

C. Domínguez Martín<sup>1</sup>; M. Brezmes Raposo<sup>2</sup>;  
C. Ochoa Sangrador<sup>3</sup>; M. Muñozerro Sesmero<sup>4</sup>;  
C. González González<sup>4</sup>; MF. Muñoz Moreno<sup>5</sup>.

(1) Servicio de Psiquiatría Infantil, Hospital Clínico  
Universitario de Valladolid (HCUV).

c/ Ramón y Cajal 3

47005 Valladolid, España

Teléfono: (34) 983 42 00 00 ext 223; 699306112,

correo electrónico: cdmfsj@gmail.com

(2) Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, HCUV.

(3) Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial de  
Zamora.

(4) Servicio de Pediatría, HCUV.

(5) Unidad de Investigación, HCUV.

*Antecedentes perinatales y  
familiares en trastornos del  
espectro autista*

*Perinatal and family history in  
autism spectrum disorders*

**RESUMEN**

**Objetivo:** evaluar los factores de riesgo perinatales y las características parentales en los Trastornos del Espectro Autista (TEA).

**Método:** Se compararon las condiciones obstétricas y las características parentales entre los TEA y dos grupos control sin TEA (unos del servicio de urgencias y el otro de las consultas de psiquiatría del niño y adolescente y del Hospital de Día).

**Resultados:** Hubo 20 pacientes en cada grupo (17 varones y 3 mujeres), con edades de 6-18 años. En el grupo de Trastornos Generalizados del Desarrollo (TGD) hubo 4 Trastorno Autista, 11 Trastorno de Asperger y 5 Trastorno del Espectro Autista no especificado (TGD-NE). Técnicas de reproducción asistida en 20% del grupo TGD y 5% en el grupo control B. Todos los del grupo control A fueron gestaciones espontánea ( $p=0.039$ ). Hubo diferencias estadísticamente significativas en las enfermedades maternas entre grupo de casos y control A ( $p=0.041$ ). Parto fue por cesárea en el 65% del grupo TGD, 35% en el grupo control A y 25% en el grupo control B ( $p=0.039$ ). Hubo diferencias estadísticamente significativas en la historia psiquiátrica maternal y familiar entre los 3 grupos ( $p=0.008$  y  $p=0.001$ ). TGD fueron diagnosticados en el 30% de los familiares del grupo de TGD y en ninguno de los grupos controles ( $p=0.01$ ).

**Conclusiones:** Este estudio ha encontrado factores de riesgo obstétricos y características parentales relacionadas con TDG de acuerdo con la literatura. Futuro estudios deberían tratar de identificar factores obstétricos y entender su relación con procesos genéticamente influenciados en el desarrollo temprano.

**Palabras clave:** autismo, factores obstétricos, factores de riesgo perinatales, embarazo, historia psiquiátrica.

**ABSTRACT**

**Objective:** To evaluate perinatal risk factors and parental characteristics in Autistic Spectrum Disorder (ASD).

**Method:** Obstetric conditions and parental characteristics were compared between ASD and two control groups without ASD (one from emergency room and the other from psychiatry outpatient service and day-care hospital).

**Result:** There were 20 patients in each group (17 boys and 3 girls), ages 6-18. The pervasive developmental disorder (PDD) case group had 4 Autistic, 11 Asperger's and 5 pervasive developmental disorder not otherwise specified (PDD-NOS). Assisted pregnancies in 20% of PDD case group and 5% of control group B. All control group A were spontaneous pregnancies ( $p=0.039$ ). Statistically significant differences in maternal diseases

C. Domínguez Martín  
M. Brezmes Raposo  
C. Ochoa Sangrador  
M. Muñozerro Sesmero  
C. González González  
MF. Muñoz Moreno

*Antecedentes perinatales y familiares en trastornos del espectro autista*

140

between PDD case and control group A ( $p=0.041$ ). Delivered by cesarean section in 65% of PDD case group, against 35% control A group and 25% of control B group ( $p=0.039$ ). Statistically significant differences in family and maternal psychiatry history between three groups ( $p=0.008$  and  $p=0.001$ ). ASD has been diagnosed in 30% of relatives in PDD case group and none in control groups ( $p=0.01$ ).

**Conclusion:** This study found some obstetric and parental risk factors related with ASD, according to the literature. Future research should attempt to identify obstetric factors and understand their relationship with different genetically influenced processes in early development.

**Key Words:** autism, obstetric factors, perinatal risk factors, pregnancy, psychiatric history.

## INTRODUCCIÓN

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) tiene una heredabilidad elevada. Las teorías del neurodesarrollo del TEA más plausibles se centran en los factores genéticos. Pero cada vez hay evidencias más consistentes en la implicación de eventos no heredables pre o perinatales en su etiología.

Las condiciones parentales, perinatales y obstétricas se han asociado con diversas enfermedades neurológicas y psiquiátricas, con una clara etiología genética, como es el Síndrome de Down, dislexia, retraso mental y esquizofrenia (1) (2) (3) (4) (5) (6) así como con alteraciones en el desarrollo a nivel del lenguaje, atención, interacción social e hiperactividad (6) (7) (8) (9) (10) (11).

Se han estudiado una amplia variedad de factores potenciales relacionados con el TEA. Estudios recientes han confirmado que individuos con TEA tienen más factores de riesgo obstétricos que los controles, describiéndose en los TEA mayor distress fetal, incremento en la utilización de cesárea urgente o programada, mayor índice de presentación podálica y puntuaciones de Apgar más bajas al 1 ó 5 minutos (12) (13) (14) (15). Los casos de Trastornos Generalizados del Desarrollo no especificado y Asperger tienen menores puntuaciones de riesgo que los autismos clásicos, y mayores que los controles (12). Otros datos sostienen que las complicaciones obstétricas son consecuencias, al menos en parte, del desarrollo prenatal anormal por la presencia de alteraciones genéticas, más que factores

etiológicos independientes (16). Además de los factores de riesgo obstétrico se han estudiado las características demográficas de los padres y familiares, así como la exposición de los padres a productos tóxicos previa a la concepción (17) (18).

## OBJETIVO

Evaluación de los posibles factores de riesgo pre y perinatales y antecedentes de los padres relacionados con TEA.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de casos y controles apareados por edad y sexo para investigar los antecedentes perinatales de niños diagnosticados de trastornos del espectro autista. El estudio se llevó a cabo durante el primer semestre de 2013, en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (España).

Se diseñó una encuesta, con más de cuarenta ítems, para realizar a los padres. Las respuestas al cuestionario contenían información sobre los siguientes aspectos: edad de los progenitores, tipo de gestación, patología y hábitos tóxicos de la madre durante la gestación, amniocentesis, tipo de parto, edad de gestación y somatometría al nacimiento, puntuación en el test Apgar, tipo de alimentación recibida, patología al nacimiento o durante el primer mes de vida, vacunas, número de hijos y lugar que ocupa el encuestado, hábitos tóxicos y/o exposición laboral a tóxicos de los progenitores, antecedentes familiares de enfermedades psiquiátricas u otras de interés. Tras explicar el motivo de la encuesta se solicitó consentimiento informado verbal, que fue aceptado por todos los participantes. Las encuestas fueron realizadas –en directo o por teléfono– por médicos del Servicio de Pediatría y/o Psiquiatría participantes en el estudio.

Estimamos que la muestra debía incluir 20 niños en el grupo de autismo, con un niño por cada niño con autismo en cada grupo de control para poder obtener una odd ratio de 4 y con una diferencia de proporciones del 30%, con un poder del 80% y con un nivel de significación del 5% (porcentaje de factor de riesgo en los grupos control del 5-10%).

Se seleccionó una muestra de 20 pacientes diagnosticados de trastorno generalizado del desarrollo siguiendo los criterios del DSM IV-TR, que estaban siendo controlados en el Hospital de Día de Psiquiatría

**Tabla 1.-** Diferencias entre los grupos.

Variable	Casos	Controles A	Controles B
Gestación múltiple	1 (5%)	1 (5%)	0
Amniocentesis	5 (25%)	1 (5%)	3 (15%)
Abortos maternos	8 (40%)	5 (25%)	5 (25%)
Edad materna			
Media (DT)	32.15 (2.68)	29.75 (5.53)	30.75 (4.28)
Mediana	32.5	30.5	31.0
Edad paterna			
Media (DT)	34.20 (3.19)	31.80 (6.13)	32.65 (5.11)
Mediana	34.0	32.0	31.5
Patología materna durante gestación	9 (45%)	3 (15%)	6 (30%)
Patología paterna	7 (35%)	3 (15%)	5 (25%)
Edad gestacional del recién nacido (semanas)			
Media (DT)	38.7 (2.02)	39.65 (1.30)	39.3 (1.34)
Mediana	39.0	40.0	39.5
Peso del recién nacido (kilogramos)			
Media (DT)	3.03 (0.54)	3.07 (0.4)	3.32 (0.56)
Mediana	3.08	2.95	3.32
Lactancia materna o mixta	16 (80%)	14 (70%)	16 (80%)
Vacuna neumocócica	12 (60%)	9 (45%)	5 (25%)
Vacuna frente a rotavirus	4 (20%) 6 (30%)	1 (5%) 4 (20%)	0 2 (10%)
Vacuna frente a varicela			
Número de hijos			
1	7 (35%)	2 (10%)	5 (25%)
2	9 (45%)	13 (65%)	11 (55%)
3	4 (20%)	5 (25%)	4 (20%)
Orden del encuestado			
1	15 (75%)	12 (60%)	14 (70%)
2	3 (15%)	7 (35%)	5 (25%)
3	2 (10%)	1 (5%)	1 (5%)

Infantil del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se seleccionó un grupo de 20 pacientes, 17 varones y 3

mujeres, con edades comprendidas entre 6 y 18 años. Este grupo de casos estaba formado por 4 autistas, 11 síndromes de Asperger y 5 Trastornos Generalizados del Desarrollo no especificados (TGD-NE).

Se excluyó un caso que además de trastorno del espectro autista tenía múltiples enfermedades y retraso psicomotor derivados de su condición de gran prematuro.

Se eligieron 2 grupos control, apareados por edad ( $\pm$  un año) y sexo. El grupo A corresponde a controles sanos que acudían a Urgencias por enfermedad aguda. Para poder controlar factores de confusión socioeconómicos y culturales asociados a trastornos psiquiátricos y a factores de riesgo perinatal, se eligió además un grupo control B de pacientes psiquiátricos que no padecían trastorno del espectro autista. En el grupo control B la patología psiquiátrica más frecuente fueron los trastornos afectivos (n=9) y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (n=7). Otros diagnósticos psiquiátricos fueron: mutismo selectivo (n=1), trastorno de la conducta alimentaria (n=1), trastorno obsesivo-compulsivo (n=1) y trastorno de la identidad sexual (n=1).

Las diferencias entre los grupos de estudio se establecieron con la prueba chi-cuadrado o test exacto de Fisher o pruebas exactas equivalentes para variables cualitativas, y pruebas no paramétricas (Mann-Whitney y Wilcoxon) para variables cuantitativas. Se consideró estadísticamente significativo una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Nacieron gracias a técnicas de reproducción asistida el 20% de los casos y el 5% de los controles B (psiquiátricos); la totalidad del grupo control A (sanos) nació por gestación espontánea ( $p = 0.039$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la gestación múltiple, amniocentesis y abortos maternos (Tabla 1).

La edad de los progenitores en el momento de la concepción mostró diferencias tanto en la edad materna como en la paterna entre los 3 grupos, siendo de mayor edad los progenitores en el grupo de los casos, aunque estas diferencias no resultaron significativas ( $p = 0.22$  en edad materna y  $p = 0.3$  en edad paterna) (Tabla 1).

**C. Domínguez Martín**  
**M. Brezmes Raposo**  
**C. Ochoa Sangrador**  
**M. Muñoyerro Sesmero**  
**C. González González**  
**MF. Muñoz Moreno**

*Antecedentes perinatales y familiares en trastornos del espectro autista*

Se estudió la exposición materna a tóxicos (tabaco, alcohol, otros) durante la gestación, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos. Así mismo, se estudió la exposición a tóxicos de los progenitores por motivos laborales, no encontrando diferencias entre los grupos.

Se estudió si las madres habían tenido procesos febriles durante el embarazo y si habían recibido tratamiento antibiótico, siendo muy escasa la presencia de este ítem en los tres grupos (2 en los casos, 2 en los controles A y 1 en los controles B) y por tanto no encontrando diferencias.

Tampoco hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la patología materna gestacional: amenaza de parto prematuro, sangrado vaginal, diabetes gestacional, hipertensión arterial, preeclampsia o los tratamientos recibidos.

Sí se observaron diferencias en la presencia de otras enfermedades maternas durante la gestación, aunque no fueron estadísticamente significativas como en la patología paterna (Tabla 1). Comparando los casos con el grupo de controles A (sanos) sí se observa significación ( $p=0.041$ ). La patología materna encontrada en los casos fue: hipotiroidismo (2 casos), neuropatía degenerativa, diabetes tipo 2, enfermedad de Crohn, hipertensión arterial, poliomielitis, urticaria crónica y depresión (2 casos); en los controles A: asma, hipertensión arterial y epilepsia; y en los controles B predomina la patología materna de tipo psiquiátrico: migrañas, hipotiroidismo, hernia de hiato, depresión (2 casos), trastorno de ansiedad

(2 casos) y bulimia nerviosa.

Nacieron por cesárea el 65% de los casos, frente al 35% de controles sanos y 25% de controles psiquiátricos ( $p=0.039$ ).

Nacieron durante los meses de julio y agosto el 40% de los casos frente al 25% de los controles A y 5% de los controles B ( $p=0.02$ ).

En cuanto a la prematuridad y el bajo peso al nacimiento, encontramos predominio de ambos en el grupo de casos frente a los dos grupos control, sin diferencias significativas. Se observa un 15% de prematuridad (<37

**Tabla 2.** - Motivos de ingresos al nacimiento y primer mes de vida.

CASOS	CONTROLES SANOS (A)	CONTROLES PSIQUIATRICOS (B)
Neumotórax	Síndrome febril	Síndrome febril
Distrés	Distrés (2 casos)	Problemas de alimentación
Bajo peso	Bronquiolitis	Bajo peso
Infección		
Otitis		
No especificado (2 casos)		

semanas) en los casos, 5% en los controles sanos y 5% en los controles psiquiátricos ( $p=0.44$ ) (Tabla 1), y de bajo peso al nacimiento (<2500 gramos) en el 10% de los casos, 5% en los controles sanos y 5% en los controles psiquiátricos ( $p=0.77$ ) (Tabla 1).

**Tabla 3.** Antecedentes psiquiátricos en los familiares.

	Madre	Padre	Otros familiares
Casos	2 Trastornos generalizados desarrollo no especificado 4 Trastornos afectivos	2 Asperger 3 Trastornos afectivos personalidad 1 Trastorno personalidad	5 Asperger, 1 Autista, 1 Trastornos generalizados desarrollo no especificado 5 Trastornos afectivos, 2 Psicosis, 3 Trastornos por déficit de atención con hiperactividad 2 Trastorno personalidad, 1 Retraso mental, 1 Trastorno obsesivo compulsivo
Contro A	0	0	1 Trastorno afectivo 1 Abuso drogas
Control B	7 Trastornos afectivo 1 Psicosis	1 Trastorno afectivo 1 Abuso drogas	7 Trastornos afectivo, 2 Psicosis, 2 Trastorno obsesivo compulsivo 1 Abuso drogas 1 Trastorno por déficit de atención con hiperactividad

El test de Apgar al minuto y 5 minutos de vida no mostró diferencias entre los 3 grupos, y lo mismo ocurrió con el peso medio y la edad gestacional media en cada grupo.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la lactancia materna o mixta (Tabla 1).

En cuanto a las vacunas, el 100% de casos y controles estaban correctamente vacunados según el calendario habitual. Sin embargo, hemos encontrado diferencias no significativas en los grupos, en cuanto a la vacuna para el neumococo, rotavirus o varicela (Tabla 1).

Ingresaron al nacimiento o durante el primer mes de vida un 35% de casos, 20% de controles sanos y un 15% de controles psiquiátricos ( $p=0.33$ ) (Tabla 1).

No hemos encontrado diferencias significativas entre los grupos en cuanto al número de hijos y el lugar que ocupaba el encuestado (Tabla 1). En todos los grupos predomina el tener 2 hijos y que el encuestado sea el mayor de los hermanos.

Tampoco hemos encontrado diferencias entre los grupos en cuanto al país de origen de los progenitores, que era mayoritariamente España, ni en cuanto al nivel de estudios del padre o de la madre.

En la tabla 1 se detallan los diferentes antecedentes psiquiátricos registrados en los familiares de los 3 grupos que participaron en el estudio.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los antecedentes psiquiátricos de la madre y de la familia ( $p=0.008$ ;  $p=0.01$ ). Los Trastornos del espectro autista fueron diagnosticados en el 30% de los familiares del grupo de casos, y ninguno en los grupos de control.

## DISCUSIÓN

Está descrito en la literatura una asociación entre los antecedentes perinatales y la presencia de complicaciones durante el embarazo y el parto con el autismo, pero no se conoce cual es su naturaleza causal.

En nuestro estudio hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la modalidad de gestación y el tipo de parto. Encontramos mayor incidencia de gestación asistida y de cesáreas en el grupo de los casos, sin aumento del número de gestaciones múltiples.

No encontramos diferencias al comparar otras variables de interés como el test de Apgar, el peso al nacimiento, la lactancia materna, los procesos febriles maternos durante

el embarazo o la exposición a tóxicos de los padres.

Según los resultados observados en estudios epidemiológicos existen dos características de los padres y dos condiciones obstétricas que consistentemente están emergiendo como potenciales factores de riesgo para los TEA, y éstos son la avanzada edad del padre y de la madre y los partos muy prematuros y de bajo peso. Estos posibles factores de riesgo no genéticos para el TEA podrían explicar el incremento de la incidencia de este trastorno que se está observando en los últimos años, ya que concordaría con el incremento de la edad de los padres tanto en Estados Unidos como en Europa y con el mayor número de partos prematuros y de bajo peso que sobreviven. En nuestro estudio hemos encontrado mayoría de prematuros y de bajo peso en el grupo de los casos, pero con una incidencia pequeña en todos los grupos, y sin que estas diferencias resulten significativas. En cuanto a la edad de los progenitores sucede lo mismo, observando una tendencia a padres y madres de mayor edad en el grupo de los casos que en los controles. La falta de significación estadística puede deberse al tamaño muestral y los TEA que se han incluido (en nuestro estudio predominan Asperger y TGD-NE). Como describió Glasson (12), los casos de TGD NE y Asperger tienen menores puntuaciones de riesgo obstétrico que los autismos clásicos, y mayores que los controles.

Sorprendente y de interés resulta el dato en el que observamos mayor porcentaje de niños vacunados contra el neumococo y el rotavirus en el grupo de los casos, aunque sin significación estadística. En principio no lo relacionamos directamente con la condición de autista, pero consideramos de importancia la necesidad de realizar estudios más amplios centrados en este punto, y analizando otras variables secundarias que puedan actuar como posibles factores de confusión al relacionarse con el hecho de que se vacune más a estos niños.

En nuestro estudio no encontramos diferencias entre los grupos en cuanto al nivel de estudios de los padres o el país de origen de éstos, que era mayoritariamente España en todos los grupos.

Resulta curiosa la observación de que el encuestado, en el caso de los TEA, ocupe mayoritariamente el primer lugar dentro de los hermanos. Sin embargo, probablemente de forma azarosa, esto se repite en los dos grupos de controles, y así no observamos diferencias significativas. Tampoco tenemos respuesta para el hecho de que el nacimiento de los casos, en nuestra muestra,

se concentre mayoritariamente en los meses de julio y agosto ( $p=0.02$ ).

Aunque, probablemente debido al tamaño muestral, no hemos encontrado significación, es importante señalar que observamos mayor porcentaje de abortos maternos, amniocentesis e ingresos al nacimiento o durante el primer mes de vida en el grupo de los TEA. Cabe señalar el hecho de que también en el grupo de los casos encontramos mayor incidencia de patología materna durante la gestación, hasta el punto de que si comparamos el grupo de TEA con los controles sanos (grupo control A) –para excluir al grupo control de enfermos psiquiátricos cuyas madres tienen predominantemente patología psiquiátrica– obtenemos una  $p=0.041$ . No observamos diferencias en los grupos en cuanto a la patología gestacional típica.

Además de posible asociación del TEA con los antecedentes perinatales, se postula un origen genético, que es compatible con el hallazgo de que el 30% de los casos contaban con antecedentes familiares de autismo ( $p=0.01$ ).

Nuestros resultados son concordantes con lo descrito en la literatura. No obstante, creemos necesario realizar estudios más amplios que incidan sobre todo en el tipo de parto y de gestación, la patología materna médica durante la gestación, la patología del recién nacido y las vacunas recibidas.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Penrose LS. (1976). The effects of change in maternal age distribution upon the incidence of mongolism. *J Ment Defic Res*; 11: 54-7.
- 2.- Durkin MV et al. (1976). Analysis of etiologic factors in cerebral palsy with severe mental retardation, I: analysis of gestational, parturitional and neonatal data. *Eur J Pediatr*; 123: 67-81.
- 3.- Croen LA et al (2001). The epidemiology of mental retardation of unknown cause. *Pediatr*; 107:E86.
- 4.- Malaspina D et al (2001). Advancing paternal age and risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*; 58: 361-7.
- 5.- Cannon M et al (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*; 159:1080-92.
- 6.- Moster D. et al (2008). Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med*; 359: 262-73.
7. 7.- Aram DM et al. (1991). Very-low-birthweight children and speech and language development. *J Speech Hear Res*; 34: 1169-79.
8. 8.- Veen S et al (1991). Impairments, disabilities, and handicaps of very preterm and very-low-birthweight infants at five years of age. The Collaborative Project on Preterm and Small for Gestational Age Infants (POPS) in The Netherlands. *Lancet*; 338:33-6.
9. 9.- Hack M et al (1994). School-age outcomes in children with birth weights under 750 g. *N Engl J Med*; 331:753-9.
10. 10.- Pharoah PO et al (1994). Prevalence of behavior disorders in low birthweight infants. *Arch Dis Child*; 70:271-4.
11. 11.- Schothorst PF, van Engeland H. (1996). Long-term behavioral sequelae of prematurity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 35:175-83.
12. 12.- Glasson EJ et al (2004). Perinatal factors and the development of autism: A population study. *Arch Gen Psychiatry*; 61:618–27.
13. 13.- Larsson HJ et al (2005). Risk factors for autism: Perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am J of Epidemiol*; 161: 916–25.
14. 14.- Buchmayer S et al (2009). Can Association Between Preterm Birth and Autism be Explained by Maternal or Neonatal Morbidity? *Pediatr*; 124:e817-25.
15. 15.- Gardener H et al (2011). Perinatal and Neonatal Risk Factors for Autism: A Comprehensive Meta-analysis. *Pediatr*; 128;344-55.
16. 16.- Bolton PF et al (1997). Obstetric complications in autism: Consequences or causes of the condition? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 36:272–81.
17. 17.- Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. (2007). Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 161:326-33.
18. 18.- Bailey A et al (1996). Autism: Towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives. *J Child Psychol Psychiatry*; 37: 89–126.