

Capítulo 7

Factores epigenéticos de los Trastornos Generalizados del Desarrollo. Análisis comparativo entre Autismo y Síndrome de Asperger

Oscar Emilio Utria Rodríguez (a)
José Hernando Ávila-Toscano (b)
Dary Luz Lara Correa (c)

- a) Psicólogo, Universidad Nacional de Colombia. Magíster en Desarrollo educativo y social, Universidad Pedagógica Nacional (Colombia). Director Posgrados Neuropsicología Universidad San Buenaventura, Bogotá (Colombia)
- b) Psicólogo, Universidad del Sinú (Colombia). Magíster en Psicología, Universidad del Norte (Colombia). Director de Investigaciones, Corporación Universitaria Reformada (Colombia).
- c) Psicólogo, Universidad del Sinú (Colombia). Especialista en Evaluación y diagnóstico neuropsicológico, Magíster en Neuropsicología clínica, Universidad San Buenaventura, Bogotá (Colombia).

* Este trabajo es resultado del proyecto de investigación *Identificación de los factores de riesgo pre, peri y postnatales de los trastornos generalizados del desarrollo TGD*. Código: 005101112, financiado por la Dirección de Investigaciones de la Universidad de San Buenaventura, Bogotá.

Sinopsis del capítulo

En este trabajo se realiza una exposición de las características principales asociadas a los trastornos generalizados del desarrollo (TGD), enfatizando especialmente en el Autismo y el Síndrome de Asperger como dos de los TGD con mayor desarrollo conceptual e investigativo desde diferentes frentes de análisis. Se realiza una descripción de los avan-

Conceptos clave: trastornos generalizados del desarrollo, autismo, síndrome de Asperger, prenatal.

Correspondencia:

Carrera 8H No. 172-20, Bogotá, Colombia.
E-mail: outria@usbog.edu.co

Cómo citar este capítulo: Utria, O., Ávila-Toscano, J. H. & Lara, D. (2013). Factores epigenéticos de los trastornos generalizados del desarrollo. Análisis comparativo entre Autismo y Síndrome de Asperger. En: J. H. Ávila-Toscano. *Individuo, comunidad y salud mental. Avances en estudios sociales y aplicados a la salud*. (pp. 145-164). Barranquilla, Colombia: Ediciones CUR.

ces logrados en los últimos treinta años en relación al estudio de condiciones epigenéticas asociadas al embarazo y parto, que pueden constituir elementos de riesgo para la aparición de los cuadros clínicos de estudio y se destaca la participación de algunas de estas condiciones en la población colombiana.

La discusión se sustenta en la exposición de resultados de investigación desarrollados con 333 registros clínicos de niños y niñas con Autismo y Asperger en la ciudad de Bogotá (Colombia), mediante un estudio de casos-contróles en el que se analizaron 14 condiciones epigenéticas de riesgo mediante aplicación de riesgos relativos. Finalmente, se discuten las ampliaciones de los hallazgos obtenidos.

Los trastornos generalizados del desarrollo (TGD), brevario conceptual

El desarrollo evolutivo de las personas se caracteriza por ser un proceso en el cual intervienen múltiples variables de orden psicológico y biológico, sin demeritar la importancia de las condiciones ambientales. En dicho proceso se presentan diferentes momentos críticos que determinan el funcionamiento general de las personas a medida que van creciendo y madurando; la manera como atraviesen por esos *momentos críticos* influenciará en que el desarrollo logrado sea normal o patológico.

De acuerdo con Rivière (2000), la idea de desarrollo es la de un proceso dinámico en el cual se da la integración de diversos sistemas con una variabilidad de funciones psicológicas relevantes, sin embargo, la integración de dichos sistemas (biológicos) y de las funciones psicológicas puede verse afectada, lo que conduce a la aparición de alteraciones del desarrollo, caracterizadas por el déficit o pérdida de las funciones psicológicas.

Históricamente ha existido una seria preocupación por parte de las neurociencias por el estudio del neurodesarrollo y de las condiciones que pueden afectarlo; recientemente los investigadores y profesionales clínicos le otorgan un valor crítico al período correspondiente al último trimestre del primer año de vida (Martos, 2006), por los múltiples fenómenos psicológicos y neurobiológicos que se cumplen o maduran

durante su curso, así como por las secuelas de daños francos o mínimos que se pueden presentar a nivel cerebral comportando efectos posteriores adversos para niños y niñas.

Inicialmente, el término acuñado para estas condiciones fue el de *disfunción cerebral mínima*, y posteriormente pasó a conocerse como *signos neurológicos blandos*, los cuales eran asumidos como alteraciones principalmente del funcionamiento motor, pero luego se reconoció el compromiso del desempeño sensorial y cognitivo. Tales afecciones se encuentran inversamente asociadas con el nivel mental de los menores, tratándose de eventos cerebrales numerosos entre aquellos niños con bajo coeficiente intelectual (Portellano, 2005).

En la actualidad se reconoce que las principales alteraciones del neurodesarrollo las representan los cuadros clínicos que forman parte de los Trastornos Generalizados del Desarrollo (TGD), los cuales se presentan durante la infancia, niñez o adolescencia revistiendo una gravedad importante, su naturaleza es heterogénea y además son generalizadas, caracterizándose por comprometer la socialización, por la presencia de un déficit del desarrollo del lenguaje (verbal y no verbal) y por la existencia de intereses y actividades restringidas con manifestación de conductas estereotipadas y repetitivas (American Psychiatric Association —APA—, 2000; Ruggieri & Arberas, 2007).

Dentro de los TGD se encuentran una serie de alteraciones como el Autismo, el Síndrome de Asperger, el Trastorno Generalizado del Desarrollo no especificado, el Trastorno Desintegrativo de la niñez y el Síndrome de Rett; se estima que todos ellos afectan aproximadamente a 27.5/10.000 personas solo en los Estados Unidos (Yeargin-Allsopp et al., 2003). Sin embargo, son las alteraciones de Asperger y el Autismo, los TGD de los cuales se tiene más conocimiento tanto por su mayor distribución epidemiológica, como por el número de estudios dispuestos para su análisis.

El *Trastorno de Asperger* (TA) es el TGD que se da en niños sin retraso mental. Las características más destacadas refieren generalmente cierta *torpeza social* en quienes lo padecen, mostrando una sociabilidad deficiente aunque sin retraso significativo del lenguaje (Artigas-Pallarés, 2001). De acuerdo con Asperger (1991), los niños descritos con esta alteración suelen mostrar habilidades inusuales en lo cognitivo y lingüístico, por lo cual se asume que se trata de una condición ligada a alteraciones cognitivas, más que a un componente afectivo.

En el trastorno de Asperger se da una importante alteración del uso de múltiples comportamientos no verbales como el contacto ocular, la expresión facial, las posturas corporales y el empleo de gestos reguladores de la interacción social, también es frecuente la incapacidad para sostener relaciones con compañeros que se ajusten al nivel de desarrollo del individuo afectado. La pérdida de sensaciones de disfrute es otro síntoma, así como la falta de reciprocidad emocional (Pérez, 2003).

El *Autismo* por su parte, se refiere a un patrón general de conducta caracterizado por el déficit de habilidades sociales, los intereses y la comunicación, incluye un deterioro notorio de la capacidad imaginativa así como un repertorio muy limitado de intereses y de actividades, la realización de rituales, el apego excesivo a objetos y a un entorno en condiciones invariables, así mismo, frecuentemente se acompaña de retardo mental (Martos, 2002; Murcia, Peñas & Alarcos, 2001).

Las manifestaciones de las personas con autismo son múltiples y complejas, sin embargo, entre el conjunto de conductas inadaptativas que le componen sobresalen las manifestaciones de retraimiento, el retraso en la sociabilidad (Howlin & Moore, 1997; Baranek, 1999; Baird et al., 2006), la ausencia de búsqueda y ofrecimiento de apoyo social y la reducción de respuestas emotivas como la alegría, sorpresa o curiosidad (Cukier, 2005), entre otras. También es frecuente identificar una conducta absorta y desinteresada por los demás, con tendencia a actuar como si los otros no existieran (Kaplan & Sadock, 2001) así como la manifestación de escasa modulación conductual, de los gestos, la postura o expresiones faciales de acuerdo a las convenciones sociales e interpersonales (Cukier, 2005).

Según Rivière (2001) el Trastorno de Asperger, está muy relacionado con el Trastorno Autista, aunque las personas que presentan Asperger tienen un nivel intelectual y lingüístico más desarrollado que los niños que presentan autismo. El Trastorno de Asperger, es un tipo de autismo leve o menos severo, que se diferencia de otros trastornos generalizados del desarrollo, ya que no necesariamente se presenta un retraso en el lenguaje y el coeficiente intelectual (CI) es normal. Frith (1991) considera que ambos trastornos están caracterizados por los déficits en la interacción social, habilidades de comunicación deteriorada, inusual y extraña. Sin embargo, en las personas con Asperger, los

déficits motores son más pronunciados, el inicio parece ser más tardío, mientras que los déficits sociales están presentes producto del deterioro cualitativo del habla y del lenguaje (Calle & Utria, 2004), si bien éste último se conserva más que en el autismo (Artigas-Pallarés, 2000).

Según Attwood (2002), los niños con Asperger pueden hablar fluidamente a la edad de cinco años, aunque no establecen conversaciones espontáneas y naturales, su comunicación suele estar impresa por la repetición de frases que han escuchado, las expresiones en tercera persona cuando hablan de sí mismos, alteraciones semánticas, pragmáticas y prosódicas (Calle & Utria, 2004).

Es importante resaltar que de acuerdo con Talero-Gutiérrez et al (2003), en Colombia no se tiene conocimiento preciso acerca de los datos clínicos y epidemiológicos del Autismo, tampoco así del Asperger; en sentido general, aunque son muchos los estudios de corte epidemiológico sobre la materia, los resultados suelen ser variables en relación a la estimación de la prevalencia y la etiología de estas alteraciones llevando con frecuencia a confusiones en el establecimiento de los datos, lo cual no les hace plenamente confiables.

En el país ha sido impulsada la evaluación e intervención de personas con trastornos del desarrollo, pero la investigación clínica capaz de ofrecer insumos para la detección precoz o la prevención se encuentra mucho menos desarrollada. En este trabajo, intentamos atender una necesidad de salud para la niñez abordando algunas condiciones epigenéticas (esencialmente de tipo pre, peri y posnatal), que pueden representar indicadores de alarma para el desarrollo de los síntomas propios de los TGD descritos tales como sangrado en el segundo trimestre del embarazo, enfermedades durante la gestación, neonato bajo de peso, historial de abortos, etc. (López, Rivas & Taboada, 2008).

Aspectos epidemiológicos y antecedentes de estudios epigenéticos de orden prenatal

El reporte epidemiológico de Autismo y del síndrome de Asperger ha venido creciendo desde la década de 1990 hasta la actualidad. Los más recientes reportes señalan que el Autismo se registra en uno (1) de cada 88 menores con una proporción 1/4 niño/niña, aunque estos resultados varían notablemente de acuerdo al efecto de variables

como la raza y la procedencia de los menores y de sus progenitores (Croen, Grether & Selvin, 2002; Newschaffer et al., 2007; Schieve, Rice & Boyle, 2006). La prevalencia de Asperger no está claramente definida, aunque parece aceptarse una cifra que oscila entre 2.6 a 4.8/1000 individuos siendo de tres a cinco veces más frecuente entre los varones (Fernández-Jaéna, Fernández-Mayoralas, Calleja-Pérez & Muñoz, 2007; Wing & Potter, 2002).

Al parecer, los factores asociados a la variación en las estimaciones de la prevalencia de los TGD son variados, se ha observado que condiciones como el tamaño y la composición de la población estudiada, los medios con los que se lleva a cabo la selección inicial de los casos, los métodos y criterios mediante los cuales se realiza la confirmación diagnóstica, resultan ser factores responsables de la variabilidad en los datos epidemiológicos (Fombonne, 2005; Karapurkar, Lee, Curran, Newschaffer & Yeargin-Allsopp, 2003; Wing & Potter, 2002).

A pesar de los avances logrados en las últimas décadas en materia de investigación epidemiológica, aún persisten algunas dificultades en el nivel de conocimiento que se tiene sobre estas condiciones clínicas, así como debilidades en lo concerniente a los aspectos metodológicos de las investigaciones. De acuerdo con Newschaffer et al. (2007), la necesidad de superación de los tropiezos metodológicos y la falta de confianza en la medida de las estimaciones de prevalencia, requieren del establecimiento de criterios claros para la definición de los casos, estos autores sostienen que los estudios en epidemiología deben enfocarse en lograr que exista seguridad en la categorización de las personas diagnosticadas con TGD, evitando la presencia de sesgos en la selección, así mismo, asumen que los estudios deben extenderse más allá del recuento y caracterización de casos clínicos, pasando a crear métodos que permitan la detección de síntomas de forma fiable en personas de diversas culturas y dentro de diferentes sistemas de salud pública. Desde esta óptica, la investigación debe apuntar a la identificación de características ambientales, sociodemográficas y factores de riesgo pre y perinatal que puedan dar una posible explicación al desarrollo de estos trastornos (Newschaffer et al., 2007).

El estudio de la etiología de los TGD ha incluido el análisis de múltiples variables de naturaleza neurobiológica, cromosómica (Noor et al., 2010), neuroestructural (Aylward, Minshew, Field, Sparks & Singh, 2002), entre otras, sin embargo, las investigaciones desarrolladas re-

cientemente también han contemplado la inclusión de un espectro más amplio de factores que posiblemente se pueden asociar a la aparición de los trastornos generalizados que se dan en la infancia, dentro de este conjunto de elementos de análisis se incluyen condiciones de riesgo ocurridas durante la gestación, el parto o el puerperio.

Dentro del análisis de marcadores epidemiológicos de tipo peri, pre y posnatal asociados a TGD, se ha descrito como un importante factor de riesgo el padecimiento de enfermedades como la rubeola congénita (Chess, 1977) y la infección por citomegalovirus (Lotspeich & Ciaranello, 1993; Ciaranello, 1996) durante el embarazo, las cuales pueden causar una marcada afección genética a nivel fetal.

Por otra parte, Finegan y Quarrington (1979) fueron de los primeros en describir el sufrimiento de infecciones y los sangrados vaginales en la madre durante la gestación como condiciones riesgosas para la aparición de TGD; Deykin y MacMahon (1980), corroboraron el papel de los sangrados vaginales y reportaron también la incidencia negativa del uso de medicación y el sufrimiento de accidentes de la madre durante el período perinatal, aunque no identificaron resultados importantes para las infecciones maternas. Los resultados de Gillberg y Gillberg (1983) dieron aún más importancia al sangrado y al padecimiento de edemas en la madre, así como a las infecciones y al uso de medicación durante la preñez.

Entre los neonatos por su parte, se ha reportado como marcador epidemiológico la puntuación baja en el Apgar, la hipoxia y la baja talla en relación a la edad gestacional (Deykin & MacMahon, 1980; Gillberg & Gillberg, 1983; Hultman, Sparen, Cnattingius, 2002). Schendel y Karapurkar (2008), adicionan el bajo peso al nacer como un marcador de riesgo, mucho más intensamente registrado en el caso de las niñas, en especial cuando la recién nacida se encuentra por debajo de los 2500 gramos, así mismo, el nacimiento prematuro, con una edad gestacional inferior a 33 semanas ha sido descrito por estos autores como un factor de riesgo más significativamente relacionado con el género femenino.

Otros estudios han encontrado que el parto inducido precipitosamente y la prolongada labor de la parturienta se asocian a los síntomas de TGD (Juil-Dam, Townsend & Courchesne, 2001), mientras que Glasson et al. (2004) y Hultman et al. (2002), señalaron que el parto por medio de cesárea también implica una condición de riesgo aso-

ciada a estos trastornos, dado que los nacimientos de este tipo con frecuencia implican complicaciones como sufrimiento fetal, lento progreso de parto, posición podálica y estrés embrionario.

Una discusión particular ha estado relacionada con la edad de los progenitores. Algunos estudios sostienen que los hijos de madres añosas tienen más riesgo de padecer TGD (Croen et al., 2002; Gillberg & Gillberg, 1983; Glasson et al., 2004; Tsai & Stewart, 1983), aunque otras posiciones desacreditan este dato (Juul-Dam et al., 2001; Larsson et al., 2005; Mason-Brothers et al., 1990). Lo cierto es que la avanzada edad materna ha sido reportada como un factor que se relaciona con el aumento del riesgo de anomalías en los cromosomas (Penrose, 1967), daño cerebral durante el embarazo (Durkin, Kaveggia, Pendleton, Neuhauser & Opitz, 1976), dislexia (Gillberg, 1980), y retraso mental de origen desconocido (Eaton, Mortensen, Thomsen & Frydenberg, 2001), pero en relación a los TGD los resultados de las investigaciones suelen ser diversos y contradictorios. Al respecto, Juul-Dam et al. (2001), aseguran que tanto la edad como la multiparidad representan un enfoque complejo de análisis, dado que ambas variables tienden a relacionarse afectando la interpretación de los estudios pues es difícil separar los posibles efectos de una sobre la otra y sobre los trastornos analizados.

Frente a la edad paterna el porcentaje de estudios es considerablemente menor, aún con esto, los datos asumen que la avanzada edad de los padres parece representar un riesgo importante, Reichenberg et al. (2006) por ejemplo, reportan que en hombres mayores de 40 años se registran 5.75 veces más probabilidad de tener hijos con autismo, más recientemente Van Balkom et al. (2012) indicaron que el riesgo para este grupo de edad equivalía a 2.71 veces frente a padres de edades menores.

Entre la población colombiana los estudios se han centrado en la evaluación diagnóstica y la prevalencia de los TGD, prestando atención en menor medida a los eventos ocurridos durante y después del parto, sin embargo, los datos más recientes indican una frecuente aparición de historial de nacimientos por cesárea (Talero-Gutiérrez, Rodríguez, De la Rosa & Vélez-Van-Meerbeke, 2011), así como un papel importante de condiciones como el historial de abortos voluntarios (inducidos por la madre), los antecedentes maternos de problemas en embarazos previos, el consumo de medicamentos durante la gesta-

ción, el bajo peso del bebé al momento del nacimiento (Lara, Utria & Ávila-Toscano, 2012), entre otros.

Lara et al (2012), también han asociado el reporte de estrés materno y la realización de actividades exigentes a nivel físico y psicológico durante el embarazo, con el desarrollo de sintomatología autista en población colombiana. Previamente, Wilkerson, Volpe, Dean y Titus (2002) habían descrito en otras poblaciones la necesidad de analizar las condiciones psicológicas y el estrés que aquejan a la madre como un elemento que puede expresar relaciones importantes con los síntomas de TGD. Más recientemente Morgan y Bale (2011) y Ronald, Pennell y Whitehouse (2011), también han señalado que la experimentación de situaciones susceptibles de generar ansiedad o presiones psicológicas intensas en las madres, pueden tener implicaciones importantes con el surgimiento de una diversidad de alteraciones del neurodesarrollo.

Ahora bien, hasta el momento hemos presentado solo algunas generalidades de gran valor frente al tema que nos ocupa, sin embargo, una descripción detallada de todos los factores pre, peri y posnatales de riesgo es un fin que escapa a la dimensión del trabajo contenido en éste capítulo, ante ello, remitimos a los lectores al estudio de investigaciones previas que han examinado en detalle el fenómeno en poblaciones de Latinoamérica y en Colombia particularmente (Lara et al., 2012; López-Gómez, Rivas & Taboada, 2008; Talero-Gutiérrez et al., 2011); del mismo modo, para una lectura de hallazgos recogidos en diversos estudios en Europa y Estados Unidos recomendamos a los lectores remitirse a Kolevzon, Gross y Reichenberg (2007), quienes construyeron un estudio meta-analítico que recoge información puntual y pertinente.

Para ganar mayor valor contextual y aplicado, presentaremos algunos de los hallazgos obtenidos en un estudio realizado con niños y niñas diagnosticados con Autismo y Síndrome de Asperger de la población colombiana tras un amplio muestreo ejecutado por parte del grupo de investigación *Avances en Psicología Clínica y de la Salud* de la Universidad de San Buenaventura, Bogotá, comparando los factores de riesgos evaluados acorde al grupo clínico al cual pertenecen los menores (autismo o Asperger).

Los datos presentados en este trabajo corresponden a un estudio epidemiológico de orden observacional analítico (casos-contróles), en el cual las unidades de análisis consistieron en registros clínicos de dos organizaciones sanitarias dedicadas al trabajo con niños y niñas afectados por TGD e hiperactividad.

El universo poblacional lo representó un total de 707 historias clínicas registradas durante los años 1998 a 2010 en los dos centros clínicos especializados en la atención de éste tipo de personas en la ciudad de Bogotá, de dichas historias se seleccionaron 260 registros correspondientes a Autismo y 73 de síndrome de Asperger, trabajándose finalmente con 333 registros clínicos cuyo diagnóstico fue cumplido por expertos neurólogos acorde a los criterios DSM IV TR (APA, 2000). Para el caso de los individuos con Autismo se empleó un total de 330 controles, y para el grupo con Asperger el número de controles fue de 120 individuos.

La detección de los factores de riesgo pre, peri y posnatales se realizó con el Cuestionario Materno de Riesgo Perinatal —CMRP— (López, 2003) que permite identificar *Factores pregestacionales, perinatales, intraparto, neonatales, psicosociales y socioeconómicos*. Para el caso del estudio resumido en este trabajo, se tomaron 14 factores de riesgos medidos con el CMRP, el cual a su vez fue sometido a un proceso de validación y ajuste asesorado por jueces expertos, con el fin de validar su estructura y contenido en sus propiedades sintácticas, semánticas y contextuales al escenario de aplicación con datos de la población colombiana.

Con las historias seleccionadas se procedió al diligenciar el CMRP de acuerdo a la información contenida en las mismas, y posteriormente se cumplió con un análisis de Odds Ratio para definir los niveles de riesgo representados por cada factor evaluado.

Principales hallazgos y conclusiones

En las historias clínicas revisadas se exploraron los factores de riesgo contenidos en la Tabla 1.

Tabla 1. Factores de riesgo epigenéticos analizados para personas con autismo y Síndrome de Asperger.

Variable	Descripción
Edad materna	Menor de 30 – Mayor de 30
Edad paterna	Menor de 40 – Mayor de 40
Aborto espontáneo	Si – No
Sangrados vaginales en la madre	Si – No
Consumo de medicamentos	Si – No
Edema (hinchazón)	Si – No
Accidentes maternos durante el embarazo	Si – No
Anestesia	Si – No
Posición irregular del feto durante el parto	Si – No
Tiempo en labor de parto	< de 10 horas / > de 10 horas
Peso del neonato	Normal - Bajo de peso
Neonato macrosómico	Si – No
Hipoxia – anoxia	Si – No
Cuidados especiales para el neonato	Si – No

Fuente: elaboración propia a partir de los datos del estudio.

El análisis cumplido determinó la existencia de niveles diferentes de riesgo de acuerdo al TGD experimentado por los menores en función de las experiencias epigenéticas vividas antes, durante el embarazo o después del parto. Se hallaron más factores de riesgo para el síndrome de Asperger expresando niveles de probabilidad de este padecimiento más elevados que los registrados entre los menores con autismo (Tabla 2). Inicialmente, para ambos grupos se observó que la existencia de *sangrados vaginales* en la madre durante el embarazo representa riesgo de desarrollo del trastorno, para el caso de autismo los sangrados aumentan la probabilidad de éste trastorno en .42 veces ($p=.00<.05$), mientras que en el síndrome de Asperger dicha probabilidad es mucho más elevada pues los sangrados maternos aumentan en 6.2 veces el riesgo de desarrollar la sintomatología ($p=.00<.05$).

Entre el grupo de personas con autismo, los *abortos espontáneos* aumentan en .02 veces (95% IC, .01 – .053) el riesgo del trastorno, no

así en las personas con Asperger, donde el factor de riesgo señalado no resultó significativo. Entre tanto, diversas condiciones como el sufrimiento de *edema* y *accidentes* por la madre durante la gestación, resultaron significativos para ambos grupos clínicos. En el autismo, los edemas aumentan el riesgo en .22 ocasiones ($p=.00<.05$) y entre las personas con Asperger este riesgo es mayor pues eleva la probabilidad de desarrollo de los síntomas 3.2 veces ($p=.00<.05$) en comparación con los menores cuyas madres no padecieron edemas. Los *accidentes* por su parte, aumentan el riesgo de autismo .29 veces ($p=.00<.05$) mientras que entre las personas con Asperger el riesgo aumenta 2.8 veces (95% IC, 1.7 – 4.6, $p=.00<.05$).

Tabla 2. Riesgos relativos (OR) de los factores epigenéticos analizados para autismo y síndrome de Asperger

Descripción de los Factores de riesgo	Estadísticos de estimación de riesgo					
	Autismo (n=260 control=330)			Asperger (n=73 control=120)		
	OR' (95% IC)	χ^2	p	OR (95% IC)	χ^2	p
Edad materna (>30)	.95 (.687 – 1.3)	.08	.41	1.4 (1.1 – 1.8)	7.64	.00
Edad paterna (>40)	.78 (.47 – 1.3)	.88	.36	2.4 (1.3 – 4.5)	8.92	.00
Abortos espontáneos	.02 (.01 – .053)	116.1	.00	.96 (.42 – 2.1)	.009	1.0
Sangrados vaginales	.42 (.26 – .68)	12.61	.00	6.2 (2.8 – 13.5)	23.23	.00
Consumo de medicamentos	.94 (.66 – 1.3)	.11	.40	.55 (.29 – 1.0)	3.29	.78
Edema	.22 (.11 – .43)	37.39	.00	3.2 (2.1 – 4.7)	44.5	.00
Accidentes durante embarazo	.29 (.18 – .46)	66.66	.00	2.8 (1.7 – 4.6)	22.8	.00
Anestesia	.91 (.73 – 1.1)	.59	.44	.64 (.48 – .85)	10.9	.00
Posición irregular del feto	.92 (.65 – 1.2)	.22	.66	.95 (.55 – 1.6)	.03	.89
Prolongada labor de parto (>10 hrs)	.71 (.46 – 1.1)	2.18	.15	.08 (.02 – .33)	30.05	.00
Bajo peso del neonato	.25 (.15 – .44)	31.9.	.00	.25 (.09 – .70)	8.84	.00
Neonato macrosómico	6.8 (3.9 – 11.9)	55.8	.00	11.9 (6.5 – 21.7)	142.2	.00

Hipoxia	1.0 (.65 – 1.7)	.08	.79	5.9 (2.8 – 12.4)	33.3	.00
Cuidado especial para neonato	.89 (.62 – 1.2)	.35	.57	—	—	—

*Odds Ratio (Intervalo de confianza del 95%). Los valores para *Cuidado especial del neonato* no se calcularon en asperger dado que no se registraron casos para este factor.

Fuente: elaboración propia a partir de los datos del estudio.

En el grupo de pacientes con Asperger el uso de *anestesia* representó un riesgo equivalente a .64 veces más alto que entre los individuos nacidos sin el uso de un anestésico ($p=.00<.05$). Así mismo, la *prolongada labor de parto* también fue significativa solo en el grupo de pacientes con Asperger aumentando el riesgo de desarrollo de ésta alteración ($OR=.08$, 95% IC, .02 – .33). Un dato importante es el registrado en el factor *Hipoxia*, pues la exposición al mismo aumenta el riesgo de Asperger en 5.9 veces, con un margen de exposición que va de 2.8 veces para los menos expuestos hasta 12.4 para quienes sufren más riesgo, tratándose de un factor que eleva considerablemente la probabilidad de padecer este TGD.

Finalmente, el peso del bebé resulta significativo para ambos grupos. Inicialmente se observó que nacer con bajo peso (por debajo de 2500 gr) implica un OR de .25 para autismo, valor que coincide con el grupo de pacientes con Asperger, si bien los márgenes de exposición son diferentes como se aprecia en la Tabla 2. Sin embargo, el dato de mayor interés en relación al peso aparece en la evaluación del riesgo que representa los nacimientos de neonatos macrosómicos (peso superior a 4000 gr), dado que este factor aumenta el riesgo de autismo en 6.8 veces (95% IC, 3.9 – 11.9) y en el grupo con Asperger el riesgo equivale a un aumento de 11.9 veces (95% IC, 6.5 – 21.7) en comparación a los individuos que no nacen con sobrepeso.

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran la importante participación que pueden tener diversas condiciones epigenéticas asociadas al embarazo y parto con la aparición de sintomatología propia de cuadros generalizados del desarrollo como Autismo y síndrome de Asperger. Algunas de estas condiciones revelan resultados consistentes con hallazgos previos reportados en la literatura como es el caso de las afecciones maternas durante la gestación como el sangrado vaginal, condición que aumenta el riesgo de ambos trastornos. Desde

inicios de la década de 1980 se ha descrito la participación de este factor de riesgo en los TGD (Deykin & MacMahon, 1980; Gillberg & Gillberg, 1983) y los resultados suelen ser cada vez más consistentes; los sangrados son siempre un factor de alarma durante la gestación en la medida que su presencia se relaciona con un sinnúmero de condiciones adyacentes que comportan problemas serios de salud y bienestar de la madre hasta índices claros de sufrimiento fetal. De hecho, las condiciones que implican afecciones y traumas para la gestante, y que como es de esperarse, tienen impacto sobre la salud de su hijo(a), mostraron repercusiones importantes en el análisis del fenómeno cumplido en el estudio, en este sentido, el padecimiento de edemas y la experimentación de accidentes durante la preñez son también eventos de alarma que necesariamente se deben considerar entre la prevención de alteraciones en el neurodesarrollo del nuevo ser.

Una discusión aparte le merece el impacto que puede llegar a tener las condiciones adversas que se presentan en el momento del alumbramiento. Resulta también repetitiva la evidencia que demuestra la participación directa o indirecta de eventos como el uso de anestésicos y la labor prolongada de parto sobre la posterior aparición de alteraciones en el desarrollo (Juul-Dam et al., 2001). En particular, los resultados obtenidos refuerzan esta hipótesis, en gran medida el impacto del uso de anestésicos y la tarea de alumbramiento prolongada coexisten con condiciones negativas como el exceso de experimentación de dolor en la madre, la inapropiada posición del bebé al momento del parto, la existencia de dificultades en relación a la proporción del tamaño y desarrollo de la pelvis frente al tamaño y posición del bebé, entre otras condiciones que también representan riesgos importantes en la labor de la parturienta.

Por otro lado, resulta evidente que se registró una mayor cantidad de factores de riesgo en el grupo de los menores con síndrome de Asperger, a la vez que tal grupo clínico muestra un nivel de exposición a los riesgos estudiados mucho mayor que quienes padecen autismo, lo que parece señalar que quizá exista una mayor vulnerabilidad en el Asperger hacia las manifestaciones pre, peri y posnatales de naturaleza negativa, algunas de las cuales alcanzan niveles de riesgo sumamente elevados como es el caso de la hipoxia y los nacimientos macrosómicos. El hecho es que parece haber elementos comunes en ambos TGD que revisten riesgos de forma similar para los dos trastornos,

pero en el caso del Asperger parece haber una mayor sensibilidad a la exposición a riesgos de orden gestacional y natal lo cual se refleja en el índice de riesgo significativamente más elevado frente al caso de niños y niñas con Autismo.

Finalmente, la discusión acerca de la edad de los progenitores no parece tener un final determinado, en la medida que las evidencias siguen siendo contrastantes y contrapuestas; en nuestro caso, tanto la elevada edad materna como la del padre aparecen como factores que aumentan el riesgo de desarrollo de Autismo y Asperger coincidiendo con reportes previos (Croen et al., 2002; Gillberg & Gillberg, 1983; Glasson et al., 2004; Tsai & Stewart, 1983; Reichenberg et al., 2006; Van Balkom et al., 2012), y nuevamente, en Asperger, el nivel de riesgo tras la exposición es mucho más elevado.

Lamentablemente, el estudio de factores epigenéticos de carácter prenatal no ofrece resultados de índole explicativa, en la medida que a la presencia de un factor (como los sangrados o el uso de anestésicos, por ejemplo) le subyacen muy diversas condiciones que pueden actuar en calidad de desencadenantes o como variables mediadoras que afectan la interpretación del fenómeno, ante tal complejidad, la investigación debe valerse de estrategias que permitan la aplicación de modelos de clases latentes y el análisis de variables intervinientes que desde una óptica explicativa permitan su aplicación a los modelos epidemiológicos tradicionales. Pero aún con estas limitaciones, es innegable que la investigación asociada a los trastornos generalizados del desarrollo, y al proceso de neurodesarrollo propiamente dicho, ha trascendido las barreras de lo meramente funcional, estructural, genético y del análisis encefálico, para reconocer que las condiciones psicosociales y las propiedades del entorno de desarrollo pueden tener un papel importante en el favorable funcionamiento neurológico, o por el contrario, en la aparición de sintomatología propia de todo el espectro del Autismo y síndromes generalizados.

Ahora bien, las evidencias aportadas por los estudios centrados en factores de riesgo de orden pre, peri y posnatal ofrecen su principal contribución en la generación de protocolos y sistemas de prevención que desde los momentos iniciales de la gestación contribuyan al cuidado de la salud de la madre y del nuevo ser humano, esto con el propósito de valerse de estrategias de naturaleza psico y socio-profiláctica para la protección de ambos seres de la exposición

a riesgos que aumentan la probabilidad de aparición de un TGD. En tal sentido, desde los profesionales clínicos y sanitarios hasta los sistemas de salud propiamente dichos, deben incluir entre sus protocolos de atención la valoración y reconocimiento de las condiciones epigenéticas que constituyen riesgos para el neurodesarrollo, favoreciendo con ello en un nivel inicial, la promoción del cuidado de la salud en la madre, y en instancias ulteriores, la aplicación de sistemas de evaluación, monitoreo y seguimiento para la detección de los posibles efectos en la gestante y su hijo(a) cuando han sido expuestos a las condiciones de riesgo, de tal forma que se genere una cultura salutogénica basada en la detección temprana de problemas, condición que favorecerá además a la intervención en momentos iniciales de una posible alteración lo cual es deseable para lograr una prognosis más optimista.

La investigación sobre el tema sigue en una etapa inicial, pero no cabe duda que su desarrollo y promoción puede contribuir a la creación de una cultura del cuidado, desde la cual se fomente la protección de la madre y de su bebé, como contribución significativa en la lucha contra las alteraciones del neurodesarrollo.

Referencias

- American Psychiatric Association (APA) (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. (4th ed). Washington: DSM-IV-TR.
- Artigas-Pallarés, J. (2000). Aspectos Neurocognitivos del Síndrome de Asperger. *Revista de Neurología Clínica*, 1, 34 - 44.
- Artigas-Pallarés, J. (2001). Las fronteras del autismo. *Revista Neurología Clínica*, 2 (1), 211-224.
- Asperger H. (1991). *Autistic psychopathy in childhood. Autism and Asperger Syndrome*. New York: Cambridge University Press.
- Attwood, T. (2002). *El Síndrome de Asperger*. Una guía para la familia. Barcelona: Paidós.
- Aylward, E. H., Minshew, N. J., Field, K., Sparks, B. F. & Singh, N. (2002). Effects of age on brain volume and head circumference in autism. *Neurology*, 59, 175-183.
- Baird, G., Simonoff, E., Pickles, A., Chandler, S., Loucas, T., Meldrum, D. & Charman, T. (2006). Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the special needs and autism project (SNAP). *Lancet*, 368, 210–215.
- Baranek, G. (1999). Autism During Infancy: A Retrospective Video Analysis of Sensory-Motor and Social Behaviors at 9-12 Months of Age. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29 (3), 213-224.

- Calle, J. & Utria, O. (2004). Trastorno de Asperger en adolescentes: Revisión del concepto y estrategias para la integración escolar. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 36 (3), 517- 530.
- Chess, S. (1996). Follow-up report on autism in congenital rubella. *Journal of Autism Children and Schizophrenia*, 7, 68.
- Ciaranello, R. D. (1996). Linkage and molecular genetics of infantile autism. In: S. J. Watson. *Biology of Schizophrenia and Affective Disease*. (pp. 129-162). Washintong: American Psychiatric Press.
- Cukier, S. (2005). Aspectos clínicos, biológicos y neuropsicológicos del Trastorno Autista: hacia una perspectiva integradora. *Revista Argentina de Psiquiatría*, 16, 273-278.
- Croen, L.A., Grether, J. K. & Selvin, S. (2002). Descriptive epidemiology of autism in a California population: Who is at risk? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 32, 217–224.
- Deykin, E. Y. & MacMahon, B. (1980). Pregnancy, delivery, and neonatal complications among autistic children. *American Journal of Disabled Children*, 134, 860–864.
- Durkin, M. V., Kaveggia, E. G., Pendleton, E., Neuhauser, G. & Opitz, J. M. (1976). Analysis of etiologic factors in cerebral palsy with severe mental retardation, I: analysis of gestational, parturitional and neonatal data. *European Journal of Pediatrics*, 123, 67-81.
- Eaton, W. W., Mortensen, P. B., Thomsen, P. H. & Frydenberg, M. (2001). Obstetric complications and risk for severe psychopathology in childhood. *Journal of Autism and Developmental Disorder*, 31, 279-285.
- Finegan, J. A. & Quarrington, B. (1979). Pre-, peri- and neonatal factors and infantile autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 20, 119-128.
- Fernández-Jaéna, A., Fernández-Mayoralas, D., Calleja-Pérez, B. & Muñoz, N. (2007). Síndrome de Asperger: diagnóstico y tratamiento. *Revista Neurología*, 44 (Supl. 2), S53-S55.
- Fombonne, E. (2005). Epidemiological studies of pervasive developmental disorders. In: F. Volkmar, R. Paul, A. Klin. & D. Cohen (Ed.). *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders* (Vol. 2.). (pp. 42–69). Hoboken, NJ: Wiley & Sons.
- Frith, U. (1991). *Autismo. Hacia una explicación del enigma*. Madrid: Alianza Editorial.
- Gillberg, C. & Gillberg, I. C. (1983). Infantile autism: a total population study of reduced optimality in the pre-, peri- and neonatal period. *Journal of Autism and Developmental Disorder*, 13, 153–166.
- Gillberg, C. (1980). Maternal age and infantile autism. *Journal of Autism and Developmental Disorder*, 10, 293-297.
- Glasson, E. J., Bower, C., Petterson, B., De Klerk, N., Chaney, G. & Hallmayer, J. F. (2004). Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Archives of General Psychiatry*, 61, 618-627.

- Howlin, P. & Moore, A. (1997). Diagnosis in Autism: A Survey of Over 1200 Patients in the UK. *Autism: International Journal of Research Practice*, 1, 135-162.
- Hultman, C. M., Sparen, P. & Cnattingius, S. (2002). Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology*, 13, 417-423.
- Juul-Dam, N., Townsend, J. & Courchesne, E. (2001). Prenatal, Perinatal, and Neonatal Factors in Autism, Pervasive Developmental Disorder-Not Otherwise Specified, and the General Population. *Pediatrics*, 107 (4), 1-6.
- Kaplan, H. I. & Sadock, B. J. (2001). *Sinopsis de Psiquiatría. Ciencias de la conducta. Psiquiatría clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana S. A.
- Karapurkar, T., Lee, N. L., Curran, L. K., Newschaffer, C. J. & Yeargin-Allsopp, M. (2003). Autistic spectrum disorders in children. In: M. Dekker, *Autistic Spectrum Disorders in Children* (pp. 17-42). Madison, NY.
- Kolevzon, A., Gross, R. & Reichenberg, A. (2007). Prenatal and Perinatal Risk Factors for Autism: A Review and Integration of Findings. *Archive of Pediatric & Adolescent Medicine*, 161, 326-333.
- Lara, D., Utria, O. & Ávila-Toscano, J. H. (2012). Factores de riesgo pre, peri y postnatales asociados al género en niños y niñas con autismo. *International Journal of Psychological Research*, 5 (82), 77-90.
- Larsson, H. J., Eaton, W. W., Madsen, K. M., Vestergaard, M., Olesen, A. V., Agerbo, E. (...) & Bo Mortensen, P. (2005). Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *American Journal of Epidemiology*, 161, 916-925.
- López, S. (2003). *Cuestionario Materno de Riesgo Perinatal —CMRP—*.
- López-Gómez, S., Rivas, R. M. & Taboada, E. M. (2008). Detección de los riesgos maternos perinatales en los trastornos generalizados del desarrollo. *Salud Mental*, 31 (5), 371-379.
- Lotspeich, L. J. & Ciaranello, R. D. (1993). The neurobiology and genetics of infantile autism. *International Review of Neurobiology*, 35, 87-129.
- Martos, J. (2002). Autismo: un trastorno penetrante del desarrollo. En J. Martos & M. Pérez. *Autismo Un enfoque orientado a la formación en logopedia* (pp. 17-28). España: Nau Llibres.
- Martos, J. (2006). Autismo, neurodesarrollo y detección temprana. *Revista Neurología*, 42 (Supl. 2), S99-S101.
- Mason-Brothers, A., Ritvo, E. R., Pingree, C., Petersen, P., Jenson, J. R., McMahon, M. W. (...) & Ritvo, A. (1990). The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: prenatal, perinatal, and postnatal factors. *Pediatrics*, 86, 514-519.
- Morgan, C. P. & Bale, T. L. (2011). Early prenatal stress epigenetically programs dysmasculinization in second-generation offspring via the paternal lineage. *The Journal of Neuroscience*, 31 (33), 11748-11755.

- Murcia, M., Peñas, G. & Alarcos, M. (2001). Autismo y Lesiones Estructurales del Lóbulo Temporal: Presentación de seis casos. *Psiquiatría y Psicología del Niño y del Adolescente*, 2, 1, 61-67.
- Newschaffer, C., Croen, L., Daniels, J., Giarelli, E., Grether, J. K., Levy, S. (...) & Windham, G. (2007). The Epidemiology of Autism Spectrum Disorders The Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annual Review of Public Health*, 28, 235-258.
- Noor, A., Whibley, A., Marshall, C., Gianakopoulos, P., Piton, A., Carson, A. (...) & Vincent, J. (2010). Disruption at the PTCHD1 locus on Xp22.11 in autism spectrum disorder and intellectual disability. *Science Translational Medicine*, 2 (49), 49-68.
- Penrose, L. S. (1967). The effects of change in maternal age distribution upon the incidence of mongolism. *Journal of Mental Deficiency Research*, 11, 54-57.
- Pérez, K. (2003). *Alteraciones graves del comportamiento: Trastornos del Espectro Autista (TEA): de qué hablamos, cómo intervenimos*. I Congreso Regional. Las Necesidades Educativas Especiales: Situación Actual y Retos de Futuro Mérida (Badajoz), 383-390.
- Portellano, J. (2005). *Neuropsicología*. México: Thomson.
- Reichenberg, A., Gross, R., Weiser, M., Bresnahan, M., Silverman, J., Harlap, S., Rabinowitz, J., Shulman, C., Malaspina, D., Lubin, G., Knobler, H. Y., Davidson, M. & Susser, E. (2006). Advancing Paternal Age and Autism, *Archive General of Psychiatry*, 63, 1026-1032.
- Rivière, A. (2000). ¿Cómo aparece el autismo? Diagnóstico temprano e indicadores precoces del trastorno autista. En: A. Rivière & J. Martos (eds). *El niño pequeño con autismo* (pp. 13-32). Madrid: APNA.
- Ronald, A., Pennell, C. E. & Whitehouse, A. J. O. (2011). Prenatal maternal stress associated with ADHD and autistic traits in early childhood. *Frontiers in Developmental Psychology*, 1, 1-8.
- Ruggieri, V. & Arberas, C. (2007). Trastornos generalizados del desarrollo aspectos clínicos y genéticos. *Medicina*, 67 (1), 569-585.
- Schendel, D. & Karapurkar, T. (2008). Birth Weight and Gestational Age Characteristics of Children With Autism, Including a Comparison With Other Developmental Disabilities *Pediatrics*, 121 (6), 1155-1164.
- Schieve, L. A., Rice, C. & Boyle, C. (2006). Mental health in the United States: parental report of diagnosed autism in children age 4-17 years—united states 2003-2004. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 55, 481-486.
- Talero-Gutiérrez, C., Rodríguez, M., De La Rosa, D., Morales, G. y Vélez-Van-Meerbeke, A. (2011). Caracterización de niños y adolescentes con trastorno de espectro autista en una institución de Bogotá, Colombia. *Neurología* 27(2), 90-96.

- Talero-Gutiérrez, C., Martínez, L. E., Mercado, M. Ovalle, J. P., Velázquez, A. & Zarruk, J. G. (2003). Autismo: estado del Arte. *Revista Ciencias de la Salud*, 1 (1), 68-85.
- Tsai, L.Y. & Stewart, M. A. (1983). Etiological implication of maternal age and birth order in infantile autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 13 (1), 57-65.
- Yeargin-Allsopp, M., Rice, C., Karapurkar, T., Doernberg, N., Boyle, C. & Murphy, C. (2003). Prevalence of autism in a US metropolitan area. *Journal American Medical Association*, 289, 49-55.
- Van Balkom, I. D. C., Bresnahan, M., Vuijk, P. J., Hubert, J., Susser E. & Hoek, H. W. (2012). Paternal Age and Risk of Autism in an Ethnically Diverse, Non-Industrialized Setting: Aruba. *Plos One* 7 (9), 450-90.
- Wilkerson, D. S., Volpe, A., Dean, R. & Titus, F. (2002). Perinatal complications as predictors infantile autism. *International Journal of Neuroscience*, 112, 1085-1098.
- Wing, L. & Potter, D. (2002). The epidemiology of autistic spectrum disorders: Is the