

Factores de riesgo

Factores ambientales

Algunos estudios sugieren que los factores genéticos y no genéticos contribuyen al TEA aproximadamente en igual medida [Tick, B.; Bolton, P.; Happé, F.; Rutter, M.; Rijdsdijk, F. **Heritability of autism spectrum disorders: A meta-analysis of twin studies. J. Child Psychol. Psychiatry, 2016, 57(5), 585-595.**]. Aunque la genética contribuye al TEA, la heterogeneidad genética y el fenotipo del trastorno respaldan una etiología multifactorial (fig. 1). Por lo tanto, las variables ambientales cada vez cobran mayor relevancia como factores de riesgo de TEA.

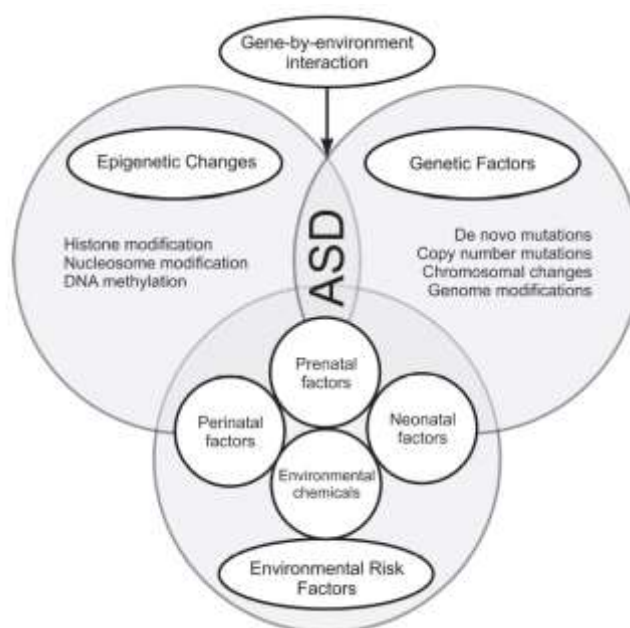


Figura 1. Interplay of autism spectrum disorder's risk factors. (A higher resolution / colour version of this figure is available in the electronic copy of the article).

Identificar los factores de riesgo ambientales es especialmente importante porque, a diferencia de los genéticos, son potencialmente prevenibles.

Se han identificado más de 20 factores que se producen antes, durante y poco después del nacimiento y que están relacionados con el riesgo de TEA (Guinchat, V.; Thorsen, P.; Laurent, C.; Cans, C.; Bodeau, N.; Cohen, D. **Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 2012, 91(3), 287-300.** <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01325.x> PMID: 22085436) (Guinchat, V.; Thorsen, P.; Laurent, C.; Cans, C.; Bodeau, N.; Cohen, D. **Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 2012, 91(3), 287-300.** <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01325.x> PMID: 22085436) (Kolevzon, A.; Gross, R.; Reichenberg, A. **Prenatal and perinatal risk**

factors for autism: A review and integration of findings. Arch. Pediatr. Adolesc. Med., 2007, 161(4),326-333. <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.161.4.326> PMID: 17404128) (Gardener, H.; Spiegelman, D.; Buka, S.L. Prenatal risk factors for autism: Comprehensive meta-analysis. Br. J. Psychiatry, 2009, 195(1), 7-14.). Por eso describiremos factores de riesgo prenatales, perinatales y neonatales.

1. Factores de riesgo prenatales

Los factores de riesgo prenatales que se han asociado de manera consistente con el TEA incluyen la edad de los padres, el intervalo entre embarazos, factores inmunitarios (como enfermedades autoinmunes e infecciones durante el embarazo) y el uso de medicamentos (especialmente antidepresivos, antiasmáticos y antiepilépticos), afecciones metabólicas maternas (como diabetes, aumento de peso gestacional e hipertensión) y factores dietéticos maternos (como el consumo de ácido fólico y nutrientes relacionados, la ingesta materna de hierro (Fe), los niveles maternos de vitamina D y la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA)). **(este).**

Table 1. Summary of prenatal, perinatal, and neonatal risk factors associated with ASD.

Prenatal Risk Factors	Perinatal and Neonatal Risk Factors
Parental age	Lower gestational age/preterm birth
Interpregnancy interval	Small or large size of gestation
Immune factors (bacterial and viral infection during pregnancy, autoimmune diseases)	Cesarean delivery
Medication use (antidepressants, anti-asthmatics, anti-epileptics)	Assisted labor
Maternal dietary factors (folic acid and related nutrients, prenatal maternal iron intake, prenatal maternal vitamin D levels, prenatal polyunsaturated fatty acid intake)	Labor and delivery drugs
Maternal metabolic conditions (diabetes, gestational weight gain, hypertension)	Assisted conception
Maternal lifestyle factors (alcohol, smoking)	*

1.1. Edad de los padres.

La edad avanzada de la madre y del padre son factores de riesgo prenatales constantes para el TEA (Gardener, H.; Spiegelman, D.; Buka, S.L. Perinatal and neonatal risk factors for autism: A comprehensive meta-analysis. Pediatrics, 2011, 128(2), 344-355. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-1036> PMID: 21746727) (Sandin, S.; Hultman, C.M.; Klevzon, A.; Gross, R.; MacCabe, J.H.; Reichenberg, A. Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: A review and meta-analysis. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 2012,51(5), 477-486.e1.<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2012.02.018> PMID:22525954) (Idring, S.; Magnusson, C.; Lundberg, M.; Ek, M.; Rai, D.;Svensson, A.C.; Dalman, C.; Karlsson, H.; Lee, B.K. Parental age and the risk of autism spectrum disorders: Findings from a Swedish population-based cohort. Int. J.Epidemiol., 2014, 43(1), 107-115. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyt262> PMID: 24408971) (Tabla 1). Los metaanálisis de Wu et al. indican que cada aumento de 10 años en la edad materna y paterna eleva el riesgo de TEA en los hijos en un 18 % y un 21 %, respectivamente [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.*, 2017, 135(1), 29-41.]. El riesgo de TEA variaba en función de las combinaciones de edad de los padres, siendo el riesgo más alto cuando ambos padres eran mayores [Sandin, S.; Schendel, D.; Magnusson, P.; Hultman, C.; Surén, P.; Susser, E.; Grønborg, T.; Gissler, M.; Gunnes, N.; Gross, R.; Henning, M.; Bresnahan, M.; Sourander, A.; Hornig, M.; Carter, K.; Francis, R.; Parner, E.; Leonard, H.; Rosanoff, M.; Stoltenberg, C.; Reichenberg, A. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol. Psychiatry*, 2016, 21(5), 693-700.]. [Shelton, J.F.; Tancredi, D.J.; Hertz-Picciotto, I. Independent and dependent contributions of advanced maternal and paternal ages to autism risk. *Autism Res.*, 2010, 3(1), n/a. <http://dx.doi.org/10.1002/aur.116> PMID: 20143326]. Los estudios en humanos y animales respaldan la hipótesis de que las mutaciones de novo contribuyen a la asociación entre la edad paterna y el TEA, mientras que el avance de la edad materna se asocia con cambios cromosómicos y modificaciones genómicas. Los posibles mecanismos subyacentes a estas asociaciones incluyen la modificación epigenética, los riesgos del embarazo asociados con la edad y los factores sociales que influyen en la edad reproductiva [Sandin, S.; Schendel, D.; Magnusson, P.; Hultman, C.; Surén, P.; Susser, E.; Grønborg, T.; Gissler, M.; Gunnes, N.; Gross, R.; Henning, M.; Bresnahan, M.; Sourander, A.; Hornig, M.; Carter, K.; Francis, R.; Parner, E.; Leonard, H.; Rosanoff, M.; Stoltenberg, C.; Reichenberg, A. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol. Psychiatry*, 2016, 21(5), 693-700.].

1.2. Intervalo entre embarazos

Numerosos estudios han informado de un aumento del riesgo de TEA tanto con intervalos entre embarazos (IPI, en inglés) cortos (<12 meses) como largos (>60-84 meses), mientras que se ha observado una relación inversa y lineal entre el IPI y el riesgo de TEA (Cheslack-Postava, K.; Liu, K.; Bearman, P.S. Closely spaced pregnancies are associated with increased odds of autism in California sibling births. *Pediatrics*, 2011, 127(2), 246-253. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-2371> PMID: 21220394) (Cheslack-Postava, K.; Suominen, A.; Jokiranta, E.; Lehti, V.; McKeague, I.W.; Sourander, A.; Brown, A.S. Increased risk of autism spectrum disorders at short and long interpregnancy intervals in Finland. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2014, 53(10), 1074-1081.e4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2014.06.009> PMID: 25245351) (Zerbo, O.; Yoshida, C.; Gunderson, E.P.; Dorward, K.; Croen, L.A. Interpregnancy interval and risk of autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 2015, 136(4), 651-657. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-1099> PMID: 26371204)

(Gunnes, N.; Surén, P.; Bresnahan, M.; Hornig, M.; Lie, K.K.; Lipkin, W.I.; Magnus, P.; Nilsen, R.M.; Reichborn-Kjennerud, T.; Schjølberg, S.; Susser, E.S.; Øyen, A.S.; Stoltenberg, C. Interpregnancy interval and risk of autistic disorder. *Epidemiology*, 2013, 24(6), 906-912. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ede.0000434435.52506.f5> PMID: 24045716) (Durkin, M.S.; DuBois, L.A.; Maenner, M.J. Inter-pregnancy intervals and the risk of autism spectrum disorder: Results of a population-based study. *J. Autism Dev. Disord.*, 2015, 45(7), 2056-2066. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-015-2368-y> PMID: 25636677) .][Shelton, J.F.; Tancredi, D.J.; Hertz-Picciotto, I. Independent and dependent contributions of advanced maternal and paternal ages to autism risk. *Autism Res.*, 2010, 3(1), n/a. <http://dx.doi.org/10.1002/aur.116> PMID: 20143326] (Tabla 1). Las investigaciones han demostrado que el riesgo de TEA se duplica o triplica en los segundos hijos cuando los IPI son inferiores a 12 meses en comparación con los de 36 meses. Los IPI cortos y largos también se asocian con complicaciones perinatales como el parto prematuro y el bajo peso al nacer, que son factores de riesgo para el TEA. Los mecanismos subyacentes de la asociación entre el TEA y los IPI cortos y largos pueden diferir, siendo el agotamiento de nutrientes maternos, el estrés, la infertilidad y la inflamación posibles mecanismos para los IPI cortos. Por el contrario, la infertilidad y las complicaciones relacionadas pueden ser mecanismos potenciales para los IPI largos [Coo, H.; Ouellette-Kuntz, H.; Lam, Y.M.; Brownell, M.; Flavin, M.P.; Roos, L.L. The association between the interpregnancy interval and autism spectrum disorder in a Canadian cohort. *Can. J. Public Health*, 2015, 106(2), e36-e42. <http://dx.doi.org/10.17269/CJPH.106.4667> PMID: 25955670].

1.3. Factores inmunológicos

Varios estudios han relacionado la hospitalización materna por infección durante el embarazo con un mayor riesgo de TEA, incluido un amplio estudio con más de dos millones de personas que informaron de un riesgo elevado asociado tanto a infecciones víricas como bacterianas durante el periodo prenatal [44] Lee, B.K.; Magnusson, C.; Gardner, R.M.; Blomström, Å.; Newschaffer, C.J.; Burstyn, I.; Karlsson, H.; Dalman, C. Maternal hospitalization with infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Brain Behav. Immun.*, 2015, 44, 100-105. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2014.09.001> PMID: 25218900) (Zerbo, O.; Qian, Y.; Yoshida, C.; Grether, J.K.; Van de Water, J.; Croen, L.A. Maternal infection during pregnancy and autism spectrum disorders. *J. Autism Dev. Disord.*, 2015, 45(12), 4015-4025. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-013-2016-3> PMID: 24366406) (Tabla 1). Investigaciones anteriores han demostrado que las infecciones víricas durante el periodo prenatal pueden desencadenar el TEA en algunos niños. Se han descrito casos de TEA tras la exposición al

sarampión, la rubéola y las paperas durante la gestación, así como al virus del herpes simple perinatal, el citomegalovirus congénito y las infecciones congénitas por rubéola. Además, los anticuerpos maternos contra virus o bacterias pueden atravesar la placenta y provocar alteraciones en el desarrollo neurológico fetal a través del mimetismo molecular (**Braunschweig, D.; Van de Water, J. Maternal autoantibodies in autism. Arch. Neurol., 2012, 69(6), 693-699. <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2011.2506> PMID: 22689191).**

Aumento del riesgo de TEA relacionado con antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes (**Croen, L.A.; Grether, J.K.; Yoshida, C.K.; Odouli, R.; Van de Water, J. Maternal autoimmune diseases, asthma and allergies, and childhood autism spectrum disorders: A case--control study. Arch. Pediatr. Adolesc. Med., 2005, 159(2), 151-157. <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.159.2.151> PMID: 15699309**) ([50] **Atladóttir, H.Ó.; Pedersen, M.G.; Thorsen, P.; Mortensen, P.B.; Deleuran, B.; Eaton, W.W.; Parner, E.T. Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders. Pediatrics, 2009, 124(2), 687-694. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-2445> PMID:19581261**). Las reacciones autoinmunes maternas y las afecciones mediadas por el sistema inmunitario ([51] **Kohane, I.S.; McMurry, A.; Weber, G.; MacFadden, D.; Rappaport, L.; Kunkel, L.; Bickel, J.; Wattanasin, N.; Spence, S.; Murphy, S.; Churchill, S. The co-morbidity burden of children and young adults with autism spectrum disorders. PLoS One, 2012, 7(4), e33224.**)[**Zerbo, O.; Qian, Y.; Yoshida, C.; Grether, J.K.; Van de Water, J.; Croen, L.A. Maternal infection during pregnancy and autism spectrum disorders. J. Autism Dev. Disord., 2015, 45(12), 4015-4025. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-013-2016-3> PMID: 24366406**] también pueden influir en el riesgo de TEA a través de la transferencia de anticuerpos y el impacto de los marcadores inmunitarios en el sistema nervioso en desarrollo (Tabla 1). En algunos estudios con muestras pequeñas se han descrito anticuerpos maternos contra el cerebro fetal en algunos casos de TEA, sin que se observaran anticuerpos en los controles [**Fox-Edmiston, E.; Van de Water, J. Maternal anti-fetal brain igg autoantibodies and autism spectrum disorder: Current knowledge and its implications for potential therapeutics. CNS Drugs, 2015, 29(9), 715-724. <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-015-0279-2> PMID: 26369920**].

Los estudios que examinan los biomarcadores han encontrado un riesgo elevado de TEA asociado con cambios en los niveles de proteína C reactiva (PCR), interferón gamma (IFN- γ), interleucina-4 (IL-4) y niveles de interleucina-5 (IL-5) en el suero materno (**Brown, A.S.; Surcel, H.M.; Hinkka-Yli-Salomäki, S.; Cheslack-Postava, K.; Bao, Y.; Sourander, A. Maternal thyroid autoantibody and elevated risk of autism in a national birth cohort. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 2015, 57, 86-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.10.010> PMID: 25445476**) (Zerbo, O.;

Traglia, M.; Yoshida, C.; Heuer, L.S.; Ashwood, P.; Delorenze, G.N.; Hansen, R.L.; Kharrazi, M.; Van de Water, J.; Yolken, R.H.; Weiss, L.A.; Croen, L.A. Maternal mid-pregnancy C-reactive protein and risk of autism spectrum disorders: the early markers for autism study. Transl. Psychiatry, 2016, 6(4), e783. <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2016.46> PMID: 27093065).

1.4. Uso de medicamentos

Históricamente, la exposición a medicamentos teratogénicos se ha asociado con un mayor riesgo de TEA Newschaffer, C.J.; Croen, L.A.; Daniels, J.; Giarelli, E.; Grether, J.K.; Levy, S.E.; Mandell, D.S.; Miller, L.A.; Pinto-Martin, J.; Reaven, J.; Reynolds, A.M.; Rice, C.E.; Schendel, D.; Windham, G.C. The epidemiology of autism spectrum disorders. Annu. Rev. Public Health, 2007, 28(1), 235-258. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.publhealth.28.021406.144007> PMID: 17367287). Sin embargo, otros estudios han indicado que la exposición a antidepresivos, antiepilépticos y antiasmáticos (es decir, agonistas del receptor adrenérgico β -2) durante el desarrollo prenatal supone un riesgo (Tabla 1). Aunque estos fármacos poseen diferentes actividades farmacológicas, pueden atravesar la barrera hematoencefálica y la placenta y transmitirse al niño a través de la lactancia materna. Los modelos animales han proporcionado pruebas de efectos neurológicos en las crías expuestas prenatalmente [Borue, X.; Chen, J.; Condrón, B.G. Developmental effects of SSRIs: Lessons learned from animal studies. Int. J. Dev. Neurosci., 2007, 25(6), 341-347. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2007.06.003> PMID: 17706396) (Bercum, F.M.; Rodgers, K.M.; Benison, A.M.; Smith, Z.Z.; Taylor, J.; Kornreich, E.; Grabenstatter, H.L.; Dudek, F.E.; Barth, D.S. Maternal stress combined with terbutaline leads to comorbid autistic-like behavior and epilepsy in a rat model. J. Neurosci., 2015, 35(48), 15894-15902. <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2803-15.2015> PMID: 26631470).

Las investigaciones se han centrado principalmente en los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), que se recetan habitualmente como antidepresivos. Sin embargo, las pruebas contradicen algunos estudios que señalan un riesgo elevado de TEA, mientras que otros afirman que no existe ninguna relación. Por el contrario, varios estudios sobre antiepilépticos (Christensen, J.; Grønborg, T.K.; Sørensen, M.J.; Schendel, D.; Parner, E.T.; Pedersen, L.H.; Vestergaard, M. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA, 2013, 309(16), 1696-1703. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.2270> PMID: 23613074) (61] Bromley, R.L.; Mawer, G.E.; Briggs, M.; Cheyne, C.; Clayton-Smith, J.; García-Fiñana, M.; Kneen, R.; Lucas, S.B.; Shallcross, R.; Baker, G.A.; Baker, G.; Briggs, M.; Bromley, R.; Clayton-Smith, J.; Dixon, P.; Fryer, A.; Gummery, A.; Kneen, R.; Kerr, L.; Lucas, S.; Mawer, G.;

Shallcross, R. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2013, 84(6), 637-643. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2012-304270> PMID: 23370617) ([62] Veiby, G.; Daltveit, A.K.; Schjølberg, S.; Stoltenberg, C.; Øyen, A.S.; Vollset, S.E.; Engelsen, B.A.; Gilhus, N.E. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: A prospective population-based study. *Epilepsia*, 2013, 54(8), 1462-1472.) y agonistas del receptor adrenérgico β -2 [Gidaya, N.B.; Lee, B.K.; Burstyn, I.; Michael, Y.; Newschaffer, C.J.; Mortensen, E.L. In utero exposure to β -2-adrenergic receptor agonist drugs and risk for autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 2016, 137(2), e20151316-e20151316.] han señalado de forma sistemática rasgos autistas o un riesgo elevado de TEA (Christensen, J.; Grønborg, T.K.; Sørensen, M.J.; Schendel, D.; Parner, E.T.; Pedersen, L.H.; Vestergaard, M. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*, 2013, 309(16), 1696-1703. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.2270> PMID: 23613074) ([62] Veiby, G.; Daltveit, A.K.; Schjølberg, S.; Stoltenberg, C.; Øyen, A.S.; Vollset, S.E.; Engelsen, B.A.; Gilhus, N.E. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: A prospective population-based study. *Epilepsia*, 2013, 54(8), 1462-1472.).

2. 7. Factores perinatales y neonatales

Existe un número importante de pruebas que sugieren que diversos factores perinatales están asociados con un mayor riesgo de TEA. Estos factores incluyen una edad gestacional más baja o un parto prematuro (Moore, G.S.; Kneitel, A.W.; Walker, C.K.; Gilbert, W.M.; Xing, G. Autism risk in small- and large-for-gestational-age infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2012, 206(4), 314.e1-314.e9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.01.044> PMID: 22464070) (65] Leavey, A.; Zwaigenbaum, L.; Heavner, K.; Burstyn, I. Gestational age at birth and risk of autism spectrum disorders in Alberta, Canada. *J. Pediatr.*, 2013, 162(2), 361-368. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.07.040> PMID: 22947654) (66] Abel, K.M.; Dalman, C.; Svensson, A.C.; Susser, E.; Dal, H.; Idring, S.; Webb, R.T.; Rai, D.; Magnusson, C. Deviance in fetal growth and risk of autism spectrum disorder. *Am. J. Psychiatry*, 2013, 170(4), 391-398. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12040543> PMID: 23545793), un tamaño gestacional pequeño o grande (Moore, G.S.; Kneitel, A.W.; Walker, C.K.; Gilbert, W.M.; Xing, G. Autism risk in small- and large-for-gestational-age infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2012, 206(4), 314.e1-314.e9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.01.044> PMID: 22464070) (66] Abel, K.M.; Dalman, C.; Svensson, A.C.; Susser, E.; Dal, H.; Idring, S.; Webb, R.T.; Rai, D.; Magnusson, C. Deviance in fetal growth and risk of autism spectrum disorder. *Am. J. Psychiatry*, 2013, 170(4), 391-398.

<http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12040543> PMID: 23545793),, afecciones metabólicas maternas como diabetes, aumento de peso durante el embarazo, hipertensión y el uso de medicamentos para el parto y el alumbramiento. La edad gestacional, especialmente la edad gestacional temprana, se asocia con resultados adversos para la salud, incluidos retrasos en el desarrollo y posteriores discapacidades intelectuales en la infancia y la adolescencia. Se ha asociado con diversas dificultades cognitivas y psiquiátricas en los niños, como problemas del habla y del lenguaje, problemas de atención, problemas sociales, hiperactividad y discapacidades de aprendizaje. El bajo peso al nacer es un indicador probable de problemas de crecimiento fetal.

Las afecciones metabólicas maternas, como la diabetes, el aumento de peso durante el embarazo y la hipertensión, se han relacionado con mecanismos relevantes para el TEA, como el estrés oxidativo, la hipoxia fetal y la inflamación crónica (Tabla 1) (Walker, C.K.; Krakowiak, P.; Baker, A.; Hansen, R.L.; Ozonoff, S.; Hertz-Picciotto, I. Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay. *JAMA Pediatr.*, 2015, 169(2), 154-162. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.2645> PMID: 25485869) (68] Krakowiak, P.; Walker, C.K.; Bremer, A.A.; Baker, A.S.; Ozonoff, S.; Hansen, R.L.; Hertz-Picciotto, I. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*, 2012, 129(5), e1121-e1128. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-2583> PMID: 22492772) (69] Li, Y.M.; Ou, J.J.; Liu, L.; Zhang, D.; Zhao, J.P.; Tang, S.Y. Association between maternal obesity and autism spectrum disorder in offspring: A meta-analysis. *J. Autism Dev. Disord.*, 2016, 46(1), 95-102. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-015-2549-8> PMID: 26254893) (70] Li, M.; Fallin, M.D.; Riley, A.; Landa, R.; Walker, S.O.; Silverstein, M.; Caruso, D.; Pearson, C.; Kiang, S.; Dahm, J.L.; Hong, X.; Wang, G.; Wang, M.C.; Zuckerman, B.; Wang, X. The association of maternal obesity and diabetes with autism and other developmental disabilities. *Pediatrics*, 2016, 137(2), e20152206. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-2206> PMID: (Smallwood, M.; Sareen, A.; Baker, E.; Hannusch, R.; Kwessi, E.; Williams, T. Increased risk of autism development in children whose mothers experienced birth complications or received labor and delivery drugs. *ASN Neuro*, 2016, 8(4) <http://dx.doi.org/10.1177/1759091416659742> PMID: 27511908) ([72] Glasson, E.J.; Bower, C.; Petterson, B.; de Klerk, N.; Chaney, G.; Hallmayer, J.F. Perinatal factors and the development of autism: A population study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2004, 61(6), 618-627.). Estas afecciones pueden provocar hipoxia prolongada o aguda en el feto, lo que puede ser un factor de riesgo significativo para las alteraciones del desarrollo neurológico.

Estudios recientes también han sugerido una posible asociación entre el uso de medicamentos para el parto y el desarrollo del TEA (**Smallwood, M.; Sareen, A.; Baker, E.; Hannusch, R.; Kwessi, E.; Williams, T. Increased risk of autism development in children whose mothers experienced birth complications or received labor and delivery drugs. ASN Neuro, 2016, 8(4) <http://dx.doi.org/10.1177/1759091416659742> PMID: 27511908**) [Wahl, R.U.R. **Could oxytocin administration during labor contribute to autism and related behavioral disorders? – A look at the literature. Med. Hypotheses, 2004, 63(3), 456-460.**], especialmente con el aumento de las tasas de epidurales y medicamentos para inducir el parto en los últimos 30 años ([72] **Glasson, E.J.; Bower, C.; Petterson, B.; de Klerk, N.; Chaney, G.; Hallmayer, J.F. Perinatal factors and the development of autism: A population study. Arch. Gen. Psychiatry, 2004, 61(6), 618-627.**). El riesgo de TEA con el parto por cesárea es un tema de debate continuo (**Curran, E.A.; Dalman, C.; Kearney, P.M.; Kenny, L.C.; Cryan, J.F.; Dinan, T.G.; Khashan, A.S. Association between obstetric mode of delivery and autism spectrum disorder. JAMA Psychiatry, 2015, 72(9), 935-942. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0846> PMID: 26107922**) ([75] **Curran, E.A.; Cryan, J.F.; Kenny, L.C.; Dinan, T.G.; Kearney, P.M.; Khashan, A.S. Obstetrical mode of delivery and childhood behavior and psychological development in a british cohort. J. Autism Dev. Disord., 2016, 46(2), 603-614. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-015-2616-1> PMID: 26412364**). Si bien un metaanálisis de 21 estudios mostró un ligero aumento del riesgo de TEA con el parto por cesárea ([76] **Curran, E.A.; O'Neill, S.M.; Cryan, J.F.; Kenny, L.C.; Dinan, T.G.; Khashan, A.S.; Kearney, P.M. Research Review: Birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. J. Child Psychol. Psychiatry, 2015, 56(5), 500-508. <http://dx.doi.org/10.1111/jcpp.12351> PMID: 25348074**), un estudio reciente en animales demostró experimentalmente que el parto por cesárea indujo rasgos similares al TEA en las crías de ratones ([77] **Nagano, M.; Saitow, F.; Higo, S.; Uzuki, M.; Mikahara, Y.; Akimoto, T.; Ozawa, H.; Nishimori, K.; Suzuki, H. Cesarean section delivery is a risk factor of autism-related behaviors in mice. Sci. Rep., 2021, 11(1), 8883. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-88437-8> PMID: 33903690**). Un estudio de cohorte multinacional de cinco millones de nacimientos encontró que el parto por cesárea de emergencia o planificado se asocia consistentemente con un riesgo ligeramente elevado de TEA entre las semanas gestacionales 36 y 42 en comparación con el parto vaginal ([78] **Yip, B.H.K.; Leonard, H.; Stock, S.; Stoltenberg, C.; Francis, R.W.; Gissler, M.; Gross, R.; Schendel, D.; Sandin, S. Caesarean section and risk of autism across gestational age: A multi-national cohort study of 5 million births. Int. J. Epidemiol., 2016, 46(2), dyw336.**)

En conjunto, los factores perinatales desempeñan un papel importante en el desarrollo del TEA. Identificar y controlar estos factores desde el principio es esencial para reducir el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico. Es necesario seguir investigando para comprender la compleja interacción entre los factores perinatales y el TEA.

3. Factores dietéticos maternos

En los últimos años, ha crecido el interés por examinar la relación entre los factores dietéticos maternos durante el embarazo y el riesgo de TEA. La dieta prenatal materna tiene un impacto significativo en el desarrollo neurológico fetal, tal y como han demostrado varios estudios. Por ejemplo, existen asociaciones bien establecidas entre la deficiencia de ácido fólico, los defectos del tubo neural y otros resultados adversos en el desarrollo neurológico **(Maureen, M. Black. Effects of vitamin B 12 and folate deficiency on brain development in children. Food Nutr. Bull., 2008.)** . Los estudios han demostrado que ciertos minerales y oligoelementos, como el zinc **([86] Bjørklund, G. The role of zinc and copper in autism spectrum disorders. Acta Neurobiol. Exp., 2013, 73(2), 225-236. PMID: 23823984)**, el magnesio **([87] Skalny, A.V.; Mazaletskaya, A.L.; Ajsuvakova, O.P.; Bjørklund, G.; Skalnaya, M.G.; Chernova, L.N.; Skalny, A.A.; Tinkov, A.A. Magnesium status in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and/or autism spectrum disorder. J. Korean Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 2020, 31(1), 41-45. <http://dx.doi.org/10.5765/jkacap.190036> PMID: 32612412)** y el selenio (Se) **([88] Skalny, A.V.; Skalnaya, M.G.; Bjørklund, G.; Gritsenko, V.A.; Aaseth, J.; Tinkov, A.A. Selenium and autism spectrum disorder. In: Selenium; Springer: Cham, 2018. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-95390-8_10)** , son esenciales para el correcto desarrollo del cerebro fetal. La ingesta inadecuada de estos nutrientes durante el embarazo se ha asociado con un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico, incluido el TEA. Adicionalmente, la ingesta excesiva por parte de la madre de ciertos nutrientes, como el hierro **([89] Awadh, S.M.; Yaseen, Z.M.; Al-Suwaiyan, M.S. The role of environmental trace element toxicants on autism: A medical biogeochemistry perspective. Ecotoxicol. Environ. Saf., 2023, 251, 114561)** y el cobre **([86] Bjørklund, G. The role of zinc and copper in autism spectrum disorders. Acta Neurobiol. Exp., 2013, 73(2), 225-236. PMID: 23823984)** **([89] Awadh, S.M.; Yaseen, Z.M.; Al-Suwaiyan, M.S. The role of environmental trace element toxicants on autism: A medical biogeochemistry perspective. Ecotoxicol. Environ. Saf., 2023, 251, 114561)**, también se ha relacionado con un mayor riesgo de TEA en los hijos.

3.1. Vitaminas prenatales y TEA

El papel de las vitaminas prenatales en la reducción del riesgo de TEA se ha investigado en varios estudios. Dos estudios realizados en Estados Unidos y Noruega informaron de una disminución de casi el 40 % en el riesgo de TEA asociado al uso de vitaminas prenatales [Surén, P.; Roth, C.; Bresnahan, M.; Haugen, M.; Hornig, M.; Hirtz, D.; Lie, K. K.; Lipkin, W. I.; Reichborn-Kjennerud, T.; Schjølberg, S. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA*, 2013, 309(6), 570-577.] (91] Schmidt, R.J.; Hansen, R.L.; Hartiala, J.; Allayee, H.; Schmidt, L.C.; Tancredi, D.J.; Tassone, F.; Hertz-Picciotto, I. Prenatal vitamins, one-carbon metabolism gene variants, and risk for autism. *Epidemiology*, 2011, 22(4), 476-485. <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0b013e31821d0e30> PMID: 21610500]. El estudio estadounidense también encontró una disminución significativa del riesgo de TEA al aumentar la ingesta media diaria de ácido fólico [Schmidt, R.J.; Tancredi, D.J.; Ozonoff, S.; Hansen, R.L.; Hartiala, J.; Allayee, H.; Schmidt, L.C.; Tassone, F.; Hertz-Picciotto, I. Maternal periconceptional folic acid intake and risk for developmental delay and autism spectrum disorder: A case-control study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2012, 2012, 004416.]. Un estudio que midió las concentraciones de folato en sangre durante el embarazo (entre las semanas 11 y 21 de gestación) no encontró ninguna asociación con los rasgos del TEA. Es importante señalar que las diferencias en los niveles de folato y las prácticas de fortificación entre países (Crider, K.S.; Bailey, L.B.; Berry, R.J. Folic acid food fortification-its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients*, 2011, 3(3), 370-384.), los mecanismos genéticos que afectan a la vía del carbono (91] Schmidt, R.J.; Hansen, R.L.; Hartiala, J.; Allayee, H.; Schmidt, L.C.; Tancredi, D.J.; Tassone, F.; Hertz-Picciotto, I. Prenatal vitamins, one-carbon metabolism gene variants, and risk for autism. *Epidemiology*, 2011, 22(4), 476-485. <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0b013e31821d0e30> PMID: 21610500] y el momento de las evaluaciones de exposición pueden explicar las discrepancias en los resultados. Por lo tanto, se siguen considerando estas asociaciones a pesar de los hallazgos controversiales.

Según Zhong et al. (2020), una ingesta prenatal adecuada de ácido fólico y vitamina D se asoció con una menor probabilidad de tener hijos con TEA (Zhong, C.; Tessing, J.; Lee, B.K.; Lyall, K. Maternal dietary factors and the risk of autism spectrum disorders: A systematic review of existing evidence. *Autism Res.*, 2020, 13(10), 1634-1658. <http://dx.doi.org/10.1002/aur.2402> PMID: 33015977). Saad et al. (2015) realizaron un análisis transversal en 122 niños egipcios con TEA para evaluar sus niveles de vitamina D y la relación entre la deficiencia de vitamina D y la gravedad del autismo. El 57 % de los pacientes presentaban deficiencia de vitamina D. Los niveles más bajos de vitamina D se asociaron con autismo grave y la suplementación con vitamina D mejoró los resultados en el 80,72 %

de los participantes en un ensayo abierto [97] Saad, K.; Abdel-rahman, A.A.; Elserogy, Y.M.; Al-Atram, A.A.; Cannell, J.J.; Bjørklund, G.; Abdel-Reheim, M.K.; Othman, H.A.K.; El-Houfey, A.A.; Abd El-Aziz, N.H.R.; Abd El-Baseer, K.A.; Ahmed, A.E.; Ali, A.M. Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. *Nutr. Neurosci.*, 2016, 19(8), 346-351.). El-Ansary et al. (2018) analizaron a 28 varones saudíes con TEA para determinar la correlación entre los niveles de vitamina D, los biomarcadores de inflamación/estrés oxidativo y la presencia/gravedad del TEA. El estudio descubrió que los niños saudíes con TEA tenían niveles más bajos de vitamina D y más altos de hs-CRP/8-OH-dG que los controles neurotípicos. Los biomarcadores CYP1B1 y 25(OH)D3 se correlacionaron con la gravedad del TEA en la Escala de Evaluación del Autismo Infantil (CARS, en inglés), y los cuatro biomarcadores mostraron una buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico precoz del TEA.

3.2. Ácidos grasos poliinsaturados

Debido a su papel esencial en estos procesos, los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) son un área clave de interés en el estudio del desarrollo y la función cerebral. En concreto, tanto los PUFA omega-3 como los omega-6 han sido objeto de numerosas investigaciones en este ámbito. El consumo materno de pescado es una fuente de PUFA y mercurio (Hg), un neurotóxico conocido. Lyall et. al (2013) encontraron una disminución significativa del riesgo de TEA con un mayor consumo prenatal de PUFA informado prospectivamente [97] Saad, K.; Abdel-rahman, A.A.; Elserogy, Y.M.; Al-Atram, A.A.; Cannell, J.J.; Bjørklund, G.; Abdel-Reheim, M.K.; Othman, H.A.K.; El-Houfey, A.A.; Abd El-Aziz, N.H.R.; Abd El-Baseer, K.A.; Ahmed, A.E.; Ali, A.M. Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. *Nutr. Neurosci.*, 2016, 19(8), 346-351.) (Tabla 1). Sin embargo el poder estadístico de estos estudios es limitado.

4. Factores relacionados con el estilo de vida de la madre

4.1. Alcohol y tabaco

Aunque es bien sabido que fumar y consumir alcohol durante el embarazo tiene consecuencias adversas para el recién nacido, varios estudios han informado de que no existe relación entre el consumo prenatal de estas sustancias por parte de la madre y el riesgo de TEA (Gallagher, C.; McCarthy, F.P.; Ryan, R.M.; Khashan, A.S. Maternal alcohol consumption during pregnancy and the risk of autism spectrum disorders in offspring: A retrospective analysis of the millennium cohort study. *J. Autism Dev. Disord.*, 2018, 48(11), 3773-3782. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-018-3626-6> PMID: 29948531) (100] Rosen, B.N.; Lee, B.K.; Lee, N.L.; Yang, Y.; Burstyn, I. Maternal smoking and autism spectrum disorder: A meta-analysis. *J. Autism Dev. Disord.*, 2015, 45(6), 1689-1698.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10803-014-2327-z> PMID: 25432101) . Aunque se han realizado menos estudios sobre el consumo prenatal de alcohol por parte de la madre, el estudio más amplio no encontró ninguna relación **(101] Eliassen, M.; Tolstrup, J.S.; Nybo Andersen, A.M.; Grønbaek, M.; Olsen, J.; Strandberg-Larsen, K. Prenatal alcohol exposure and autistic spectrum disorders--a population-based prospective study of 80 552 children and their mothers. Int. J. Epidemiol., 2010, 39(4), 1074-1081.**

<http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyq056> PMID: 20371506). Sin embargo, un metaanálisis reciente realizado en Estados Unidos reveló que el tabaquismo materno desde seis meses antes de la concepción hasta el parto se asociaba de forma persistente con un aumento de los síntomas relacionados con el autismo **[Hertz-Picciotto, I.; Korrick, S.A.; Ladd-Acosta, C.; Karagas, M.R.; Lyall, K.; Schmidt, R.J.; Dunlop, A.L.; Croen, L.A.; Dabelea, D.; Daniels, J.L.; Duarte, C.S.; Fallin, M.D.; Karr, C.J.; Lester, B.; Leve, L.D.; Li, Y.; McGrath, M.; Ning, X.; Oken, E.; Sagiv, S.K.; Sathyanaraya, S.; Tylavsky, F.; Volk, H.E.; Wakschlag, L.S.; Zhang, M.; O'Shea, T.M.; Musci, R.J. Maternal tobacco smoking and offspring autism spectrum disorder or traits in ECHO cohorts. Autism Res., 2022, 15(3), 551-569.**

<http://dx.doi.org/10.1002/aur.2665> PMID: 35199959]. Dada la actual falta de pruebas concluyentes, es difícil establecer una asociación clara entre el consumo de alcohol o el tabaquismo materno y el desarrollo de TEA.

5. Sustancias químicas medioambientales

En los últimos años, ha habido un aumento en la investigación epidemiológica que estudia la posible relación entre los productos químicos ambientales y el riesgo de TEA. En concreto, la investigación se ha centrado en dos áreas principales: la contaminación atmosférica y los disruptores endocrinos (EDC) **(Yenkoyan K, Mkhitarian M, Bjørklund G. Environmental Risk Factors in Autism Spectrum Disorder: A Narrative Review. Curr Med Chem. 2024;31(17):2345-2360. doi: 10.2174/0109298673252471231121045529. PMID: 38204225.).**

5.1. Contaminación atmosférica

Numerosos estudios realizados en Estados Unidos sugieren que la exposición prenatal a la contaminación atmosférica puede ser un factor de riesgo para el TEA **(Yenkoyan K, Mkhitarian M, Bjørklund G. Environmental Risk Factors in Autism Spectrum Disorder: A Narrative Review. Curr Med Chem. 2024;31(17):2345-2360. doi: 10.2174/0109298673252471231121045529. PMID: 38204225.).** Estos estudios se han centrado principalmente en los contaminantes atmosféricos tóxicos, los contaminantes atmosféricos criterio (incluidos el dióxido de nitrógeno (NO₂), el ozono y las partículas en suspensión (PM)) y la exposición al tráfico. Por ejemplo, un estudio realizado en el norte de California encontró un aumento moderado del riesgo de TEA con

varios metales y disolventes clorados [Kalkbrenner, A.E.; Windham, G.C.; Serre, M.L.; Akita, Y.; Wang, X.; Hoffman, K.; Thayer, B.P.; Daniels, J.L. **Particulate matter exposure, prenatal and postnatal windows of susceptibility, and autism spectrum disorders. Epidemiology, 2015, 26(1), 30-42**]. Otros estudios en varias regiones han informado de riesgos derivados de otras sustancias tóxicas, como el plomo (Pb), el mercurio (Hg), el cadmio (Cd), los disolventes, el cloruro de metileno, el estireno y las partículas de diésel (Kalkbrenner, A.E.; Daniels, J.L.; Chen, J.C.; Poole, C.; Emch, M.; Morrissey, J. **Perinatal exposure to hazardous air pollutants and autism spectrum disorders at age 8. Epidemiology, 2010, 21(5), 631-641. <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181e65d76> PMID: 20562626**) ([107] Roberts, A.L.; Lyall, K.; Hart, J.E.; Laden, F.; Just, A.C.; Bobb, J.F.; Koenen, K.C.; Ascherio, A.; Weisskopf, M.G. **Perinatal air pollutant exposures and autism spectrum disorder in the children of Nurses' Health Study II participants. Environ. Health Perspect., 2013, 121(8), 978-984.**) (Talbot, E. O.; Marshall, L. P.; Rager, J. R.; Arena, V. C.; Sharma, R. K.; Stacy, S. L. **Air toxics and the risk of autism spectrum disorder: The results of a population based case-control study in Southwestern Pennsylvania. Environ. Health, 2015, 14, 80.**) [von Ehrenstein, O.S.; Aralis, H.; Cockburn, M.; Ritz, B. **In utero exposure to toxic air pollutants and risk of childhood autism. Epidemiology, 2014, 25(6), 851-858.**]. Dos estudios californianos han sugerido asociaciones con contaminantes atmosféricos como el NO₂, las PM_{2,5} y PM₁₀ (Becerra, T.A.; Wilhelm, M.; Olsen, J.; Cockburn, M.; Ritz, B. **Ambient air pollution and autism in Los Angeles county, California. Environ. Health Perspect., 2013, 121(3), 380-386. <http://dx.> [Volk, H.E.; Lurmann, F.; Penfold, B.; Hertz-Picciotto, I.; McConnell, R. **Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. JAMA Psychiatry, 2013, 70(1), 71-77. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.266> PMID: 23404082**]. Por el contrario, estudios realizados en regiones más amplias de Estados Unidos han informado de un aumento del riesgo de TEA con una exposición elevada a PM₁₀ y PM_{2,5} (Talbot, E. O.; Marshall, L. P.; Rager, J. R.; Arena, V. C.; Sharma, R. K.; Stacy, S. L. **Air toxics and the risk of autism spectrum disorder: The results of a population based case-control study in Southwestern Pennsylvania. Environ. Health, 2015, 14, 80.**) (Raz, R.; Roberts, A.L.; Lyall, K.; Hart, J.E.; Just, A.C.; Laden, F.; Weisskopf, M.G. **Autism spectrum disorder and particulate matter air pollution before, during, and after pregnancy: A nested case-control analysis within the nurses' health study II cohort. Environ. Health Perspect., 2015, 123(3), 264-270.**) Por otra parte, el análisis de una gran cohorte de Taiwán indicó un riesgo elevado de TEA con una mayor exposición a cuatro contaminantes, ozono y NO₂ [Jung, C.R.; Lin, Y.T.; Hwang, B.F. **Air pollution and newly****

diagnostic autism spectrum disorders: A population-based cohort study in Taiwan. PLoS One, 2013, 8(9), e75510-e75510.].

5.2. Sustancias químicas que alteran el sistema endocrino

Las sustancias químicas que alteran el sistema endocrino (EDC) merecen ser investigadas debido a su capacidad para interferir en la actividad hormonal, lo que puede afectar al desarrollo neurológico (**Schug, T.T.; Blawas, A.M.; Gray, K.; Heindel, J.J.; Lawler, C.P. Elucidating the links between endocrine disruptors and neurodevelopment. Endocrinology, 2015, 156(6), 1941-1951. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2014-1734> PMID: 25714811**). Además, las EDC se han relacionado con una amplia gama de resultados en el desarrollo neurológico ([122] **Grandjean, P.; Landrigan, P.J. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. Lancet Neurol., 2014, 13(3), 330-338. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70278-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70278-3) PMID: 24556010**), y la exposición a las EDC está muy extendida en los países desarrollados [123] **Woodruff, T.J.; Zota, A.R.; Schwartz, J.M. Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. Environ. Health Perspect., 2011, 119(6), 878-885**)

Varios estudios han explorado la asociación entre la exposición prenatal a pesticidas y los rasgos del TEA. Un estudio encontró una asociación entre las concentraciones maternas de un marcador de exposición a pesticidas organofosforados (OP) y los rasgos del trastorno generalizado del desarrollo [Eskenazi, B.; Marks, A.R.; Bradman, A.; Harley, K.; Barr, D.B.; Johnson, C.; Morga, N.; Jewell, N.P. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. Environ. Health Perspect., 2007, 115(5), 792-798. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.9828> PMID: 17520070]. Otro estudio informó de una asociación entre la exposición al trans-nonochlor, un pesticida organoclorado (OC), y los síntomas del TEA [125] **Braun, J.M.; Kalkbrenner, A.E.; Just, A.C.; Yolton, K.; Calafat, A.M.; Sjödin, A.; Hauser, R.; Webster, G.M.; Chen, A.; Lanphear, B.P. Gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4- and 5-year-old children: the HOME study. Environ. Health Perspect., 2014, 122(5), 513-520.**)

Se ha evaluado la asociación entre la exposición prenatal a los bifenilos policlorados (PCB) y el riesgo de TEA. Un estudio informó de una asociación sugerente entre los PCB totales y el TEA [Cheslack-Postava, K.; Rantakokko, P. V.; Hinkka-Yli-Salomäki, S.; Surcel, H.-M.; McKeague, I. W.; Kiviranta, H. A.; Sourander, A.; Brown, A. S. Maternal serum persistent organic pollutants in the finnish prenatal study of autism: A pilot study. Neurotoxicol. Teratol., 2013, 38, 1-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ntt.2013.04.001>]. Otro estudio encontró un mayor riesgo de TEA con dos congéneres de PCB y sugerencias de un mayor riesgo

con varios otros congéneres [Lyall, K.; Croen, L.A.; Sjödin, A.; Yoshida, C.K.; Zerbo, O.; Kharrazi, M.; Windham, G.C. Polychlorinated biphenyl and organochlorine pesticide concentrations in maternal mid-pregnancy serum samples: Association with autism spectrum disorder and intellectual disability. *Environ. Health Perspect.*, 2017, 125(3), 474-480.].

5.3. Metales tóxicos y TEA

Los metales tóxicos, incluidos el mercurio y el plomo, son conocidos neurotóxicos que pueden afectar negativamente a los resultados cognitivos y del desarrollo.

Mostafa et al. (2016) midieron los niveles de plomo en sangre (BPb) y los anticuerpos anti-proteína ribosómica P en suero en 60 niños con TEA y 60 niños neurotípicos. Los niños con TEA del estudio presentaban niveles significativamente más altos de BPb y una mayor frecuencia de seropositividad de los anticuerpos anti-proteína ribosómica P. Estos hallazgos sugieren una posible relación entre el BPb y la autoinmunidad en los niños con TEA (Mostafa, G.A.; Bjørklund, G.; Urbina, M.A.; Al-Ayadhi, L.Y. **The positive association between elevated blood lead levels and brain-specific autoantibodies in autistic children from low lead-polluted areas.** *Metab. Brain Dis.*, 2016, 31(5), 1047-1054. <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-016-9836-8> PMID: 27250967). La neuroquinina A es un neuropéptido proinflamatorio que puede desempeñar un papel en enfermedades neuroinflamatorias autoinmunes como el TEA. Mostafa et al. (2016) realizaron un estudio en el que participaron 84 niños saudíes con TEA y 84 niños neurotípicos como controles. El estudio reveló que los niños con TEA tenían niveles significativamente más altos de neuroquinina A sérica que los niños neurotípicos.

Además, el estudio reveló una correlación positiva entre las puntuaciones CARS, los niveles séricos de neuroquinina A y los niveles de Hg en sangre (BHg). Se observó una correlación positiva entre los niveles séricos de neuroquinina A y los niveles de BHg en niños con TEA moderado y grave. Las investigaciones indican una asociación entre la concentración de Hg y el TEA [136] Mohammadabadi, H. J.; Rahmatian, A.; Sayehmiri, F.; Rafiei, M. **The relationship between the level of copper, lead, mercury and autism disorders: A meta-analysis.** *PHMT*, 2020, 11, 369-378. <http://dx.doi.org/10.2147>).

Además, el estudio reveló una correlación positiva entre las puntuaciones CARS, los niveles séricos de neuroquinina A y los niveles de Hg en sangre (BHg). Se observó una correlación positiva entre los niveles séricos de neuroquinina A y los niveles de BHg en niños con TEA moderado y grave. Otras investigaciones confirman la asociación entre la concentración de Hg y el TEA [136] Mohammadabadi, H. J.; Rahmatian, A.; Sayehmiri, F.; Rafiei, M. **The**

relationship between the level of copper, lead, mercury and autism disorders: A meta-analysis. PHMT, 2020, 11, 369-378.
<http://dx.doi.org/10.2147>).

Sulaiman et al. (2020) llevaron a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis, en los que se observaron asociaciones significativas entre el Al, el Cd y el Hg y el TEA. Sin embargo, las asociaciones eran inconsistentes [Sulaiman, R.; Wang, M.; Ren, X. **Exposure to aluminum, cadmium, and mercury and autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. Chem. Res. Toxicol., 2020, 33(11), 2699-2718.**].

5.4. Las vacunas y el TEA

Hasta la fecha, no hay pruebas epidemiológicas significativas que demuestren un riesgo elevado de TEA con las vacunas [Hurley, A.M.; Tadrus, M.; Miller, E.S. **Thimerosal-containing vaccines and autism: A review of recent epidemiologic studies. J. Pediatr. Pharmacol. Ther., 2010, 15(3), 173-181.** <http://dx.doi.org/10.5863/1551-6776-15.3.173> PMID: 22477809]. Un informe del Instituto de Medicina (IOM) de 2004 investigó las pruebas y no encontró ningún apoyo a una asociación causal entre las vacunas y el TEA [142] **Immunization Safety Review Committee. Immunization Safety Review: Vaccines and Autism; National Academies Press: Washington (DC), 2004.)**

6. Resumen de hallazgos relevantes y necesidades futuras de investigación

Las pruebas presentadas en esta revisión sugieren que ciertos factores, como la vacunación, el tabaquismo materno y el consumo de alcohol, no están relacionados con el riesgo de TEA. Sin embargo, la edad de los padres y el parto prematuro se asocian de forma sistemática con un riesgo elevado de TEA. Mientras que otros factores relacionados con el embarazo, como la diabetes materna, la obesidad materna y la cesárea, han mostrado una asociación más débil con el riesgo de TEA, las complicaciones en el parto relacionadas con traumatismos o hipoxia han mostrado una asociación más fuerte. Existen resultados contradictorios en cuanto a la asociación entre el riesgo de TEA y ciertos componentes de la dieta, como el ácido fólico, los ácidos grasos poliinsaturados, la vitamina D y la ingesta materna de hierro. Además, algunos estudios sugieren una posible relación entre el TEA y los metales tóxicos, como el plomo y el mercurio. La exposición a sustancias químicas que alteran el sistema endocrino, la contaminación atmosférica, las enfermedades infecciosas y otros factores también pueden aumentar el riesgo de TEA.

Se necesitan más investigaciones para identificar factores de riesgo adicionales y comprender plenamente la compleja interacción de los factores ambientales

en el desarrollo del TEA. Los estudios futuros deberían adoptar un enfoque de psicopatología del desarrollo, utilizar diseños prospectivos, mediciones precisas de la exposición y una cronología fiable de la exposición relacionada con los períodos críticos del desarrollo.

Referencias bibliográficas: