

Alteraciones en la salud mental materna como factor de riesgo para trastorno del espectro autista

Maternal mental health disorders as a risk factor for autism spectrum disorder

Patricia Cortés O. ¹

RESUMEN

El trastorno del espectro autista (TEA) es un síndrome multifactorial difícil de determinar. Se diagnostica a los 36 meses y está caracterizado por dificultades a nivel comunicacional, interacción social y conductas o actividades restringidas, repetidas y estereotipadas. Evidencias neuroanatómicas, exposición a teratógenos y diferencias de comportamiento en etapas tempranas sugieren que la neurobiología del TEA comienza durante el periodo intrauterino. Su desarrollo presenta componentes biológicos y ambientales. Estos últimos han sido menos estudiados, debido a los múltiples factores de gestación a que puede estar expuesto el feto, tal como diabetes gestacional materna, hipertensión, proteinuria, preclampsia, estado nutricional y exposición a contaminantes. Adicionalmente, existen estudios que han relacionado la salud mental de la madre con el diagnóstico de TEA –hipótesis abordada en este trabajo–, puesto a que es un factor ambiental modificable en etapas tempranas su debida intervención podría prevenir el trastorno de desarrollo en las futuras generaciones o entregar evidencia para un diagnóstico temprano y, por ende, intervención. A pesar de los intentos por corroborar dicha conjetura, las inconsistencias de los resultados y las diferentes metodologías para estudiar los factores ambientales del TEA son un desafío para llegar a soluciones sólidas. Aún así, determinar factores de riesgo prenatal o en etapas tempranas sería crítico para la prevención o incluso mitigación del TEA.

Palabras clave: Autismo, riesgo de autismo, salud mental materna, trastornos de salud mental.

¹ Candidata a magister en neurciencias. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

ABSTRACT

The autism spectrum disorders (ASD) is a multifactorial syndrome hard to determinate. It is diagnosed at 36 months and is characterized by communication difficulties, social interaction and restricted, repeated and stereotyped behaviors or activities. Neuroanatomical evidence, exposure to teratogens, and behavioral differences in early stages suggest that neurobiology of ASD begins during the intrauterine period. Its development has biological and environmental components. The last component have been less studied because of the multiple gestational factors that the fetus may be exposed, for example maternal gestational diabetes, hypertension, proteinuria, pre-eclampsia, nutritional status and exposure to contaminants. Additionally, there are studies that have related the maternal mental health with the diagnosis of ASD -hypothesis of this work- as a modifiable environmental factor in the early stages. Their appropriate intervention could prevent the developmental disorder in the future generations or could provide evidence for an early diagnosis, and therefore, intervention. In spite of attempts to corroborate this conjecture, the inconsistencies of the results and the different methodologies that studying the environmental factors of the ASD have become into a challenge to reach solid solutions. Even so, determining prenatal or early risk factors could be critical for the prevention or even mitigation of ASD.

Keywords: Autism, autism risk, maternal mental health, mental health disorders.

El trastorno espectro autista (TEA), según American Psychiatric Association (2013), es considerado un síndrome con componentes biológicos y ambientales. Se diagnóstica habitualmente a los 36 meses de edad y se caracteriza principalmente por la dificultad en la interacción social y comunicación, con patrones de comportamiento, interés y actividades restringidas, repetidas y estereotipadas (1). Recientes estimaciones del autismo y monitoreo de trastornos del desarrollo en Estados Unidos reportan una prevalencia del TEA en niños con ocho años de edad de uno cada 68 (2). En Chile no existe un registro de su diagnóstico, pero de acuerdo a la estimación internacional (nueve de cada 1.000 RNV), en el año 2007 de 240.569 nacidos vivos, 2.156 niños presentarían TEA (3).

Evidencias neuroanatómicas, estudios de exposición a teratógenos y diferencias de comportamiento en etapas tempranas sugieren que la neurobiología del TEA comienza durante el periodo intrauterino. Investigaciones de intervención han demostrado que la identificación y el diagnóstico precoz del TEA dirigen un mejor tratamiento,

por eso determinar los factores de riesgo prenatal o en la etapa temprana es crítico para su prevención o mitigación (4).

La etiología de TEA esta caracterizada incompletamente, y recientes estimaciones de heredabilidad sugieren igual contribución de factores genéticos y ambientales. A pesar de los esfuerzos por encontrar las causas más probables, variables como: la heterogeneidad genética, la evidencia tóxica prenatal, características parentales (como la edad), la fertilización in vitro, prematuridad, entre otros (5), entregan un perfil multifactorial difícil de dilucidar.

En la literatura, los factores de riesgo ambientales han sido los menos estudiados. Aún así, en la actualidad el interés ha aumentado. Se han evidenciado asociaciones con múltiples factores de gestación, incluyendo diabetes gestacional materna, hipertensión, proteinuria, preclampsia, estado nutricional y exposición a la contaminación (6). Adicionalmente, la exposición materna a estresores psicosociales durante la gestación ha sido considerado un factor de riesgo para TEA.

Aún así, su asociación no es concluyente (7). Este trabajo indagara sobre los estudios que relacionan positivamente la salud mental materna con el diagnóstico de TEA postnatal. Su estudio sería de gran relevancia para la pronta intervención clínica en los progenitores y, por consiguiente, la posible prevención de los trastornos del desarrollo en su descendencia.

Neurobiológicamente, la exposición al estrés psicosocial de la madre durante la gestación podría representar un factor de riesgo a través de muchas explicaciones. El estresor podría desregular el sistema del locus coeruleus-noradrenérgico mediante los efectos del cortisol materno, modificando la epigenética de los genes que controlan el desarrollo de los sistemas del feto. Adicionalmente, los estresores podrían interrumpir el desarrollo cerebral por la alteración de la circulación placentaria o por la desregulación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal en el feto (7). Junto a esto, los estresores son asociados a desencadenar un desarrollo inmunotóxico, mediante la autoinmunidad o inflamación de células mielomonocíticas en el cerebro. Cabe mencionar, que la exposición a estresores en la etapa gestacional es también asociada al bajo peso del infante al nacimiento, siendo otro factor de riesgo para presentar TEA (7).

Roberts y colaboradores (2013) (8) estudiaron la asociación de la exposición materna a abuso infantil con el riesgo de autismo en sus hijos. Para ello, utilizaron una base de datos de enfermería neonatal estadounidense, identificando madres con antecedentes de abuso infantil e hijos con autismo. Además relacionaron otros factores de riesgo para dicha condición como toxemia, bajo peso al nacer, diabetes gestacional, historia de abortos, abuso e intimidación de la pareja, menos de 37 semanas de gestación, uso de inhibidor de recaptación de serotonina, alcohol y cigarrillos durante el embarazo. Los resultados del estudio evidencian una fuerte asociación entre el abuso infantil de la madre y el autismo

en su descendencia, comparado con quienes no lo han sufrido. Notablemente, mujeres que sufrieron un alto nivel de abuso físico y emocional presentaron un 61,1% de riesgo superior de tener un hijo con autismo que las mujeres controles. Todas las circunstancias adversas, excepto el bajo peso, fueron más prevalentes en mujeres abusadas en su infancia. Aún así, estas condiciones perinatales solo representaron una pequeña parte del riesgo de TEA. Estos resultados son consistentes con cuatro explicaciones. Primero, otras circunstancias perinatales adversas adicionales no medidas en el estudio podrían estar asociadas con el abuso infantil, como las infecciones, mala alimentación, cuidado prenatal insuficiente, uso de medicamentos, uso de drogas y acontecimientos estresantes de la vida, que pueden dar cuenta de todas las relaciones encontradas. Segundo, la experiencia dramática de la madre y sus secuelas en el comportamiento, estado psicológico y físico podrían ser causa de alteraciones de los sistemas biológicos, incluyendo el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (su desregulación es observada en niños con TEA), eje hipotalámico-pituitario-gonadal (exposición a altas concentraciones de andrógeno en el periodo prenatal es asociada con rasgos autistas) y sistema inmune, los cuales son causas directas de un aumento en el riesgo del autismo. Tercero, las madres abusadas, a través de la epigenética y otros mecanismos, aumentan su reactividad biológica a estresores físicos y psicológicos, producto de la sensibilización del sistema nervioso central, desregulación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal y efectos en la corteza prefrontal. Y por último, esta condición podría indicar un riesgo genético de autismo en su descendencia: las enfermedades mentales en los padres sugieren una superposición de los factores genéticos con otros desórdenes mentales.

Con el objetivo de ampliar dicha idea, Fairthorne y colegas (2015) (9) indagaron en la relación entre enfermedad psiquiátrica de la madre y posterior descendencia con autismo y/o déficit

intelectual. Para ello investigaron en un registro psiquiátrico ambulatorio pre existente en tres regiones occidentales de Australia. Los resultados del análisis de datos demostró que las mujeres con tratamientos psiquiátricos ambulatorios previos presentan más del doble de probabilidad de tener un hijo con TEA o déficit intelectual. Estas madres presentaban mayor probabilidad de tener un hijo autista cuando eran nulíparas y de 40 años o más. Al analizar las enfermedades psiquiátricas ambulatorias por separado, el estudio evidenció lo siguiente: Las madres con desordenes de esquizofrenia tuvieron más de tres veces de probabilidad de tener un niño con TEA. Además, los desordenes afectivos maternos están significativamente asociados con autismo, presentando 2,7 veces más de probabilidad de evidenciarlo. Asimismo, madres con trastorno obsesivo compulsivo y de personalidad tuvieron una probabilidad significativa de tener hijos con TEA. Conjuntamente, el diagnóstico de desordenes mentales en la infancia o adolescencia de la madre incrementan la misma probabilidad. Los mecanismos que subyacen al incremento de probabilidad podrían evidenciar factores genéticos para el autismo y particularmente desordenes psiquiátricos. Por ejemplo, modos comunes de herencia se han descrito para esquizofrenia y autismo. En adición, el uso de medicación en la gestación de las madres con problemas psiquiátricos es un factor relevante en el autismo, esto producto de que los compuestos farmacológicos cruzan la placenta afectando el desarrollo del feto, sobre todo medicamentos antidepresivos y anticonvulsivos. Cabe mencionar que las madres con desordenes psiquiátricos presentan menores niveles de autocuidado que otras mujeres. Esto se puede manifestar en términos de alto consumo de tabaco, abuso de sustancias y alcohol. Este comportamiento durante la gestación incrementa el riesgo de TEA en su descendencia. Finalmente, otros factores que podrían contribuir son los altos niveles de complicaciones obstétricas.

Al analizar un trastorno psiquiátrico más específico, Rai y colaboradores (2013) (10) quisieron estudiar la asociación entre la depresión paterna y el uso materno de antidepresivos durante la gestación con el diagnóstico de TEA en sus hijos. Para ello realizaron un estudio caso-control con una cohorte joven en Suecia. Se observó que la historia de depresión materna es asociada al autismo con un 60% más de riesgo que las madres que no lo padecen. Esta relación no es observada en el padre. Tal como se menciona en el párrafo anterior, el uso de medicamentos durante el embarazo ha sido reportado como un factor de riesgo de TEA. Su consumo explica el 0,6% de casos espectro autistas, independiente del tipo de antidepresivos usados, tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de monoamina no selectivos (antidepresivos tricíclicos). Se ha estimado que sobre un 20% de los niños con autismo tienen hiperserotonemia. La serotonina puede ser detectada en el cerebro del feto durante la quinta semana de gestación, y esta involucrada en el proceso crítico del neurodesarrollo incluyendo la neurogénesis, remoción neuronal, diferenciación neuronal y sinaptogénesis. Los antidepresivos cruzan la barrera de la placenta, y la exposición intrauterina a agentes serotoninérgicos han sido demostrados como promotor de cambios persistentes en el circuito cerebral y disminución de la reactividad serotoninérgica. Estos resultados abren el debate sobre el tratamiento depresivo durante el embarazo. Tal como se analizó recientemente, la depresión durante la gestación es un factor de riesgo de TEA que es posible reducir con un buen tratamiento, el cual está compuesto por antidepresivos. Por lo tanto, la actual evidencia sobre factores de riesgo involucrados en el autismo deben ser considerados para tomar una decisión razonable y apropiada. Una alternativa podrían ser tratamientos no farmacológicos, como la psicoterapia.

De acuerdo a los estudios mencionados, se logra concluir que a pesar del interés de relacionar y

asociar factores de riesgo que logren prevenir el trastorno espectro autista, los resultados no han sido resueltos. La inconsistencia de los resultados y las diferentes metodologías para estudiar factores ambientales asociados al TEA son un desafío para llegar a soluciones sólidas (11). Las diferentes evaluaciones de los fenotipos ocurren porque 1) varía la calidad del diagnóstico de TEA; 2) la comorbilidad, especialmente el déficit intelectual, no es considerada, haciendo difícil la segregación de factores de riesgo para alteraciones cognitivas y otras comorbilidades del TEA; y 3) la utilización de una base de datos aumenta la probabilidad de sesgo debido a factores asociados a la elegibilidad y accesibilidad para la inclusión (11). A pesar de este problema de investigación, ¿será relevante seguir indagando en factores ambientales como en la salud mental de la madre? El continuo estudio de dichos componentes de riesgo, que pueden ser modificables, entregarían una herramienta notable en la prevención y/o tratamiento precoz de posibles trastornos del desarrollo. Además, otorgan un sustrato en la formulación de políticas públicas que aborden alteraciones en la salud mental en la población, sobre todo en las futuras madres.

En conclusión, según lo planteado por los autores, los factores ambientales (especialmente la salud mental de la madre) entregan mayor probabilidad de tener hijos con autismo, y a pesar de que este sea multifactorial, los descubrimientos actuales han avanzado en dilucidar y/o confirmar factores de riesgo ambientales perinatales modificables asociados al TEA.

REFERENCIAS

1. Cassimos, D. Syriopoulou-Delli, C. Tripsianis, G. & Tsikoulas, I. "Perinatal and parental risk factors in an epidemiological study of children with autism spectrum disorder". *International journal of developmental disabilities* 2016; 62 (2):108-116.
2. Lee, B. & Macgrath, J. "Advancing parental age and autism: multifactorial pathways". *Trends in molecular medicine* 2015; 21 (2): 118-125.
3. Ministerio de Salud. *Guía práctica clínica. Detección y diagnóstico oportuno de los trastornos del espectro autista*. Gobierno de Chile, 2011.
4. Feinberg, J. Bakulski, K. Jaffe, A. Tryggvadottir, R. Brown, S. Goldman, L. et al. "Paternal sperm DNA methylation associated with early signs of autism risk in an autism-enriched cohort". *Int J Epidemiolo* 2015; 0: 1-12.
5. Froehlich-Santino, W. Londono, A. Cleveland, S. Torres, A. Phillips, J. Cohen, B. et al. "Prenatal and perinatal risk factors in a twin study of autism spectrum disorders". *J Psychiatr Res* 2014; 54: 100-108.
6. Vanya, M. Karoly, S. Szucs, S. Vetro, A. Szabo, J. & Bartfai, G. "Perinatal outcomes and the risk of autism spectrum disorders-case control study". *Journal Preg and Child Health* 2015; 2(5): 192
7. Roberts, A. Lyall, K. Rich-Edwards, J. Ascherio, A. & Weisskopf, M. "Maternal exposure to intimate partner abuse before birth is associated with autism spectrum disorder in offspring". *Autism* 2015. doi: 10.1177/1362361314566049
8. Roberts, A. Lyall, K. Rich-Edwards, J. Ascherio, A. & Weisskopf, M. "Association of maternal exposure to childhood abuse with elevated risk for autism in offspring". *Jama psychiatry* 2013; 70 (5): 508-515.
9. Fairthorne, J. Hammond, G. Bourke, J. Klerk, N. & Leonard, H. "Maternal psychiatric disorder and the risk of autism spectrum di-

sorder or intelectual disability in subsequent offspring". *J Autism Dev Disord* 2015.

10. Rai, D. Lee, B. Dalman, C. Golding, J. Lewis, G. & Magnusson, C. "Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study". *BMJ* 2013.
11. Kim, Y. & Leventhal, B. (2015). "Genetic epidemiology and insights into interactive genetic and environmental effects in autism spectrum disorders". *Biol Psychiatry* 2015; 77: 66-74.

Correspondencia a:
Patricia Cortés O.
patriciacortesortega@gmail.com