ambiente. Este diagnóstico se realiza mayoritariamente durante los primeros 18 meses de la niñez. Los síntomas varían ampliamente entre un paciente y otro. (Masi et al., 2017).

Durante la infancia, período comprendido entre los 0-12 años aproximadamente, se experimentan una serie de cambios en el niño o la niña, en dónde deben aprender tempranamente a caminar, hablar, alimentarse y luego a relacionarse e interactuar con otras personas, mientras todo esto ocurre, a la par está ocurriendo la formación de redes neuronales en el cerebro humano que son quienes van a permitir todos estos cambios y

adaptaciones sociales a través de procesos complejos de las mismas, en donde ocurrirán procesos de apoptosis, mielinización y poda sináptica (Förster & López, 2022). En el cerebro de los niños con TEA se presume que se produce una alteración del desarrollo neurológico que es lo que afectará a futuro las áreas de comunicación social y conducta, por lo que si se logra la pesquisa temprana de este trastorno, ya sea a través de diagnóstico temprano o bien con la detección de factores de riesgo maternos, se puede idear una estrategia en conjunto de un equipo multidisciplinario especialista en el tema para que en la infancia temprana donde se crean estas redes neuronales, no haya un mayor impacto y se pueda llevar una vida relativamente común, considerando que cada caso es distinto por lo que cada manejo debe ser específico acuerdo a los niveles del espectro. Estudios demuestran que gracias a la neuro plasticidad, intervenciones realizadas antes de los 2 o 3 años podrían contrarrestar la cascada de alteraciones en el desarrollo, propias del TEA, mitigando la completa manifestación de la sintomatología (Rojas et al., 2019)

Como se mencionó anteriormente, se ha encontrado que las mujeres con trastornos metabólicos tienen un mayor riesgo de tener descendencia con TEA, sin embargo, las investigaciones mencionan la necesidad de seguir realizando estudios para poder establecer esta relación con certeza.

La diabetes gestacional (DG) es una enfermedad que se desarrolla durante el embarazo en mujeres que no tenían síntomas de diabetes antes de la gestación, alrededor del 6% al 10% de las mujeres embarazadas han sido diagnosticadas con esta patología (Perea et al., 2022). Es sabido que el embarazo produce un estado de resistencia a la insulina transitorio que la mayoría de las mujeres revierten regresando a niveles saludables de glucosa en la sangre después del parto. Mantener los niveles de glucosa en sangre y la homeostasis durante el embarazo es esencial para la salud materna y fetal ya que la hiperglucemia durante los periodos críticos de morfogénesis (proceso biológico que presentan los organismos para desarrollarse hacia su forma final) produce hipoxia, estrés oxidativo, apoptosis y un aumento de probabilidad de malformaciones en el feto tales como malformaciones congénitas cardíacas, neurológicas, urogenitales, músculo-esqueléticas, digestivas, oro-faciales y de otros sistemas (Aviel-Shekler et al., 2020) (Guía perinatal, 2015).

El SOP, por otra parte, es uno de los trastornos endocrinos y metabólicos más comunes que afecta a mujeres en edad reproductiva con una prevalencia estimada del 6 al 20% (Yildiz et al., 2012). En ausencia de otros diagnósticos específicos, el SOP se define por una combinación de signos y síntomas de exceso de andrógenos (hirsutismo y/o hiperandrogenemia) y disfunción ovárica (oligoovulación o anovulación) y/o morfología ovárica poliquística. La causa de este síndrome sigue siendo en gran medida desconocida, pero cada vez hay más evidencia que sugiere que el SOP puede ser un trastorno multigénico complejo con fuertes influencias epigenéticas y ambientales, incluidos factores dietéticos y de estilo de vida. El SOP a menudo se asocia con adiposidad abdominal, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos metabólicos y factores de riesgo cardiovascular. (Escobar-Morreale, 2018)

Uno de los signos más característicos del SOP es el aumento de los niveles de andrógenos, los que durante el embarazo pueden alterar el funcionamiento de la placenta. Se ha reportado que en mujeres embarazadas con SOP, la expresión de aromatasa (enzima que convierte andrógenos a estrógenos) en la placenta estaría disminuida, por ende, existiría un aumento de la exposición a la testosterona por parte del feto (Rica et al., 2014). Esta alta exposición a andrógenos produciría una alteración del desarrollo y morfología cerebral que se relaciona con la función neuropsiquiátrica y cognitiva (Stener-Victorin et al., 2019). En mujeres con SOP la prevalencia de DG alcanza un 30% (Fux-Otta et al., 2018), por lo tanto, en mujeres con SOP el riesgo de TEA debiera ser aún mayor, pero no hay evidencias que sustenten esta afirmación.

Dentro de las patologías previamente mencionadas podemos encontrar la obesidad como factor en común, la cual se define como: “una enfermedad crónica (...) que se caracteriza por un mayor contenido de grasa corporal, lo cual dependiendo de su magnitud y de su ubicación topográfica va a determinar riesgos de salud que limitan expectativas y calidad de vida”(Manuel Moreno, 2012). La determinación del sobrepeso u obesidad se estima mediante el cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC). El IMC se calcula a través de la división del peso (en kilogramos) dividido por la altura (en metros) al cuadrado (Kg/m^2). Un $\text{IMC} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ indica sobrepeso, mientras que un $\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ indica obesidad (Heart & Institute, 2013).

Durante el embarazo, suele haber un aumento de peso fisiológico en la madre. La cantidad de peso que la madre aumentará durante la gestación es según el IMC que tenía la persona antes de esta y de la cantidad de fetos que esté gestando. (Minjarez-Corral et al., 2014). Padecer de obesidad antes del embarazo es un riesgo metabólico prenatal que predispone a un mayor riesgo de alteraciones en el embarazo, como “hipertensión asociada al embarazo, DG, complicaciones durante el trabajo de parto y el parto, y retención de peso posparto y obesidad materna posterior, como, así como un mayor riesgo de lactancia materna fallida”(Institute Of Medicine And National Research Council Of The National Academies, 2009).

Una reciente investigación estudió la exposición prenatal a diabetes y la existencia de potenciales biomarcadores para el diagnóstico de TEA, donde concluyeron que la posible exposición prenatal a hormonas como progestinas y andrógenos o a diabetes suprime la expresión genética en los tejidos cerebrales, provocando los comportamientos similares al autismo en la descendencia de ratones (Jiao et al., 2023).

En el caso del SOP, un estudio realizado en la población sueca examinó el líquido amniótico de niños con autismo y niños sanos. Los investigadores encontraron que las mujeres embarazadas que tenían SOP y cuyos hijos fueron posteriormente diagnosticados con autismo, tenían niveles significativamente más altos de testosterona en su líquido amniótico en comparación con las mujeres embarazadas sin SOP cuyos hijos no tenían autismo lo que sugiere que existe una actividad esteroidogénica fetal ampliamente elevada en el autismo (Baron-Cohen et al., 2020).

Debido a que existen algunos reportes que señalan un riesgo mayor de TEA en la descendencia de mujeres SOP y DG, ambas patologías que a su vez se relacionan con obesidad, es necesario hacer un análisis exhaustivo y sistemático de la literatura para determinar el riesgo de TEA en la descendencia de las mujeres con estas patologías e identificar el rol del IMC materno y sexo de la descendencia en la estimación de ese riesgo. Por lo tanto, para conocer el grado de asociación entre estas patologías, DG y SOP con TEA, se realizará una revisión sistemática incluyendo solo estudios de caso control y cohorte para contestar la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe asociación entre diabetes gestacional y/o síndrome de ovario poliquístico materno con el desarrollo del trastorno del espectro autista en la descendencia de estas pacientes?

La relevancia de esta revisión es identificar y sintetizar la literatura científica disponible, acerca de la asociación entre estas patologías endocrino-metabólicas presentes en la madre y TEA en la descendencia, para alertar a la comunidad de profesionales de la salud y así, poder alentar el establecimiento de tamizajes tempranos en la vida extrauterina en la descendencia de estas mujeres, y brindar atención de manera precoz. Además, es necesario que las y los profesionales de la matronería entreguen información certera sobre los riesgos que pueden devenir en pacientes con estas patologías, para poder entregar un apoyo y contención hacia las gestantes, así como también poder responder sus preguntas y ofrecer una información completa frente a las consultas de las gestantes para otorgarles tranquilidad y seguridad durante el embarazo.

OBJETIVOS

Nuestra búsqueda cuenta con un objetivo general y cuatro objetivos específicos, los cuales son:

General: Analizar, mediante una revisión sistemática, la literatura científica publicada entre los años 1980-2023, respecto a los riesgos de padecer TEA en la descendencia de mujeres con SOP y diabetes gestacional.

Objetivos específicos:

- 1)** Determinar el riesgo de TEA en hijos de mujeres con SOP.
- 2)** Determinar el riesgo de TEA en hijos de mujeres con diabetes gestacional.
- 3)** Determinar el riesgo de TEA en hijos de mujeres con SOP de acuerdo al sexo del infante.
- 4)** Determinar el riesgo de TEA en hijos de mujeres con SOP y diabetes gestacional de acuerdo al IMC materno.

METODOLOGÍA

Se recopiló información de los siguientes buscadores académicos: Pubmed, Scopus y WOS utilizando las palabras claves: “Gestational diabetes”, “gestational diabetes mellitus”, “autism spectrum disorder” y “Polycystic ovary syndrome”, entre otras, en las combinaciones que se detallan en las tablas anexadas I, II y III.

Selección de estudios:

Criterios de inclusión

- Estudios de caso - control y/o cohorte.
- Publicados entre los años 1980 a 2023.
- Sin restricción de idioma.
- País: Sin restricción.
- Muestra: Mayor a 30 participantes en cada grupo del estudio.
- Mujeres que hayan cursado un embarazo con el antecedente de SOP y/o diabetes gestacional.

Criterios de exclusión:

- Estudios que presenten animales en su metodología.
- Madre con antecedentes de depresión y en tratamiento con medicamentos.
- Artículos con descendencia adulta mayor a 24 años
- Reportes que no fueron revisados por pares, como cartas al editor, revisiones, resúmenes de congresos.

Exposición:

- Diabetes gestacional (DG): diagnosticada durante el embarazo por código CIE 9-10 o pesquisada durante el embarazo con algún examen de glicemia.
- Síndrome de ovario poliquístico (SOP): Artículos en donde se utilizó el criterio de Rotterdam o criterio de NIH para el diagnóstico de SOP o por identificación en las bases de datos con código de CIE 9 (256.4) o 10 (E28.2).

Participantes en estudio:

- Mujeres que hayan cursado un embarazo con diabetes gestacional o con síndrome de ovario poliquístico y que posean descendencia con TEA diagnosticado durante la infancia.

Outcomes:

- Primario: Riesgo de TEA definido en DSM-IV o CIE 10 reportados con los estimadores de riesgo: OR, HR o RR, más sus intervalos de confianza.
- Secundario: Factores moduladores de riesgo de TEA, como obesidad materna y sexo en la descendencia.

Extracción de datos:

- Para la realización de esta revisión sistemática algunos roles fueron divididos entre las autoras y otros fueron asignados específicamente. La búsqueda en las bases de datos (WOS, PUBMED, SCOPUS) fue realizada por T.Z y R.F. La eliminación de los artículos duplicados y el filtro de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión fue realizada por D.M, T. Z, S.SM, C.T, I.B, M.V, F.B (Tablas I, II Y III). Las discrepancias fueron resueltas por la tutora R.F. Todas las autoras en colaboración contribuyeron a la discusión de los resultados, elaboración de tablas y escritura de la tesina.

Datos recolectados:

- Para esta revisión, se extrajo los siguientes datos: título del artículo, autores, año de publicación del estudio, diseño, además de número, edad y origen étnico de los participantes, fuentes de información de los diagnósticos y códigos de los diagnósticos de DG, SOP y TEA. Por último, se extrajo los estimadores de riesgo en ambas asociaciones, DG y TEA, así como también los estimadores de riesgo entre SOP y TEA.

Evaluación de calidad de los estudios:

- Se utilizó la herramienta de evaluación de calidad de escala Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios observacionales de caso - control y cohortes. La evaluación de cada estudio se realizó mediante la asignación de hasta 4 estrellas en el ítem de selección de grupos de estudio, hasta 2 estrellas para la comparabilidad de los grupos de interés y de hasta 3 estrellas a la determinación del resultado. Los estudios con puntuación NOS ≥ 7 se consideran de alta calidad.

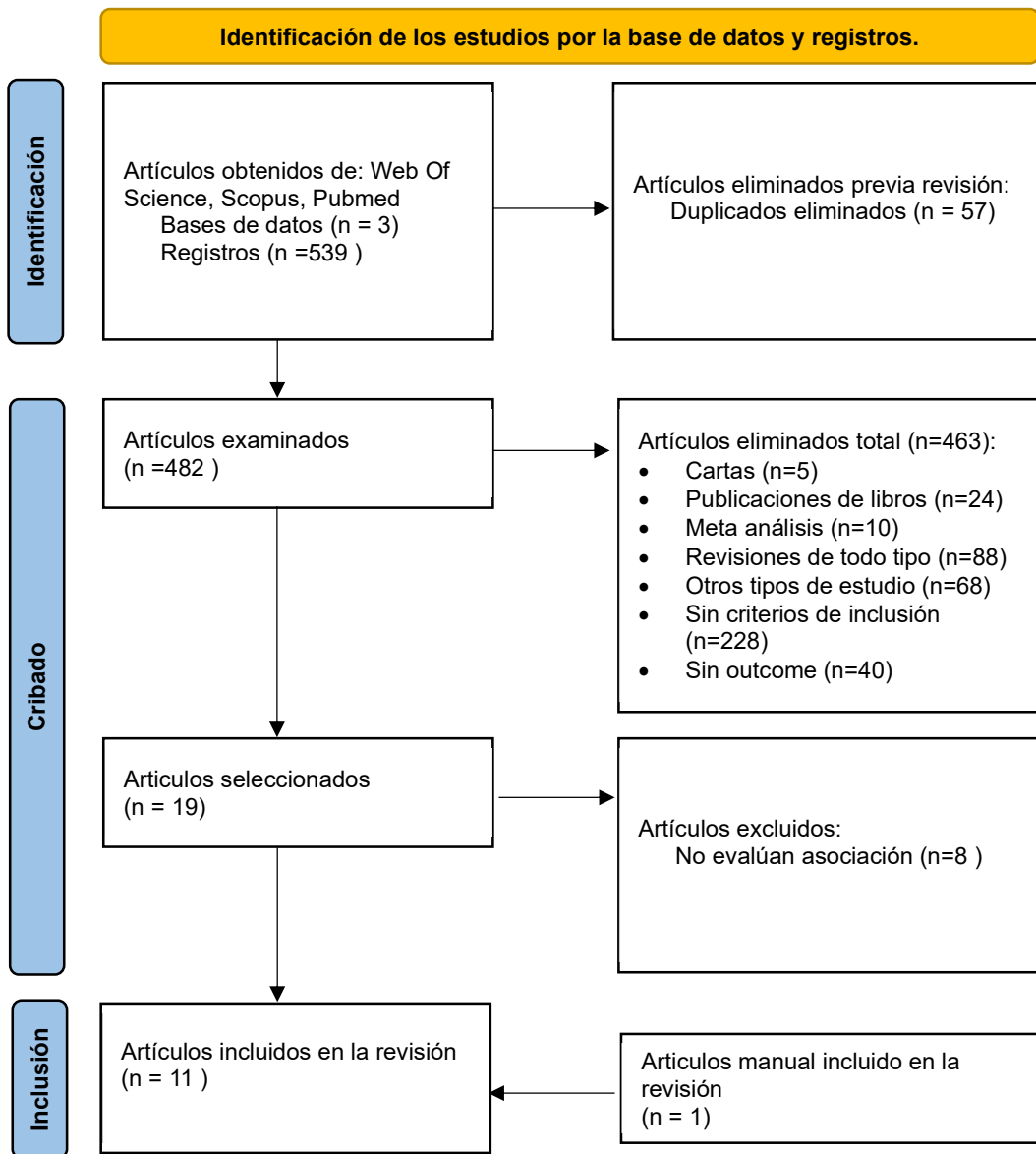


Ilustración 1. Diagrama de flujo: Selección de estudios.

RESULTADOS

Selección de estudios y las características de los estudios incluidos

Como se observa en la Figura 1, inicialmente fueron encontrados 539 estudios a través de las búsquedas en las bases de datos WOS, PUBMED Y SCOPUS, de éstos, fueron eliminados 57 artículos duplicados, mientras que 463 artículos fueron eliminados debido a que el título, el abstract y/o el contenido no contenía información relacionada con el trastorno del espectro autista (TEA), diabetes gestacional (DG) o síndrome de ovario poliquístico (SOP) o bien, no contenían la estimación de asociación entre DG y TEA ni la estimación de la asociación entre SOP materno y TEA en la descendencia. Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, finalmente se seleccionaron seis estudios que evaluaban la asociación entre DG y TEA en la descendencia, además de seis estudios que evaluaron la asociación entre SOP materno y TEA en sus hijos e hijas. El tamaño muestral de los estudios varía desde los 1.004 (Krakowiak et al., 2012) hasta las 1.688.692(Chen et al., 2020) personas en estudio. (Tablas 1 y 2)

En cuanto a los estudios relacionados con DG y TEA, de los seis artículos finalmente seleccionados, cinco son estudios de cohorte y un estudio es de caso control. Tres estudios fueron realizados con población en EE.UU (Krakowiak et al., 2012), (Xiang et al., 2015) y (Li et al., 2016). Los demás fueron realizados en Finlandia (Kong et al., 2018) y(Chen et al., 2020), Israel (Nahum Sacks et al., 2016) (Rotem et al., 2021)y China (Zhu et al., 2021).

Tabla 1. Estudios seleccionados que evalúan la asociación de Diabetes y TEA

AUTOR Y AÑO DEL ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES	NÚMERO TOTAL DE PARTICIPANTES	EDADES	DIAGNÓSTICO DG	DIAGNÓSTICO TEA
Kong et al., 2018	Cohorte Prospectivo	Nacidos vivos en Finlandia entre 2004-2014.	649.043 total	0 a 10 años	CIE 10 (O.24)	CIE 10: F84

Krakowiak et al., 2012	Caso Control	Niños con TEA y con retrasos en el desarrollo sin TEA nacidos en California, EE. UU., entre los años 2003 y 2010, cuyas madres fueron principalmente hispanicas.	1.004 niños	24 a 60 meses	Cuestionario de Exposición Ambiental o EEQ.	ADI-R y ADOS.
Nahum Sacks et al., 2016	Cohorte	Hijos hospitalizados por enfermedades neuropsiquiátricas expuestos a DG en Israel nacidos entre 1991 y 2014.	231.217 partos, 12.642 madres diagnosticadas con DG	Sin registro	Registros hospitalarios de DG.	CIE-9: 2990, 2998, 29900, 29901, 29910, 29981, 29990
Zhu et al., 2021	Cohorte	Parejas madre e hijo nacidos en China.	3.260 parejas de madre e hijo	18 a 36 meses.	PTGO 24-28 Semanas * y Criterios International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups.	CHAT-23.
Xiang et al., 2015	Cohorte	332.323 niños nacidos vivos entre 1995-2009 en Hospitales de Keiser permanente del sur de California, EEUU.	322.323 niños nacidos de 253.785 madres	Sin registro	Resultado de la prueba de provocación con glucosa de 1 hora; O valor de glucosa en ayunas alterado y al menos 1 valor de glucosa alterado después de la exposición a PTGO; o valores de glucosa alterados después de la exposición a partir de la PTGO sola.	CIE-9: 299.x KPSC equivalente.
Li et al., 2016	Cohorte	2734 niños nacidos en Boston, EE UU, entre 1998 a 2014 y tuvieron al menos 1 seguimiento posnatal.	2.734 parejas de madre e hijo	nacidos entre 1998 y 2014	Diagnosticados por especialistas relevantes (pediatra del desarrollo conductual, clínica de evaluación de psicología pediátrica, clínica de evaluación del desarrollo, neurología pediátrica y psicología infantil).	Registros médicos maternos

Abreviaciones: DG: Diabetes Gestacional; TEA: Trastorno del espectro autista; OR: Odds Ratio; HR: Hazard Ratio. ND: No determinado; CIE: clasificación internacional de enfermedades; PTGO: prueba de tolerancia a la glucosa oral; ADI-R: Autism

En el caso del SOP, se encontraron seis estudios que evaluaron su asociación con TEA en la descendencia. Estos estudios fueron realizados en Reino Unido (Cherskov et al., 2018) y (Berni et al., 2018), Suecia (Cesta et al., 2020) y (Kosidou et al., 2016), Finlandia (Chen et al., 2020) e Israel (Rotem et al., 2021). De los dos estudios realizados en Reino Unido, uno fue de caso control y otro fue de cohorte retrospectivo, al igual que en Suecia, donde también uno de los estudios fue de caso control y el otro fue de cohorte. En Finlandia e Israel ambos estudios fueron de cohorte. En Reino Unido (Cherskov et al., 2018) estudió a mujeres registradas en Clinical Practice Research Datalink (CPRD) entre el 1 de enero de 1990 y 31 de diciembre de 2014 mientras que en el estudio de Berni et al., se extrajo datos del CPRD entre 2000 y 2014 (Berni et al., 2018), por lo que hay que tener en cuenta que estos dos estudios podrían incluir la misma población. En Suecia se utilizó el número único de identificación personal asignado a cada persona en Suecia en los que se vincularon registros desde 1973 hasta el 31 de diciembre de 2013 (Cesta et al., 2020), mientras que Kosidou et al usó la misma fuente de datos, pero restringida a los niños nacidos entre 1984 y 2011 seguidas hasta el 31 de diciembre de 2011 (Kosidou et al., 2016). Tanto en el caso de UK, como en el de Suecia, se consideraron todos los estudios, puesto que el diseño del estudio y años fueron distintos (Tabla 2). El estudio de cohorte realizado en Finlandia (Chen et al., 2020) estudió a todos los nacidos vivos de la población entre 1996 y 2014 de madres con SOP, el seguimiento se realizó hasta el 31 de diciembre de 2018, cuando ya tenían 22 años. En Israel (Rotem et al., 2021) se realizó el estudio de cohorte con embarazos únicos con resultado de un nacido vivo asociado a los registros de Maccabi Health Services (MHS) en Israel entre 1999 y 2013.

Tabla 2. Estudios seleccionados que evalúan asociación entre Síndrome de Ovario Poliquístico y TEA.

AUTOR Y AÑO DEL ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	CARACTERÍSTICA DE LOS PARTICIPANTES	NÚMERO TOTAL DE PARTICIPANTES	EDADES	DIAGNÓSTICO SOP	Diagnóstico TEA
(Cherskov et al., 2018)	Caso Control	Mujeres de Reino Unido registradas en CPRD entre 1990 y 2014 con autismo y/o SOP e hijos de madres con y sin SOP.	26,263 mujeres y 8588 hijos de mujeres con fenotipo de SOP emparejados con 171.844 controles madre-hijo.	Sin registro	Códigos Read de TEA, SOP, Hiperandrogenismo o irregularidad menstrual.	Código Read: E140.12
Cesta et al., 2020	Cohorte	Mujeres con SOP con hermanos y/o hermanas con hijos en Suecia nacidos entre el 2000 y 2013.	12.955 madres con SOP y 20.988 descendientes expuestos al SOP comparados con 129.550 madres sin SOP y 200.816 descendientes no expuestos al SOP.	0 hasta los 13 años.	CIE-9: 256E o CIE-10: E28.2 registrado en NPR.	CIE-9:299, CIE-10: F84
Kosidou et al., 2016b	Caso Control	23.748 casos de TEA y 208.796 controles emparejados en la población sueca, nacidos entre 1984 y 2007.	23.748 casos de TEA y 208.796 controles	4 a 17 años	CIE-8: 256.92, CIE-9: 256E o CIE-10: E28.2.	CIE-9: 299, CIE-10: F84
Chen et al., 2020	Cohorte	Nacidos vivos en Finlandia entre 1996 y 2014 de madres con SOP.	1.688.692 (Hijos: 1.097.753 - Madres: 590.939)	0 a 22 años	CIE-9: 256.4 o CIE-10: E28.2.	CIE-10: F84
Rotem et al., 2021	Cohorte	Cohorte israelí de 437.222 embarazos únicos con resultado de un nacido vivo asociados a MHS en Israel entre 1999 y 2013	437.222 niños y 229.992 madres	0 a 8 años	CIE-9: 256.4.	CIE-9: 299.00
Berni et al., 2018	Cohorte Retrospectivo	Datos de mujeres con diagnóstico de SOP en CPRD en el Reino Unido del año 2004 a 2014.	16.986 casos y 16.938 controles.	Sin Registro	Códigos Read: C164.00, C164.12, C165.00.	CIE-10: F84 Código Read: E140.12

Abreviaciones: SOP: Síndrome de ovario poliquístico; TEA: Trastorno del espectro autista; OR: Odds ratio; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza; CIE: clasificación internacional de enfermedades; CPRD: Clinical Practice Research Datalink; NPR: National Patient Register. UK: United Kingdom. Códigos READ: son un tesoro codificado de términos clínicos de uso generalizado en la práctica general sanitaria en el Reino Unido hasta alrededor de 2018, proporcionan un vocabulario estándar para que los médicos registren los hallazgos y procedimientos de los pacientes en los sistemas informáticos sanitarios y sociales de atención primaria y secundaria; MSH: Maccabi Health Services.

Asociación entre diabetes gestacional y TEA

Entre los estudios de cohorte, sólo se encontró un riesgo aumentado de desarrollo de TEA en la descendencia de mujeres diagnosticadas con DG en las cohortes de Israel [OR: 4,44; (IC 95% 1,55-12,69)] (Nahum Sacks et al., 2016) y China [ORa: 1,49; (IC 95% 1,11-1,20)] (Zhu et al., 2021). Si bien en el estudio de Xiang et al no se evidencia riesgo de TEA en la descendencia de mujeres con DG [HRa: 1,04; (IC 95% 0,91 - 1,19)] (Tabla 3), cuando se analizó el riesgo en mujeres con el diagnóstico de DG antes de las 26 semanas de embarazo, el riesgo de TEA en la descendencia aumentó un 42% [ORa: 1,42; (IC 95% 1,15-1,74)] (Xiang et al., 2015). Cabe señalar, que en el estudio de Krakowiak et al, un estudio de caso-control, se analizó en conjunto DG y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) durante la gestación y el riesgo de TEA en la descendencia, sin hacer una distinción en el tipo de diabetes [ORa: 1,52 (IC 95% 0,82-2,83)] (Krakowiak et al., 2012).

Tabla 3. Asociación entre diabetes gestacional y TEA

AUTOR Y AÑO DEL ESTUDIO	VALORES ESTIMADOR UTILIZADO (CI, OR, RR, HR, ETC)
Kong et al., 2018	HRa: 1,06 (IC 95% 0,88-1,28)
Krakowiak et al., 2012	ORa: 1,52 (IC 95% 0,82-2,83)
Nahum Sacks et al., 2016	OR: 4,44 (IC 95% 1,55-12,69)
Zhu et al., 2021	ORa:1,49 (IC 95% 1,11-1,20)
Xiang et al., 2015b	HRa: 1,04 (IC 95% 0,91-1,19)
Li et al., 2016	HRa: 1,86 (IC 95% 0,92 - 3,76)

Abreviaciones: OR: Odds ratio; HR: Hazard Ratio; HRa: Hazard Ratio ajustado; ORa: Odds ratio ajustado; IC: Intervalo de confianza.

Asociación entre Síndrome de Ovario Poliquístico y TEA

En todos los artículos seleccionados se reportó un riesgo mayor de TEA en la descendencia de mujeres que padecen SOP (Tabla 4). En los estudios de UK se reportó desde un 35% a un 75% de mayor riesgo [ORa: 1,35; (IC 95% 1,06-1,73)] (Cherskov et al., 2018) y [ORa 1,75; (IC 95% 1,27 - 2,46)], (Berni et al., 2018) mientras que en los estudios Suecos el aumento del riesgo fue consistente, aun cuando se realizaron distintos diseños de estudio [HRa 1,57; (IC 95% 1,34-1,84)](Cesta et al., 2020); [ORa 1,32; (IC

95% 1,08 - 1,62)] (Kosidou et al., 2016) Por último, en Finlandia e Israel, el riesgo de TEA en la descendencia de mujeres con SOP fue alrededor de un 80% mayor que en la descendencia sin SOP [HRa 1,81; (IC 95% 1,47-2,23)] (Chen et al., 2020) y de un 40% mayor, en el estudio de Rotem et al [ORa 1.40; (IC 95% 1,22- 1,61)] (Rotem et al., 2021) (Tabla 4).

Tabla 4. Asociación entre Síndrome de Ovario Poliquístico y TEA

AUTOR Y AÑO DEL ESTUDIO	VALORES ESTIMADOR UTILIZADO (CI, OR, RR, HR, ETC)
Cherskov et al., 2018	ORa: 1,35 (IC 95% 1,06-1,73)
Cesta et al., 2020	HRa: 1,57 (IC 95% 1,34-1.84)
Kosidou et al., 2016	ORa: 1,32 (IC 95% 1,08 - 1,62)
Chen et al., 2020	HRa: 1,81 (IC 95% 1,47-2,23)
Rotem et al., 2021	ORa: 1,40 (IC 95% 1,22 - 1,61)
Berni et al., 2018	ORa: 1,75 (IC 95% 1,27 - 2,46)

Abreviaciones: OR: Odds ratio; ORa: Odds Ratio ajustado; HR: Hazard Ratio; HRa: Hazard Ratio ajustado; IC: Intervalo de confianza.

Análisis del riesgo de TEA en la descendencia de mujeres con DG y SOP estratificado por IMC y sexo de la descendencia.

La obesidad es una comorbilidad que se relaciona comúnmente a mujeres que padecen DG y SOP. En el caso de la DG, en algunos estudios se realizó un subanálisis en donde se analizó la asociación de Diabetes gestacional y TEA en la descendencia de acuerdo con el IMC de la madre durante el embarazo. Así, en el estudio con población finlandesa de Kong et al el riesgo de TEA en descendencia de mujeres con DG fue mayor, sólo en el grupo de mujeres con obesidad [HRa: 1,56; (IC 95% 1,26 - 1,93)] y obesidad mórbida [HRa: 1,37; (IC 95% 1,04 – 1,81)] (Kong et al., 2018). En el estudio con población estadounidense de Li et al, la asociación entre DG y TEA sólo fue demostrado en mujeres con IMC > 30 kg/mt² [HRa 1,92; (IC 95% 1,20 – 3,07)] (Tabla 5).

Tabla 5. Asociación entre DG y TEA evaluado por IMC materno

AUTOR Y AÑO	IMC	ESTIMADOR (IC 95%)
Kong et al., 2018*	25 ≤ 30	HRa: 1,27 (1,06 - 1,52)
	30 ≤ 35	HRa: 1,56 (1,26 - 1,93)
	≥ 35	HRa: 1,37 (1,04 - 1,81)
Xiang et al., 2015*	≥ 25 a < 30	HR: 1,11 (0,91 - 1,35)
	≥ 30	HR:1,22 (1,00 - 1,49)
Li et al., 2016**	25 a 29.9	HRa: 1,05 (0,65 - 1,71)
	≥ 30	HRa: 1,92 (1,20 - 3,07)

Abreviaciones: IMC: índice de masa corporal; HR: Hazard Ratio; HRa: Hazard Ratio ajustado; IC: índice de confianza. Se consideró IMC normal como *18,5 ≤ IMC <25 y ** 18,5 a 24,9 kg/m².

En un subanálisis de (Kosidou et al., 2016) se reporta que en el grupo de madres obesas la asociación entre el SOP y TEA en la descendencia es mayor [ORa 2,13; (IC 95% 1,46 - 3,10)], pero no en el grupo de las mujeres con sobrepeso (Tabla 6). El mismo patrón fue encontrado en el estudio de Chen et al, donde en mujeres con IMC de ≥30kg/m² el riesgo de TEA en mujeres con SOP es de [HRa 2,26; (1,61 - 3,19)], mientras que en mujeres cuyo IMC era de ≥ 35 kg/m² el riesgo fue de [HRa 1,89; (IC 95% 1,17-3,04)] (Chen et al., 2020) (Tabla 6).

Tabla 6. Asociación entre SOP y TEA evaluado por IMC materno

AUTOR Y AÑO	IMC	ESTIMADOR (IC 95%)
Kosidou et al., 2016	≥ 30 Kg/m ²	ORa: 2,13 (1,46 - 3,10)
Chen et al., 2020	≥ 25 kg/m ²	HRa: 0,97 (0,66-1,43)
	30 a 34 kg/m ²	HRa: 2,26 (1,61 - 3,19)
	≥ 35 kg/m ²	HRa: 1,89 (1,17 - 3,04)

Abreviaciones: OR: Odds Ratio; HRa: Hazard Ratio ajustado; IC: Índice de confiabilidad. Se consideró IMC normal valores entre 18.5-25 kg/m² en ambos estudios.

En los artículos en donde se analizó el riesgo de TEA en la descendencia de mujeres con SOP según el sexo de la descendencia (Tabla 7), sólo el estudio de (Cherskov et al.,

2018), se describe que existe un mayor riesgo en la descendencia masculina [OR 1,42; (IC 95% 1,09 – 1,84)] que en la femenina [ORa 1,05; (IC 95% 0,54 – 2,06)] (Cherskov et al., 2018). En el resto de los estudios seleccionados el riesgo de TEA por sexo en la descendencia se mantiene similar para los nacidos hombres y mujeres (Tabla 7).

Tabla 7. Asociación entre SOP y TEA evaluado por sexo del infante

AUTOR Y AÑO	SEXO	ESTIMADOR (IC 95%)
Cherskov et al., 2018	Hombre	ORa: 1,42 (1,09 - 1,84)
	Mujer	ORa:1,05 (0,54 - 2,06)
Cesta et al., 2020	Hombre	HRa: 1,46 (1,21 - 1,76)
	Mujer	HRa: 2,02 (1,45 - 2,82)
Kosidou et al., 2016	Hombre	ORa= 1,60 (1,31 - 1,94)
	Mujer	ORa= 1,58 (1,14 - 2,20)
Chen et al., 2020	Hombre	HRa= 1,35 (1,19 - 1,53)
	Mujer	HRa= 1,57 (1,27 - 1,96)

Abreviaciones: IC: índice de confianza; OR: Odds Ratio; ORa: Odds Ratio ajustado; HR: Hazard Ratio; HRa: Hazard Ratio ajustado

Evaluación de calidad

Considerando una calidad alta cuando el puntaje NOS fue ≥ 7 , en el caso de los estudios que evaluaron DG y TEA tres estudios fueron considerados de buena calidad (Li et al., 2016; Nahum Sacks et al., 2016; Xiang et al., 2015). En cuanto a los estudios de SOP, cuatro fueron de alta calidad (Cesta et al., 2020; Chen et al., 2020; Kosidou et al., 2016)(Cherskov et al., 2018), mientras cinco fueron de calidad moderada y/o de mala calidad (Berni et al., 2018; Kong et al., 2018; Krakowiak et al., 2012; Rotem et al., 2021; Zhu et al., 2021).

La mayoría de los estudios incluyeron el IMC en sus modelos de ajuste o subanálisis del riesgo de TEA de acuerdo con el IMC de la madre. (Anexo II)

DISCUSIÓN

A nuestro entender, esta es la primera revisión sistemática que proporciona información conjunta acerca de la asociación entre DG y TEA, SOP y TEA. En esta revisión encontramos que sólo dos de seis artículos se demuestra una asociación entre DG y TEA, mientras que en los artículos que no se evidenció mayor riesgo de TEA, si se demostró un aumento de este riesgo cuando se estratifica a las participantes por índice de masa corporal, encontrándose un riesgo alto de TEA en la descendencia en las mujeres con diabetes gestacional cuyo IMC correspondía a obesidad. En el caso de la asociación entre el SOP y TEA, todos los artículos seleccionados encontraron una asociación que bordeó entre el 32 y 81% de mayor riesgo de padecer TEA en hijos de mujeres con SOP y que esta asociación fue independiente de sexo de la descendencia. Dentro de los estudios seleccionados, el que abarcó la mayor población se llevó a cabo en Finlandia, incluyendo a 1.688.692 personas, que comprendían niños nacidos entre los años 1996 y 2014, junto con sus respectivas madres (Chen et al., 2020). Este estudio identificó la asociación más notable entre SOP y TEA. Además, reveló un aumento significativo en el riesgo de TEA en hijos de mujeres con obesidad moderada y severa durante la gestación. Asimismo, la asociación entre SOP y TEA encontrada en la investigación de (Kosidou et al., 2016), también observó un aumento sustancial en el riesgo cuando las mujeres presentaban obesidad durante el embarazo.

En otro estudio (Xiang et al., 2015), se obtuvieron resultados significativos al enfocarse en la importancia de segmentar el diagnóstico de DG por semanas de gestación. Esta metodología permitió demostrar la falta de asociación entre DG diagnosticada después de la semana 26 y el riesgo de TEA en la descendencia. Sin embargo, desarrolló una relación entre el diagnóstico temprano de DG, antes de las 26 semanas de gestación, y el desarrollo de TEA en la descendencia de estas gestantes. El estudio argumenta sobre la falta de asociación encontrada en investigaciones anteriores, destacando que la falta de inclusión de la edad gestacional en el momento del diagnóstico de DG reduce el riesgo asociado a la exposición temprana. El Hazard Ratio (HR) de TEA cuando la DG fue diagnosticada antes de las 26 semanas de gestación fue de $HRa=1,42$ (IC 95% 1,15-1,74).

En un segundo estudio (Nahum Sacks et al., 2016), se identificó la asociación más marcada entre DG y el desarrollo de TEA en la descendencia. Se observó un aumento significativo en el desarrollo de TEA en los niños de madres con DG, especialmente en aquellos grupos con obesidad severa, y se constató un aumento exponencial en el riesgo de TEA con el incremento del IMC. Estos hallazgos se respaldan en estudios realizados en Finlandia (Kong et al., 2018) y en los Estados Unidos, específicamente en poblaciones de California (Xiang et al., 2015) y Boston (Li et al., 2016). Además, un metaanálisis efectuado en 2017 reveló que "los niños nacidos de madres con sobrepeso u obesidad tienen un mayor riesgo de sufrir problemas de desarrollo neurológico, incluidos TDAH, TEA, mayores problemas emocionales/conductuales y retraso cognitivo, en comparación con los niños nacidos de madres con peso normal durante el embarazo" (Sanchez et al., 2018).

Los hijos de madres con obesidad y SOP tienen más riesgo de trastorno neuropsiquiátrico como el TEA comparados con la descendencia de mujeres con IMC normal y sin SOP, la obesidad está estrechamente relacionada con la hiperinsulinemia que puede aumentar la actividad enzimática de p450 y provocar hiperandrogenemia por la acumulación de estos. La hiperglucemia produce un entorno inflamatorio al promover el estrés oxidativo y estimular la sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias, a su vez la DG puede inducir un estrés hipóxico crónico excesivo y respuesta inflamatoria en la placenta (Zhu et al., 2021) produciendo efectos duraderos sobre el desarrollo y funcionamiento de los órganos fetales. En concordancia con esto, se encontró una mayor asociación en el desarrollo de TEA en embarazos donde el diagnóstico de DG fue antes de las 26 semanas de gestación (Xiang et al., 2015) se debe a que la exposición temprana a niveles elevados de hiperglucemia tendría mayores efectos en este período significativamente más susceptible para la formación fetal y la generación de patologías a largo plazo.

El riesgo en la descendencia de las mujeres con SOP de ser diagnosticado con TEA fue casi dos veces el riesgo de la descendencia de mujeres sin SOP. A nivel molecular, en placentas de estas mujeres se ha encontrado disminuida la actividad de la enzima aromatasa p450, quien juega un rol catalizando la transformación de andrógenos en estrógenos y controla el metabolismo de las hormonas esteroideas, lo que sugiere la acumulación de estas hormonas creándose así este ambiente hiperandrogénico para el

feto. Esta exposición a los andrógenos puede afectar el desarrollo neurológico alterando la densidad neuronal y morfología dendrítica que podrían mostrarse diferentes en el autismo (Cherskov et al., 2018). También, el líquido amniótico de niños diagnosticados con TEA evidenció niveles elevados de todas las hormonas a lo largo de la vía esteroidogénica $\Delta 4$. Esta vía es la encargada de la síntesis de andrógenos. En el caso del SOP, se ha demostrado una desregulación de las vías esteroidogénicas $\Delta 4$ y $\Delta 5$ y anomalías en los niveles de enzimas que contienen al citocromo P450 (López Sánchez, 2014).

En la presente revisión sistemática existen diversas fortalezas. En primer lugar, se logró establecer una relación clara entre SOP y TEA, lo que no es tan claro en estudios en donde la exposición era DG. Sin embargo, los estudios que evaluaron esta última asociación, muchos de ellos mostraban sus subanálisis en base al IMC, lo que nos permite concluir que la obesidad es un factor de riesgo importante en la estimación del riesgo que debe ser tomado en cuenta en futuras investigaciones. En segundo lugar, se logró establecer una morbilidad en común para ambas patologías maternas, que es la obesidad. Desde el punto de vista metodológico, este trabajo se benefició del establecimiento de un protocolo robusto previo a la búsqueda de los artículos lo que permitió identificar artículos de muy buena calidad, lo que está reflejado en los puntajes de evaluación de calidad de los artículos de acuerdo a la escala *newcastle – Ottawa*.

Como en todo estudio, el nuestro no está exento de algunas limitaciones. En primer lugar, esperábamos encontrar una mayor cantidad de estudios. En segundo lugar, existe una falta de diversidad étnica en la población estudiada, lo que dificulta la extrapolación de los datos a poblaciones con realidades epidemiológicas distintas, como en el caso de Chile y Latinoamérica. Es sabido que las mujeres con SOP tienen un mayor riesgo de DG. Sin embargo, estos factores no fueron considerados muchas veces en los modelos de ajuste y no es claro de si hubo un análisis de interacción previo entre SOP y DG. Por último, en ningún artículo en los que se evaluó la asociación DG y TEA se incluyó al SOP en el modelo multivariado.

Esta investigación abarca un área crucial en la salud materno-infantil al indagar sobre la conexión entre la DG y el SOP en gestantes y el TEA en sus descendientes. Tanto el SOP como la DG tienen vínculos con alteraciones metabólicas, lo que convierte a esta revisión

sistemática en un recurso esencial para comprender a fondo el riesgo compartido que podría contribuir al desarrollo del TEA en los niños nacidos de estas mujeres. La relevancia de este proyecto radica en su capacidad para alertar a los profesionales de la salud, especialmente a las matronas y matrones, para que se involucren en la implementación e investigación de estrategias de detección temprana en la descendencia de gestantes afectadas por estas patologías. Por último, proporcionar información oportuna, precisa y un apoyo integral a las mujeres embarazadas es fundamental, ya que esto no solo brindaría respuestas claras y tranquilidad, sino que también tendría un impacto considerable en el período perinatal, contribuyendo en última instancia al óptimo desarrollo de la salud tanto de la madre como de sus hijos.

CONCLUSIONES

En esta revisión se encontró una asociación entre el SOP y TEA en los seis estudios que investigaron el riesgo, independientemente del sexo del infante, el cual se incrementaba cuando el IMC es $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$. Sin embargo, al analizar la DG y TEA solo dos estudios reportaron asociación, pero al incluir el análisis de IMC se sumaron dos estudios a este hallazgo. Aun así, falta información para realizar esta aseveración de forma segura por la falta de una mayor cantidad de estudios en diversos países que sean significativos para esta asociación.

La mayoría de los estudios que aquí se encontraron son estudios basados en registros poblacionales, por lo que se necesitan más estudios que evalúen clínicamente a estos niños en cuanto a la presentación y severidad del trastorno autista. Además, se necesitan estudios latinoamericanos y chilenos, específicamente, para evaluar en población local estas asociaciones y se avance en la detección temprana, de manera que los niños afectados tengan una intervención oportuna, lo que permitiría una mejor calidad de vida en los niños e integración en la sociedad.

Para la matronería es un gran avance ya que nos permite estar informadas de una de las posibles consecuencias que la diabetes gestacional y el síndrome de ovario poliquístico podrían traer durante la gestación para la descendencia y así educar a las gestantes sobre complicaciones futuras.

ANEXOS

Anexo I. Tablas de búsqueda

Tabla I. Base de datos PUBMED

Número búsqueda	Combinación	Total resultados
1	Polycystic ovary syndrome or pcos or stein leventhal syndrome or hyperandrogenism or testosterone or steroids or androgens	217.935
2	Gestational diabetes or hyperglycemia or diabetes	530.236
3	Neurodevelopmental disorders or child development disorders, pervasive or autism or attention deficit and disruptive behavior disorders or attention deficit disorder or behavior disorders	228.835
4	Offspring or children or child	1.569.535
5	("prenatal" and "care") or "prenatal care" or ("prenatal" or perinatal) or postnatal	392.528
6	Risk or "risk factor"	3.280.300
7	(hazard ratio) or (odds ratio) or (risk ratio)	658.319
8	#1 AND #5	7.179
9	#2 AND #5	8.065
10	#3 AND #4	97.889
11	#6 AND #7	479.336
12	#8 AND #10	138
13	#9 AND #10	68
14	#12 OR #13	206
15	#11 AND #14	49
Total	49 resultados	
Filtro duplicados	49 resultados	

Tabla II. Base de datos Web Of Science.

Número Búsqueda	Combinación	Total Resultados
1	PCOS OR (polycystic ovary syndrome) OR (stein leventhal syndrome) OR hyperandrogen*	20.947
2	(Neurodevelopmental Disorders) OR (Child Development Disorders, Pervasive) OR (Attention Deficit and Disruptive Behavior Disorders) OR (attention AND deficit AND disorder) OR (behavior AND disorders)	301.900
3	#1 AND #2	271
4	(gestational diabetes) OR hyperglycem* OR (diabetes mellitus)	279.360
5	#2 AND #4	1.980
6	("prenatal" OR "prenatal care" OR "perinatal" OR offspring OR "Child*")	2.295.179
7	risk OR (risk factor*)	3.358.001
8	#5 OR #3	2.229
9	(hazard ratio) OR (odds ratio) OR (risk ratio)	603.178
10	#9 AND#7	454.793
11	#6 AND #8	784
12	#10 AND #11	102
Total	102 Resultados	
Filtro Duplicados	66 Resultados	

Tabla III. Base de datos Scopus.

Número Búsqueda	Combinación	Total Resultados
1	(ALL ("gestational diabetes") OR ALL ("hyperglycem*") OR ALL("diabetes mellitus"))	1.641.228
2	ALL ("polycystic ovary syndrome") OR TITLE-ABS-KEY ("PCOS") OR TITLE-ABS-KEY ("stein leventhal syndrome") OR ALL ("hyperandrogen*")	86.066
3	ALL ("Neurodevelopmental Disorders") OR ALL ("Child Development Disorders, Pervasive") OR TITLE-ABS-KEY ("autism") OR ALL ("Attention Deficit and Disruptive Behavior Disorders") OR ALL (attention AND deficit AND disorder) AND ALL (behavior AND disorders)	299.044
4	#1 AND #3	9590
5	#2 AND #3	1.101
6	ALL ("prenatal") OR ALL ("prenatal care") OR ALL ("perinatal") OR ALL (offspring) OR ALL ("child*")	9.486.129
7	#4 AND #6	7.894
8	#5 AND #6	1.029
9	#7 OR #8	8.554
10	ALL ("risk") OR ALL ("risk factor*")	11.929.841
11	ALL ("hazard ratio") OR ALL ("odds ratio") OR ALL ("Risk ratio")	651.086
12	#10 AND #11	559.130
13	#9 AND #12	388
Total	388 resultados	
Filtros duplicados	367 resultados	

ANEXO II. TABLAS DE CALIDAD

Diabetes gestacional					
Estudio	Año de publicación	Selección	Comparabilidad	Exposición	Puntaje
Caso-control					
Krakowiak et al	2012	**	*	-	3
Estudio	Año de publicación	Selección	Comparabilidad	Outcome	Puntaje
Estudios de cohorte					
Kong et al.	2018	***	*	**	6
Nahum Sacks et al.	2016	***	*	***	7
Zhu et al.	2021	***	-	**	5
Xiang et al.	2015	****	*	***	8
Li et al.	2016	***	*	***	7

Síndrome de ovario poliquístico					
Estudio	Año de publicación	Selección	Comparabilidad	Exposición	Puntaje
Caso-control					
Cherskov et al.	2018	***	**	**	7
Kosidou et al.	2016	***	**	**	7
Estudio	Año de publicación	Selección	Comparabilidad	Outcome	Puntaje
Estudios de cohorte					
Cesta et al.	2020	***	*	***	7
Chen et al.	2020	****	**	***	9
Rotem et al.	2021	***	-	***	6
Berni et al.	2018	***	-	***	6

BIBLIOGRAFÍA

- Arberas, C., & Ruggieri, V. (2019). ARTÍCULO ESPECIAL AUTISMO. ASPECTOS GENÉTICOS Y BIOLÓGICOS. *MEDICINA (Buenos Aires)*, 79, 16–21.
- Aviel-Shekler, K., Hamshaw, Y., Sirhan, W., Getselter, D., Srikanth, K. D., Malka, A., Piran, R., & Elliott, E. (2020). Gestational diabetes induces behavioral and brain gene transcription dysregulation in adult offspring. *Translational Psychiatry*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01096-7>
- Baron-Cohen, S., Tsompanidis, A., Auyeung, B., Nørgaard-Pedersen, B., Hougaard, D. M., Abdallah, M., Cohen, A., & Pohl, A. (2020). Foetal oestrogens and autism. *Molecular Psychiatry*, 25(11), 2970–2978. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0454-9>
- Berni, T. R., Morgan, C. L., Berni, E. R., & Rees, D. A. (2018). Polycystic Ovary Syndrome Is Associated with Adverse Mental Health and Neurodevelopmental Outcomes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103(6), 2116–2125. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02667>
- Bougeard, C., Picarel-Blanchot, F., Schmid, R., Campbell, R., & Buitelaar, J. (2021). Prevalence of Autism Spectrum Disorder and Co-morbidities in Children and Adolescents: A Systematic Literature Review. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 744709. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.744709>
- Cafiero, P. J., Krochik, G., Profesor, S. A. M. I. C., & Garrahan, J. P. (2020). *DIABETES MATERNA Y NEURODESARROLLO ARTÍCULO ESPECIAL-REVISIÓN PUNTOS CLAVE Conocimiento actual*.
- Cesta, C. E., Öberg, A. S., Ibrahimson, A., Yusuf, I., Larsson, H., Almqvist, C., D'Onofrio, B. M., Bulik, C. M., Fernández De La Cruz, L., Mataix-Cols, D., Landén, M., & Rosenqvist, M. A. (2020). Maternal polycystic ovary syndrome and risk of neuropsychiatric disorders in offspring: Prenatal androgen exposure or genetic confounding? *Psychological Medicine*, 50(4), 616–624. <https://doi.org/10.1017/S0033291719000424>
- Chen, X., Kong, L., Piltonen, T. T., Gissler, M., & Lavebratt, C. (2020). Association of polycystic ovary syndrome or anovulatory infertility with offspring psychiatric and mild neurodevelopmental disorders: a Finnish population-based cohort study. *Human Reproduction*, 35(10), 2336–2347. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa192>
- Cherskov, A., Pohl, A., Allison, C., Zhang, H., Payne, R. A., & Baron-Cohen, S. (2018b). Polycystic ovary syndrome and autism: A test of the prenatal sex steroid theory. *Translational Psychiatry*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0186-7>
- Escobar-Morreale, H. F. (2018). Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 270–284. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>
- Förster, J., & López, I. (2022). Neurodesarrollo humano: un proceso de cambio continuo de un sistema abierto y sensible al contexto. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 33(4), 338–346. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.06.001>
- Fux-Otta, C., Maliqueo, M., Echiburú, B., Rosato, O., Crisosto, N., Iraci, G. S., Fiol de Cuneo, M., Szafryk de Mereshian, P., & Sir-Petermann, T. (2018). Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary

- syndrome in two Latin American populations. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 38(6), 750–755. <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1410532>
- Heart, N., & Institute, B. (2013). *Managing Overweight and Obesity in Adults Systematic Evidence Review From the Obesity Expert Panel, 2013*.
- Institute Of Medicine And National Research Council Of The National Academies. (2009). *Weight Gain During Pregnancy*. National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/12584>
- Jiao, Y., Wang, M., Li, H., Jia, Q., Xu, L., Zhong, L., Huang, J., Li, L., Xiang, W., & Yao, P. (2023). Prenatal exposure of diabetes and progesterone-mediated autistic biomarker in peripheral blood mononuclear cells. *European Journal of Neuroscience*, 57(7), 1184–1196. <https://doi.org/10.1111/ejn.15935>
- Kong, L., Norstedt, G., Schalling, M., Gissler, M., & Lavebratt, C. (2018). *The Risk of Offspring Psychiatric Disorders in the Setting of Maternal Obesity and Diabetes*. www.aappublications.org/news
- Kosidou, K., Dalman, C., Widman, L., Arver, S., Lee, B. K., Magnusson, C., & Gardner, R. M. (2016). Maternal polycystic ovary syndrome and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: A population-based nationwide study in Sweden. *Molecular Psychiatry*, 21(10), 1441–1448. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.183>
- Krakowiak, P., Walker, C. K., Bremer, A. A., Baker, A. S., Ozonoff, S., Hansen, R. L., & Hertz-Picciotto, I. (2012). Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*, 129(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2583>
- Li, M., Fallin, M. D., Riley, A., Landa, R., Walker, S. O., Silverstein, M., Caruso, D., Pearson, C., Kiang, S., Dahm, J. L., Hong, X., Wang, G., Wang, M.-C., Zuckerman, B., & Wang, X. (2016). The Association of Maternal Obesity and Diabetes With Autism and Other Developmental Disabilities. In *PEDIATRICS* (Vol. 137, Issue 2).
- López Sánchez, F. (2014). *Posible interacción de la Aromatasa P450 y la hipófisis reproductora*.
- Manuel Moreno, G. (2012). Definición y clasificación de la obesidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(2), 124–128. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70288-2](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70288-2)
- Masi, A., DeMayo, M. M., Glozier, N., & Guastella, A. J. (2017). An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. *Neuroscience Bulletin*, 33(2), 183–193. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0100-y>
- Ministerio de Salud de Chile. (2015). Guía clínica perinatal. Recuperado de [\[https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20PERINATAL_2015_%20PARA%20PUBLICAR.pdf\]](https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20PERINATAL_2015_%20PARA%20PUBLICAR.pdf)
- Minjarez-Corral, M., Rincón-Gómez, I., Angélica Morales-Chomina, Y., De, M., Espinosa-Velasco, J., Zárate, A., & Hernández-Valencia, M. (2014). *www.medigraphic.org.mx Ganancia de peso gestacional como factor de riesgo para desarrollar complicaciones obstétricas Perinatología y reProducción Humana Artículo de revisión*. <http://www.medigraphic.com/inper>
- Nahum Sacks, K., Friger, M., Shoham-Vardi, I., Abokaf, H., Spiegel, E., Sergienko, R., Landau, D., & Sheiner, E. (2016). Prenatal exposure to gestational diabetes mellitus as an independent risk factor for long-

- term neuropsychiatric morbidity of the offspring. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(3), 380.e1-380.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.03.030>
- Perea, V., Urquizu, X., Valverde, M., Macias, M., Carmona, A., Esteve, E., Escribano, G., Pons, N., Giménez, O., Gironés, T., Simó-Servat, A., Domenech, A., Alonso-Carril, N., Quirós, C., Amor, A. J., López, E., & Barahona, M. J. (2022). Influence of Maternal Diabetes on the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Offspring in the Prenatal and Postnatal Periods. *Diabetes & Metabolism Journal*, 46(6), 912–922. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0340>
- Rica, I., Grau, G., Rodríguez, A., & Vela, A. (2014). ENCUESTA CON EL EXPERTO. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*, 5. <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Apr.228>
- Rojas, V., Rivera, A., & Nilo, N. (2019). Actualización en diagnóstico e intervención temprana del Trastorno del Espectro Autista. *Revista Chilena de Pediatría*, 90(5). <https://doi.org/10.32641/rchped.v90i5.1294>
- Rotem, R. S., Nguyen, V. T., Chodick, G., Davidovitch, M., Shalev, V., Hauser, R., Coull, B. A., Bellavia, A., & Weisskopf, M. G. (2021). Associations of Maternal Androgen-Related Conditions with Risk of Autism Spectrum Disorder in Progeny and Mediation by Cardiovascular, Metabolic, and Fertility Factors. *American Journal of Epidemiology*, 190(4), 600–610. <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa219>
- Ryan, N. M., & Heron, E. A. (2023). Evidence for parent-of-origin effects in autism spectrum disorder: a narrative review. *Journal of Applied Genetics*, 64(2), 303–317. <https://doi.org/10.1007/s13353-022-00742-8>
- Sanchez, C. E., Barry, C., Sabhlok, A., Russell, K., Majors, A., Kollins, S. H., & Fuemmeler, B. F. (2018). Maternal pre-pregnancy obesity and child neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. In *Obesity Reviews* (Vol. 19, Issue 4, pp. 464–484). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/obr.12643>
- Stener-Victorin, E., Manti, M., Fornes, R., Risal, S., Lu, H., & Benrick, A. (2019). Origins and Impact of Psychological Traits in Polycystic Ovary Syndrome. *Medical Sciences*, 7(8), 86. <https://doi.org/10.3390/medsci7080086>
- Xiang, A. H., Wang, X., Martinez, M. P., Walthall, J. C., Curry, E. S., Page, K., Buchanan, T. A., Coleman, K. J., & Getahun, D. (2015). Association of maternal diabetes with autism in offspring. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 313(14), 1425–1434. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.2707>
- Yildiz, B. O., Bozdag, G., Yapici, Z., Esinler, I., & Yarali, H. (2012). Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Human Reproduction*, 27(10), 3067–3073. <https://doi.org/10.1093/humrep/des232>
- Zhu, B., Deng, F., Yan, S., Huang, K., Wu, X., Tao, X., Wang, S., & Tao, F. (2021). Gestational diabetes mellitus, autistic traits and ADHD symptoms in toddlers: Placental inflammatory and oxidative stress cytokines do not play an intermediary role. *Psychoneuroendocrinology*, 134. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105435>

FORMULARIO DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS DE TITULACIÓN

1. Identificación del autor.

Nombre (s): Francisca Daniela Bravo Muñoz

Dirección: Sitio 1 Parcela 1, Lo Ensenada, Águila Sur, Paine, Chile.

Teléfono: +56 9 87168838

Email: fbravom@correo.uss.cl

Nombre (s): Isidora Belén Bustos Inostroza

Dirección: Bristol 3059, Cerrillos, Chile.

Teléfono: +56 9 89139330

Email: ibustosi@correo.uss.cl

Nombre (s): Diana Antonia Muñoz Fierro

Dirección: Combate de Iquique 111, La Reina, Chile.

Teléfono: +56 9 52235988

Email: dmunozf4@correo.uss.cl

Nombre (s): Sofía Fernanda San Martín Zambra

Dirección: Pasaje Manuel Rojas 1306, San Bernardo, Chile

Teléfono: +56 9 85963455

Email: Ssanmartinz@correo.uss.cl

Nombre (s): Catalina Ignacia Jesús Tabilo Sierra

Dirección: Las camelias 1617, La Florida, Chile

Teléfono: +56 9 89216545

Email: ctabilos@correo.uss.cl

Nombre (s): Macarena Belén Véliz Cabrera

Dirección: Antequiles 85, Curacaví, Chile.

Teléfono: +56 9 85868770

Email: Mvelizc1@correo.uss.cl

Nombre (s): Taide Josefa Zaror Fernández

Dirección: Camino al volcán 5782, San José de Maipo, Chile.

Teléfono: +56 9 61249555

Email: Tzarorf@correo.uss.cl

2. Identificación del Trabajo de Titulación.

Título: Riesgo de Trastorno del Espectro Autista en Descendencia de mujeres con Diabetes Gestacional y Síndrome de Ovario Poliquístico: Revisión Sistemática, 1980-2023.

Facultad: Ciencias para el cuidado de la Salud

Carrera: Obstetricia

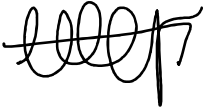
Título o grado al que opta: Licenciado en Obstetricia y Matronería

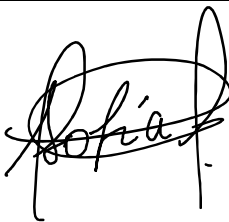
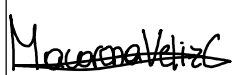
Profesor guía: Dra. Olga Romina Fornes Contreras

Fecha de entrega: 17 de noviembre de 2023

3. A través del presente formulario se autoriza la reproducción parcial o total de esta obra con fines académicos, por cualquier forma, medio o procedimiento, siempre y cuando se incluya la cita bibliográfica del documento.

Autorizo su publicación (marcar con una X según corresponda).	
☒	Inmediata.
☐	Desde esta fecha: _____ (mes/año).
☐	NO autorizo su publicación completa, solo resumen y metadatos.

Nombre, firma y Rut autor (es).		
Francisca Daniela Bravo Muñoz		20.246.200-6
Isidora Belén Bustos Inostroza		20.991.807-2
Diana Antonia Muñoz Fierro		20.983.713-7

Sofía Fernanda San Martín Zambra		21.002.293-7
Catalina Ignacia Jesús Tabilo Sierra		20.471.382-0
Macarena Belén Véliz Cabrera		20.418.390-2
Taide Zaror Fernández		19.288.125-0