

TRABAJO ORIGINAL

PREVALENCIA DE FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES PRENATALES EN NIÑOS CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA CONTROLADOS EN UN HOSPITAL DE NIÑOS

Fabiola Aguila¹, Javiera Albornoz¹, Jennifer Conejero², Karla Yohannessen V.^{2,3}

¹ Residente Pediatría Hospital Roberto del Río. Departamento de Pediatría Norte. Universidad de Chile.

² Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

³ Programa de Salud Ambiental, Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Resumen

Introducción: El Trastorno del Espectro Autista (TEA) afecta al 1% de los niños y se ha demostrado que una de sus principales causas se debe a factores ambientales prenatales que afectan al feto durante el periodo gestacional. El objetivo fue estimar la prevalencia de factores de riesgo (FR) prenatales en niños con TEA menores de 8 años que se controlan en un Hospital de niños.

Métodos: Se realizó un estudio transversal descriptivo. Se aplicó una encuesta a los padres o tutores de los niños durante la espera a su control. Se realizó un análisis descriptivo de los datos.

Resultados: Participaron 76 madres de niños con TEA. Entre los niños predominó el sexo masculino, mediana de edad de 5,4 años, la mayoría puede hablar sin dificultad (78%) y un 28% tenía diagnóstico de alguna enfermedad crónica. La prevalencia de FR prenatales encontrados en este estudio es similar a las reportadas en otros estudios especialmente la edad de los padres, los años de educación materna, los abortos previos y el diagnóstico de enfermedades en el embarazo. Sin embargo, la prevalencia de factores como el embarazo de alto riesgo, el consumo materno de fármacos durante el embarazo, el parto prematuro y el consumo de tabaco y drogas durante el embarazo, fueron muy superiores en este estudio comparado con otros estudios, y podrían estar relacionadas con el diagnóstico de TEA en la infancia.

Conclusión: A partir de estos hallazgos, se establece una base para realizar estudios comparativos en el futuro.

Palabras clave: Trastorno del Espectro Autista, niños, factores de riesgo, exposición materna

Abstract

Introduction: Autistic Spectrum Disorder (ASD) affects 1% of children and it has been shown that one of its main causes is due to prenatal factors that affect the fetus during the gestational period. The objective was to estimate the prevalence of prenatal risk factors (RF) in children with ASD under 8 years of age who are monitored in a Children's Hospital.

Methods: A descriptive cross-sectional study was carried out. A survey was applied to the parents or guardians of the children during the wait for their control. A descriptive analysis of the data was carried out.

Results: 76 mothers of children with ASD participated. The male sex predominated, the average age was 5.4 years, the majority could speak without difficulty (78%) and 28% had a diagnosis of a chronic disease. The prevalence of prenatal RF found in this study is similar to that reported in other studies, especially the age of the parents, the years of maternal education, previous abortions and the diagnosis of diseases in pregnancy. However, the prevalence of factors such as high-risk pregnancy, maternal consumption of medicines during pregnancy, preterm delivery and tobacco and drug use during pregnancy were much higher in this study compared to other studies, and could be related to the diagnosis of ASD in childhood.

Conclusion: Based on these findings, a basis for comparative studies in the future is established.

Key words: Autism Spectrum Disorder, children, risk factors, maternal exposure

Introducción

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) se define por el DSM-5 como un trastorno neuroconductual que se manifiesta por un déficit persistente en la interacción social y la comunicación, déficit en el desarrollo, comprensión y mantenimiento de las relaciones, así como comportamientos repetitivos anormales y fijos (1,2), que deben estar presentes en la primera infancia e interferir con la función diaria. Esta condición afecta al 1% de todos los niños (3) y su prevalencia ha ido en aumento en países como Estados Unidos (4).

Si bien se plantea que el aumento de la prevalencia está relacionado con contar con mejores instrumentos de evaluación, también se ha demostrado que una de sus principales causas se debe a la exposición a factores ambientales prenatales que afectan al niño durante el periodo gestacional (5). Estos factores serían los responsables en interrumpir el proceso de desarrollo normal del sistema nervioso central durante la vida intrauterina, interfiriendo en la formación y migración de células, sinapsis y conexión neuronal en el periodo gestacional, con alteración en la función cerebral y, por lo tanto, en los patrones normales de desarrollo (4–7).

Dentro de los factores de riesgo (FR) más comúnmente estudiados se encuentran la edad materna, enfermedad materna previa a la gestación o relacionada con la gestación (ej. diabetes gestacional (DG), preeclampsia, infección materna), el consumo de fármacos, drogas o tabaquismo, el déficit de ácido fólico y la exposición a contaminantes ambientales y pesticidas (3–6,8).

En la actualidad, la evidencia internacional ha intentado determinar la asociación entre estos FR y TEA. Hisle–Gorman y cols. (5), desarrollaron un estudio retrospectivo, identificando FR neonatales, perinatales y prenatales, en 8.760 niños. Entre las afecciones prenatales maternas, se incluyó tanto el diagnóstico por sí solo, como con el tratamiento farmacéutico respectivo, encontrándose que 6 de 10 patologías maternas (infecciones, DG, enfermedad mental, síndrome de ovario poliquístico, fertilidad asistida y epilepsia) no se

asociaron con TEA por sí mismas, pero si hubo asociación cuando la madre recibía tratamiento.

Por otra parte, Lyall y cols. (9) evaluaron la asociación entre complicaciones del embarazo y obstétricas en 793 niños con TEA de una cohorte de 66.445 embarazos del estudio “Nurses’ Health Study II” (cohorte prospectiva con aplicación de cuestionarios bienales desde 1989), y encontraron que sólo la DG se asoció con un riesgo significativamente mayor de desarrollo de TEA (sin especificar el uso de tratamiento).

Una revisión sistemática realizada por Hertz-Picciotto y cols. (6), analizó FR prenatales específicos: contaminantes ambientales, consumo de vitaminas, hierro y ácido fólico prenatal, tabaquismo materno, condiciones médicas, consumo de fármacos, y el diagnóstico de preeclampsia, DG e infecciones maternas durante el embarazo. Los autores reportaron que hubo asociaciones consistentes entre los estudios analizados con la contaminación ambiental, intervalo entre embarazos menor a 12 meses, déficit de ácido fólico, fármacos, preeclampsia e infección materna. Respecto al tabaquismo materno se reportó que los estudios incluidos presentaban sesgos o ausencia de ajuste por factores de confusión importantes (10,11).

Dentro de los FR perinatales, más específicamente los relacionados con el recién nacido, se le ha dado una especial atención a las semanas gestación y al peso de nacimiento, entre otros (12–14). Un estudio realizado en Suecia (13) en pares de gemelos, demostró que el gemelo con menor peso de nacimiento tenía más probabilidades de desarrollar TEA, es decir, hubo una reducción del 13% en el riesgo de desarrollar TEA por cada 100 gr de aumento en el peso al nacer. Este estudio fue pionero en reportar y concluir que no solo los factores genéticos eran relevantes para esta condición. En esta misma línea, recientemente, se ha descrito que los factores genéticos representan sólo una pequeña fracción de los casos de TEA, lo que ha sugerido que las exposiciones ambientales tempranas contribuyen de mayor forma a su aparición (15). Un estudio realizado en gemelos y mellizos encontró que los FR

ambientales explicaron aproximadamente el 55% del TEA, donde los factores genéticos tuvieron una magnitud sustancialmente menor (16).

En Chile no existe un registro exacto del diagnóstico de TEA, no obstante según la Encuesta Nacional de Discapacidad del año 2004, uno de cada mil chilenos presentaba discapacidad por trastornos severos de la comunicación, por otro lado, la literatura nacional se ha centrado principalmente en la mejora de la sospecha diagnóstica, presencia de comorbilidades y aproximaciones terapéuticas, sin estudiar las exposiciones y FR presentes en el período prenatal que podría brindar una oportunidad para realizar educación y prevención en esta etapa de la vida del niño, así como conocer la prevalencia de estos FR que sirva de base para futuros estudios comparativos. El objetivo principal de esta investigación fue estimar la prevalencia de FR ambientales prenatales en niños con TEA que se controlan en el Hospital de niños Roberto del Río y compararla con lo reportado en otros estudios internacionales.

Pacientes y Método

Participantes y reclutamiento

El diseño de estudio corresponde a un estudio transversal descriptivo. La población de estudio fueron todos los pacientes que se encontraban en control y tratamiento por TEA en Hospital Roberto del Río durante el año 2017 y que tuvieran hasta 8 años 11 meses al momento del comienzo del estudio (N=147). A partir de esta población se estimó el tamaño muestral considerando la prevalencia del factor de exposición de consumo de tabaco durante el embarazo de un 11% reportado por Kalkbrenner y cols. (20), un nivel de confianza del 95% y un error muestral de 5%, obteniéndose un tamaño muestral de 75 pacientes. El muestreo se realizó de forma no probabilística.

El listado de pacientes se obtuvo de las bases de datos de pacientes en control por TEA (N=147), a partir del cual se obtuvo los datos para contactar a los padres o tutores de los niños y citarlos a control. Durante el tiempo de

espera a la atención de control del niño, se invitó a los padres o tutores a participar del estudio. Mediante el consentimiento informado se informó a éstos sobre los objetivos del estudio y sus actividades, y quienes aceptaron participar de forma voluntaria firmaron dicho consentimiento. El protocolo de esta investigación fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Servicio de Salud Metropolitano Norte.

Procedimientos y variables

A los padres o tutores legales de niños con diagnóstico de TEA que aceptaron participar, se les realizó una encuesta ampliamente utilizada en España, denominada *Hoja verde durante el embarazo y lactancia materna*, la cual fue creada y validada por la Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica de Murcia en el año 2012 (21). Tanto el reclutamiento como la aplicación de encuesta se realizó en un periodo de 6 meses y estuvo a cargo de un profesional capacitado para esta actividad.

La encuesta consta de 38 preguntas, la primera sección contiene preguntas generales para caracterizar a los participantes y sus padres, y a continuación se presentan preguntas sobre exposición materna a medicamentos, enfermedades en el embarazo, y sobre la exposición ocupacional, a tabaco, drogas y alcohol materno y paterno. La mayor parte de las preguntas fueron cerradas (con respuestas tipo alternativa), no obstante, algunas preguntas son de respuesta abierta para no inducir a categorizar las respuestas por parte de los encuestados (ej, número de cigarrillos/día). Las respuestas obtenidas se digitaron en EpiData Software para la construcción de la base de datos.

Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis exploratorio de la base de datos en busca de datos anómalos o mal digitados y observaciones duplicadas. Posteriormente, se procedió a realizar el análisis descriptivo de las variables estudiadas, tanto para caracterizar los sujetos de estudio como para determinar la prevalencia de FR estudiados. El reporte se realiza principalmente con medidas de frecuencia absoluta y relativa para las variables categóricas y mediana y valores mínimos y máximos para

las variables cuantitativas. El análisis se realizó utilizando el software Stata SE 13.0.

Resultados

Se aplicaron 76 encuestas a los padres de niños con diagnóstico de TEA que aceptaron participar en el estudio (23 padres no aceptaron participar y 48 no lograron ser contactados).

La tabla 1 muestra las características de los niños y antecedentes de los padres. Entre los niños participantes predominó el sexo masculino, con una mediana de edad de 5,4 años. La mayoría puede hablar sin dificultad. Una pequeña fracción de los participantes tenía

diagnóstico de alguna enfermedad crónica (28%) siendo las más reportadas el asma bronquial y alergias alimentarias diversas. Los padres, en general, fueron personas jóvenes (≈30 años) con una mediana de 2 hijos y una baja frecuencia de abortos previos (24%). La mayoría de las madres tenían entre 9 a 12 años de educación (60%) y más de 12 años de educación (24%).

La prevalencia de enfermedades crónicas previas entre los padres fue baja, así como también las enfermedades en embarazos previos reportados por las madres (12%). En este último grupo las más reportadas fueron la DG y la preeclampsia.

Tabla 1. Características de los niños y antecedentes de los padres

Variables	Total (n=76) n (%) o P ₅₀ (min-máx.)
Características de los niños	
Edad actual (años)	5,4 (1,9-8,8)
Sexo masculino	58 (76%)
¿Puede hablar?	
Sí	33 (43%)
No	21 (28%)
Con dificultad	22 (29%)
Enfermedad crónica	21 (28%)
Antecedentes de los padres	
Edad madre al nacimiento (años)	29 (18-42)
Edad padre al nacimiento (años)	30 (19-51)
Nº hijos	2 (1-5)
Aborto previo	18 (24%)
Años de estudio de la madre	
Menor o igual a 8 años	5 (7%)
9-12 años	46 (60%)
Más de 12 años	25 (33%)
Enf. Crónica previa madre	11 (14%)
Enf. Crónica previa padre	6 (8%)
Enf. Embarazo previo madre	9 (12%)

Enf.: Enfermedad

En relación a los antecedentes del embarazo y perinatales de los niños participantes (tabla 2), se observó que en general los embarazos no fueron programados, sin embargo, la mayoría fue controlado (97%) y un tercio de los embarazos fueron de alto riesgo (36%). Poco menos de la mitad (43%) de las madres presentaron enfermedades durante el embarazo

de su hijo con TEA, siendo las más frecuentes: preeclampsia, diabetes DG, placenta previa y problemas a la tiroides. Una pequeña fracción tuvo que ser hospitalizada durante el embarazo (26%), con un corto periodo de estadía. Un alto porcentaje consumió algún tipo de fármacos durante el embarazo (59%), los fármacos más consumidos fueron el sulfato ferroso, calcio y

suplementos vitamínicos, no obstante, también se reportó el consumo de metformina, levotiroxina y paracetamol, relacionados principalmente con las enfermedades diagnosticadas en el embarazo. En relación a los antecedentes del nacimiento del niño, la

mediana de edad gestacional fue de 39 semanas (min-máx.: 22-41), una pequeña fracción tuvo un nacimiento prematuro (12%), la mediana del peso de nacimiento fue de 3276 g y la mediana de la talla fue de 50 cms.

Tabla 2. Antecedentes del embarazo y perinatales de los niños participantes

Variables	N	n (%) o P ₅₀ (min-máx.)
Embarazo programado	76	28 (37%)
Tiempo de gestación al saber de embarazo (semanas)	76	5 (1-25)
Embarazo controlado	76	74 (97%)
Embarazo de alto riesgo	76	27 (36%)
Enfermedad en el embarazo	76	33 (43%)
Hospitalización en embarazo	76	20 (26%)
Días hospitalización	20	4,5 (1-15)
Consumo fármacos en embarazo	76	45 (59%)
Consumo de Ácido fólico	76	59 (78%)
Edad gestacional del niño (semanas)	70	39 (22-41)
Parto prematuro (<37 semanas)	70	12 (16%)
Peso de nacimiento (g)	72	3276 (1302-4950)
Talla de nacimiento (cm)	68	50 (28-59)
Hijo único	76	26 (36%)

La exposición ambiental en el hogar y tipo de vivienda durante el embarazo se muestran en la tabla 3. En general, la mayoría de los niños perteneció al área norte (95%) y vivían en casa o departamento (71% y 24%, respectivamente). Las paredes de la vivienda fueron principalmente de cemento (25%) o estaban pintadas (39%) y el suelo principalmente era de

cerámica (49%) o madera (28%). La cuarta parte de las madres utilizó insecticidas durante el embarazo, siendo lo más frecuente el uso de aerosoles. La mayoría de los participantes tuvo acceso al agua potable durante el embarazo, no obstante, llama la atención la pequeña fracción que utiliza agua de pozo.

Tabla 3. Exposición ambiental y tipo de vivienda durante el embarazo

Variables	Total (n=76) n (%)
Área de residencia	
Área norte*	72 (95%)
Otras	4 (5.4%)
Tipo de vivienda	
Casa	54 (71%)
Departamento	18 (24%)
Otro	4 (5%)
Paredes	
Papel mural	10 (13%)
Pintura	30 (39%)
Cemento	19 (25%)
Barniz	2 (3%)
Otro	15 (20%)
Tipo de suelo	
Madera	21 (28%)
Cemento	16 (21%)
Cerámica	37 (49%)
Otro	2 (2%)
Uso de insecticidas en el hogar	19 (25%)
Empresa de agua potable	
Aguas andinas	58 (76%)
Agua potable local	14 (18%)
Agua de pozo	2 (3%)
Copa de agua	2 (3%)

*Incluye: Independencia, Recoleta, Conchalí, Til-Til, Quilicura, Lampa, Colina, Huechuraba

La tabla 4 muestra el reporte de antecedentes de exposición ocupacional de los padres. En relación a la exposición materna, un cuarto de las madres reconoció haber tenido exposiciones en su lugar de trabajo en el período previo y durante el primer trimestre del embarazo, las exposiciones fueron de 3 tipos: estrés laboral, exposición a sustancias tóxicas y manejo de carga pesada. La frecuencia de las exposiciones fue disminuyendo en el 2° trimestre (20%), 3° trimestre (9%) y actual (7%). Con respecto a los padres, la exposición previa al embarazo es de

especial interés debido a que ciertas exposiciones pueden ser mutagénicas, así como afectar la fertilidad; en este caso se reportó una baja fracción de padres que reconocieron tener alguna exposición en su trabajo ya sea antes, durante o después del embarazo de su hijo con TEA (11% a 17%), siendo lo más reportado la exposición a sustancias químicas. Alrededor de un 15% de respuestas a esta pregunta fue respondido como “No lo sé”, probablemente porque la encuesta fue respondida en todos los casos por las madres de los niños.

Tabla 4. Antecedentes de exposición ocupacional de los padres

Variables	Total (n=76) n (%)
<i>Exposición ocupacional materna</i>	
Exposición previo al embarazo	21 (28%)
Exposición 1° trimestre embarazo	21 (28%)
Exposición 2° trimestre embarazo	15 (20%)
Exposición 3° trimestre embarazo	7 (9%)
Exposición actual	5 (7%)
<i>Exposición ocupacional paterna</i>	
Exposición previo al embarazo	13 (17%)
Exposición 1° trimestre embarazo	9 (12%)
Exposición 2° trimestre embarazo	8 (11%)
Exposición 3° trimestre embarazo	8 (11%)
Exposición actual	12 (16%)
<i>Possibilidad de arrastrar sustancias químicas a casa</i>	9 (12%)

La tabla 5 muestra los antecedentes de consumo de tabaco, drogas y alcohol de los padres. Hubo una alta prevalencia de tabaquismo materno previo al embarazo (55%), reportándose una frecuencia de consumo de 6 cigarrillos/día (cig/día) (min-máx.: 1-40) y una edad de inicio a los 15 años, la mayoría de las madres dejó de fumar con el embarazo (93%) y solo una de ellas reportó reducir el consumo de cigarrillos. El tabaquismo actual de las madres de niños con TEA disminuyó a un 34%, sin embargo, la frecuencia de consumo de mantuvo similar. En el caso de las mamás no fumadoras (n=50), la mitad de ellas reportaron estar expuestas a humo de tabaco ambiental durante el embarazo de su hijo (52%). La prevalencia de tabaquismo paterno previo al embarazo fue de 47%, con una frecuencia de consumo de 6 cig/día (min-máx.: 2-60), sin embargo, un 30% de ellos dejó de fumar con el embarazo y solo 4 disminuyeron su consumo. El tabaquismo actual de los padres disminuyó a un 30% y la

frecuencia de consumo disminuyó a 5 cig/día (min-máx.: 1-20).

También se consultó sobre el consumo de drogas materno antes y durante el embarazo (marihuana, cocaína, pasta base u otras), no obstante, solo se reportó consumo de marihuana y en una fracción muy pequeña tanto previo al embarazo (7%) como durante el embarazo (4%). En relación al consumo de alcohol materno previo al embarazo, un alto porcentaje reportó beber alcohol (66%) con una frecuencia entre 2 a 3 veces por mes y principalmente un consumo de cerveza y destilados. La mayoría de las mujeres cambió el hábito de consumo con el embarazo (96%), donde todas reportaron un cambio a la abstinencia. Un 3% de las madres reportó beber alcohol durante el embarazo en una frecuencia de 1 o menos veces por mes. La prevalencia de consumo de alcohol paterno previo al embarazo fue alta (72%), con una frecuencia de 2 a 4 veces por semana y principalmente un consumo de cerveza y vino.

Tabla 5. Antecedentes de consumo de tabaco, drogas y alcohol de los padres

Variables	N	n (%) o P ₅₀ (min-máx.)
<i>Tabaquismo materno</i>		
Tabaquismo previo embarazo	76	42 (55%)
Frecuencia (cig/día)	42	6 (1-40)
Edad inicio (años)	42	15,5 (12-32)
Dejó de fumar con el embarazo	42	39 (93%)
Tabaquismo actual	76	26 (34%)
Frecuencia (cig/día)	26	5,5 (1-20)
Tabaquismo pasivo en no fumadoras	50	26 (52%)
<i>Tabaquismo paterno</i>		
Tabaquismo previo embarazo	76	36 (47%)
Frecuencia (cig/día)	36	6 (2-60)
Edad inicio (años)	36	15 (10-28)
Dejó de fumar con embarazo	36	11 (30%)
Tabaquismo actual	76	23 (30%)
Frecuencia (cig/día)	23	5 (1-20)
<i>Consumo de drogas materno</i>		
Marihuana previo embarazo	76	5 (7%)
Marihuana en el embarazo	76	3 (4%)
<i>Consumo de alcohol materno</i>		
Consumo previo embarazo	76	50 (66%)
Cambió el consumo con el embarazo	50	48 (96%)
Consumo durante el embarazo	76	2 (3%)
<i>Consumo de alcohol paterno previo embarazo</i>		
	76	55 (72%)

cig: cigarrillos

Discusión

Los primeros resultados de este estudio muestran que los niños con TEA controlados en el Hospital Roberto del Río son principalmente de sexo masculino, la mayoría habla o lo hace con dificultad, son hijos de progenitores relativamente jóvenes (≈ 30 años) y de madres con más de 9 años de educación (93%). La

predominancia del sexo masculino encontrada en este estudio (76%) es concordante con lo reportado en estudios previos en los que la proporción de niños fluctuó entre 79,9 y 84% (1,5,14,17-19). La edad de los padres de niños con TEA incluidos en este estudio también fue similar a otros estudios como el de Shelton et al.

(19) (mediana edad materna: 30 años, paterna: 32 años). Los años de educación materna

reportados en este estudio fueron altos, siendo consistente con lo reportado en otros estudios como el de Durkin et al. (18), quién evaluó a 1251 niños con TEA, y el de Croen et al. (17), evaluó 593 niños con TEA, en los que se reportó un 89% y un 95% de madres con educación de nivel secundario o más, respectivamente. En el estudio de Kogan et al. (1), quién estudió factores sociodemográficos en niños con TEA de Estados Unidos (EEUU), se reportó que el nivel educacional de los padres en su conjunto correspondió principalmente a un nivel secundario o más (78%). Getahun et al. (14) en su estudio (6255 niños con TEA) realizado en California, EEUU, reportó un nivel educacional de la madre de 12 años o más de 89%.

En relación a los antecedentes del embarazo, en este estudio se reportó que la mayoría de los embarazos fue controlado (97%), más alto que el 88% lo reportado por Getahun et al. (14). No obstante, el embarazo de alto riesgo estuvo presente en un 36%, lo cual fue bastante mayor que las prevalencias de embarazo complicado de 25% reportado por Durkin et al. (18) y un 28% reportado en el estudio de Lyall et al. (9) realizado en 793 niños con TEA de EEUU. Este último estudio reportó además una paridad promedio de 2,5 hijos, similar a la mostrada en este estudio (2 hijos) y una prevalencia de 30% de abortos previos, levemente superior a la reportada en este estudio (24%). El consumo materno de fármacos durante el embarazo reportado en este estudio es bastante alto (59%) en relación a lo reportado por Hisle-Gorman et al. (5), quien estudió a 8760 niños con TEA en Bethesda, EEUU, donde hubo un reporte de consumo de fármacos durante el embarazo de 2,2%. Este último autor, también reportó que las enfermedades diagnosticadas durante el embarazo más prevalentes fueron las infecciones (22%), preeclampsia (13%) y DG (11%), similares a las reportadas en este estudio (preeclampsia, DG, placenta previa y problemas tiroideos, 43% en total).

Los principales antecedentes perinatales estudiados en los niños con TEA, tienen relación con la edad gestacional, en especial la condición de nacimiento prematuro (<37 semanas). El nacimiento prematuro tuvo una

prevalencia de 16% en este estudio, similar al 12% reportado por Durkin et al. (18), sin embargo fue el doble de lo reportado por Getahun et al. (14) y Hisle-Gorman et al. (5) de 8,4% y 8,8%, respectivamente. La mediana de la edad gestacional y del peso y la talla de nacimiento fue muy cercano a lo esperado para los recién nacidos sanos chilenos.

La exposición ambiental en el hogar y tipo de vivienda durante el embarazo no fueron variables evaluadas en otros estudios, por lo que no será posible comparar los resultados obtenidos. Brevemente, la mayoría de los niños vivían en casa o departamento, las paredes de la vivienda fueron principalmente de cemento o estaban pintadas y el suelo de la vivienda principalmente era de cerámica. La cuarta parte de las madres utilizó insecticidas durante el embarazo, principalmente aerosoles, y la mayoría tuvo acceso al agua potable durante el embarazo. Otra variable no explorada en otros estudios fue el reporte de antecedentes de exposición ocupacional de los padres, en este estudio el reporte de exposiciones en el lugar de trabajo en el período previo y durante el primer trimestre fue bajo en ambos padres (~20%), y disminuyó drásticamente después del primer trimestre de embarazo en las madres.

En este estudio se encontró una alta prevalencia de tabaquismo materno previo al embarazo (55%), la cual disminuyó a un 4% de tabaquismo durante el embarazo igual a lo reportado por Kalkbrenner et al. (20) y levemente inferior al 7% reportado por Getahun et al. (14). La mitad de las madres no fumadoras reportaron estar expuestas a humo de tabaco ambiental durante el embarazo de su hijo. En el caso de los padres, la prevalencia de tabaquismo paterno previo al embarazo fue de 47%, similar a la prevalencia de tabaquismo en hombres en Chile, y un 30% dejó de fumar con el embarazo.

En relación al consumo de drogas materno antes y durante el embarazo, solo se reportó consumo de marihuana y en una fracción muy pequeña tanto previo al embarazo (7%) como durante el embarazo (4%), no obstante fue casi tres veces la prevalencia de abuso de sustancias durante el embarazo (sin detallar el tipo) de 1,7% reportada por Hisle-Gorman et al. (5). En relación al consumo de alcohol materno previo al embarazo, un alto porcentaje reportó

beber alcohol (66%), sin embargo, esto se redujo a un 3% durante el embarazo, por otro lado, la prevalencia de consumo de alcohol paterno previo al embarazo fue alta (72%).

Una de las principales limitaciones de este estudio, está dada por el tiempo transcurrido entre el embarazo del niño con diagnóstico de TEA y la aplicación de la encuesta, por lo cual se decidió hacer un corte de ingreso al estudio hasta los 8 años 11 meses. Esto no asegura el control total del sesgo de memoria, sin embargo, como no se hizo comparaciones con niños sin TEA, este error podría comportarse como no sistemático. Otro sesgo podría estar dado por omisión de información por parte de las madres encuestadas por temor a prejuicios, relacionado principalmente a las preguntas sobre consumo de tabaco, alcohol y drogas.

En conclusión, la prevalencia de FR prenatales encontrados en este estudio es similar a las reportadas en otros estudios especialmente la edad de los padres, años de educación materna, abortos previos y diagnóstico de enfermedades en el embarazo. Sin embargo, la prevalencia de factores como el embarazo de alto riesgo, consumo materno de fármacos durante el embarazo, parto prematuro y el consumo de tabaco y drogas durante el embarazo, fueron muy superiores en este estudio comparado con otros, y podrían estar relacionadas con el diagnóstico de TEA en la infancia. Finalmente, existen variables que no se han evaluado en otros estudios como las exposiciones ocupacionales y algunas características de la vivienda durante el embarazo. A partir de estos hallazgos, se establece una base para realizar estudios comparativos en el futuro.

Agradecimientos

Agradecemos al Hospital de niños Roberto del Río por haber proporcionado la base de datos de los niños en control y facilitar sus dependencias físicas para llevar a cabo la aplicación de la encuesta.

Financiamiento

Este estudio contó con el apoyo financiero del Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil del área norte de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Conflicto de interés

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Kogan MD, Blumberg SJ, Schieve LA, Boyle CA, Perrin JM, Ghandour RM, et al. Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. *Pediatrics* [Internet]. 2009;124(5):1395–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805460>
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5* [Internet]. DSM-5. 2013. 991 p. Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org/article.aspx?articleID=158714%5Cnhttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:DSM-5#0>
3. Ornoy A, Weinstein- Fudim L, Ergaz Z. Genetic Syndromes, Maternal Diseases and Antenatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders (ASD). *Front Neurosci* [Internet]. 2016;10(July):316. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2016.00316>
4. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Prenatal factors associated with autism spectrum disorder (ASD). Vol. 56, *Reproductive Toxicology*. 2015. p. 155–69.
5. Hisle-Gorman E, Susi A, Stokes T, Gorman G, Erdie-Lalena C, Nylund CM. Prenatal, perinatal, and neonatal risk factors of autism spectrum disorder. *Pediatr Res* [Internet]. 2018; Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/pr.2018.23>
6. Hertz-Picciotto I, Schmidt RJ, Krakowiak P. Understanding environmental contributions to autism: Causal concepts and the state of science. *Autism Research*. 2018;
7. Schug TT, Blawas AM, Gray K, Heindel JJ, Lawler CP. Elucidating the links between endocrine disruptors and

- neurodevelopment. Vol. 156, Endocrinology. 2015. p. 1941–51.
8. Kalkbrenner AE, Schmidt RJ, Penlesky AC. Environmental chemical exposures and autism spectrum disorders: a review of the epidemiological evidence. Vol. 44, Current problems in pediatric and adolescent health care. 2014. p. 277–318.
 9. Lyall K, Pauls DL, Spiegelman D, Ascherio A, Santangelo SL. Pregnancy complications and obstetric suboptimality in association with autism spectrum disorders in children of the Nurses' Health Study II. Autism Res [Internet]. 2012;5(1):21–30. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3253333&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 10. Rosen BN, Lee BK, Lee NL, Yang Y, Burstyn I. Maternal Smoking and Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. J Autism Dev Disord. 2015;45(6):1689–98.
 11. Tang S, Wang Y, Gong X, Wang G. A Meta-analysis of maternal smoking during pregnancy and autism spectrum disorder risk in offspring. Int J Environ Res Public Health. 2015;12(9):10418–31.
 12. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. Vol. 96, Medicine (United States). 2017.
 13. Losh M, Esserman D, Anckarsäter H, Sullivan PF, Lichtenstein P. Lower birth weight indicates higher risk of autistic traits in discordant twin pairs. Psychol Med. 2012;42(5):1091–102.
 14. Getahun D, Fassett MJ, Peltier MR, Wing DA, Xiang AH, Chiu V, et al. Association of Perinatal Risk Factors with Autism Spectrum Disorder. Am J Perinatol. 2017;34(3):295–304.
 15. Landrigan PJ. What causes autism? Exploring the environmental contribution. Vol. 22, Current Opinion in Pediatrics. 2010. p. 219–25.
 16. 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.
 17. Croen LA, Najjar D V, Fireman B, Grether JK. Maternal and Paternal Age and Risk of Autism Spectrum Disorders. Arch Pediatr Adolesc Med [Internet]. 2007;161(4):334–40. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.161.4.334%5Cnhttp://booksc.org/book/44396145>
 18. Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ, Lee L-C, Cunniff CM, Daniels JL, et al. Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. Am J Epidemiol [Internet]. 2008;168(11):1268–76. Available from: <http://aje.oxfordjournals.org/content/168/11/1268.full>
 19. Shelton JF, Tancredi DJ, Hertz-Picciotto I. Independent and dependent contributions of advanced maternal and paternal ages to autism risk. Autism Res. 2010;3(1):30–9.
 20. Kalkbrenner AE, Braun JM, Durkin MS, Maenner MJ, Cunniff C, Lee LC, et al. Maternal smoking during pregnancy and the prevalence of autism spectrum disorders, using data from the autism and developmental disabilities monitoring network. Environ Health Perspect. 2012;120(7):1042–8.
 21. Ortega García JA, Sánchez Saucó MF E-LM. Hoja verde durante el embarazo y lactancia materna. Murcia, España; 2012.