



Artículo Valorado Críticamente

## La edad materna y paterna avanzada, posibles factores de riesgo para el autismo

M<sup>a</sup> Jesús Esparza Olcina. CS Barcelona. Móstoles (Madrid, España).

Correo electrónico mesparza.gapm08@salud.madrid.org

José Cristóbal Buñuel Álvarez. ABS Girona-4 (Institut Catalá de la Salut). Girona (España).

Correo electrónico: p416ucua@pgirona.scs.es

Términos clave en inglés: autistic disorder; risk factors; cohort studies; case-control studies

Términos clave en español: trastorno del espectro autista; factores de riesgo; estudios de cohortes; estudios de casos y controles

Fecha de recepción: 24 de julio de 2007

Fecha de aceptación: 31 de julio de 2007

Fecha de publicación: 1 de septiembre de 2007

Evid Pediatr. 2007; 3: 66      doi: vol3/2007\_numero\_3/2007\_vol3\_numero3.5.htm

### Cómo citar este artículo

Esparza Olcina MJ, Buñuel Álvarez JC. La edad materna y paterna avanzada, posibles factores de riesgo para el autismo. Evid Pediatr. 2007; 3: 66.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: [http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol3/2007\\_numero\\_3/2007\\_vol3\\_numero3.5.htm](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol3/2007_numero_3/2007_vol3_numero3.5.htm)  
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-07. Todos los derechos reservados

## La edad materna y paterna avanzada, posibles factores de riesgo para el autismo

M<sup>a</sup> Jesús Esparza Olcina. CS Barcelona. Móstoles (Madrid, España).

Correo electrónico mesparza.gapm08@salud.madrid.org

José Cristóbal Buñuel Álvarez. ABS Girona-4 (Institut Catalá de la Salut). Girona (España).

Correo electrónico: p416ucua@pgirona.scs.es

**Referencia bibliográfica:** 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: 326-33

### Resumen estructurado:

**Objetivo:** revisar la evidencia sobre la presencia de factores prenatales y perinatales que influyan sobre el riesgo de autismo y de trastornos del espectro autista (TEA).

**Fuentes de datos:** los autores de la revisión realizaron una búsqueda en MEDLINE utilizando los descriptores "autism", "risk", "prenatal", "perinatal", "obstetric" y "familial". Buscaron también en las listas de referencias bibliográficas de los artículos originales, y realizaron una búsqueda manual de las siguientes revistas: The New England Journal of Medicine, JAMA, Lancet, BMJ, American Journal of Epidemiology, Archives of General Psychiatry, American Journal of Psychiatry y British Journal of Psychiatry. La búsqueda se limitó a artículos en inglés. No se especificó el periodo de cobertura de la misma.

**Selección de estudios:** criterios de selección: 1) muestra bien definida de casos de base poblacional o cohortes; 2) información obstétrica prospectiva, estandarizada; 3) muestra control de la población general con información obstétrica recogida de igual modo; y 4) uso de un formato estandarizado en la presentación de las complicaciones obstétricas, que permitiese la comparación entre los estudios. Se aceptaron siete estudios. Cuatro de ellos eran estudios de cohortes y tres de casos y controles. No se comenta cuántos estudios se rechazaron.

**Extracción de datos:** los autores consideran como relevantes aquellas variables identificadas como factores de riesgo en al menos dos estudios, y que se asocian con al menos un aumento del 50% del riesgo de autismo (riesgo relativo [RR] de 1,5 o superior). Todos los estudios utilizaron para el diagnóstico de los casos bien el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) o el Internacional Classification of Diseases (ICD) en sus diferentes versiones según la fecha de realización de cada estudio.

**Resultados principales:** considerando factor de riesgo aquel que produce un RR superior a 1,5 en más de dos estudios, se asocian con autismo y TEA tres características parentales y dos alteraciones obstétricas: la edad materna > 35 años se asocia en 6 de los 7 estudios, y tras realizar un ajuste según las variables de confusión se encuentra asociación en tres, siendo el RR de 2,34 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,3-4,2); 3,4 (IC 95%: 2,9-4,0) y 1,54 (IC 95%: 1,04-2,30), respectivamente (Tabla 1 y 2). La edad paterna avanzada (35-39 años) se analizó en 4 estudios, encontrándose asociación con autismo o TEA

en tres con un RR de 1,61 (IC 95%: 1,19-2,18); 5,75 (IC 95%: 2,65-12,46) y 1,58 (IC 95%: 1,12-2,23), respectivamente.

El lugar de nacimiento de la madre (fuera de Europa o de Estados Unidos) se asoció con un incremento de autismo (RR de 1,42 [IC 95%: 1,10-1,83] en un estudio y de 3,0 [IC 95%: 1,8-4,5] en el otro) en dos estudios realizados en países nórdicos.

En cuanto a factores obstétricos relacionados con el autismo se destacan el bajo peso al nacimiento para la edad gestacional y el test de Apgar <7.

**Conclusión:** la edad paterna avanzada (>35 años o >39 años según los estudios), la edad materna avanzada (>35 años), y la hipoxia neonatal y bajo peso al nacimiento para la edad gestacional parecen estar asociadas a un mayor riesgo de autismo y/o TEA.

**Conflicto de intereses:** no consta.

**Fuente de financiación:** no consta.

### Comentario crítico:

**Justificación:** la prevalencia del autismo parece haber aumentado en la última década, pasando de cinco por diez mil niños<sup>1</sup> a 3,4<sup>2</sup> y 6,7<sup>3</sup> por mil niños en recientes estudios de base poblacional. La relación causal con factores genéticos es la más ampliamente aceptada, pero estudios en gemelos monocigóticos encuentran una concordancia de menos del 70%, por lo que se intuye la presencia de otros factores prenatales y perinatales. A pesar de existir abundante investigación en este sentido, persiste la controversia principalmente debido a que los estudios presentan problemas metodológicos: muestras pequeñas, muestras clínicas en vez de muestras de base poblacional, agregación de distintos factores de riesgo, etc.

**Validez o rigor científico:** los autores definieron en los criterios de inclusión el tipo de población (base poblacional) y los resultados buscados (autismo y TEA), así como la intervención (registro de problemas obstétricos y datos parentales prospectivos del embarazo y parto), puntos necesarios para determinar la validez de la revisión. Asimismo se seleccionaron estudios de cohortes y de casos y controles, que son adecuados para buscar relación causal. Sin embargo, es preciso hacer mención de una serie de limitaciones: los autores rastrearon una sola base de datos y restringieron su búsqueda a artículos publicados sólo en inglés, lo que puede haber posibilitado la no identificación de estudios relevantes. Los autores

no especifican el periodo de cobertura de la búsqueda bibliográfica, hecho que dificulta la reproducibilidad del estudio. No se especificó si se evaluó la validez metodológica de cada uno de los estudios incluidos.

**Interés o pertinencia clínica:** los criterios diagnósticos variaron entre los estudios incluidos en la revisión, los factores de riesgo fueron valorados siguiendo distintos métodos de clasificación y se incluyeron distintos grupos étnicos sin que se valoraran de forma independiente. Todo ello nos lleva a concluir, así como a los autores de la revisión, que sería necesario realizar un estudio de cohortes de base poblacional muy amplio, con una valoración precisa y detallada de las exposiciones y posibles factores de confusión para que los resultados fuesen fiables. Dada la heterogeneidad de los estudios, los autores no han agrupado los resultados. De los resultados individuales, destaca un estudio de cohortes en que el factor de riesgo "edad paterna avanzada (>39 años)" estaría fuertemente asociado a los TEA (RR: 5,75; IC 95%: 2,65-12,46). Este hecho sería consistente con resultados de otros estudios de cohortes de base poblacional publicados de forma simultánea o posterior a esta revisión<sup>4,5</sup>. La posible influencia de factores perinatales tales como anoxia neonatal o bajo peso al nacimiento es, sin embargo, contradictoria<sup>6,7</sup>.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** el presente estudio, con las limitaciones metodológicas reseñadas, contribuye a que el pediatra de atención primaria comprenda mejor el marco etiológico de los TEA, pudiendo de esta

forma contribuir a seleccionar un subgrupo de niños en los cuales estaría indicado un control del desarrollo psicomotor más estrecho con la finalidad de poder realizar un diagnóstico precoz de este trastorno.

### Bibliografía:

- 1.- Fombonne E, Du Mazaubrun C, Cans C, Grandjean H. Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:1561-69.
- 2.- Yeargin-Allsopp M, Rice C, Karapurkar T, Doernberg N, Boyle C, Murphy C. Prevalence of autism in a US metropolitan area. *JAMA*. 2003;289:49-55.
- 3.- Bertrand J, Mars A, Boyle C, Bove F, Yeargin-Allsopp M, Decoufle P. Prevalence of autism in a United States population: the Brick Township, New Jersey, investigation. *Pediatrics*. 2001;108:1155-61.
- 4.- Croen LA, Najjar DV, Fireman B, Grether JK. Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161:334-40.
- 5.- Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bresnahan M, Silverman J, Harlap S, et al. Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:1026-32.
- 6.- Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, Ito M. Neonatal factors in infants with Autistic Disorder and typically developing infants. *Autism*. 2005;9:487-94.
- 7.- Juul-Dam N, Townsend J, Courchesne E. Prenatal, perinatal, and neonatal factors in autism, pervasive developmental disorder-not otherwise specified, and the general population. *Pediatrics*. 2001;107:e63.

Tabla 1. Estudios de cohortes de base poblacional

Fuente	Lugar	Tamaño de la cohorte	Casos diagnosticados	Factores de riesgo (riesgo relativo [intervalo de confianza 95%])
Eaton et al.* 2001	Dinamarca	102.905	Autismo 116; Asperger 279	Edad materna avanzada > 35 años (2,34 [1,3-4,2]), bajo peso al nacimiento o riesgo relacionado con el crecimiento (1,64 [1,1-2,4]), Apgar bajo (3,03 [1,1-2,8])
Croen et al. 2002	California	3.551.306	Autismo 4.381	Edad materna avanzada > 35 años (3,4 [2,9-4,0])
Lauritsen et al.* 2005	Dinamarca	943.664	TEA 818	Edad paterna avanzada (>35 a) (1,61 [1,19-2,18]), madre no europea (1,42 [1,10-1,83])
Reichenberg et al. 2006	Israel	378.891	TEA 319	Edad paterna avanzada (>39 a) (5,75 [2,65-12,46])

Tabla 2. Estudios de casos y controles de base poblacional

Fuente	Lugar	Casos	Controles	Factores de riesgo (riesgo relativo [intervalo de confianza 95%])
Hultman et al. 2002	Suecia	Autismo 408	2.040	Bajo peso para la edad gestacional (2,1 [1,1-3,9]), Apgar <7 (3,2 [1,2-8,2]), madre no europea ni de USA (3,0 [1,8-4,5])
Glasson et al. 2004	Australia	Autismo 314, TGD 84, Asperger 67	Población general 1.313 Hermanos no afectados 481	Edad materna avanzada >35 años (1,54 [1,04-2,30]), sufrimiento fetal (1,52 [1,12-2,06])
Larsson et al.* 2005	Dinamarca	Autismo 698	17.450	Edad paterna avanzada (>39 a) 1,58 [1,12-2,23]), Apgar <7 (1,97 [1,15-3,36]), pequeño para la edad gestacional (1,30 [1,01-1,68])

\* Las muestras de los estudios daneses se solapan parcialmente

TGD: Trastornos Generalizados del Desarrollo