



Factores de riesgos heredofamiliares, prenatales y perinatales en niños cubanos con autismo primario

Family inherited, prenatal and perinatal risk factors in Cuban children with primary autism

Daniel Quintana Hernández^{1,2*}, Paulina Araceli Lantigua Cruz^{2,3}, Teddy Osmín Tamargo Barbeito^{2,4}
Yohandra Calixto Robert^{2,5}, Nancy Hernández Hernández^{2,6}

¹Hospital Materno Infantil “Comandante Manuel Fajardo”. Mayabeque, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

³Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

⁴Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

⁵Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. La Habana, Cuba.

⁶Policlínico Docente “Felipe Poey”. Mayabeque, Cuba.

*Autor para la correspondencia: daniel.quintana@infomed.sld.cu

Cómo citar este artículo

Quintana Hernández D, Lantigua Cruz PA, Tamargo Barbeito TO, Calixto Robert Y, Hernández Hernández N. Factores de riesgos heredofamiliares, prenatales y perinatales en niños cubanos con autismo primario. Rev haban cienc méd [Internet]. 2022 [citado]; 21(4):e4687. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4687>

Recibido: 3 de Febrero del año 2022

Aprobado: 14 de Julio del año 2022

RESUMEN

Introducción: El autismo primario es una heterogénea alteración neuroconductual, de causa no precisa, en la que tanto los genes como el ambiente contribuyen a la patogenia del trastorno.

Objetivo: Identificar factores de riesgos heredofamiliares, prenatales y perinatales en niños cubanos con autismo primario.

Material y Métodos: Se realizó una investigación observacional tipo casos y controles (1:1) en niños con autismo primario, atendidos en el Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez”, La Habana; en el período de octubre de 2014 a septiembre de 2019. La muestra quedó conformada por 126 casos y 126 controles. Se recolectaron los datos sobre la historia de enfermedades neuropsiquiátricas de tres generaciones, antecedentes prenatales y perinatales. Se realizó una regresión logística multivariada para identificar factores de riesgos relacionados con el autismo primario.

Resultados: El *odds* de presentar autismo primario fue aproximadamente siete y cuatro veces superior en hijos de madres y padres con edad avanzada, respectivamente. Los antecedentes de trastornos del lenguaje y epilepsia en familiares de primer grado, confirió un *odds* de presentar autismo 27 y 24 veces mayor, respectivamente. El *odds* de presentar autismo fue aproximadamente diez veces mayor en los hijos de gestantes con anemia, ocho veces en hijos de gestantes que tuvieron gestorragias y 18 veces para los nacidos de madres con antecedentes de diabetes mellitus pregestacional.

Conclusiones: Los antecedentes de enfermedades heredofamiliares neuropsiquiátricas y de factores ambientales prenatales y perinatales relacionados con eventos hipoxémicos constituyen factores de riesgo para el autismo primario en la muestra de niños cubanos estudiados.

Palabras claves:

Autismo, factores de riesgo, genética, ambiente, genealogía, efectos tardíos de la exposición prenatal.

ABSTRACT

Introduction: Primary autism is a heterogeneous neurobehavioral disorder of uncertain etiology in which both genes and the environment contribute to the pathogenesis of the disorder.

Objective: To identify family inherited, prenatal and perinatal risk factors in Cuban children with primary autism.

Material and Methods: An observational case-control study (1:1) was carried out in children with primary autism, treated at “Juan Manuel Márquez” Pediatric Hospital, Havana, in the period from October of 2014 to September of 2019. The sample was made up of 126 cases and 126 controls. Data on neuropsychiatric diseases, prenatal and perinatal history of three generations were collected. Multivariate logistic regression was performed to identify risk factors related to primary autism.

Results: The odds of presenting primary autism were approximately seven and four times higher in children of mothers and fathers of advanced ages, respectively. A history of language disorders and epilepsy in first-degree relatives conferred 27- and 24-fold higher odds of presenting with autism, respectively. The odds of presenting autism were approximately ten times greater in children born to pregnant women with anemia, eight times in children born to pregnant women who had bleeding during pregnancy, and 18 times in those born to mothers with a history of pregestational diabetes mellitus.

Conclusions: The history of inherited neuropsychiatric diseases and prenatal and perinatal environmental factors related to hypoxemic events are risk factors for primary autism in the sample of Cuban children studied.

Keywords:

Autism, risk factors, genetic, environment, genealogy, delayed effects of prenatal exposure.



INTRODUCCIÓN

El manual *diagnóstico y estadístico de trastornos mentales*, en su quinta edición (DSM-5), define el trastorno del espectro autista como una “alteración neuroconductual que se manifiesta en un período de desarrollo temprano caracterizado por déficit persistente en la comunicación e interacción social en múltiples contextos, por patrones repetitivos y restringidos de conductas, actividades e intereses. Los síntomas ocasionan alteraciones clínicamente significativas a nivel social, ocupacional u otras áreas importantes del funcionamiento individual”.⁽¹⁾

Aunque la mayoría de los casos se clasifica como autismo primario o idiopático, dado que se desconoce la causa exacta del trastorno, tanto las nuevas tecnologías como los grandes estudios poblacionales han proporcionado novedosos conocimientos sobre determinados factores de riesgos y el posible papel de estos en su génesis. Los estudios de gemelos han sugerido una heredabilidad entre 80-90 % con poca contribución del medio ambiente. Sin embargo, según la evidencia reciente hasta 40 % de la varianza está determinada por factores no genéticos, lo que sugiere el origen multifactorial en el desarrollo del autismo. Dada la vulnerabilidad del cerebro en desarrollo a los factores ambientales, la asociación causal entre estos y el autismo es biológicamente plausible.^(2,3,4,5,6)

Dada la heterogeneidad clínica y causal descrita en el autismo primario, surge la siguiente interrogante:

¿Cuáles serán los factores de riesgos heredofamiliares, prenatales y perinatales que se relacionan con el autismo primario en niños cubanos?

La presente investigación tiene como **objetivo** identificar factores de riesgos heredofamiliares, prenatales y perinatales en niños cubanos con autismo primario.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una investigación observacional tipo casos y controles pareados en proporción 1:1 en niños con autismo primario (casos hospitalarios, controles poblacionales), atendidos en el servicio de referencia nacional de genética médica del Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez” en La Habana, Cuba, en el período comprendido entre octubre de 2014 a septiembre de 2019.

El universo estuvo constituido por 137 niños referidos de las consultas multidisciplinarias de neurodesarrollo con diagnóstico de autismo, para lo que se utilizaron los criterios del DSM-5⁽¹⁾ y de la clasificación internacional de enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (CIE-11),⁽⁷⁾ apoyados de la aplicación de instrumentos psicológicos: escala de evaluación de autismo infantil (CARS)⁽⁸⁾ y prueba de *Bo Olsson*.⁽⁹⁾

La selección de los casos se realizó por criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión: Niños de ambos sexos entre tres y siete años de edad, con diagnóstico de autismo primario.

Criterios de exclusión: Cuando los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral, las pruebas metabólicas en orina y cuantificación de histidina resultaron positivas, en esta última se consideró un resultado superior a 3,76 mg/dl. Se consideraron además los antecedentes personales de síndromes genéticos, retraso del desarrollo psicomotor y/o infección del sistema nervioso central. En los casos con sospecha clínica de síndrome frágil X (puntuación de *Hagerman* simplificada igual o mayor de seis puntos),⁽¹⁰⁾ se les realizó estudio molecular y se excluyeron los que resultaron positivo con 200 ó más repeticiones del triplete CGG del gen FMR1.

La muestra de los casos quedó constituida por 126 pacientes que residían en las 15 provincias cubanas.

La selección de los 126 controles neurotípicos fue prefijado a razón de 1:1, para lo cual se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión: Niños de igual sexo y edad con \pm dos años que el caso y que residieran en las proximidades del mismo.

Criterios de exclusión: Cuando reportaron alguna enfermedad neurológica, antecedente de infección del sistema nervioso central, retraso del neurodesarrollo, trastornos del desarrollo del lenguaje o conducta, historia prenatal con diagnóstico de defectos congénitos y/o marcadores indirectos de cromosomopatías.

Los controles fueron evaluados en su provincia de residencia por los genetistas clínicos del territorio, quienes recibieron a través de la Red Nacional de Genética Médica la documentación necesaria, para obtener la información con similares características y fuentes que la recolectada en los casos.

Se utilizó como fuente de información documental la historia clínica individual del caso, con una genealogía mínima de tres generaciones. En la historia clínica también se registraron datos derivados de la tarjeta de salud prenatal y del menor, resúmenes de historias clínicas u otros documentos médico legales que avalaron el antecedente referido y de esta forma se minimizaron los sesgos de reporte de la información.

Se utilizaron como variables de estudio los antecedentes heredofamiliares neuropsiquiátricos, prenatales y perinatales, los cuales fueron seleccionados por criterios de expertos y revisión sistemática de la literatura consultada.

Antecedentes heredofamiliares neuropsiquiátricos: Trastorno del lenguaje, trastorno del espectro autista, discapacidad intelectual, otra enfermedad psiquiátrica (incluido el espectro de esquizofrenia y otras psicosis, como el trastorno bipolar, de ansiedad y obsesivo compulsivo).

Antecedentes prenatales: Avanzada edad materna en el momento de la concepción (mayor o igual a 35 años) y paterna (mayor o igual a 40 años), vacunación con gammaglobulina hiperinmune Anti D, sangrado vaginal durante la gestación, amenaza de aborto, diabetes pregestacional, diabetes gestacional, hipertensión arterial, asma bronquial con crisis durante la gestación, anemia (hemoglobina menor o igual a 10 g/L), hipotiroidismo, uso de medicamentos durante el embarazo (paracetamol, sertralina u otros antidepresivos, metildopa, salbutamol, prednisona, carbamazepina, otros), fumadora activa, consumo de bebidas alcohólicas, infección durante el embarazo, restricción del crecimiento intrauterino (peso fetal para la edad gestacional por debajo del tercer percentil), oligoamnios (índice de líquido amniótico en cinco o menos), polihidramnios (índice de líquido amniótico en 25 ó más) y embarazo múltiple.

Antecedentes perinatales: Alteraciones del trabajo de parto (prolongado o inducido), distocias del parto (cesárea de urgencia, cesárea electiva, instrumentado), presentación fetal anómala (pelviana, de cara, otras), complicaciones del cordón umbilical (prolapso, circular laxa al cuello), alteraciones del término de la gestación (pretérmino, postérmino, líquido amniótico meconial, rotura prematura de membranas).

En relación con el grado de parentesco con el propósito, se consideró como familiar de:

Primer grado: Padres y hermanos

Segundo grado: Abuelos, tíos, sobrinos y medios hermanos

Tercer grado: Primos hermanos

Las variables se resumieron con números absolutos y porcentajes. La comparación de proporciones se realizó con la prueba Chi cuadrado (χ^2). En el caso de tablas de dos entradas (2x2) se utilizó la prueba Chi cuadrado (χ^2) de homogeneidad con corrección de Yates y cuando existieron 25 % ó más de frecuencias esperadas menores que cinco, se utilizó la prueba exacta de Fisher.

En la búsqueda de factores de riesgo para presentar autismo, se estimó una función de regresión logística condicional con respuesta dicotómica, la cual modela la relación entre la probabilidad de presentar autismo o no (variable dependiente) y las variables independientes: edad materna avanzada, edad paterna avanzada, antecedentes de sangrado vaginal durante el embarazo, de amenaza de aborto, diabetes pregestacional, diabetes gestacional, antecedentes de anemia en el embarazo, restricción del crecimiento intrauterino, oligoamnios, líquido meconial, la edad gestacional al parto, el antecedente familiar de primer grado de trastornos del lenguaje y el antecedente familiar de primer grado de epilepsia.

Para controlar la confusión se estimaron los *odds ratio* (OR) ajustados con sus intervalos de confianza de 95 %. Dicha medida de la fuerza de asociación permite ver la influencia independiente de cada variable con la presencia de autismo, cuando el resto permanece constante.

En todas las pruebas de hipótesis se fijó un nivel de significación de 0,05.

En la presente investigación se tuvieron en cuenta el cumplimiento de los principios éticos para las investigaciones biomédicas, con la participación de seres humanos, establecidos en la Declaración de *Helsinki de la Asociación Médica Mundial*, en su más reciente actualización en Fortaleza, Brasil, 2013.⁽¹¹⁾

La investigación recibió el aval del Comité de Ética de la Investigación y el Consejo Científico del Centro Nacional de Genética Médica.

RESULTADOS

En la distribución de casos y controles según antecedentes heredofamiliares neuropsiquiátricos (**Tabla 1**), los trastornos en el desarrollo del lenguaje en familiares de primer grado se reportaron en 18 casos (14,3 %) y un control (0,8 %), y de segundo grado en 12 casos (9,5 %) y un control (0,8 %). Ambos grados de parentesco tuvieron resultados estadísticamente significativos ($p < 0,001$).

Con historia de autismo en familiares de primer grado se reportaron dos casos (1,6 %) y de tercer grado, ocho (6,3 %). Ningún control refirió el antecedente de autismo en miembros de su familia. El análisis estadístico en esta variable no fue significativo.

La epilepsia se reportó en familiares de primer y segundo grados de 13 (10,3 %) y 18 (14,3 %) casos, respectivamente. Ningún control refirió este antecedente familiar. Estos resultados fueron estadísticamente significativos ($p < 0,001$).

Tabla 1- Distribución de casos y controles según antecedentes heredofamiliares neuropsiquiátricos					
Antecedentes heredofamiliares neuropsiquiátricos	Casos		Controles		p
	No.	%	No.	%	
Trastornos del lenguaje					
Primer grado	18	14,3	1	0,8	<0,001 ^a
Segundo grado	12	9,5	1	0,8	0,003 ^a
Tercer grado	6	4,8	0	0	0,029 ^b
Autismo					
Primer grado	2	1,6	0	0	0,498 ^b
Segundo grado	0	0	0	0	^c
Tercer grado	8	6,3	0	0	0,007 ^b
Discapacidad intelectual					
Primer grado	2	1,6	0	0	0,498 ^b
Segundo grado	10	7,9	2	1,6	<0,001 ^a
Tercer grado	9	6,3	2	1,6	0,045 ^a
Otras enfermedades psiquiátricas					
Primer grado	3	2,4	0	0	0,247 ^b
Segundo grado	9	7,1	2	1,6	0,065 ^a
Tercer grado	3	2,4	3	2,4	1,000 ^b
Epilepsia					
Primer grado	13	10,3	1	0,8	0,002 ^a
Segundo grado	18	14,3	0	0	<0,001 ^a
Tercer grado	8	6,3	1	0,8	0,016 ^b
Enfermedades genéticas					
Primer grado	2	1,6	0	0	0,498 ^b
Segundo grado	4	3,2	1	0,8	0,370 ^b
Tercer grado	4	3,2	0	0	0,122 ^b

Fuente: Historias clínicas
Leyenda: a- prueba Chi cuadrado (χ^2) con corrección, b- Prueba exacta de Fisher, c-Prueba no válida por existir 25 % ó más de frecuencias esperadas menores que cinco.

Al realizar la distribución de la muestra, según factores de riesgo ambientales prenatales (**Tabla 2**), fue más frecuente la avanzada edad materna (27/21,4 %) y paterna (26/20,6 %) en los casos que en los controles (7/5,6 % y 8/6,3 %, respectivamente). Tuvieron más historia de sangrado vaginal en algún momento del embarazo los casos (21/16,7 %) que los controles (3/2,4 %). El antecedente de diabetes pregestacional se reportó en 19 casos (15,1 %) y solo en dos controles (1,6%), mientras que la anemia durante el embarazo se presentó en 22 casos (17,5 %) y cuatro controles (3,2 %). Todas las variables descritas tuvieron un nivel de significación estadística de $p < 0,001$.

El antecedente de hipertensión arterial durante la gestación se presentó en 24 casos (19,0 %) y 11 controles (8,7 %), mientras que la restricción del crecimiento fetal se presentó en diez casos (7,9 %) y dos controles (1,6 %). Estas variables fueron estadísticamente significativas ($p = 0,017$ y $p = 0,014$, respectivamente).

El uso de medicamentos durante el embarazo tuvo lugar en 46 casos (36,5 %) y 22 controles (17,5 %), cuyos resultados fueron estadísticamente significativos ($p < 0,001$).

Los hábitos tóxicos tuvieron una baja frecuencia de presentación. El tabaquismo activo fue reportado por tres casos (2,4 %) y dos controles (1,6 %) mientras que el consumo de alcohol sucedió en tres casos (2,4 %) y ningún control.

Tabla 2- Distribución de casos y controles según factores de riesgo ambientales prenatales

Factores de riesgo ambientales prenatales	Casos		Controles		p
	No.	%	No.	%	
Avanzada edad materna	27	21,4	7	5,6	<0,001 ^a
Avanzada edad paterna	26	20,6	8	6,3	<0,001 ^a
Vacunación con gammaglobulina hiperinmune Anti D	3	2,4	2	1,6	1,000 ^b
Sangrado vaginal	21	16,7	3	2,4	<0,001 ^a
Amenaza de aborto	16	12,7	4	3,2	0,004 ^a
Diabetes pregestacional	19	15,1	2	1,6	<0,001 ^a
Diabetes gestacional	9	7,1	3	2,4	0,070 ^a
Hipertensión arterial	24	19,0	11	8,7	0,017 ^a
Asma bronquial	6	4,8	7	5,6	0,776 ^a
Anemia	22	17,5	4	3,2	<0,001 ^a
Hipotiroidismo	7	5,6	9	7,1	0,605 ^a
Medicamentos	46	36,5	22	17,5	<0,001 ^a
Fumadora activa	3	2,4	2	1,6	1,000 ^b
Consumo de alcohol	3	2,4	0	0	0,247 ^b
Infecciones	52	41,3	54	42,9	0,898 ^a
Restricción del crecimiento fetal	10	7,9	2	1,6	0,014 ^a
Oligoamnios	7	5,6	1	0,8	0,066 ^b
Embarazo múltiple	5	4,0	2	1,6	0,447 ^b

Fuente: Historias clínicas
Leyenda: a- prueba Chi cuadrado (χ^2) con corrección, b- prueba exacta de Fisher

En relación con los factores de riesgo ambientales perinatales (**Tabla 3**) se obtuvo que el parto distócico fue más frecuente en los casos (68/54,0 %) que en los controles (31/24,6 %), la cesárea de urgencia tuvo lugar en 41 casos (32,5 %) y 12 controles (9,5 %) y la cesárea electiva en 24 casos (19,0 %) y 19 controles (15,1 %). El líquido amniótico meconial se describió en 33 casos (26,2 %) y 14 controles (11,1 %). El parto postérmino se presentó en 20 casos (15,9 %) y cuatro controles (3,2 %), mientras que el parto pretérmino ocurrió en ocho casos (6,3 %) y dos controles (1,6 %).

En los casos se describió el trabajo de parto prolongado en seis embarazos (4,8 %) y el parto inducido, en nueve (7,1 %). En los controles no hubo reportes de complicaciones del cordón umbilical, mientras que, en los casos, cuatro (3,2 %) tuvieron prolapso y tres (2,4 %) circular laxa al cuello. La rotura prematura de membranas se presentó en seis casos (4,8 %). En los controles estas variables no reportaron casuística.

Tabla 3- Distribución de casos y controles según factores de riesgo ambientales perinatales					
Factores de riesgo ambientales perinatales	Casos		Controles		p
	No.	%	No.	%	
Alteraciones del trabajo de parto					
Prolongado	6	4,8	0	0	*
Inducido	9	7,1	0	0	
Distocias del parto					
Instrumentado	3	2,4	0	0	*
Cesárea de urgencia	41	32,5	12	9,5	
Cesárea electiva	24	19,0	19	15,1	
Presentación fetal anómala					
Pelviano	5	4,0	2	1,6	*
De cara	1	0,8	0	0	
Complicaciones del cordón umbilical					
Prolapso	4	3,2	0	0	*
Circular laxa al cuello	3	2,4	0	0	
Alteraciones del término de la gestación					
Pretérmino	8	6,3	2	1,6	*
Postérmino	20	15,9	4	3,2	
Líquido amniótico meconial	33	26,2	14	11,1	0,004 ^a
Rotura prematura de membranas	6	4,8	0	0	0,029 ^b
Fuente: Historias clínicas Leyenda: a- prueba Chi cuadrado (χ^2) con corrección, b- Prueba exacta de Fisher, *Prueba no válida por existir 25 % ó más de frecuencias esperadas menores que cinco					

Las variables que influyeron de manera independiente en la presencia de autismo cuando las demás se mantienen constantes fueron: la edad materna y paterna avanzadas, el sangrado vaginal durante el embarazo, la diabetes pregestacional, la anemia, la edad gestacional postérmino y los antecedentes de primer grado de trastornos del lenguaje y epilepsia (**Tabla 4**).

Tabla 4- Resultados del análisis multivariado para la presencia de autismo

Variables	OR	IC de 95 %	p
Edad materna avanzada	6,583	2,026-21,391	0,002
Edad paterna avanzada	3,880	1,215-12,391	0,022
Sangrado vaginal	8,066	1,497-43,478	0,015
Amenaza de aborto	1,506	0,284-7,992	0,630
Diabetes pregestacional	18,260	3,260-102,282	0,001
Diabetes gestacional	4,049	0,727-22,544	0,110
Anemia	9,954	2,722-36,405	0,001
Restricción del crecimiento fetal	6,517	0,855-49,667	0,070
Oligoamnios	10,224	0,831-125,839	0,070
Líquido amniótico meconial	2,399	0,949-6,069	0,065
Edad gestacional ^a	<i>Dummy</i>		
Pretérmino	2,981	0,363-24,484	0,309
Postérmino	6,368	1,635-24,810	0,008
Antecedente familiar de primer grado de trastornos del lenguaje	27,821	3,056-253,277	0,003
Antecedente familiar de primer grado de epilepsia	24,436	2,584-231,063	0,005
Leyenda: OR- odds ratio, IC: intervalo de confianza, a- categoría de referencia: a término			

DISCUSIÓN

Varias investigaciones han centrado su objetivo en describir los antecedentes familiares de enfermedades neurológicas, psiquiátricas y del desarrollo en individuos con autismo primario. Así, por ejemplo, en un estudio de agregación familiar de trastornos psiquiátricos en familiares de 99 niños con autismo se reportó que los tics motores, el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y los trastornos afectivos eran significativamente más comunes en familiares de autistas. Los datos de la entrevista directa confirmaron el aumento de la tasa de trastornos afectivos (especialmente el trastorno depresivo mayor) en los familiares de primer grado.⁽¹²⁾

Estudios familiares han demostrado que la historia familiar de autismo, esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se asocian a un riesgo cruzado; es decir, que individuos poseedores de alguna de estas enfermedades pueden desarrollar las otras. A su vez, se ha observado que los hijos de los afectados por alguno de estos trastornos tienen mayor riesgo de desarrollar patologías psiquiátricas.⁽¹³⁾

Un estudio reciente identificó 23 genes comunes asociados a estas alteraciones psiquiátricas, los cuales están involucrados en diferentes procesos de señalización, mielinización y el metabolismo de los neurotransmisores. Dentro de estos genes se encuentran BDNF, ANK3, CACNA1C, CNTNAP5, FOXP2, MTHFR y SLC6A3.⁽¹⁴⁾

Otro estudio informó una carga familiar elevada para los trastornos generalizados del desarrollo en familiares de niños con autismo (2,9 %), evidenció la agregación familiar de una variante menor del autismo entre 12,4 y 20,4 % de los hermanos del caso que comprendía deficiencias comunicativas o sociales más sutiles, y comportamientos estereotipados sin discapacidad intelectual. Los hallazgos sugirieron que el fenotipo del autismo se extiende más allá como se diagnostica tradicionalmente y está dado por un espectro de síntomas y severidad clínica, que la causa involucra varios genes y su base es muy heterogénea.⁽¹⁵⁾

La epilepsia es el trastorno de mayor frecuencia de asociación (comorbilidad) con el autismo, presentándose aproximadamente en 30 % de estos. Ello significa que la epilepsia es aproximadamente 50 veces más frecuente en los que padecen trastornos del espectro autista que en la población general. Por otra parte, la actividad paroxística en el electroencefalograma de los autistas también es más frecuente, sin que hasta el momento esté clara la influencia de la epilepsia y/o la actividad paroxística en la regresión autista. La asociación de autismo y epilepsia sugiere que ambos trastornos comparten posiblemente mecanismos genéticos, moleculares y fisiopatológicos.⁽¹⁶⁾

Múltiples estudios han identificado alrededor de 205 genes candidatos comunes para la epilepsia y el autismo. Dentro de estos genes se encuentran ANK3, CACNA1H, LAMB1, POGZ, PTEN, RELN, SCN2A, SYNGAP1, SHANK3, SLC6A1, SLC6A4, TSC1, TSC2 y UBE3A. Desde el punto de vista neurobiológico, estas dos condiciones pueden tener en común la interrupción de vías compartidas del desarrollo neurológico implicadas por el número relativamente alto de genes asociados con ambos trastornos.^(17,18)

Los niños con autismo primario muestran importantes deficiencias lingüísticas en comparación con niños neurotípicos. Un metanálisis que incluyó 34 estudios publicados entre 1994 y 2016 revisó los estudios que informaron sobre las habilidades lingüísticas y motoras en hermanos de niños con autismo en comparación con hermanos de niños con desarrollo típico. A los 12 meses, los hermanos de niños con autismo no tenían buenas habilidades del lenguaje expresivo y receptivo, y estos efectos se mantuvieron a los 24 y 36 meses de edad, se obtuvo en todos los grupos de edades una $p < 0,001$ concluyendo que en comparación con los hermanos de niños con desarrollo típico, los bebés que tienen hermanos con autismo tenían habilidades lingüísticas inferiores.⁽¹⁸⁾

Varios autores coinciden con el presente estudio al plantear que dentro de los factores ambientales prenatales que se describen en casos con autismo primario son más frecuentes la avanzada edad de los padres, el sangrado vaginal durante el embarazo, la diabetes pregestacional, la anemia, la hipertensión arterial y el consumo de medicamentos.^(19,20,21)

Recientemente, un metanálisis de 27 estudios observacionales que investigaban la asociación entre la edad avanzada de los padres y el riesgo de autismo encontró que la categoría de edad óptima de los padres (20-35 años) se asociaba con una disminución del riesgo de padecer autismo en la descendencia con un OR= 0,89 (IC del 95 %: 0,75-1,06). La categoría mayor edad de la madre se asoció con un mayor riesgo de autismo en la descendencia con un OR= 1,41 (IC de 95 %: 1,29-1,55) y en el caso de los padres el OR= 1,55 (IC de 95 %: 1,39-1,73). Se ha estimado que el aumento de diez años en la edad materna se asocia hasta con 18 % más de riesgo de padecer autismo (OR= 1,18; IC de 95 %: 1,10-1,26), y con 21 % más cuando es el padre (OR= 1,21; IC de 95 %: 1,18-1,24).⁽²²⁾

En el autismo primario se han considerado numerosas exposiciones ambientales prenatales presentes en el entorno inmediato al feto en desarrollo. Si bien el origen de estos riesgos puede estar en el acervo genético, hay que tener en cuenta las interacciones ambientales que involucran tanto a la madre como al feto en el sistema fetal-materno-placentario.⁽²³⁾

Los estudios que examinan el posible efecto de la diabetes materna en el desarrollo de autismo en la descendencia han resultado inconsistentes. Sin embargo, en el análisis por estratos, la *Diabetes mellitus* pregestacional reporta un efecto estimado superior (RR= 1,72; IC de 95 %: 1,34-2,21), resultados que coinciden con los presentados en este trabajo.⁽²⁴⁾

Aunque las evidencias epidemiológicas sólidas son limitadas y existen hallazgos controvertidos, se plantea que los mecanismos subyacentes a los efectos de la hiperglucemia materna en el feto en desarrollo pueden implicar un aumento del estrés oxidativo, hipoxia, apoptosis y cambios epigenéticos.⁽²⁵⁾

Recientemente investigadores integraron estudios que examinaron la asociación entre los trastornos hipertensivos del embarazo y el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en la descendencia, identificaron 20 trabajos que estimaron el riesgo de autismo, 11 de ellos con estimaciones ajustadas que inclúan 777 518 participantes con un OR combinado para el riesgo de autismo de 1,35 (IC de 95 %: 1,11-1,64).⁽²⁶⁾

Entre otros factores ambientales que afectan el desarrollo fetal, la hipoxia gestacional es una causa importante de estrés fetal que afecta la plasticidad del desarrollo y varios de los resultados del estudio se relacionan con esta condición, dentro de ellos la anemia, gestorragias, hipertensión arterial, diabetes materna, entre otras.

Estudios en animales de experimentación y humanos indican que la hipoxia prenatal da como resultado cambios en la programación del desarrollo que predisponen a la descendencia a diversas disfunciones y enfermedades, que incluyen trastornos neuropsiquiátricos y otras afecciones, incluidos el autismo.⁽²⁷⁾

Dentro de los factores de riesgo ambientales perinatales destacaron el parto distócico por cesárea de urgencia, el líquido amniótico meconial y los nacimientos pretérmino y postérmino. Todos ellos descritos como factores estresantes durante el embarazo de niños que padecen autismo primario y relacionados con posibles fenómenos hipóxicos y daños en el desarrollo neurológico a largo plazo del recién nacido.⁽²⁸⁾

Varios autores han fundamentado sus estudios con resultados similares, aunque falta claridad con respecto al efecto de cada uno de estos factores en el desarrollo del autismo en la descendencia.⁽²⁹⁾

Un estudio reciente ha proporcionado información sobre un posible mecanismo de daño hipóxico con respecto al autismo. Los autores examinaron el papel de la proteína de retraso mental frágil X (*FMRP*) y la vía de señalización diana de rapamicina en células de mamífero (*mTOR*) y observaron una sobreexpresión de *FMRP* entre las semanas 36 y 39 de embarazo en el cerebro normal, lo que sugirió un papel fisiológico

importante de este péptido en la plasticidad sináptica durante este período. Al comparar el tejido cerebral de recién nacidos expuestos a eventos hipóxicos y controles sanos, encontraron una expresión significativamente menor de esta proteína en el cerebro hipóxico de casos con autismo en comparación con niños neurotípicos. Con base en estos hallazgos, los autores sugirieron que las alteraciones en la expresión la *FMRP* podría ser uno de los mecanismos a través del cual la hipoxia se relaciona con el autismo.⁽³⁰⁾

Estudios similares coinciden y describen múltiples variables que influyen de manera independiente en la presencia de autismo cuando las demás se mantienen constantes, lo que hace consonancia con un posible modelo etiológico-multifactorial, donde existe una base genética que predispone al autismo y factores ambientales que inducen el estrés oxidativo, la hipoxia y las modificaciones epigenéticas que pueden conducir a cambios neuroestructurales, y dan lugar a fenotipos de comportamiento atípico como los trastornos del neurodesarrollo.^(20,21)

En la práctica clínica, la identificación de estos factores de riesgo desde las primeras edades, puede ser útil en el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de los casos con un enfoque personalizado, además puede contribuir a la toma de estrategias de salud pública con un fin preventivo en la modificación de los factores de riesgo no genéticos y en el desarrollo de estudios genéticos que contribuyan al diagnóstico de autismo en la población infantil.

Como *limitación* se declara que en este estudio para descartar casos con autismo secundario, se hizo solamente uso de herramientas clínico-epidemiológicas y los estudios señalados en el acápite criterios de exclusión de casos del material y método.

CONCLUSIONES

Los antecedentes de enfermedades heredofamiliares neuropsiquiátricas y de factores ambientales prenatales y perinatales relacionados con eventos hipoxémicos constituyen factores de riesgo para el autismo primario en la muestra de niños cubanos estudiados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5 ed [Internet]. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013 [Citado 27/06/2022]. Disponible en: https://www.appi.org/Diagnostic_and_Statistical_Manual_of_Mental_Disorders_DSM-5_Fifth_Edition
2. Choi L, An JY. Genetic architecture of autism spectrum disorder: Lessons from large-scale genomic studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;128:244-57.
3. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet* [Internet]. 2018;392:508-20. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31129-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31129-2)
4. Yip BHK, Bai D, Mahjani B, Klei L, Pawitan Y, Hultman CM. Heritable variation, with little or no maternal effect, accounts for recurrence risk to autism spectrum disorder in Sweden. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2018;83(7):589-97. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.09.007>
5. Mehra C, Sil A, Hedderly T, Kyriakopoulos M, Lim M, Turnbull J, et al. Childhood disintegrative disorder and autism spectrum disorder: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2019;61(5):523-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14126>
6. Taylor MJ, Rosenqvist MA, Larsson H, Gillberg C, D'Onofrio BM, Lichtenstein P, et al. Etiology of autism spectrum disorders and autistic traits over time. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2020;77(9):936-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0680>
7. WHO. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Autism spectrum disorder. Versión: 05/2021 [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [Citado 27/06/2022]. Disponible en: <https://icd.who.int/dev11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentify%2f437815624>
8. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *J Autism Dev Disord* [Internet]. 1980; 10: 91-103. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/BF02408436>
9. Bo Olsson. Autistic traits in the Rett syndrome. *Brain & Development* [Internet]. 1987;9(5):491-8. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(87\)800712](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(87)800712)
10. Giangreco CA, Steele MW, Aston CE, Cummins JH, Wenger SL. A simplified six-item checklist for screening for fragile X syndrome in the pediatric population. *J Pediatr* [Internet]. 1996;129(4):611-4. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(96\)70130-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(96)70130-0)
11. The World Medical Association. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Francia: WMA; 2021 [Citado 27/06/2022]. Disponible en: <https://www.wma.net/wp-content/themes/med/assets/img/icon/pdf.png>
12. Bolton PF, Pickles A, Murphy M, Rutter M. Autism, affective and other psychiatric disorders: patterns of familial aggregation. *Psychol Med* [Internet]. 1998;28(2):385-95. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S0033291797006004>
13. Brennan KJ, Simone A, Tran N, Gage F. Modeling psychiatric disorders at a cellular and network levels. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2012;17(12):1239-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/mp.2012.20>
14. Khanzada NS, Butler MG, Manzardo AM. Gene Analytics Pathway analysis and genetic overlap among autism spectrum disorder, bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017;18(3):527. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms18030527>
15. Bolton P, Macdonald H, Pickles A, Rios P, Goode S, Crowson M, et al. A case-control family history study of autism. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 1994;35(5):877-900. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1994.tb02300.x>

16. Loussouarn A, Dozières Puyravel B, Auvin S. Autistic spectrum disorder and epilepsy: diagnostic challenges. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2019;19(6):579-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1617699>
17. Peng J, Zhou Y, Wang K. Multiplex gene and phenotype network to characterize shared genetic pathways of epilepsy and autism. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):952. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78654-y>
18. Bozzi Y, Provenzano G, Casarosa S. Neurobiological bases of autism-epilepsy comorbidity: a focus on excitation/inhibition imbalance. *Eur J Neurosci* [Internet]. 2018;47:534-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ejn.13595>
19. Hamza M, Halayem S, Mrad R, Bourgou S, Charfi F, Belhadj A. Epigenetics' implication in autism spectrum disorders: A review. *Encephale* [Internet]. 2017;43(4):374-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.07.007>
20. Almandil NB, Alkuroud DN, Abdul Azeez S, Al Sulaiman A, Elaissari A, Borgio F. Environmental and genetic factors in autism spectrum disorders: special emphasis on data from Arabian studies. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2019;16:658. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph16040658>
21. Bölte S, Girdler S, Marschik PB. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2019;76(7):1275-97. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2988-4>
22. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2017;135(1):29-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/acps.12666>
23. Esposito G, Azhari A, Borelli JL. Gene × Environment interaction in developmental disorders: where do we stand and what's next?. *Front Psychol* [Internet]. 2018;9:2036. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02036>
24. Wan H, Zhang C, Li H, Luan S, Liu C. Association of maternal diabetes with autism spectrum disorders in offspring: A systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018;97(2):e9438. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009438>
25. Ornoy A, Becker M, Weinstein Fudim L, Ergaz Z. Diabetes during pregnancy: a maternal disease complicating the course of pregnancy with long-term deleterious effects on the offspring. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(6):2965. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22062965>
26. Maher GM, O'Keeffe GW, Kearney PM, Kenny LC, Dinan TG, Mattsson M, *et al.* Association of hypertensive disorders of pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2018;75(8):809-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0854>
27. Ducsay CA, Goyal R, Pearce WJ, Wilson S, Hu SQ, Zhang L. Gestational Hypoxia and Developmental Plasticity. *Physiol Rev* [Internet]. 2018;98(3):1241-334. Disponible en: <https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2017>
28. Brumbaugh JE, Weaver AL, Myers SM, Voigt RG, Katusic SK. Gestational age, perinatal characteristics, and autism spectrum disorder: a birth cohort study. *J Pediatr* [Internet]. 2020;220:175-83.e8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.01.022>
29. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017;96(18):e6696. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006696>
30. Lechpammer M, Wintermark P, Merry KM, Jackson MC, Jantzie LL, Jensen FE. Dysregulation of FMRP/mTOR signaling cascade in hypoxic-ischemic injury of premature human brain. *J Child Neurol* [Internet]. 2016;31(4):426-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0883073815596617>

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de autoría

Daniel Quintana Hernández: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, visualización, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición.

Paulina Araceli Lantigua Cruz: Conceptualización, investigación, metodología, supervisión, redacción, revisión.

Teddy Osmín Tamargo Barbeito: Curación de datos, análisis formal, metodología, validación, redacción, revisión.

Yohandra Calixto Robert: Investigación, redacción, revisión y edición.

Nancy Hernández Hernández: Investigación, redacción, revisión y edición.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final.