

Artículo de Revisión

# Asociación entre exposiciones materno-fetales y el riesgo de trastorno del espectro autista: revisión sistemática y metaanálisis

## Association between maternal-fetal exposure and the risk of autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis

PAREDES, DORIS<sup>1</sup>; VERA, RAFAEL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Docente Universitario Semedic. Guayas, Ecuador.

**Autor de correspondencia**  
doris.paredes@cu.ucsg.edu.ec

**Fecha de recepción**  
24/07/2026  
**Fecha de aceptación**  
02/09/2026  
**Fecha de publicación**  
25/09/2026

**Autor**  
Paredes, Doris  
Hospital Docente Universitario Semedic. Guayas, Ecuador.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0426-9395>  
Vera, Rafael  
Hospital Docente Universitario Semedic. Guayas, Ecuador.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8974-5863>

### Citación:

Paredes, D., Vera, R. (2026). Asociación entre exposiciones materno-fetales y el riesgo de trastorno del espectro autista: revisión sistemática y metaanálisis. *GICOS*, 11(3), 170-191



## RESUMEN

El trastorno del espectro autista (TEA) es una alteración del neurodesarrollo de etiología multifactorial, asociada con la interacción entre susceptibilidad genética y exposiciones maternas, prenatales, perinatales y parentales. El objetivo fue sintetizar la evidencia disponible sobre la asociación entre estas exposiciones y el riesgo de TEA. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Scopus, Web of Science y PubMed siguiendo las directrices PRISMA 2020. Se incluyeron 25 estudios observacionales publicados entre 2020 y 2026, de los cuales 18 aportaron medidas de asociación compatibles con la síntesis cuantitativa. El metaanálisis se efectuó mediante modelos de efectos fijos y aleatorios con estimador DerSimonian-Laird; además, se evaluó la heterogeneidad, el sesgo de publicación y la estabilidad de los resultados mediante análisis de sensibilidad *leave-one-out*. El modelo de efectos fijos mostró una medida relativa de asociación combinada de 1.157 (IC 95%: 1.133-1.182), mientras que el modelo de efectos aleatorios obtuvo una medida relativa combinada de 1.394 (IC 95%: 1.243-1.563;  $p < 0.001$ ), con heterogeneidad considerable ( $I^2 = 94.94\%$ ). El análisis por subgrupos mostró las asociaciones estadísticamente significativas para las condiciones maternas clínicas, metabólicas, infecciosas y reproductivas, el uso de medicamentos en el embarazo y las exposiciones ambientales. En contraste, factores obstétricos y perinatales y el grupo de tabaco, cannabis y otras sustancias no alcanzaron significancia estadística. En conjunto, los hallazgos respaldan una asociación multifactorial entre diversas exposiciones materno-fetales y el riesgo de TEA y destacan la importancia del control prenatal.

**Palabras clave:** exposiciones prenatales, metaanálisis, neurodesarrollo, trastorno del espectro autista.

## ABSTRACT

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder of multifactorial etiology, associated with the interaction between genetic susceptibility and maternal, prenatal, perinatal and parental exposures. The aim was to synthesize the available evidence on the association between these exposures and the risk of ASD. A literature search was conducted in the Scopus, Web of Science and PubMed databases in accordance with the PRISMA 2020 guidelines. Twenty-five observational studies published between 2020 and 2026 were included, of which 18 provided measures of association suitable for quantitative synthesis. The meta-analysis was performed using fixed-effect and random-effects models with the DerSimonian-Laird estimator; furthermore, heterogeneity, publication bias and the stability of the results were assessed using leave-one-out sensitivity analyses. The fixed-effects model showed a combined relative risk of 1.157 (95% CI: 1.133–1.182), whilst the random-effects model yielded a combined relative risk of 1.394 (95% CI: 1.243–1.563;  $p < 0.001$ ), with considerable heterogeneity ( $I^2 = 94.94\%$ ). Subgroup analysis revealed statistically significant associations for maternal clinical, metabolic, infectious and reproductive conditions, the use of medication during pregnancy, and environmental exposures. In contrast, obstetric and perinatal factors, and the group comprising tobacco, cannabis and other substances, did not reach statistical significance. Taken together, the findings support a multifactorial association between various maternal-fetal exposures and the risk of ASD and highlight the importance of prenatal care.

**Keywords:** prenatal exposure, meta-analysis, neurodevelopment, autism spectrum disorder

El trastorno del espectro autista (TEA) es una condición del neurodesarrollo caracterizada por alteraciones persistentes en la comunicación social y la interacción, acompañada de patrones restrictivos o repetitivos de comportamiento, intereses o actividades. Aunque su etiología aún no se comprende completamente, la evidencia científica señala la participación conjunta de factores materno perinatales y ambientales durante etapas críticas del desarrollo cerebral. En particular, los periodos prenatal y perinatal han adquirido especial relevancia, debido a que determinadas condiciones maternas y eventos ocurridos durante la gestación y el nacimiento pueden asociarse con una mayor probabilidad de TEA en la descendencia (Yuan et al., 2024). En este contexto, la evidencia disponible sugiere que factores como la fiebre materna durante el embarazo y determinados eventos perinatales podrían contribuir al riesgo de trastorno del espectro autista, destacando la importancia de comprender su etiología desde un enfoque multifactorial que integre factores biológicos y perinatales.

Aunque en los últimos años la investigación sobre los factores de riesgo asociados al TEA ha experimentado un crecimiento significativo, la evidencia disponible sigue siendo heterogénea debido a la variabilidad en los diseños metodológicos, las características de las poblaciones estudiadas, las exposiciones evaluadas los factores de confusión considerados. La exposición prenatal a medicamentos representa un área de particular interés, dado que ciertos fármacos han sido asociados a alteraciones del neurodesarrollo; sin embargo, algunas de estas asociaciones disminuyen o desaparecen al aplicar diseños epidemiológicos que controlan factores familiares y genéticos compartidos. Entre los medicamentos con mayor consistencia en la literatura destacan determinados antiepilépticos como valproato y topiramato, cuya exposición durante la gestación se ha vinculado con un incremento del riesgo de TEA. En contraste, diseños de comparación entre hermanos han cuestionado acciones previamente descritas para otros fármacos como acetaminofén y han evidenciado una reducción en la magnitud del efecto observado para la exposición prenatal a antibióticos (Björk et al., 2022).

Entre las exposiciones maternas de mayor interés se encuentran las alteraciones metabólicas e inmunológicas ocurridas durante la gestación. En particular, la diabetes materna, incluida la diabetes pregestacional, ha sido asociada con un incremento de alteraciones del neurodesarrollo, entre ellas el TEA. Aunque la magnitud y consistencia de esta asociación varía según el tipo de diabetes, el momento de aparición, el grado de control metabólico y las características clínicas sociodemográficas de la madre. Asimismo, condiciones como la preeclampsia, las infecciones maternas y la desregularización de la respuesta inmunitaria durante el embarazo han sido relacionadas con el riesgo de TEA. Estos hallazgos sugieren que mecanismos relacionados con la disfunción placentaria, la inflamación y las alteraciones de la señalización inmunológica podrían influir en el neurodesarrollo fetal. (Brynge et al., 2022; Yuan et al., 2024).

La exposición prenatal a contaminantes atmosféricos, constituye un factor ambiental de interés debido a la elevada sensibilidad del sistema nervioso fetal durante la gestación. La exposición materna a material particulado fino (PM<sub>2.5</sub>) durante ventanas específicas del embarazo se ha asociado con un incremento del riesgo del espectro autista en la descendencia. Es así que, Rahman et al. (2022) identificaron variación en

la magnitud de esta asociación según el sexo de los hijos, lo que sugiere la posible existencia de diferencias en la susceptibilidad biológica frente a la exposición prenatal a contaminantes atmosféricos. Estos hallazgos respaldan la importancia de considerar no solo la intensidad de la exposición, sino también el momento específico de la gestación en el que ocurre, debido a que determinadas etapas del desarrollo fetal podrían representar periodos de mayor vulnerabilidad.

Otros factores prenatales y perinatales como el tabaquismo durante el embarazo, la edad gestacional, la prematuridad, la cesárea y determinadas complicaciones obstétricas, también han sido investigados en relación con el TEA. Pero, la heterogeneidad de los resultados sugiere que algunas de estas variables podrían actuar como indicadores de condiciones maternas, fetales o ambientales subyacentes, más que como factores de riesgo independientes. Por ejemplo, la exposición prenatal al tabaco ha mostrado asociaciones variables según las características de la población y el control de factores de confusión, mientras que la menor edad gestacional y la prematuridad se han relacionado en forma más consistente con un incremento del riesgo de alteraciones del neurodesarrollo. En conjunto la evidencia respalda la existencia de múltiples exposiciones materno-fetales potencialmente relacionadas con el TEA y al mismo tiempo, revela diferencias importantes en cuanto al diseño de estudios, población analizada, definición y momento de la exposición, control de factores de confusión y magnitud de asociaciones (Hertz-Picciotto et al., 2022).

En este contexto, las revisiones sistemáticas y los metaanálisis constituyen una herramienta metodológica que permite integrar cuantitativamente la evidencia científica disponible y obtener estimaciones más precisas. Por ello, la presente revisión sistemática tuvo como objetivo sintetizar y cuantificar la evidencia disponible sobre la asociación entre las principales exposiciones materno-fetales durante los periodos prenatal y perinatal y el riesgo de trastorno del espectro autista en la descendencia, identificando las exposiciones con mayor consistencia epidemiológica y las principales fuentes de heterogeneidad entre los estudios, siendo estos factores potencialmente modificables los que ofrecen mayores oportunidades para el desarrollo de estrategias de prevención y promoción de la salud materno-infantil.

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño del estudio**

Se realizó una revisión sistemática con metaanálisis de estudios observacionales con el objetivo de evaluar la asociación entre factores maternos, prenatales, perinatales y genéticos y el riesgo de trastorno del espectro autista (TEA). El estudio fue desarrollado siguiendo las directrices establecidas por la guía PRISMA 2020, con el fin de garantizar la transparencia, reproducibilidad y rigurosidad metodológica en todas las fases del proceso de investigación. La identificación de evidencia científica se efectuó mediante una estrategia de búsqueda estructurada en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science. Se consideraron estudios publicados en el período 2020-2026. Los descriptores utilizados fueron identificados mediante los términos controlados del Medical Subject Headings (MeSH), y complementados con términos libres relacionados con las variables de estudio. Estos términos fueron combinados mediante operadores booleanos (AND, OR) con

el propósito de optimizar la recuperación de estudios relevantes. La ecuación de búsqueda empleada fue la siguiente: ( (“autism spectrum disorder” OR autism OR ASD OR “autistic disorder”) AND (“maternal exposure\*” OR “prenatal exposure\*” OR “fetal exposure\*” OR “perinatal exposure\*” OR “maternal-fetal exposure\*” OR “maternal foetal exposure\*” OR “in utero exposure\*” ) AND ( “perinatal risk factor\*” OR “antenatal risk factor\*” OR “prenatal risk factor\*” OR “maternal risk factor\*”) ). También se aplicaron filtros de restricción mediante términos libres relacionados con el tema como “Autism Spectrum Disorder” y se limitó la búsqueda a artículos científicos, finalmente la ecuación final fue la siguiente ((“autism spectrum disorder” OR autism OR ASD OR “autistic disorder”) AND ( “maternal exposure\*” OR “prenatal exposure\*” OR “fetal exposure\*” OR “perinatal exposure\*” OR “maternal-fetal exposure\*” OR “maternal foetal exposure\*” OR “in utero exposure\*” ) AND ( “perinatal risk factor\*” OR “antenatal risk factor\*” OR “prenatal risk factor\*” OR “maternal risk factor\*”) ) AND PUBYEAR > 2019 AND PUBYEAR < 2027 AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD,” Autism Spectrum Disorder”)) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA,”MEDI”)).

## **Criterios de elegibilidad**

Se incluyeron estudios observacionales publicados entre 2020 y 2026, incluidos estudios de cohortes, estudios de casos y controles, que evaluaron la asociación entre exposiciones maternas, prenatales, fetales, obstétricas, perinatales o genéticas y el riesgo de TEA en la descendencia. La identificación o diagnóstico del TEA debía estar respaldada por criterios clínicos estandarizados, sistemas de diagnóstico reconocidos, registros clínicos o sanitarios o instrumentos de evaluación validados. Para la síntesis cuantitativa se consideraron aquellos estudios que reportaron medidas de asociación como odds ratio (OR), riesgo relativo (RR) o Hazard ratio (HR) acompañadas preferentemente de intervalos de confianza del 95% (IC95%), o que proporcionaron datos suficientes para estimar una medida de efecto probable mediante procedimientos estadísticos. Los estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad, pero cuyos resultados no pudieron combinarse cuantitativamente debido al tipo de desenlace o medida estadística reportada, fueron considerados en síntesis cualitativa. Se excluyeron reportes de caso, revisiones narrativas, editoriales, investigaciones de modelos animales o in vitro, metaanálisis de evidencia secundaria y aquellos estudios que no proporcionan información suficiente para responder los objetivos de la revisión.

## **Recolección de datos**

La selección de estudios se realizó en dos fases. En la primera fase se revisaron títulos y resúmenes para identificar aquellos estudios potencialmente elegibles. En la segunda fase, se procedió a la evaluación del texto completo de los artículos que fueron seleccionados, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos. Se extrajeron los datos de manera sistemática mediante una matriz previamente diseñada, en la cual se registraron el autor y año de publicación, diseño metodológico utilizado, tamaño de la muestra, características de la población, tipo de exposición materna, prenatal, perinatal o parental evaluada, desenlace relacionado con el TEA, medida de asociación reportada odds ratio (OR), riesgo relativo (RR) o hazard ratio (HR), intervalo de confianza del 95 %, estimación ajustada cuando estuvo disponible y variables consideradas para el ajuste estadístico. Asimismo, se registró la información necesaria para clasificar los

estudios según el tipo de exposición y realizar posteriormente los análisis de subgrupos.

### **Evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo**

La calidad metodológica de los estudios incluidos fue evaluada utilizando la escala Newcastle-Ottawa (NOS), la cual valora tres dominios principales: la selección de la muestra, la comparabilidad entre los grupos de estudio y la evaluación de la exposición o del desenlace, según el diseño metodológico. Con base en la puntuación obtenida, los estudios fueron clasificados según su riesgo de sesgo en tres categorías: bajo riesgo (7-9 estrellas), riesgo moderado (5-6 estrellas) y alto riesgo (0-4 estrellas). Esta evaluación permitió determinar la calidad metodológica de los estudios incluidos y considerar la posible influencia de sus limitaciones en la interpretación de la evidencia sintetizada en el metaanálisis.

### **Análisis de datos**

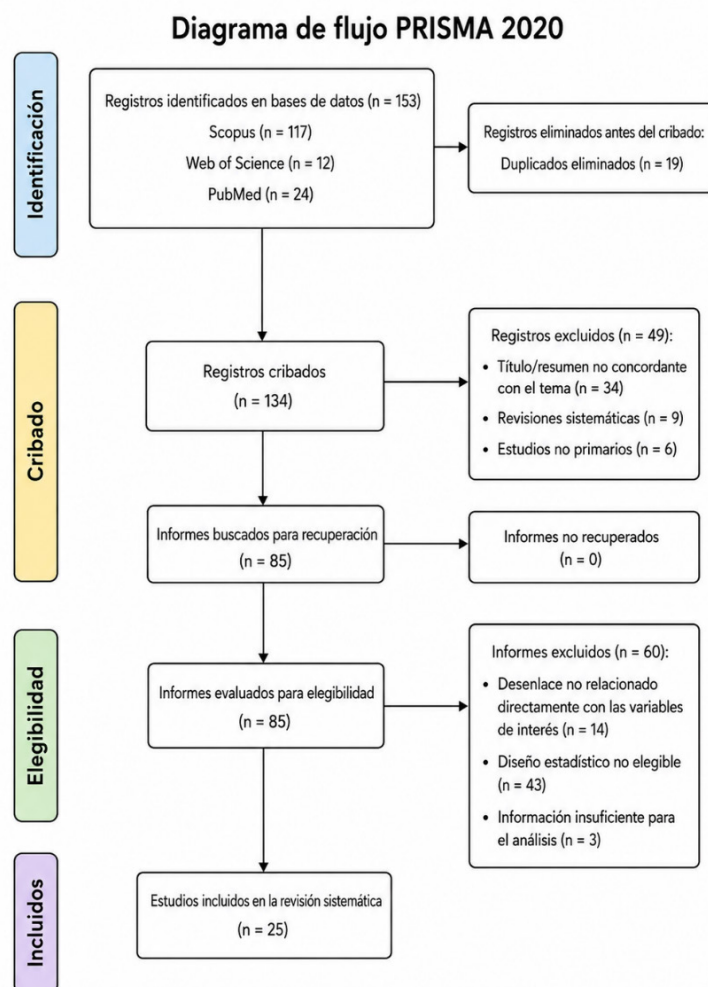
El análisis estadístico se realizó mediante un metaanálisis, basado en las medidas de asociación reportadas por los estudios incluidos. Las medidas de efecto expresadas como odds ratio (OR), riesgo relativo (RR) y hazard ratio (HR) fueron transformadas a escala logarítmica natural antes de la combinación estadística, utilizando sus respectivos intervalos de confianza de 95% (IC95%). Cuando un estudio presentó múltiples estimaciones, se seleccionó preferentemente la medida ajustada correspondiente al análisis principal, con el fin de reducir la influencia de posibles factores de confusión. Se calcularon modelos de efectos fijos y de efectos aleatorios utilizando el estimador de varianza entre estudios con el método de DerSimonian-Laird. Considerando a la heterogeneidad clínica, poblacional y metodológica esperada entre los estudios, el modelo de efectos aleatorios fue definido como el análisis principal para la síntesis cuantitativa de los resultados. La heterogeneidad de estudios se evaluó mediante el estadístico Q de Cochran y el índice de inconsistencia ( $I^2$ ), donde se consideran valores del 25%, 50% y 75% como indicadores de heterogeneidad baja, moderada y alta, respectivamente.

Para explorar posibles fuentes de heterogeneidad se realizaron análisis de subgrupos según el tipo de exposición evaluada y, cuando la disponibilidad de los datos lo permitió, según el diseño metodológico y la región geográfica de los estudios. La estabilidad de las estimaciones combinadas se examinó mediante un análisis de sensibilidad *leave-one-out*, consistente en la exclusión secuencial de cada estudio. El posible sesgo de publicación se evaluó mediante la inspección visual del gráfico de embudo (*funnel plot*) y pruebas estadísticas complementarias. Todos los análisis estadísticos fueron realizados utilizando Python 3.11, para garantizar la precisión y reproducibilidad de los resultados.

## **RESULTADOS**

El proceso de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión de estudios se realizó conforme las directrices PRISMA 2020 (Figura 1). Inicialmente se identificaron 153 registros en total, Posteriormente, se eliminaron 19 registros duplicados, por lo que 134 registros pasaron a etapa de cribado. Tras la revisión de títulos y resúmenes 34 registros se eliminaron por no concordar con el tema de estudio, 9 porque corresponden a revisiones sistemáticas y 6 son estudios no primarios. En consecuencia, 85 artículos fueron recuperados para la

evaluación del texto completo. Durante la fase de elegibilidad, se excluyeron 60 informes debido a diferentes motivos: 14 presentaron desenlaces que no se relacionaban directamente con las variables de interés, 43 correspondieron a diseños que no cumplían con el criterio de inclusión establecido y 3 no proporcionaron información suficiente para extracción o estimación de medidas de efecto. Finalmente, 25 estudios cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en la revisión sistemática; de estos, 18 estudios aportaron datos adecuados para la síntesis cuantitativa principal. Los 7 restantes fueron reservados para síntesis narrativa debido a ventanas de exposición no comparables o ausencia de información suficiente para calcular la varianza de efecto.



**Figura 1.**  
*Diagrama de flujo PRISMA 2020.*

### Características de los estudios incluidos

Los estudios en la revisión sistemática presentaron poblaciones heterogéneas y evaluaron diversas exposiciones maternas, prenatales, perinatales y genéticas asociadas con el riesgo de trastorno del espectro autista. Predominaron los estudios observacionales, principalmente de cohorte, desarrollados en diferentes contextos poblacionales y con tamaños muestrales amplios. Las exposiciones evaluadas abarcaron múltiples categorías de factores asociados al TEA, incluyendo condiciones metabólicas maternas, como diabetes gestacional y

obesidad; factores ambientales como la exposición a metales pesados y contaminantes atmosféricos; factores conductuales como el tabaquismo durante el embarazo; factores perinatales como la prematuridad y condiciones de salud mental materna.

Dieciocho de los 25 estudios reportaron medidas de asociación ajustadas expresadas como odds ratio, riesgo relativo (OR), riesgo relativo (RR) o Hazard ratio (HR), acompañadas de sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Los siete estudios restantes fueron incorporados exclusivamente en la síntesis cualitativa debido al tipo de medida estadística. Las características de los estudios se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1.**

*Características generales de los estudios incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis*

| Autor<br>(año)                    | País                            | Diseño del estudio                                            | Factor evaluado                                                                 | Hallazgo principal                                                                                                                                         |
|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Berger et al.<br>(2021)           | Estados Unidos (California)     | Caso-Control                                                  | Exposición intrauterina al humo de tabaco,                                      | No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la exposición prenatal al humo de tabaco y el TEA.                                      |
| Björk et al.<br>(2022)            | Dinamarca, Finlandia, Islandia, | Cohorte poblacional basada en registros                       | Exposición prenatal a medicamentos anticonvulsivos                              | La exposición prenatal a valproato y topiramato se relacionó con un riesgo aproximadamente 2,4 a 2,8 veces mayor de TEA.                                   |
| Brand et al.<br>(2021)            | Suecia                          | Cohorte poblacional basada en registros                       | Trastornos hipertensivos del embarazo                                           | Los trastornos hipertensivos del embarazo se asociaron con un 22 % mayor riesgo de TEA.                                                                    |
| Chen et al.<br>(2022)             | Taiwán                          | Cohorte poblacional nacional con análisis entre hermanos      | Exposición prenatal a benzodiazepinas                                           | La exposición prenatal a benzodiazepinas no mostró un aumento significativo del riesgo de TEA después del ajuste.                                          |
| de Andrade Costa et al.<br>(2024) | Brasil                          | Caso-control                                                  | Medicamentos, tabaco, alcohol y drogas ilícitas                                 | El uso materno de antipiréticos/analgésicos durante el embarazo se asoció con más del doble de probabilidad de TEA.                                        |
| Farahdina et al. (2025)           | Indonesia                       | Caso-control                                                  | Factores prenatales, perinatales y postnatales                                  | La ausencia de ácido fólico y la rotura prematura de membranas mostraron asociaciones muy elevadas con TEA,                                                |
| Grivas et al.<br>(2021)           | Estados Unidos                  | Cohorte retrospectiva basada en reclamaciones médicas         | Antecedentes médicos, farmacológicos y obstétricos maternos durante el embarazo | El uso materno de antidepresivos se relacionó con aproximadamente 44 % más probabilidad de TEA; otras condiciones maternas mostraron asociaciones menores. |
| Hanley et al.<br>(2021)           | Canadá (Columbia Británica)     | Cohorte poblacional retrospectiva con análisis entre hermanos | Analgesia epidural durante el trabajo de parto y parto                          | La epidural presentó una asociación muy pequeña con TEA, que desapareció al comparar hermanos                                                              |

| Autor (año)           | País                            | Diseño del estudio                                 | Factor evaluado                                       | Hallazgo principal                                                                                                                                                    |
|-----------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Khan et al. (2025)    | Bangladesh                      | Caso-control                                       | Tabaquismo pasivo materno y factores ambientales      | La exposición al humo de segunda mano antes y durante el embarazo se asoció con más del doble de probabilidad de TEA.                                                 |
| Lee et al. (2021)     | Estados Unidos                  | Cohorte prospectiva de nacimiento                  | Concentración materna prenatal de selenio             | Mayores concentraciones maternas de selenio se asociaron con aproximadamente 49 % más probabilidad de TEA.                                                            |
| Brynge et al. (2022)  | Suecia                          | Cohorte poblacional con comparación entre hermanos | Infección materna durante el embarazo                 | En el análisis poblacional, la infección materna se asoció con TEA, pero la asociación se atenuó en hermanos                                                          |
| Roman et al. (2024)   | España (Andalucía)              | Caso-control poblacional                           | Exposición ambiental a pesticidas agrícolas           | Vivir en zonas con mayor exposición a pesticidas se relacionó con una probabilidad moderadamente mayor de TEA.                                                        |
| Rotem et al. (2021)   | Israel                          | Cohorte poblacional                                | Síndrome de ovario poliquístico                       | El síndrome de ovario poliquístico materno se asoció con aproximadamente 42 % más probabilidad de TEA.                                                                |
| Sun et al. (2020)     | Noruega                         | Cohorte poblacional de nacimientos a término       | Preeclampsia materna                                  | La preeclampsia materna se relacionó con aproximadamente 29 % más probabilidad de TEA.                                                                                |
| Tadesse et al. (2024) | Australia (Nueva Gales del Sur) | Cohorte poblacional mediante enlace de registros   | Trastorno materno por consumo de cannabis             | El trastorno materno por consumo de cannabis se asoció con aproximadamente tres veces mayor riesgo de TEA.                                                            |
| Yang et al. (2023)    | China                           | Caso-control                                       | Antecedentes maternos de aborto espontáneo e inducido | El antecedente materno de aborto se asoció con aproximadamente tres veces mayor probabilidad de TEA.                                                                  |
| Yuan et al. (2024)    | China (Beijing)                 | Caso-control                                       | Elementos prenatales, perinatales y parentales        | La fiebre materna durante el embarazo se asoció con casi cuatro veces mayor probabilidad de TEA; la asfixia al nacer mostró una asociación aún mayor, pero imprecisa. |
| Zhang et al. (2024)   | Estados Unidos                  | Caso-control multicéntrico (SEED)                  | Malpresentación fetal al parto                        | La malpresentación fetal se relacionó con aproximadamente 31 % más probabilidad de TEA.                                                                               |
| Fukuda et al. (2025)  | Japón                           | Cohorte prospectivo nacional                       | Analgesico epidural, durante labor de parto           | La analgesia epidural se relacionó con aproximadamente 2,2 veces mayor probabilidad de TEA.                                                                           |

| Autor<br>(año)                        | País                                  | Diseño del es-<br>tudio                    | Factor evaluado                                        | Hallazgo principal                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Feig et al.<br>(2024)                 | Canadá (On-<br>tario)                 | Cohorte poblacional                        | Diabetes materna gestacio-<br>nal y pregestacional     | La diabetes materna tipo 1 se asoció con casi dos ve-<br>ces más de riesgo de TEA en la descendencia.                                                                               |
| Ellouk et al.<br>(2025)               | Israel                                | Cohorte retrospectiva                      | Parto anticipado y edad<br>gestacional                 | La prematuridad no mostró una asociación significati-<br>va con TEA.                                                                                                                |
| Kanina et al.<br>(2025)               | Suecia                                | Cohorte poblacional<br>basada en registros | Ictericia neonatal clínica-<br>mente diagnosticada     | Luego de considerar edad gestacional y peso al nacer,<br>la ictericia neonatal no se relacionó significativamente<br>con TEA.                                                       |
| Hertz-Pic-<br>ciotto et al.<br>(2022) | Estados Uni-<br>dos                   | Análisis multicohor-<br>te ECHO            | Tabaquismo materno<br>pre-concepcional y prenatal      | El análisis global no evidenció asociación<br>significativa; algunos análisis secundarios sugirieron<br>un incremento moderado de la probabilidad de TEA.                           |
| Rahman et al.<br>(2022)               | Estados Uni-<br>dos (Califor-<br>nia) | Cohorte poblacional<br>retrospectiva       | Exposición prenatal a<br>PM2.5, NO2 y O3               | La exposición prenatal a PM2.5 se asoció con un au-<br>mento pequeño pero significativo del riesgo de TEA,                                                                          |
| Lim et al.<br>(2026)                  | Dinamarca                             | Cohorte nacional<br>poblacional            | Exposición prenatal a<br>PM2.5, carbono negro y<br>NO2 | La contaminación prenatal por PM2.5, carbono negro<br>y NO2 se relacionó con incrementos pequeños pero<br>significativos del riesgo de TEA, siendo mayor la<br>asociación para NO2. |

*Nota.* Elaboración propia a partir de los estudios recopilados.

**Evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo**

La evaluación mediante la escala de Newcastle-Ottawa mostró una calidad metodológica predominantemente alta. De los 25 estudios incluidos, 22 (88.0 %) fueron clasificados con bajo riesgo de sesgo y 3 estudios (12.0 %) con riesgo moderado, mientras que ninguno presentó alto riesgo de sesgo. Las principales fortalezas se relacionan con el uso de cohortes poblacionales de gran tamaño, registros prospectivos, definición objetiva de las exposiciones, seguimiento suficiente y control de variables de confusión. Las principales limitaciones se observaron en los estudios con muestras reducidas, exposición obtenida mediante cuestionario, entrevistas en la evaluación de desenlace. En conjunto, la calidad metodológica de los estudios fue adecuada para sustentar la síntesis de la evidencia, aunque diferencias entre los diseños deben considerarse en la interpretación de los resultados.

**Tabla 2.***Evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo mediante la escala Newcastle-Ottawa*

| Estudio                        | Selección<br>(0–4) | Comparabilidad<br>(0–2) | Exposición/<br>desenlace<br>(0–3) | Total<br>(/9) | Riesgo de<br>sesgo |
|--------------------------------|--------------------|-------------------------|-----------------------------------|---------------|--------------------|
| Berger et al. (2021)           | 4                  | 2                       | 2                                 | 8             | Bajo               |
| Björk et al. (2022)            | 4                  | 2                       | 3                                 | 9             | Bajo               |
| Brand et al. (2021)            | 4                  | 2                       | 3                                 | 9             | Bajo               |
| Brynge et al. (2022)           | 4                  | 2                       | 3                                 | 9             | Bajo               |
| Chen et al. (2022)             | 4                  | 2                       | 3                                 | 9             | Bajo               |
| de Andrade Costa et al. (2024) | 3                  | 1                       | 2                                 | 6             | Moderado           |
| Farahdina et al. (2025)        | 3                  | 1                       | 2                                 | 6             | Moderado           |
| Grivas et al. (2021)           | 4                  | 2                       | 2                                 | 8             | Bajo               |
| Hanley et al. (2021)           | 4                  | 2                       | 3                                 | 9             | Bajo               |
| Hertz-Picciotto et al. (2022)  | 4                  | 2                       | 2                                 | 8             | Bajo               |
| Khan et al. (2025)             | 3                  | 1                       | 2                                 | 6             | Moderado           |
| Lee et al. (2021)              | 4                  | 2                       | 2                                 | 8             | Bajo               |
| Lim et al. (2026)              | 4                  | 2                       | 3                                 | 9             | Bajo               |
| Rahman et al. (2022)           | 4                  | 2                       | 3                                 | 9             | Bajo               |
| Roman et al. (2024)            | 3                  | 2                       | 2                                 | 7             | Bajo               |
| Rotem et al. (2021)            | 4                  | 2                       | 3                                 | 9             | Bajo               |
| Sun et al. (2020)              | 4                  | 2                       | 3                                 | 9             | Bajo               |
| Tadesse et al. (2024)          | 4                  | 2                       | 3                                 | 9             | Bajo               |
| Yang et al. (2023)             | 3                  | 2                       | 2                                 | 7             | Bajo               |
| Yuan et al. (2024)             | 3                  | 2                       | 2                                 | 7             | Bajo               |
| Zhang et al. (2024)            | 4                  | 2                       | 2                                 | 8             | Bajo               |
| Fukuda et al. (2025)           | 4                  | 2                       | 2                                 | 8             | Bajo               |
| Feig et al. (2024)             | 4                  | 2                       | 3                                 | 9             | Bajo               |
| Ellouk et al. (2025)           | 4                  | 2                       | 2                                 | 8             | Bajo               |
| Kanina et al. (2025)           | 4                  | 2                       | 3                                 | 9             | Bajo               |

*Nota.* Bajo riesgo de sesgo = 7–9 puntos; riesgo moderado = 5–6 puntos; alto riesgo = 0–4 puntos.

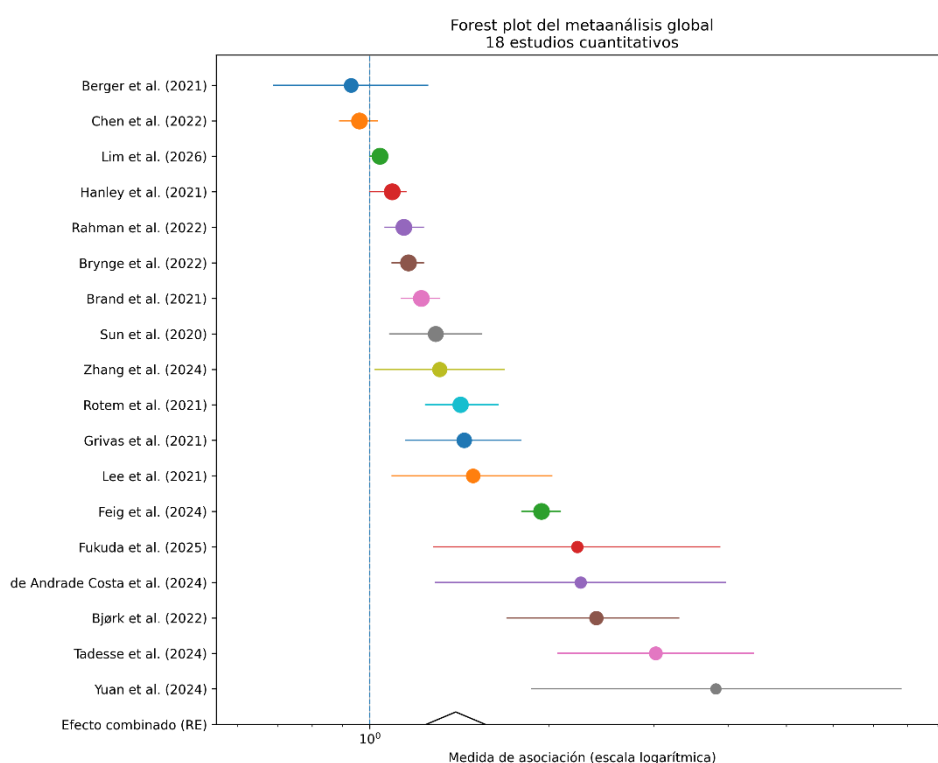
### **Análisis global del metaanálisis**

El análisis cuantitativo se realizó a partir de los estudios que dispusieron de una medida relativa de asociación con su correspondiente intervalo de confianza de 95%. Para la síntesis cuantitativa global se integraron estimaciones de efecto expresadas como odds ratio (OR), riesgo relativo (RR) y hazard ratio (HR), las cuales fueron previamente transformadas a escala logarítmica natural y combinadas mediante el método de varianza inversa.

Bajo el modelo de efectos fijos se obtuvo una estimación agrupada con un odds ratio (OR) combinado de 1.16 (IC 95%: 1.13–1.18;  $p < 0.001$ ), lo que indicó una asociación positiva y estadísticamente significativa entre exposiciones maternas prenatales, perinatales y el riesgo de trastorno del espectro autista. Sin embargo, debido a la variabilidad clínica y metodológica entre los estudios incluidos al aplicar el modelo de efecto aleatorio de DerSimonian-Laird, la estimación agrupada fue de OR=1.39 (IC 95%: 1.24–1.56;  $p < 0.001$ ). En términos generales, este resultado indica que las exposiciones evaluadas se asociaron con un incremento aproximado de 39 % en la medida relativa de riesgo de TEA, en comparación con los grupos de referencia.

En el análisis de heterogeneidad se evidenció una variabilidad considerable entre los estudios incluidos ( $Q=336.3$ ;  $gl=17$ ;  $p<0.001$ ;  $I^2=94.9\%$ ;  $t^2=0.0463$ ). Esta heterogeneidad probablemente refleja diferencias en el tipo de exposición evaluada, las características de las poblaciones, el diseño metodológico, la región geográfica y las estrategias de ajuste utilizadas en los estudios. En consecuencia, el modelo de efectos aleatorios proporcionó una estimación más apropiada para la interpretación global de los resultados.

Como análisis complementario, se realizó una síntesis restringida a los estudios con estimaciones consideradas directamente comparables. En este análisis de sensibilidad, el modelo de efectos aleatorios mostró una medida relativa combinada de 1.40 (IC 95 %: 1.18-1.66;  $p<0.0001$ ), con una heterogeneidad igualmente elevada ( $I^2=85.60\%$ ). La concordancia entre ambos análisis respalda la estabilidad de la dirección general de la asociación observada, lo que justifica la realización de análisis estratificado según el tipo de exposición.

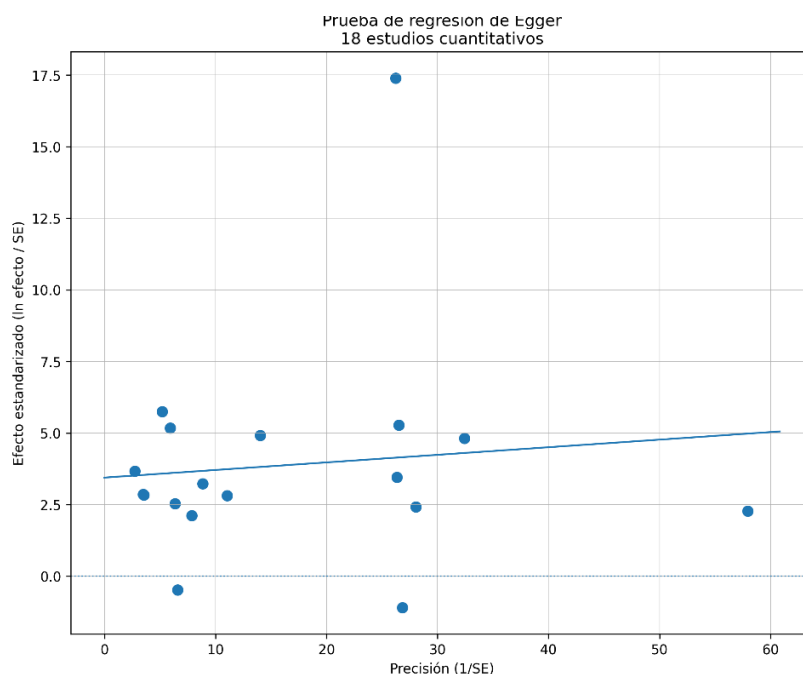


**Figura 2.**

*Forest plot del análisis global del metaanálisis*

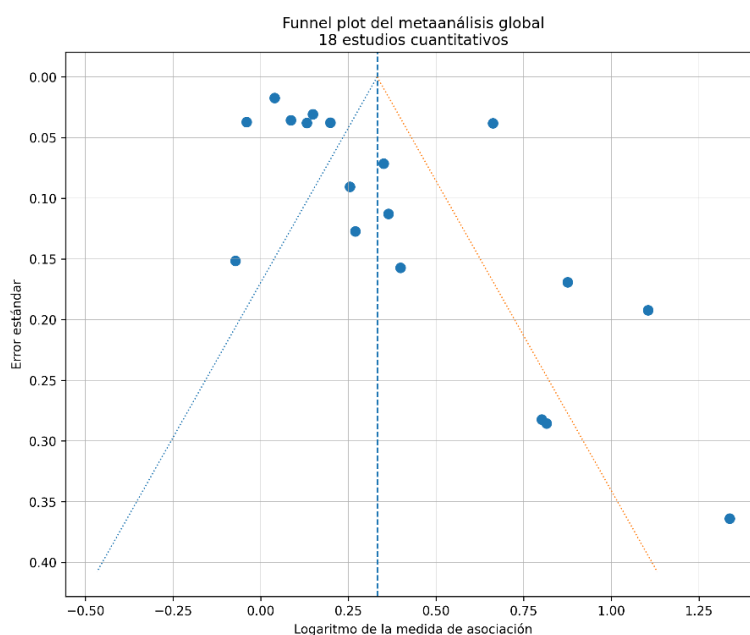
### Evaluación del sesgo de publicación

La evaluación del posible sesgo de publicación se realizó mediante la inspección visual del gráfico de embudo (*funnel Plot*) y la prueba de regresión de Egger. El gráfico de embudo correspondiente a 18 estudios incluidos en la síntesis cuantitativa evidenció cierta asimetría, especialmente en las estimaciones con mayores errores estándar. De manera complementaria, la prueba de Egger mostró un intercepto de 3.44 y una asimetría estadísticamente significativa ( $p=0.028$ ), lo que sugiere la posible presencia de efectos relacionados con el tamaño muestral de los estudios o sesgo de publicación. Sin embargo, considerando la alta heterogeneidad global observada, la asimetría identificada no puede atribuirse exclusivamente al sesgo de publicación, ya que podría estar influenciada por diferencias metodológicas, poblacionales o clínicas entre las investigaciones.



**Figura 3.**

*Regresión de Egger para el análisis global del metaanálisis*



**Figura 4.**

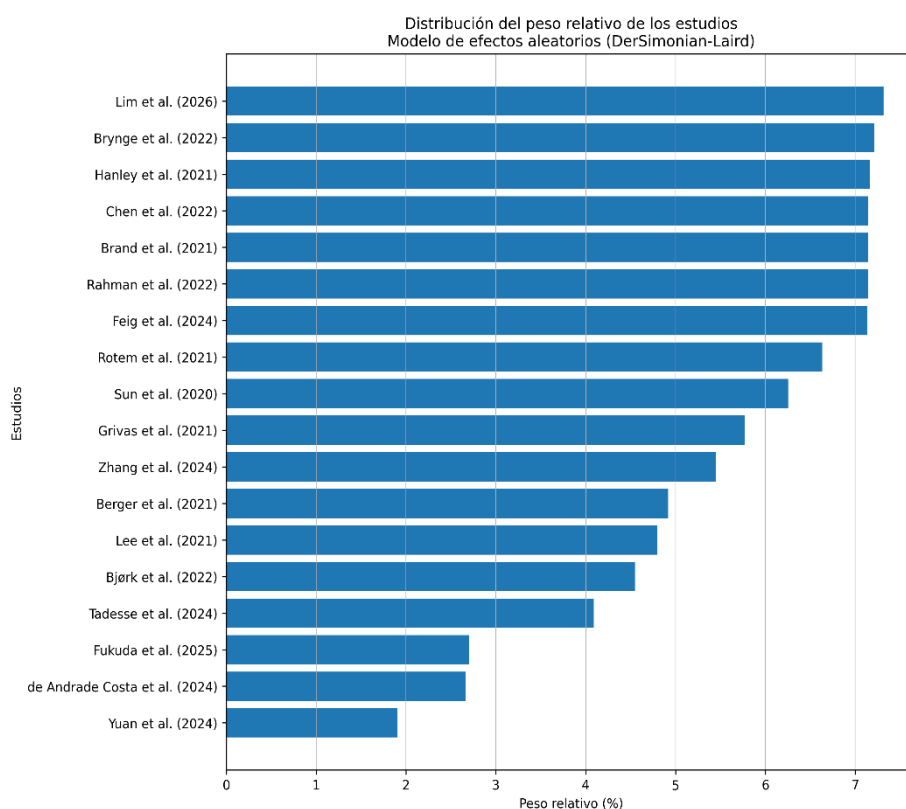
*Funnel plot para la evaluación visual de sesgo de publicación*

### Distribución de pesos de los estudios en el metaanálisis

La distribución del peso relativo de los estudios incluidos se presenta en la Figura 4. Los pesos fueron calculados mediante método de varianza inversa, considerando tanto la varianza propia como la varianza entre estudios incorporada por el modelo de efectos aleatorios de DerSimonian-Laird. En términos generales, los estudios con estimaciones más precisas y menor error estándar presentaron una mayor contribución al efecto combinado, mientras que aquellos con intervalos de confianza más amplios aportaron un menor peso relativo dentro del metaanálisis. Debido a la incorporación de la varianza entre estudios en el modelo de efectos

aleatorios, la distribución de pesos fue más equilibrada en comparación con la obtenida bajo un modelo de efectos fijos, reduciendo la influencia desproporcionada de los estudios con mayor tamaño muestral o mayor precisión estadística.

La evaluación de la distribución de los pesos evidenció que ningún estudio individual concentró una proporción suficiente de la contribución total como para determinar por sí solo la magnitud o dirección de la asociación global. Este comportamiento respalda la aplicación del modelo de efectos aleatorios en un contexto caracterizado por una elevada heterogeneidad entre los estudios e indica que la estimación agripada representa la contribución conjunta de investigaciones con diferentes tamaños muestrales, diseños y tipos de exposición evaluados. Los pesos oscilaron entre 1.91 % y 7.31 % con una mediana de 6.01 %. Los estudios con mayor contribución relativa fueron Lim et al. (2026), Brynge et al. (2022), Hanley et al. (2021), Chen et al., (2022) y Brand et al. (2021), mientras que Yuan et al. (2024), de Andrade Costa et al. (2024) y Fukuda et al. (2025) presentaron los pesos más bajos.



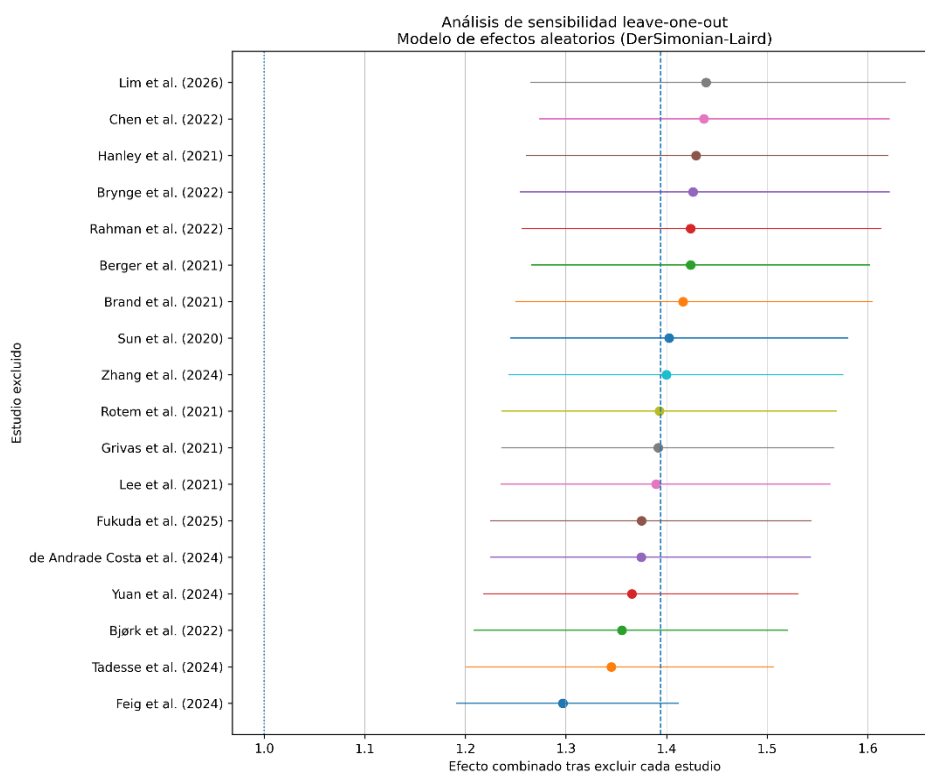
**Figura 5.**

*Distribución del peso relativo de los estudios incluidos en el modelo de efectos aleatorios*

### **Análisis de sensibilidad**

La estabilidad de la estimación global se evaluó mediante un análisis de sensibilidad utilizando el método *leave-on-out* en el que cada uno de los estudios incluidos en la síntesis cuantitativa fue excluido de manera secuencial y el modelo de efectos aleatorios se recalculó en cada iteración. Las estimaciones combinadas oscilaron entre 1.297 y 1.439, manteniéndose en todos los casos por encima del valor nulo de 1. Estos resultados indican que ningún estudio individual modificó sustancialmente la dirección del efecto global. En conjunto, el análisis respalda la estabilidad de la asociación observada, aunque la heterogeneidad permaneció

elevada, lo que sugiere que la variabilidad se relaciona con diferencias entre exposiciones, poblaciones y diseños metodológicos.



**Figura 6.**

*Análisis de sensibilidad mediante método leave-one-out*

## Análisis de subgrupos

Se analizaron subgrupos según el tipo de exposición evaluada para explorar las posibles fuentes de heterogeneidad. Con las 18 estimaciones principales seleccionadas, el análisis de efectos aleatorios por categorías se muestra en la Tabla 3.

**Tabla 3.**

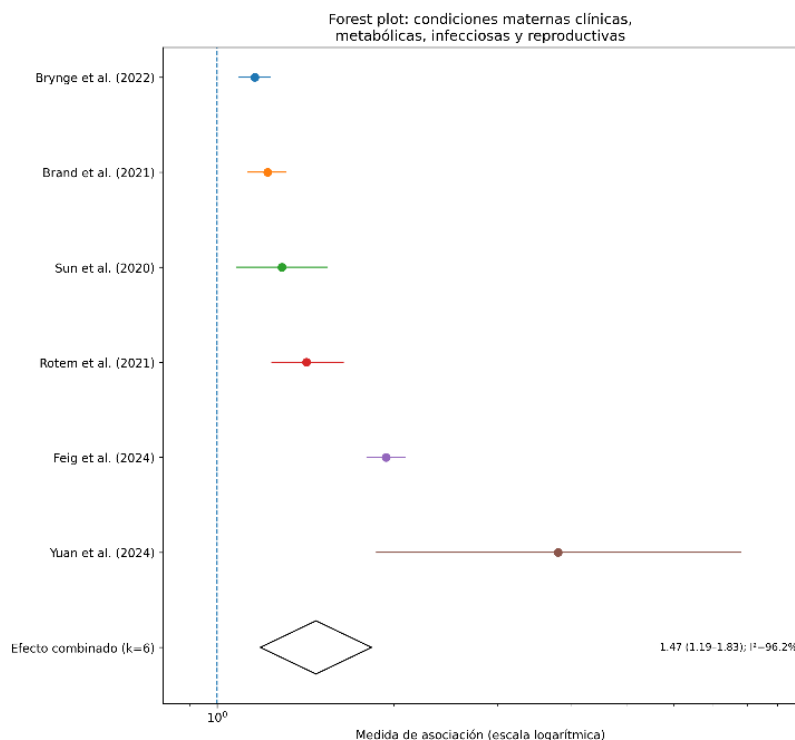
*Clasificación de los estudios según categorías de exposición*

| Categoría                                                               | No. de estudios | Efecto combinado | IC95%     | I <sup>2</sup> | p del efecto |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|-----------|----------------|--------------|
| Condiciones maternas clínicas, metabólicas, infecciosas y reproductivas | 6               | 1.47             | 1.19-1.83 | 96.17 %        | <0.001       |
| Medicamentos usados durante el embarazo                                 | 4               | 1.591.59         | 1.01-2.51 | 93.29 %        | 0.044        |
| Tabaco, cannabis y otras sustancias                                     | 2               | 1.671.67         | 0.53-5.28 | 95.68 %        | 0.386        |
| Factores ambientales y nutricionales                                    | 3               | 1.121.12         | 1.00-1.25 | 79.11 %        | 0.043        |
| Factores obstétricos y perinatales                                      | 3               | 1.321.32         | 0.99-1.75 | 75.12 %        | 0.060        |

*Nota.* Los estudios fueron agrupados de acuerdo con la naturaleza de la exposición.

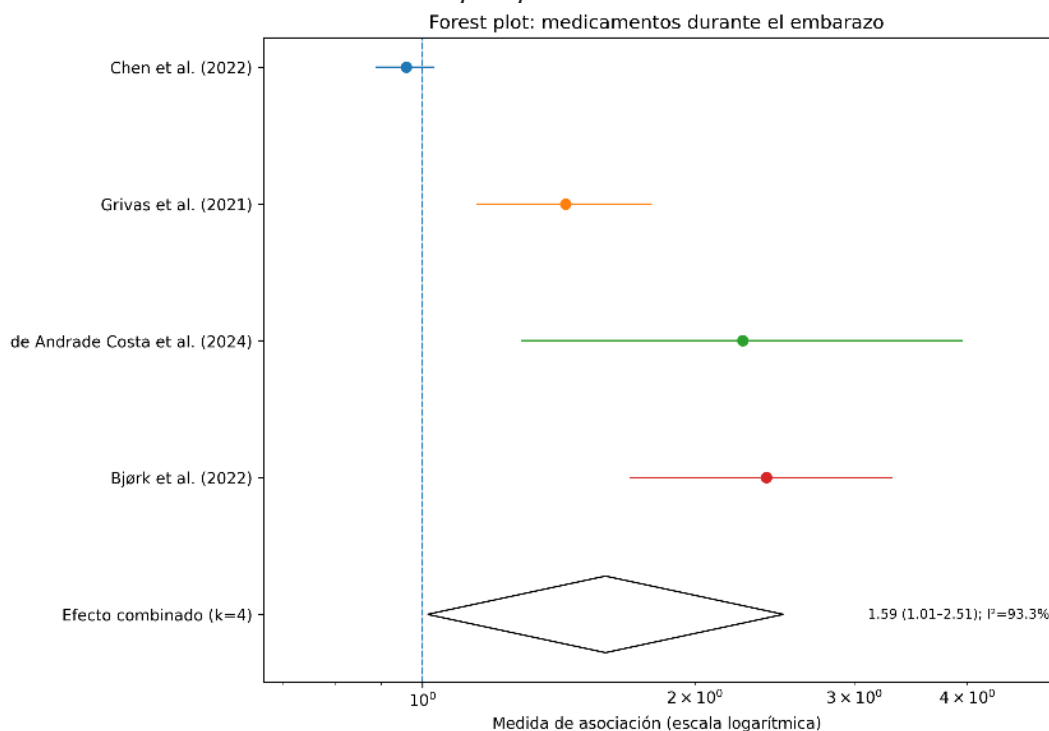
Las condiciones maternas clínicas/metabólicas/infecciosas y reproductivas mostraron una medida de asociación combinada de 1.47 (IC95%: 1.19–1.83; I<sup>2</sup> = 96.17 %), los estudios relacionados con el uso de medicamentos utilizados durante el embarazo presentaron un efecto combinado (1.59; IC95 %: 1.01–2.51; I<sup>2</sup> =

93.29 %). Las exposiciones ambientales y nutricionales mostraron una asociación de menor magnitud, aunque estadísticamente significativa (1.12; IC95 %: 1.00–1.25;  $I^2 = 79.11$  %). Por su parte, los factores obstétricos una estimación combinada de 1.32 (IC95%: 0.99–1.75;  $I^2 = 75.12$  %), sin alcanzar significancia estadística. El grupo del tabaco, cannabis y otras sustancias presentó un efecto combinado de 1.67 (IC95 %: 0.53–5.28), con heterogeneidad muy alta ( $I^2 = 95.68$  %). Estos resultados sugieren que parte de la heterogeneidad global puede explicarse por las diferencias en el tipo de exposición analizada.



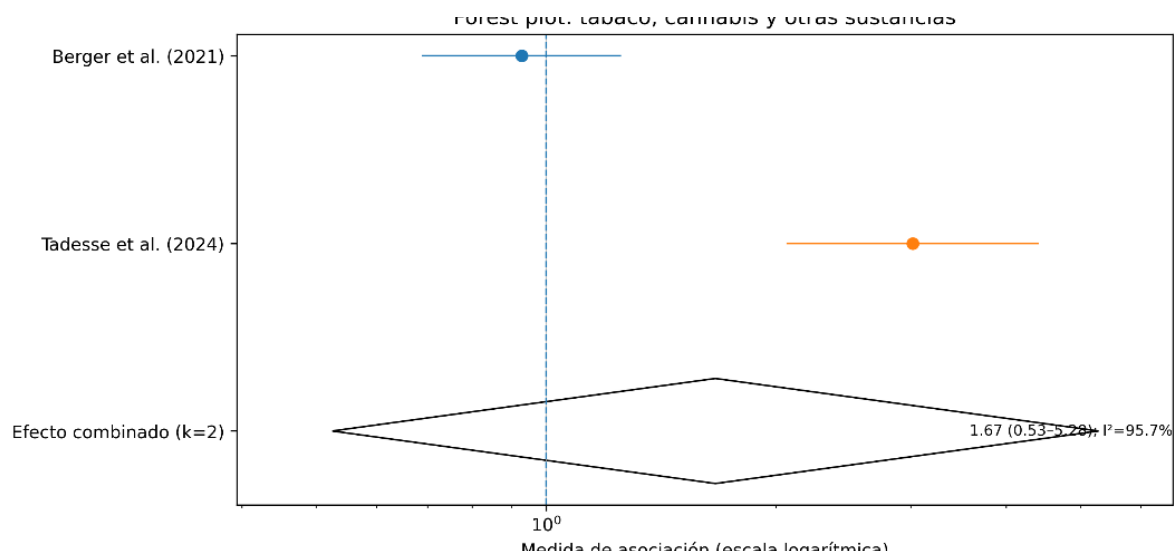
**Figura 7.**

*Forest plot para condiciones maternas*



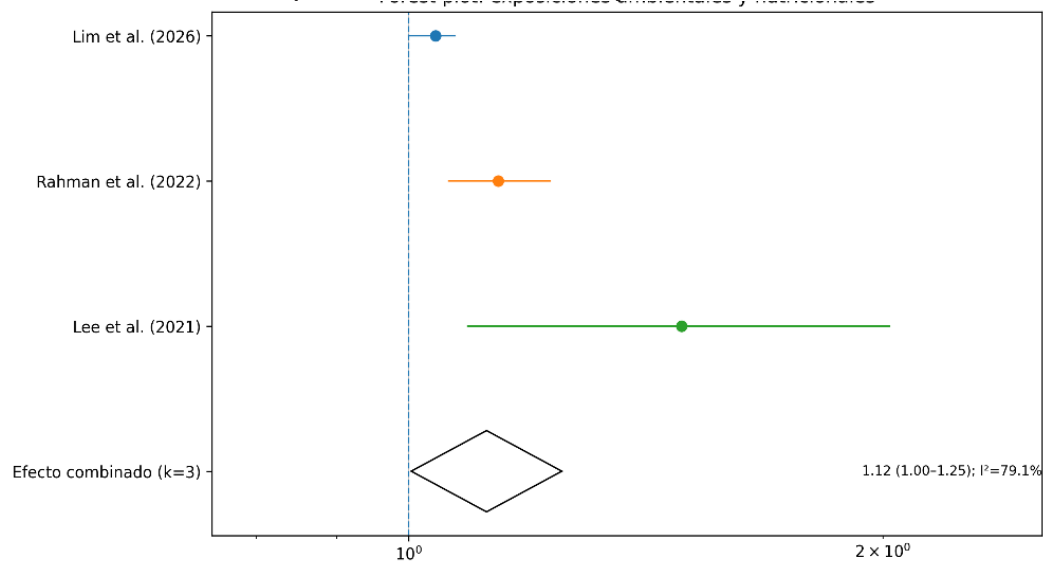
**Figura 8.**

*Forest plot uso de medicamentos durante el embarazo*



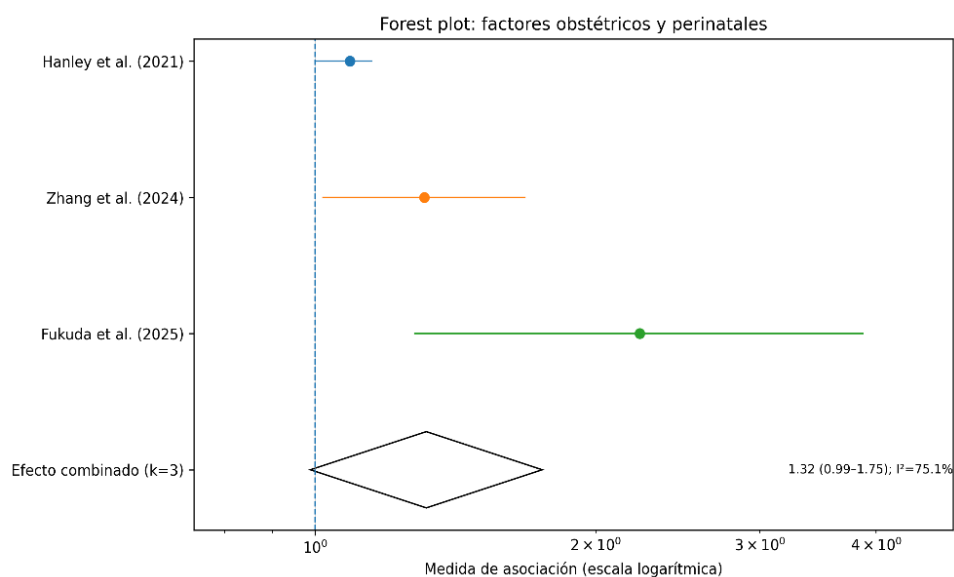
**Figura 9.**

*Forest plot de tabaco, cannabis y otras sustancias*



**Figura 10.**

*Forest plot exposiciones ambientales y nutricionales*



**Figura 11.**

*Forest plot factores obstétricos y perinatales*

## DISCUSIÓN

Los resultados del presente metaanálisis y revisión sistemática muestran que, en conjunto, las exposiciones maternas, prenatales y perinatales evaluadas se asocian con una mayor ocurrencia de trastorno del espectro autista (TEA). El modelo de efectos aleatorios estimó una medida de asociación global equivalente a un incremento relativo aproximado del 39 % en el riesgo de desenlace evaluado. No obstante, la elevada heterogeneidad observada indica que esta estimación no debe interpretarse como un efecto homogéneo aplicable a todas las exposiciones analizadas. Esta variabilidad es consistente con la diversidad de factores evaluados en los 25 estudios incluidos, los cuales abarcaron condiciones metabólicas y clínicas maternas, exposición a medicamentos y sustancias, contaminantes ambientales y eventos obstétricos perinatales. En este sentido, el efecto global constituye principalmente una medida integradora, mientras que los análisis por categoría permiten una interpretación etiológica más adecuada.

El análisis por subgrupos permitió identificar diferencias relevantes según el tipo de exposición. Las condiciones metabólicas maternas presentaron la asociación de mayor magnitud. Este resultado es consistente con estudios poblacionales que han relacionado la diabetes materna, el exceso de peso y otras alteraciones metabólicas con un incremento del riesgo de TEA y otros trastornos del neurodesarrollo. Feig et al. (2024), por ejemplo, observaron una asociación entre la diabetes materna Tipo 1 y el riesgo de TEA, mientras que Brand et al. (2021) y Sun et al. (2020), observaron incrementos más moderados asociados con trastornos hipertensivos del embarazo y preeclampsia. Por otra parte, Brynne et al. (2022) reportaron una asociación a nivel poblacional entre infección materna y TEA, sin embargo, dicha asociación se atenuó y perdió significancia en los análisis de comparación entre hermanos, lo que sugiere que una proporción del efecto observado podría estar influenciado por factores familiares, genéticos o ambientales compartidos. En consecuencia, los hallazgos apoyan una relación entre determinadas condiciones maternas y TEA, pero también muestran que el control de la confusión modifica sustancialmente algunas estimaciones.

En relación con los medicamentos y sustancias durante el embarazo, los resultados fueron especialmente heterogéneos. El hallazgo más marcado correspondió a Bjørk et al. (2022), donde la exposición prenatal a valproato se asoció con un riesgo considerablemente mayor de TEA mientras que Chen et al. (2022) no identificó una asociación significativa para las benzodiazepinas después de controlar factores familiares. Asimismo, de Andrade Costa et al. (2024) observaron una mayor probabilidad de TEA vinculada con el uso materno de analgésicos/antipiréticos. Para el tabaco y otras sustancias también se identificaron resultados divergentes; Berger et al. (2021) no encontraron una asociación significativa con cotinina materna, mientras que Tadesse et al. (2024) observaron un riesgo aproximadamente tres veces mayor asociado con el trastorno materno por consumo de cannabis. Estas diferencias evidencian que no resulta adecuado asumir un efecto común para todas las exposiciones farmacológicas o relacionadas con sustancias, debido a que la magnitud de la asociación puede variar en función del agente específico, la dosis, la frecuencia y el momento de exposición durante la gestación.

Las exposiciones ambientales y nutricionales mostraron asociaciones de menor magnitud, aunque con resultados consistentes en determinados estudios incluidos. Rahman et al. (2022) identificaron un incremento del riesgo asociado con la exposición a PM<sub>2.5</sub> durante ventanas específicas del embarazo, mientras que Lim et al. (2026) observaron que mayores concentraciones maternas de carbono negro se relacionaron con mayor probabilidad de TEA en la descendencia. En contraste, los factores obstétricos y perinatales presentaron una estimación combinada, que no alcanzó la significancia estadística global, lo que sugiere una mayor incertidumbre respecto a la magnitud del efecto para este grupo de exposiciones. Esto es consistente con la heterogeneidad encontrada entre Hanley et al. (2021) y Fukuda et al. (2025) respecto a analgesia epidural, así como la ausencia de asociación independiente observada por Kanina et al. (2025) para ictericia neonatal después del ajuste. Por tanto, los resultados sugieren que algunos eventos perinatales pueden actuar como marcadores de riesgo más que como factores causales directos.

La estabilidad de los resultados fue respaldada por el análisis *leave-one-out*, el mismo que indica que ningún estudio individual determinó por sí solo la asociación global. Asimismo, la prueba de Egger no evidenció una asimetría estadísticamente significativa, lo que reduce la probabilidad de un sesgo de publicación evidente; sin embargo, este resultado debe interpretarse con cautela debido al número limitado de estudios incluidos y la elevada heterogeneidad global observada. La diversidad de exposiciones evaluadas, las diferencias en las medidas de asociación utilizadas y el predominio de diseños observacionales, limitan la capacidad para establecer inferencias causales. En consecuencia, los resultados deben interpretarse como evidencia de asociación epidemiológica y no como una demostración de causalidad. A pesar de estas limitaciones, los hallazgos resaltan la evidencia del seguimiento prenatal integral, especialmente en el control de las alteraciones metabólicas, condiciones obstétricas y exposiciones potencialmente modificables.

## CONCLUSIONES

El presente metaanálisis integró la evidencia disponible sobre la asociación entre diversas exposiciones maternas, prenatales, perinatales y parentales y el riesgo de trastorno del espectro autista (TEA) en población pediátrica. La síntesis mediante un modelo de efectos aleatorios evidenció una asociación global positiva y estadísticamente significativa; no obstante, la elevada heterogeneidad identificada entre los estudios refleja una considerable variabilidad en las características poblacionales, tipos de exposición, diseños metodológicos y estimaciones de efecto. En este contexto, la magnitud de la asociación combinada debe interpretarse con cautela, considerando que el efecto promedio puede no representar de manera uniforme todas las exposiciones evaluadas. En conjunto, los resultados respaldan la naturaleza multifactorial del TEA y sugieren que diferentes exposiciones durante etapas relevantes del desarrollo prenatal y perinatal pueden contribuir de manera diferencial a su ocurrencia.

El análisis por subgrupos evidenció que los factores obstétricos y perinatales presentaron la menor heterogeneidad entre las categorías evaluadas, seguidos de las exposiciones ambientales y nutricionales. No obstante, dentro de estas dos categorías, únicamente las exposiciones ambientales y nutricionales evidenciaron

una asociación estadísticamente significativa con el TEA, mientras que los factores obstétricos y perinatales no alcanzaron significación estadística en la estimación combinada. Estos resultados resaltan que la magnitud de la heterogeneidad y la existencia de una asociación estadísticamente significativa representan dimensiones metodológicas distintas, por lo que una menor variabilidad entre estudios no implica necesariamente un efecto de mayor magnitud o una mayor precisión estadística. En conjunto, los hallazgos destacan la importancia del control prenatal y del monitoreo de factores potencialmente modificables, especialmente las alteraciones metabólicas maternas y determinadas exposiciones ambientales durante la gestación. Sin embargo, debido al predominio de estudios observacionales, los hallazgos deben interpretarse como asociaciones y no como evidencia de causalidad. El análisis de sensibilidad mediante el método *leave-one-out* indicó que la exclusión individual de cada estudio no modificó de manera sustancial la dirección ni la magnitud general del efecto combinado, lo que respalda la estabilidad de las estimaciones obtenidas. Por otra parte, la prueba de Egger evidenció una asimetría estadísticamente significativa, resultado que podría estar relacionado con efectos asociados al tamaño muestral de los estudios, heterogeneidad no explicada u otros mecanismos de selección de la evidencia, por lo que no debe interpretarse exclusivamente como evidencia de sesgo de publicación.

En términos generales, la evidencia disponible sugiere que el riesgo de desarrollar trastorno del espectro autista (TEA) debe comprenderse desde un modelo etiológico multifactorial y acumulativo, en el que múltiples exposiciones pueden interactuar de manera independiente o conjunta con la susceptibilidad biológica individual. Esta perspectiva trasciende la búsqueda de un único factor causal y orienta el análisis hacia la identificación de perfiles de riesgo, patrones de exposición y posibles interacciones entre factores genéticos, ambientales y perinatales que contribuyan a una mejor comprensión de la compleja etiología del trastorno. Desde una perspectiva clínica y de salud pública, estos hallazgos resaltan la importancia de fortalecer las estrategias de atención prenatal, especialmente mediante la identificación temprana y el manejo oportuno de condiciones maternas potencialmente modificables, como alteraciones metabólicas, procesos inflamatorios y determinadas exposiciones ambientales durante la gestación. La utilidad principal de esta evidencia radica en orientar estrategias de vigilancia, prevención y seguimiento de embarazos con mayor exposición a factores de riesgo.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses financieros, personales, institucionales o de otra naturaleza que pudieran haber influido en el desarrollo, análisis, interpretación o publicación de los resultados de este estudio.

## DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Durante la preparación del manuscrito se utilizaron herramientas de inteligencia artificial generativa como apoyo para la revisión lingüística, corrección de estilo, organización del texto y mejora de la claridad expositiva. Estas herramientas no fueron utilizadas para generar, modificar ni interpretar de forma autónoma los datos del estudio. Los autores revisaron, verificaron y asumieron plena responsabilidad por el contenido final del

## REFERENCIAS

- Berger, K., Pearl, M., Kharrazi, M., Li, Y., DeGuzman, J., She, J., Behniwal, P., Lyall, K., & Windham, G. (2021). The association of in utero tobacco smoke exposure, quantified by serum cotinine, and autism spectrum disorder. *Autism Research*, 14(9), 2017–2026. <https://doi.org/10.1002/aur.2561>
- Bjørk, M., Zoega, H., Leinonen, M. K., Cohen, J. M., Dreier, J. W., Furu, K., Gilhus, N. E., Gissler, M., Hálfðánarson, Ó., Igland, J., Sun, Y., Tomson, T., Alvestad, S., & Christensen, J. (2022). Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability. *JAMA Neurology*, 79(7), 672–681. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.1269>
- Brand, J., Lawlor, D. A., Larsson, H., & Montgomery, S. (2021). Association between hypertensive disorders of pregnancy and neurodevelopmental outcomes among offspring. *JAMA Pediatrics*, 175(6), 577–585. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.6856>
- Brynge, M., Sjöqvist, H., Gardner, R. M., Lee, B. K., Dalman, C., & Karlsson, H. (2022). Maternal infection during pregnancy and likelihood of autism and intellectual disability in children in Sweden: A negative control and sibling comparison cohort study. *The Lancet Psychiatry*, 9(10), 782–791. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(22\)00264-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(22)00264-4)
- Chen, V., Wu, S.-I., Lin, C.-F., Lu, M.-L., Chen, Y.-L., & Stewart, R. (2022). Association of prenatal exposure to benzodiazepines with development of autism spectrum and attention-deficit/hyperactivity disorders. *JAMA Network Open*, 5(11), e2243282. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.43282>
- de Andrade Costa, A., Almeida, M. T. C., Maia, F. A., de Rezende, L. F., Saeger, V. S. de A., Oliveira, S. L. N., Mangabeira, G. L., & Silveira, M. F. (2024). Maternal and paternal licit and illicit drug use, smoking and drinking and autism spectrum disorder. *Ciência & Saúde Coletiva*, 29(2), e01942023. <https://doi.org/10.1590/1413-81232024292.01942023>
- Ellouk, S., Zamstein, O., Wainstock, T., & Sheiner, E. (2025). The association between preterm delivery and autism spectrum disorder in childhood: A retrospective cohort study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 170(1), 401–409. <https://doi.org/10.1002/ijgo.16150>
- Farahdina, Irwanto, & Fithriyah, I. (2025). Risk factors for autism spectrum disorder diagnosed in Indonesia. *Child's Health*, 20(5), 325–332. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.5.2025.1866>
- Feig, D., Artani, A., Asaf, A., Li, P., Booth, G. L., & Shah, B. R. (2024). Long-term neurobehavioral and metabolic outcomes in offspring of mothers with diabetes during pregnancy: A large, population-based cohort study in Ontario, Canada. *Diabetes Care*, 47(9), 1568–1575. <https://doi.org/10.2337/dc24-0108>
- Fukuda, T., Kyojuka, H., Murata, T., Yasuda, S., Yamaguchi, A., Sato, A., Ogata, Y., Go, H., Hosoya, M., Yasumura, S., Hashimoto, K., Fujimori, K., Nishigori, H., & Japan Environment and Children's Study (JECS) Group. (2025). Labor epidural analgesia and autism spectrum disorder in 3-year-old offspring based on data from the Japan Environment and Children's Study: A prospective cohort study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 38(1), 2509147. <https://doi.org/10.1080/14767058.2025.2509147>
- Grivas, G., Frye, R., & Hahn, J. (2021). Pregnant mothers' medical claims and associated risk of their children being diagnosed with autism spectrum disorder. *Journal of Personalized Medicine*, 11(10), 950. <https://doi.org/10.3390/jpm11100950>
- Hanley, G., Bickford, C., Ip, A., Lanphear, N., Lanphear, B., Weikum, W., Zwaigenbaum, L., & Oberlander, T. F. (2021). Association of epidural analgesia during labor and delivery with autism spectrum disorder in offspring. *JAMA*, 326(12), 1178–1185. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.14986>
- 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., . . . Musci, R. J. (2022). Maternal tobacco smoking and offspring autism spectrum disorder or traits in ECHO cohorts. *Autism Research*, 15(3), 551–569. <https://doi.org/10.1002/aur.2665>
- Kanina, A., Li, Z., Rosenqvist, M., Butwicka, A., Larsson, H., Johansson, S., Radó, M. K., Martini, M. I., & Taylor, M. J. (2025). The association between clinically diagnosed neonatal jaundice and autism: A Swedish register-based cohort study. *Acta Paediatrica*, 114(11), 2925–2934. <https://doi.org/10.1111/apa.70191>

- Khan, M., Kabir, M. A., & Tareq, S. M. (2025). Relationship between autism spectrum disorder and maternal exposure to passive smoking and environmental factors: A case-control study in Bangladesh. *Health Science Reports*, 8(2), e70430. <https://doi.org/10.1002/hsr2.70430>
- Lee, A., Ji, Y., Raghavan, R., Wang, G., Hong, X., Pearson, C., Mirolli, G., Bind, E., Steffens, A., Mukherjee, J., Haltmeier, D., Fan, Z. T., & Wang, X. (2021). Maternal prenatal selenium levels and child risk of neurodevelopmental disorders: A prospective birth cohort study. *Autism Research*, 14(12), 2533–2543. <https://doi.org/10.1002/aur.2617>
- Lim, Y.-H., Lawlor, C., Bergmann, M., Zhang, J., So, R., Napolitano, G. M., Hevia-Ramos, G., Andersson Nystedt, T., Pira, K., Malmqvist, E., Oudin, A., & Andersen, Z. J. (2026). Prenatal exposure to air pollution and the development of autism spectrum disorder from birth to adolescence: A nationwide Danish cohort study. *Environmental Epidemiology*, 10(2), e462. <https://doi.org/10.1097/EE9.0000000000000462>
- Rahman, M., Shu, Y.-H., Chow, T., Lurmann, F. W., Yu, X., Martinez, M. P., Carter, S. A., Eckel, S. P., Chen, J.-C., Chen, Z., Levitt, P., Schwartz, J., McConnell, R., & Xiang, A. H. (2022). Prenatal exposure to air pollution and autism spectrum disorder: Sensitive windows of exposure and sex differences. *Environmental Health Perspectives*, 130(1), 017008. <https://doi.org/10.1289/EHP9509>
- Román, P., Ruiz-González, C., Rueda-Ruzafa, L., Cardona, D., Requena, M., & Alarcón, R. (2024). Exposure to environmental pesticides and the risk of autism spectrum disorders: A population-based case-control study. *Medicina*, 60(3), 479. <https://doi.org/10.3390/medicina60030479>
- Rotem, R., Nguyen, V. T., Chodick, G., Davidovitch, M., Shalev, V., Hauser, R., Coull, B. A., Bellavia, A., & Weisskopf, M. G. (2021). Associations of maternal androgen-related conditions with risk of autism spectrum disorder in progeny and mediation by cardiovascular, metabolic, and fertility factors. *American Journal of Epidemiology*, 190(4), 600–610. <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa219>
- Sun, B., Moster, D., Harmon, Q. E., & Wilcox, A. J. (2020). Association of preeclampsia in term births with neurodevelopmental disorders in offspring. *JAMA Psychiatry*, 77(8), 823–829. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0306>
- Tadesse, A., Ayano, G., Dachew, B. A., Betts, K., & Alati, R. (2024). Exposure to maternal cannabis use disorder and risk of autism spectrum disorder in offspring: A data linkage cohort study. *Psychiatry Research*, 337, 115971. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115971>
- Yang, Y., Shen, Y., Lin, J., Dai, S., Lu, X., Xun, G., Li, Y., Wu, R., Xia, K., Luo, X., Zhao, J., & Ou, J. (2023). Association between history of miscarriage and autism spectrum disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 273(3), 687–697. <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01494-6>
- Yuan, J., Zhao, Y.-N., Lan, X.-Y., Zhang, Y., & Zhang, R. (2024). Prenatal, perinatal and parental risk factors for autism spectrum disorder in China: A case-control study. *BMC Psychiatry*, 24(1), 219. <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05643-0>
- Zhang, Y., Delahanty, M. T., Engel, S. M., Marshall, S., O'Shea, T. M., Garcia, T., Schieve, L. A., Bradley, C., & Daniels, J. L. (2024). Malpresentation and autism spectrum disorder in the Study to Explore Early Development. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 38(5), 397–407. <https://doi.org/10.1111/ppe.13082>