

Factores de riesgo para el Trastorno del Espectro Autista: Estudio caso – control.

Uruguay, Mayo–Septiembre 2023

Investigadores: Br. Caporale, Belén₁. Br. Debernardi, Itatí₁. Br. Doldán, Guillén₁. Br. Echeverría, Rosina₁.

Br. Kervetz, Daniel₁. Br. Zimberg, Alejandro₁.

Orientadores: Dr. González, Gabriel₂. Dra Pujadas, Mónica₃. Dr. Sosa, Claudio₄

Filiación:

1. Ciclo de Metodología Científica II 2023-Facultad de Medicina- Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
2. Cátedra de Neuropediatría, Centro Hospitalario Pereira Rossell. Instituto de Neurología, Facultad de Medicina-Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
3. Profesora Agregada Clínica Pediátrica A. Facultad de Medicina-Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
4. Profesor Agregado Clínica Ginecotológica C. Facultad de Medicina-Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Institución: Centro Hospitalario Pereira Rossell, Hospital Británico, Cátedra de Neuropediatría, Cátedra de Clínica Pediátrica A, Cátedra Ginecotológica C. Facultad de Medicina Universidad de la República.

Índice de contenidos.

Resumen.....	3
Summary.....	4
Introducción.....	5
Objetivos.....	9
Metodología.....	10
Consideraciones éticas.....	13
Resultados.....	13
Tabla 1.....	13
Tabla 2.....	14
Tabla 3.....	14
Tabla 4.....	15
Discusión.....	16
Conclusiones y perspectivas.....	19
Agradecimientos.....	20
Referencias bibliográficas.....	21
Anexos.....	23

Resumen.

Objetivos: Identificar factores de riesgo para el desarrollo del Trastorno del Espectro Autista (TEA) en niños asistidos en los centros de salud Hospital Pereira Rossell y Hospital Británico, en el periodo Mayo-Septiembre 2023 (Montevideo, Uruguay).

Materiales y métodos: Se llevó a cabo un estudio observacional, analítico de caso y control en una muestra de niños de entre dos y diez años. Para la recolección de datos se utilizaron encuestas telefónicas y presenciales, mediante formato papel y google forms, con opciones de respuesta corta o dicotómica (Sí/No) dirigidas a los padres, madres y/o tutores de la muestra. Se tomaron en cuenta variables de tipo cuantitativas y cualitativas que resultaron ser factores predisponentes para el desarrollo de TEA en estudios previos. Se resaltan entre ellas: edad de los progenitores al momento de la concepción, exposición a pantallas en los primeros 5 años de vida, edad gestacional, sexo masculino, entre otros.

La información obtenida se usará para generar evidencia de calidad sobre el tema y así poder impactar en la educación de las familias, los niños y la sociedad en general.

Se medirá la fuerza de asociación a través del Odds Ratio (OR) y pruebas de significancia estadística.

Resultados: Las variables que resultaron significativas en el modelo de Regresión logística múltiple fueron: diabetes gestacional, sexo masculino, consumo de antibióticos, consumo de antidiabéticos, consumo de otros fármacos, uso de pantallas entre 0 a 2 años y juego interactivo los primeros años de vida.

Conclusión: Se encontraron diversos factores que resultaron ser significativos para el desarrollo del Trastorno del Espectro Autista. El sexo masculino, diabetes gestacional, consumo de antidiabéticos, visualización de pantallas y edad paterna y materna son factores de riesgo para el desarrollo de TEA. Por otro lado, resultó ser factor protector el juego interactivo con los padres los primeros años de vida.

Palabras clave: **“Trastorno del Espectro Autista”**. **“Factores de riesgo”**. **“Edad paterna y materna”**. **“Tiempo de exposición a pantallas”**. **“Heredabilidad”**. **“Factores preconceptionales”**.

Summary.

Objectives: Identify risk factors for the development of Autism Spectrum Disorder (ASD) in children receiving care at the Pereira Rossell Hospital and British Hospital health centers during the period from May- September 2023(Montevideo, Uruguay)

Materials and Methods: An observational, analytical case-control study was conducted on a sample of children aged between two and ten years old. Data collection involved phone and in-person surveys using both paper format and Google Forms, with short or dichotomous response options (Yes/No), targeting the parents, mothers, and/or guardians of the sample. Quantitative and qualitative variables that had been identified as predisposing factors for the development of ASD in previous studies were considered. These included the age of the parents at the time of conception, screen exposure in the first 5 years of life, gestational age, male gender, among others.

The obtained information will be used to generate high-quality evidence on the topic and thus impact the education of families, children, and society in general. The strength of association will be measured using the Odds Ratio (OR) and statistical significance tests.

Results: The variables that proved to be significant in the multiple logistic regression model were gestational diabetes, male gender, antibiotic consumption, antidiabetic drug consumption, consumption of other medications, screen usage between 0 to 2 years, and interactive play during the early years of life.

Conclusion: Various factors were found to be significant for the development of Autism Spectrum Disorder. Male gender, gestational diabetes, consumption of antidiabetic drugs, screen exposure and maternal and paternal age were identified as risk factors for the development of ASD. On the other hand, interactive play with parents during the early years of life was found to be a protective factor.

Keywords: "Autism Spectrum Disorder". "Risk factor's". "Paternal and maternal age." "Exposure time to screens." "Heritability". "Preconceptional factors."

Introducción.

El Trastorno del Espectro Autista (TEA), es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por una alteración cualitativa de la comunicación social, asociado a intereses restringidos y conductas estereotipadas (DSM-5).¹

El incremento gradual y progresivo en la identificación de TEA en las últimas décadas ha sido aún mayor luego de la pandemia por SARS Cov-2, reportando el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) una prevalencia de 1 niño en 36 (2,8%).

Las modificaciones epigenéticas advertidas en últimas generaciones pre y postnatales pueden haberse incrementado post emergencia sanitaria, estimándose un aumento del 20 % de los trastornos del neurodesarrollo.²

En Uruguay no se cuenta con un censo oficial que estime la prevalencia actual de TEA. Sin embargo, el presidente de la Federación Autismo del Uruguay (FAU), Andrés Pérez, en una conferencia realizada en Torre Ejecutiva en agosto del 2015, refirió que aproximadamente el 1% de los uruguayos presentan TEA.³ La Dra Garrido y Prof. Fombonne por ajuste de cálculo de estimación a partir de la Encuesta de nutrición, desarrollo infantil y salud del 2013 (ENDIS) refieren un 1,3% en menores de 5 años (Congreso Internacional TEA, 2018).

Dado el aumento de la prevalencia a nivel universal, que no respeta regiones geográficas ni clases sociales, y la creciente concientización que ha desarrollado el tema en la actualidad, justifica identificar y cuantificar el rol que puedan tener a nivel nacional los factores de riesgo de autismo. Es relevante tanto para los niños con TEA, sus padres y/o cuidadores, como para la sociedad en general conocer factores de riesgo que puedan ser prevenibles o no; y en caso de existir, poder generar evidencia de calidad que sirva como base para poder educar a las familias y lograr disminuir la prevalencia.

Según el DSM-5, los síntomas principales se categorizan en dos grupos, uno vinculado a la comunicación e interacción social y otro a patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento.⁴

Dentro de los síntomas de comunicación e interacción social se encuentran:

1. **Déficits en reciprocidad socio-emocional:** comportamientos que van desde acercamientos sociales inusuales, dificultades para mantener el flujo de las conversaciones, interés social, emociones y afecto reducido, incluso la dificultad total para iniciar o responder a la interacción social.
2. **Déficits en conductas comunicativas no verbales usadas en la interacción social:** dificultad para integrar conductas comunicativas verbales y no verbales, anomalías en el contacto visual y el

lenguaje corporal y/o déficits en la comprensión y uso de gestos, pudiendo también presentar falta total de expresividad emocional o de comunicación no verbal.

3. Déficits para desarrollar, mantener y comprender relaciones: dificultades para integrarse en diferentes contextos sociales, compartir juegos de ficción, generar vínculos con sus pares y ausencia de interés en las personas del entorno.

Dentro de los patrones restrictivos y repetitivos del comportamiento, se destacan:

1. Movimientos motores, uso de objetos o habla estereotipado-repetitiva.

2. Adherencia inflexible a rutinas o patrones de comportamiento verbal y no verbal.

3. Intereses inusuales altamente restringidos u obsesivos.

4. Variabilidad a la reactividad sensorial.

Para el diagnóstico clínico de TEA se requiere de la presencia de tres síntomas de comunicación e interacción social y dos de los cuatro síntomas relacionados con patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento.⁴

Se destaca la importancia de un diagnóstico e intervención precoz ya que tiene implicancias en el pronóstico, así como la detección de factores protectores y de factores de riesgo modificables, que puedan generar un impacto poblacional, aportando herramientas para políticas de promoción de salud.

El asesoramiento genético prenatal tiene un lugar de privilegio en la atención médica con un costo económico no despreciable. Sin embargo, el asesoramiento ambiental sobre factores que influyen en la regulación genética en los primeros 1.000 días de vida postconcepcionales, a pesar de su bajo costo, no tiene la jerarquización que corresponde.

Tras una exhaustiva revisión de la bibliografía, existe un amplio reconocimiento de que el TEA tiene multicausalidad, pero que aún falta una comprensión más precisa y exacta sobre sus causas. Teniendo en cuenta lo mencionado y que no se encontró ningún estudio que haya analizado previamente los factores de riesgo de TEA en la población uruguaya, es que se desarrolló la presente investigación.

Se recopilaron múltiples variables que tienen relación significativa con el desarrollo de TEA. Se estima que el 35% al 40% del autismo se debe a factores genéticos y el 60% - 65% a modificaciones epigenéticas ambientales, por factores que actúan en período pre, peri o postnatal.⁵ En las formas severas es más sencillo de reconocer una causa genética o ambiental, sin embargo en la mayoría de las formas leves predomina la interacción de predisposición genética y factores ambientales.

Para simplificar su análisis, las variables fueron distribuidas en tres categorías: antes del embarazo, durante el embarazo y luego de éste.

Entendiéndose como “*antes del embarazo*”, a los factores maternos y/o paternos que puedan haber afectado al niño antes de su nacimiento. Dentro de estos, se encontró que la edad materna (mayor a 35 años) y la edad paterna (mayor a 40 años) fueron factores predictivos de TEA. Además, se ha demostrado que cada aumento de 10 años en la edad materna y paterna está asociado con un aumento del 20 % y 30 % en TEA, respectivamente. ⁶

Similares resultados fueron encontrados en otros estudios ⁷, respaldando la evidencia mencionada anteriormente.

Se plantean como posibles explicaciones de la relación entre la edad avanzada de los padres y el riesgo de desarrollar TEA las siguientes consideraciones:

- Las mutaciones de novo asociadas con TEA son más a menudo paternas, con evidencia de riesgo de autismo relacionado en la descendencia de padres mayores con cambios de metilación del ADN relacionados con la edad detectados en su esperma. ⁸
- Existe evidencia de que el riesgo relacionado con la edad de los padres es más alto donde tanto la madre como el padre son de edad avanzada. ⁸
- Cambios endocrinos y hormonales con edad materna avanzada. ⁵
- Mayor incidencia de condiciones de infertilidad y uso de tratamientos de infertilidad que pueden influir en los perfiles hormonales maternos. ⁵

En cuanto a la relación entre TEA y carga genética, se encontró que el riesgo individual de TEA aumentó con la relación genética. La heredabilidad del TEA se estimó en aproximadamente un 50 %.⁹

En relación a los factores relacionados a la salud previa de la madre, se evidenció que la asociación entre madres obesas y el desarrollo de TEA en sus hijos es significativa. Así mismo, cuando el índice de masa corporal (IMC) materno es mayor a treinta, la asociación del riesgo es casi dos veces mayor.¹⁰

En la misma línea, en un estudio reciente publicado en 2022, se evidenció que los antecedentes de diabetes, aborto previo, fertilidad asistida, antecedentes familiares de TEA, entre otros, asociaban un mayor riesgo de TEA. ¹¹

En segundo lugar, en referencia a los factores de riesgo hallados en la categoría “*durante del embarazo*”, se vio que la ingesta de multivitamínicos, ácido fólico y vitamina D resultaron estadísticamente significativas como factores protectores para el desarrollo de TEA. Se encontraron

diferentes estudios que apoyan esta hipótesis, que revelaron cómo la deficiencia de estos durante el embarazo eran factores de riesgo para TEA.^{8, 12, 13}

En referencia a las infecciones maternas durante el embarazo, el aumento del riesgo de TEA se asoció en todos los trimestres y está relacionada con la respuesta inmunitaria que estas invocan más que el patógeno en sí mismo⁸. Joseph et al. informan por su parte, que las infecciones genitales maternas resultaron factor de riesgo significativo para el desarrollo de autismo en aquellos niños nacidos antes de las 28 semanas.¹⁴

Con respecto a la diabetes gestacional, se vio que los resultados fueron controversiales. Davidovitch et al. informaron que niños nacidos con muy bajo peso al nacer de madres diabéticas tenían mayor riesgo de autismo, sin embargo, en otros estudios no se encontraron resultados significativos entre el TEA y diabetes materna.¹⁵

Respecto al lugar de origen de la madre, las mujeres nacidas en otros países pueden no estar inmunizadas contra los agentes infecciosos comunes en el país en el que dan a luz, aumentando su susceptibilidad a determinadas infecciones, pudiendo incrementar el riesgo de autismo.⁸

Sobre las patologías del embarazo, se encontró que preeclampsia y la hipertensión arterial (HTA) gestacional, resultaron significativos como factor de riesgo para el desarrollo de TEA. A su vez, la amenaza de aborto y hemorragia anteparto fueron otras patologías que influyeron en el desarrollo de TEA.⁵

El consumo de tóxicos, como alcohol y humo de tabaco, se asocian con trastornos neurológicos, psiquiátricos y del neurodesarrollo. Sin embargo, no se encontró asociación directa con el desarrollo de TEA.⁸

Por su parte, el consumo de ciertos medicamentos, como el Valproato y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) tuvieron una asociación de riesgo aumentada para el desarrollo de TEA, siendo mayor el nivel de evidencia con el uso del valproato y menor y controvertida con ISRS.

^{8, 12, 16}

Existe evidencia que sugiere que diferentes características al momento del parto tales como parto por cesárea, parto espontáneo, parto inducido, ausencia de trabajo de parto, presentación podálica y sus resultantes patologías como isquemia, hipoxia y traumatismos post parto, podrían ser determinantes en cuanto a la adaptación de la vida extrauterina del neonato. Si bien éstas características resultaron contradictorias en la fuentes consultadas, importa su análisis en el presente estudio para esclarecer la evidencia.^{6, 12, 14}

En tercer lugar, en el análisis de los factores de riesgo de la categoría “*luego del embarazo*”, algunos estudios mostraron que la exposición a pantallas resultó ser factor de riesgo para desarrollar TEA.^{14, 17, 18}

Se evidenció también que el juego de los padres con sus hijos fue factor protector. Por ende una mayor exposición a pantallas y menos juego entre el cuidador y el niño en etapa temprana de la vida se asoció con síntomas posteriores similares a los de TEA.

Otros factores de riesgo asociados fueron los niños pequeños para la edad gestacional al igual que el bajo peso al nacer.¹⁴

Por otro lado, se demostró que la edad gestacional de 32 a 35 semanas asoció un mayor riesgo de TEA en comparación con una edad gestacional mayor o igual a las 36 semanas.¹⁷

El sexo masculino es un factor de riesgo significativo.^{3, 14}

Objetivos.

- **Objetivo general:** Identificar factores de riesgo para el desarrollo del TEA, en niños asistidos en los centros de salud Hospital Pereira Rossell y Hospital Británico (Montevideo, Uruguay).
- **Objetivos Específicos:**
 1. Describir las características epidemiológicas y clínicas de un grupo de casos de TEA y compararla con un grupo de pacientes no TEA (control), ambos grupos mayores de 3 y menores de 10 años.
 2. Analizar factores de riesgo y protectores en grupo casos y controles antes, durante y después del embarazo.

Metodología.

Se llevó a cabo un estudio observacional, analítico de caso y control. Para formar ambos grupos, se comparó una muestra de niños menores a 10 años atendidos en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) y Hospital Británico (HB).

Se tomó como criterios de inclusión para el grupo “Casos” todos aquellos niños menores de 10 años con diagnóstico de TEA. Fueron excluidos aquellos niños mayores a 10 años o que no tuvieran diagnóstico de TEA. Para el grupo “Control”, se incluyeron aquellos niños menores de 10 años que no tuvieran diagnóstico de TEA u otra patología neurológica o del neurodesarrollo. No se incluyeron niños mayores de 10 años que tuvieran diagnóstico de TEA o alguna otra patología neurológica o del neurodesarrollo. No se incluyó más de un niño por familia, asegurando la independencia de las observaciones.

Tanto para los “Casos” como para los “Controles”, los padres de los niños atendidos en los hospitales fueron invitados a participar de la investigación por sus médicos tratantes, investigadores y otros profesionales de la salud de distintas especialidades. Los investigadores fueron los encargados de realizar las encuestas de forma presencial concurrendo a los centros hospitalarios y/o telefónicamente.

Con el fin de correlacionar los factores de riesgo y el desarrollo de TEA en la población infantil, se realizó una encuesta enfocada a los tutores (unidad de observación), por tanto el consentimiento informado fue solicitado únicamente a ellos, sin necesidad de solicitar el asentimiento del menor. Se les explicó las características del mismo, garantizando la confidencialidad de los datos recopilados y su mero uso académico.

Para calcular el tamaño muestral de cada grupo y la potencia, se trabajó en el programa excel calculando un OR que fuera significativo y no tan elevado; y que a su vez alcanzara una potencia mínima de 80%, buscando detectar diferencias entre la prevalencia de cada factor de riesgo.

En base a esto, se trabajó con Epidat 4.2 , del que se adjuntan los siguientes resultados:

Prevalencia del factor de riesgo	Relación caso-control 1:1		
	OR mínimo detectable		
	OR = 3.00	OR = 4.00	OR = 5.00
0.05	37%	42%	56%
0.10	58%	64%	79%
0.15	78%	76%	88%
0.20	78%	82%	92%
0.25	82%	85%	94%
0.30	84%	86%	94%
0.35	84%	86%	94%
0.40	84%	86%	94%

Se buscó alcanzar una proporción de tres controles por cada caso, obteniéndose 294 controles y 96 casos. Dichos datos se extrapolan a la población uruguaya, predominando las consultas en el sector público en comparación al sector privado.

De los “Casos”, aproximadamente el 20% corresponden al HB, mientras que el 80% restante al CHPR. En cuanto a los “Controles”, alrededor del 21% corresponden al HB y el 79% al CHPR.

Como instrumento de recolección se utilizaron encuestas de tipo telefónica y presenciales mediante google forms y formato papel, con opciones de respuesta corta y dicotómica (Sí/No).

Se incluyeron las variables agrupadas en las categorías: antes del embarazo, durante y luego de éste.

Definición de las variables:

Antes del embarazo:

- **Obesidad materna:** IMC materno > 30. Fue tomada como variable cualitativa dicotómica (presencia o ausencia de obesidad).
- **Edad paterna y materna:** edad de los progenitores al momento de la concepción, analizada como cuantitativa continua.
- **Madres extranjeras:** madres uruguayas que hayan vivido fuera del país o madres extranjeras que hayan comenzado a vivir en Uruguay antes del embarazo. Tomada en cuenta como cualitativa dicotómica (Sí/No).

Durante el embarazo:

- **Diabetes gestacional:** valor de glicemia en ayuno mayor o igual a 92 mg/dl en dos tomas o una PTOG alterada. Tomada como variable cualitativa dicotómica (presencia o ausencia durante el embarazo).

- **Consumo de tóxicos:** consumo de alcohol, marihuana, tabaco u otras sustancias tóxicas durante el embarazo. Interpretadas como variables cualitativas dicotómicas (consumo o no consumo).
- **Consumo de fármacos:** consumo de antidiabéticos, antihipertensivos, antibióticos, hierro, vitamina D, ácido fólico y otros durante el embarazo. Se analizaron como variables cualitativas dicotómicas (consumo o no consumo).
- **Infecciones genitourinarias:** presencia de un cultivo positivo que constata infección urinaria y/o genital durante el embarazo. Analizada como variables cualitativas dicotómicas (presencia o ausencia).
- **Preeclampsia:** estado hipertensivo del embarazo ($PA \geq 140/90$ mmHg) luego de las 20 semanas que se acompaña de proteinuria mayor a 300 mg/24 hrs. Tomada como variable cualitativa dicotómica (presencia o ausencia).
- **Hemorragia:** pérdida de sangre durante el embarazo que haya requerido asistencia en un centro de salud. Fue analizada como variable cualitativa dicotómica (presencia o ausencia).
- **HTA gestacional:** diagnóstico de HTA a partir de dos tomas mayores a 140/90 mmHg, que no haya sido diagnosticado previamente y que no asocie proteinuria. Fue tomada como variable cualitativa dicotómica (presencia o ausencia).

Después del embarazo:

- **Edad gestacional:** cantidad de semanas al nacimiento. Fue tomada en cuenta como variable cuantitativa continua.
- **Sexo masculino:** sexo biológico y anatómico masculino al momento del nacimiento. Se evaluó como variable cualitativa dicotómica (femenino o masculino).
- **Peso al nacer:** peso en gramos del neonato al momento del nacimiento. Fue tomada en cuenta como variable cuantitativa continua.
- **Visualización de pantalla:** exposición a cualquier tipo de pantallas digitales a edades tempranas (< 5 años). Fue valorada como variable cualitativa nominal y categorizada según recomendaciones de la OMS: menor a 2 años - 0 hrs; de 2-5 años - 1 hr.
- **Juego social con los padres:** tiempo dedicado por los padres al juego interactivo con sus hijos, que no incluya pantallas. Fue tomada en cuenta como variable cualitativa nominal, categorizada como: no jugó, 1-2 veces por semana, 2-4 veces por semana o todos los días de la semana.

Consideraciones éticas.

La investigación fue aprobada por los Comité de Ética de los respectivos centros hospitalarios, basados en el Decreto 158/019. Se asegura respetar dichas normativas, salvaguardando la dignidad, derechos, seguridad y bienestar de los participantes.

No se encuentran riesgos aparentes, encontrando una relación riesgo-beneficio favorable respaldada en la justificación del presente documento.

Resultados.

Cada variable, fue comparada en ambos grupos, siendo las cuantitativas testeadas mediante test de T Student y las cualitativas mediante prueba de Chi cuadrado. De esta forma se buscó posibles diferencias significativas en ambos grupos. Las variables cualitativas se presentarán en tablas de distribución donde se indica el número de casos y frecuencia relativa. Las cuantitativas se presentarán en tablas indicando media y desvío estándar. Se calcularán los intervalos de confianza al 95% de cada una de las variables en ambos grupos (Tabla 1, 2 y 3)

La asociación final fue testada mediante un modelo multivariado de regresión logística para cada variable que resultó significativa, ponderando las variables de confusión. Se cuantificó la fuerza de asociación de cada variable mediante el cálculo del Odds Ratio (OR).

Se obtuvo una muestra total de 390 pacientes, dentro de los cuales 294 corresponden a controles y 96 a casos. Aquellas variables que se tomaron como significativas para el modelo univariado son las que se corresponden a un valor $p < 0,2$, que a sus efectos serán pasibles de analizar en un modelo multivariado para el cual se tendrá significancia con un valor $p < 0,05$.

Tabla 1			
ANTES DEL EMBARAZO			
	CASOS	CONTROLES	Valor-p
Edad paterna, media (SD)	33,85 (8,79)	31,51 (8,15)	0.036
Edad materna, media (SD)	29,64 (6,76)	27,88 (7,19)	0.017
IMC materna, media (SD)	25,04 (5,88)	24,25 (5,32)	0.214
Madre extranjera, n (%)	8 (8,33%)	19 (6,46%)	0.531

Tabla 2			
DURANTE EL EMBARAZO			
	CASOS	CONTROLES	Valor-p
Consumo de Hierro, n (%)	62 (64,58%)	218 (74,14%)	0.071
Consumo de Vitamina D, n (%)	29 (30,21%)	104 (35,37%)	0.354
Consumo de Ácido fólico, n (%)	53 (55,21%)	172 (58,50%)	0.570
Consumo de Antibiótico, n (%)	16 (16,66%)	69 (23,46%)	0.161
Consumo de Antihipertensivo, n (%)	9 (9,37%)	11 (3,74%)	0.030
Consumo de Antidiabético, n (%)	8 (8,33%)	5 (1,71%)	0.002
Consumo de otros fármacos, n (%)	22 (22,91%)	46 (15,69%)	0.106
Consumo de Marihuana, n (%)	0 (0%)	5 (1,70%)	0.198
Consumo de Tabaco, n (%)	3 (3,12%)	37 (12,58%)	0.008
Consumo de Alcohol, n (%)	2 (2,08%)	9 (3,06%)	0.615
Infecciones urinarias n(%)	25(26,04%)	80(27,21%)	0.823
HTA, n (%)	21 (21,88%)	42 (14,29%)	0.079
Preeclampsia n (%)	10(10,42%)	26(8,84%)	0.766
Infecciones genitales/ ITS n (%)	11(11,46%)	12(4,08%)	0.008
Hemorragia n (%)	6(6,25%)	15(5,10%)	0.665
Diabetes Gestacional n (%)	32(33,33%)	47(15,97%)	< .001

Tabla 3			
DESPUÉS DEL EMBARAZO			
	CASOS	CONTROLES	Valor-p
Peso, media (SD)	3278.45 (648.58)	3162.51 (711.28)	0.158
EG, media (SD)	38.35(2.53)	38.39(2.71)	0.915
Sexo femenino, n (%)	23(23,96%)	144(48,98%)	< .001
Sexo masculino, n (%)	73(76,04%)	150(51,02%)	
Pantalla entre 0 a 2 años, n (%)			
0 horas	21(21,88%)	137(46,60%)	
Hasta 1 hora diaria	28(29,17%)	83(28,23%)	
Hasta 2 horas diarias	23(23,96%)	39(13,27%)	
Más de 2 horas diarias	24(25,0%)	35(11,90%)	
			< .001
Pantalla entre 2 a 5 años, n (%)			
0 horas	3(3,13%)	26(8,84%)	

Hasta 1 hora diaria	26(27,08%)	95(32,31%)	
Hasta 2 horas diarias	20(20,83%)	76(25,85%)	
Más de 2 horas diarias	47(48,96%)	97(32,99%)	
			0.023
Juego diario primeros años, n (%)			
NO jugó	7(7,29%)	4(1,36%)	
1-2 veces por semana	8(8,33%)	9(3,06%)	
2-4 veces por semana	8(8,33%)	19(6,46%)	
Todos los días de la semana	73(76,04%)	262(89,11%)	
			0.001

Tabla 4									
Reg. Logística					WALD TEST			INTERVALO CON 95% DE CONFIANZA	
PARÁMETRO	ESTIMAR	ERROR TÍPICO	OR	Z	ESTADÍSTICO DE WALD	gl	p	LÍMITE INFERIOR	LÍMITE SUPERIOR
(constante)	-0.860	0.747	0.423	-1.151	1,325	1	0.250	0.098	1,830
Consumo de Antibióticos	-0.485	0.349	0.616	-1.389	1.929	1	0.165	0.311	1,221
Consumo de Antidiabéticos	1,324	0.674	3.758	1.964	3.856	1	0.050	1,002	14,091
Consumo de otros fármacos	0.583	0.335	1.792	1.743	3.037	1	0.081	0.930	3,455
Diabetes Gestacional	0.769	0.314	2.158	2.446	5.981	1	0.014	1,165	3,996
Sexo masculino	1,201	0.292	3.325	4.116	16.940	1	< .001	1,876	5,891
Pantalla de 0 a 2 años (Hasta 1 hora diaria)	0.964	0.346	2.623	2.784	7.752	1	0.005	1,330	5,173
Pantalla de 0 a 2 años (Hasta 2 horas diarias)	1,296	0.386	3.656	3.362	11.304	1	< .001	1,717	7,783
Pantalla de 0 a 2 años (Más de 2 horas diarias)	1,456	0.391	4.289	3.726	13.880	1	< .001	1,994	9,227
Juego (1-2	-0.814	0.875	0.443	-0.931	0.867	1	0.352	0.080	2,460

veces por semana)									
Juego (2-4 veces por semana)	-1,832	0.855	0.160	-2.144	4.597	1	0.032	0.030	0.854
Juego (Todos los días a la semana)	-2,260	0.711	0.104	-3.178	10.098	1	0.001	0.026	0.421

Dentro de las variables cuantitativas “antes del embarazo” se encontró una diferencia para ambos grupos la cual resultó significativa para las variables edad paterna y edad materna.

Por otra parte, las variables cualitativas que resultaron significativas "durante el embarazo" fueron consumo de hierro, consumo de antibiótico, consumo de antihipertensivos, consumo de antidiabéticos, consumo de otros fármacos, consumo de marihuana, consumo de tabaco hipertensión arterial, infecciones genitales y/o de transmisión sexual y diabetes gestacional.

No serán tomadas en cuenta las variables consumo de marihuana y consumo de tabaco ya que el tamaño de cada grupo debe ser superior a cinco para tomar una conclusión válida.

Las variables cualitativas "después del embarazo" que se mostraron como significativas fueron sexo masculino, uso de pantallas en las dos categorías de edades estudiadas y el juego interactivo libre de pantallas.

Por último, la variable cuantitativa considerada como significativa "después del embarazo" fue peso al nacer.

En una segunda instancia, los datos fueron analizados mediante un modelo multivariado con regresión logística. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en consumo de antidiabéticos, diabetes gestacional, sexo masculino, uso de pantallas en las dos categorías estudiadas y juego interactivo libre de pantallas.

Discusión.

En el modelo univariado se comparó el grupo de casos y control, buscando diferencia entre ambos. Aquellas diferencias que resultaron significativas con un valor $p < 0,2$ (Tabla 1, 2 y 3) entre ambos grupos, se debería en primera instancia a la influencia de la variable principal (presencia de TEA).

Las variables que resultaron significativas en este análisis univariado fueron edad paterna y materna, consumo de hierro, consumo de antibiótico, consumo de antihipertensivos, consumo de antidiabéticos, consumo de otros fármacos, hipertensión arterial, infecciones genitales y/o de

transmisión sexual, diabetes gestacional, peso al nacer, sexo masculino, uso de pantallas y juego interactivo libre de pantallas.

Se destaca la edad paterna y materna, obteniéndose una media mayor en el grupo casos ($33,85 \pm 8,79$) en comparación al grupo controles ($31,51 \pm 8,15$). Esto evidencia que existe una tendencia que relaciona los casos de TEA con progenitores de mayor edad. Se correlaciona con otros estudios que han demostrado que cada aumento de 10 años en la edad materna y paterna está asociado con un aumento del 20 % y 30 % en TEA, respectivamente.⁶

Del mismo modo, se vio que el consumo de hierro y antibiótico resultaron en mayor proporción en el grupo controles en comparación con el grupo casos, entendiéndose estos como potenciales factores de protección. En cuanto al consumo de antihipertensivos y otros fármacos, estos se presentaron con mayor proporción en el grupo casos respecto al grupo controles.

Hipertensión arterial y diabetes gestacional durante el embarazo resultaron en mayor proporción en el grupo casos respecto al grupo controles, mientras que Infecciones de transmisión sexual y/o del tracto urinario presentó un leve predominio en el grupo controles.

En cuanto al peso al nacer, la media del grupo casos es mayor ($3278,45 \pm 648,58$) en comparación al grupo controles ($3162,51 \pm 711,28$).

La proporción del sexo masculino resultó ser mayor en casos respecto al grupo control.

Juego interactivo libre de pantallas tuvo variación en las diferentes categorías analizadas entre ambos grupos. Sin embargo, si bien ambos grupos tienen mayor proporción en el juego interactivo todos los días, el grupo casos presenta mayor proporción en la categoría "No jugó", "Juego de 1 a 2 veces por semana" y "Juego 2 a 4 veces por semana" en comparación al grupo control.

Para la variable uso de pantallas, se vio una mayor proporción en el grupo casos en comparación al grupo controles. Se destaca la mayor proporción de exposición para el grupo de casos tanto de "0 a 2 años" como de "2 a 5 años". De esto se desprende que a mayor edad existe mayor exposición en ambos grupos, sin embargo los grupos casos son expuestos a edades más tempranas.

En una segunda instancia, las variables fueron incluidas en el análisis multivariado (Regresión logística múltiple), buscando el modelo más adecuado que se ajuste a nuestras variables (Tabla 4). Se trabajó con un nivel de significancia de 0,05.

Se buscó la posible relación entre las variables explicativas y la variable dependiente (presencia o ausencia de TEA). Se buscó la fuerza de asociación entre ellas mediante el OR, con su respectivo intervalo de confianza.

Se destaca que las variables consumo de antibióticos y otros fármacos pierden su significancia al ajustar el modelo.

Recordando los datos analizados en estudios anteriores en el que se encontraron resultados controversiales respecto a la incidencia en la diabetes gestacional en el desarrollo de TEA,¹⁴ se destaca la evidencia que surge a partir del presente estudio, ya que demuestra que existe el doble de riesgo de desarrollar TEA cuando la misma está presente durante el embarazo. A su vez, se evidenció que el consumo de antidiabéticos también se asocia a un mayor riesgo.

Siguiendo con el análisis multivariado, el sexo masculino aumenta el riesgo tres veces de desarrollar TEA. Esta evidencia se ve apoyada por la bibliografía consultada.

Sobre la variable visualización de pantallas entre 0 a 2 años, se estableció como categoría de referencia "cero horas de exposición". Se vio que hasta una hora diaria aumenta el riesgo en dos veces y media, en comparación con el grupo de referencia. Hasta dos horas, aumenta más de tres veces y en los niños con exposición mayor a dos horas, aumenta el riesgo casi cuatro veces. Destacando, en términos generales, que el riesgo y la significancia se incrementan notoriamente a medida que aumenta la exposición a pantallas. Similar evidencia se encontró en otros estudios analizados previamente.^{14, 17}

Con respecto al juego interactivo, se establece como categoría de referencia la ausencia de éste, siendo en este caso la categoría de mayor riesgo. Se vio que a mayor frecuencia de juego semanal, menos chances de desarrollar TEA. Se encontró similar evidencia en otro estudio publicado recientemente, en el año 2020, en el que también se encontró que el juego de los padres con sus hijos fue factor protector.¹⁷

Limitaciones:

Ya que muchas de las variables analizadas perdieron su significancia al pasar de la comparación entre dos grupos al modelo de regresión, creemos que podría estar atribuida al tamaño muestral.

Del mismo modo, muchas variables no fueron pasibles de ser analizadas en comparación de medias dos grupos, o en comparación de proporciones por no alcanzar suficientes datos en cada grupo como fue mencionado anteriormente.

Conclusiones y perspectivas.

En el presente estudio se encontraron diversos factores de riesgo que resultaron ser significativos para el desarrollo de TEA.

Se destaca que la edad de los padres fue significativamente mayor en los niños con TEA, como es referido en la literatura en los últimos años. Dicha significación se diluye en el análisis multivariado con regresión logística pudiéndose explicar por el tamaño muestral. Resaltamos este punto, ya que existe una tendencia actual a tener hijos a edades más tardías, no solo a nivel nacional sino que en otras partes del mundo, lo cual entre otros factores puede explicar el aumento de la prevalencia observada en los últimos años.

Los resultados evidenciaron que durante el embarazo, la diabetes gestacional duplica el riesgo de desarrollar TEA. En la misma línea, el consumo de antidiabéticos está asociado a un mayor riesgo.

Por otra parte, el sexo masculino aumenta el riesgo tres veces de desarrollar TEA, confirmando la asociación demostrada en estudios citados.

En relación al juego interactivo en los primeros años de vida, se vio que a mayor frecuencia de juego semanal, menores chances de desarrollar TEA, pudiéndose considerar como un factor protector.

Con respecto a las horas de exposición a pantallas, el riesgo y la significancia se incrementan notoriamente a medida que aumenta la exposición a pantallas en relación a la edad. Dicha asociación puede vincularse a un factor que favorece menor interacción social en primera infancia, en período ventana con mayor influencia de factores ambientales para el desarrollo de la comunicación (verbal y no verbal). Hay que destacar que la mayor exposición a pantallas se asocia a menor interacción entre padres (cuidadores) generando un efecto aditivo que aumenta el riesgo de alteraciones en la comunicación e interacción social. En suma, mayor exposición a pantallas, menor interacción y juego entre padres (cuidadores) y niños son factores de riesgo sumatorios e interconectados.

Futuras investigaciones centradas en factores ambientales prenatales y en primer año de vida, son necesarias para generar evidencia de calidad, con datos nacionales que complementen trabajos internacionales. Esta información es clave para implementar políticas públicas nacionales preventivas, ante un trastorno que incrementa su prevalencia, no pudiendo explicarse por factores genéticos.

Agradecimientos.

De parte de los investigadores y orientadores queremos realizar una especial mención a todas aquellas madres, padres y/o tutores que accedieron a participar del presente estudio de forma voluntaria, brindando parte de su tiempo para que la misma sea posible.

Agradecemos al profesor agregado del Departamento de Metodología Científica, Lic. Santiago Mansilla, quien dispuso de su tiempo para brindarnos ayuda y guía en los análisis de datos.

Del mismo modo, al personal de las diferentes áreas de los Hospitales Pereira Rossell y Hospital Británico, quienes se pusieron a nuestra disposición, otorgando su tiempo y colaboración.

Referencias bibliográficas.

1. American Psychiatric Association (APA) (2014). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5). Editorial Médica Panamericana.
2. Hyman SL, Levy SE, Myers SM, COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES, SECTION ON DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS. Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder clinical report. En: Pediatric Collections: Autism Spectrum Disorder. American Academy of Pediatrics; 2020. p. 6–74
3. Uruguay Presidencia (13 de agosto 2015). Más de 30.000 uruguayos presentan Trastorno del Espectro Autista. <https://bit.ly/3Gm1Vao>
4. Hyman SL, Levy SE, Myers SM, AAP COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES, SECTION ON DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20193447
5. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis: A meta-analysis. *Medicine* (Baltimore) [Internet]. 2017;96(18):e6696. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000006696>
6. Manzouri L, Yousefian S, Keshtkari A, Hashemi N. Advanced parental age and risk of positive autism spectrum disorders screening. *Int J Prev Med* [Internet]. 2019;10(1):135. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_25_19
7. Bai, D., Yip, B. H. K., Windham, G. C., Sourander, A., Francis, R., Yoffe, R., Glasson, E., Mahjani, B., Suominen, A., Leonard, H., Gissler, M., Buxbaum, J. D., Wong, K., Schendel, D., Kodesh, A., Breshnahan, M., Levine, S. Z., Parner, E. T., Hansen, S. N., ... Sandin, S. (2019). Association of genetic and environmental factors with autism in a 5-country cohort. *JAMA Psychiatry* (Chicago, Ill.), 76(10), 1035–1043. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1411>
8. Bölte, S., Girdler, S., & Marschik, P. B. (2019). The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 76(7), 1275–1297. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2988-4>
9. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The familial risk of autism. *JAMA* [Internet]. 2014;311(17):1770–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.4144>
10. Katz J, Reichenberg A, Kolevzon A. Prenatal and perinatal metabolic risk factors for autism: a review and integration of findings from population-based studies: A review and integration of findings from population-based studies. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2021;34(2):94–104. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/YCO.0000000000000673>

11. Citation: Arafa A, Mahmoud O, Salah H, Abdelmonem AA, Senosy S (2022) Maternal and neonatal risk factors for autism spectrum disorder: A case-control study from Egypt. PLoS ONE 17(6): e0269803. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269803>
12. Modabbernia, A., Velthorst, E. & Reichenberg, A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. Molecular Autism 8, 13 (2017).[Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0121-4>
13. Zhong C, Tessing J, Lee BK, Lyall K. Maternal dietary factors and the risk of autism spectrum disorders: A systematic review of existing evidence. Autism Res [Internet]. 2020;13(10):1634–58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/aur.2402>
14. Cogley C, O'Reilly H, Bramham J, Downes M. A systematic review of the risk factors for autism spectrum disorder in children born preterm. Child Psychiatry Hum Dev [Internet]. 2021;52(5):841–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10578-020-01071-9>
15. Cogley C, O'Reilly H, Bramham J, Downes M. A systematic review of the risk factors for autism spectrum disorder in children born preterm. Child Psychiatry Hum Dev [Internet]. 2021;52(5):841–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10578-020-01071-9>
16. Mathew S, Bichenapally S, Khachatryan V, Muazzam A, Hamal C, Velugoti LSDR, et al. Role of serotonergic antidepressants in the development of autism spectrum disorders: A systematic review. Cureus [Internet]. 2022;14(8):e28505. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.28505>
17. Heffler KF, Sienko DM, Subedi K, McCann KA, Bennett DS. Association of early-life social and digital media experiences with development of autism spectrum disorder-like symptoms. JAMA Pediatr [Internet]. 2020;174(7):690–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0230>
18. Pouretmad, H.R.; Sadeghi, S.; Badv, R.S.; Brand, S. Differentiating Post-Digital Nannyng Autism Syndrome from Autism Spectrum Disorders in Young Children: A Comparative Cross-Sectional Study. J. Clin. Med. 2022, 11, 6786. <https://doi.org/10.3390/jcm11226786>

Anexos.



Universidad de la República- Facultad de Medicina

**Centro Hospitalario Pereira Rossell- Cátedra de Neuropediatría, Cátedra de Clínica Pediátrica A,
Cátedra de Ginecotología C.**

Hospital Británico- Cátedra de Neuropediatría.

**“Factores de riesgo para el desarrollo del Trastorno del Espectro Autista en una población
Uruguaya, en el periodo Mayo-Noviembre 2023.”**

Orientadores responsables: Dr. Gabriel González Rabelino, Dra. Monica Pujadas, Dr. Claudio Sosa.

Estudiantes responsables: Br. Caporale Belen, Br. Debernardi Itatí, Br. Doldán Guillén, Br. Rosina Echeverría, Br. Kevertz Daniel, Br. Zimberg Alejandro

El grupo que lleva a cabo esta investigación está conformado por docentes del Departamento de Neuropediatría, Cátedra de Clínica Pediátrica A, Cátedra de Ginecotológica C y estudiantes de Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Este proyecto tiene como objetivo identificar factores de riesgo para el desarrollo de Trastorno del Espectro Autista (TEA), en niños asistidos en Hospital Pereira Rossell y Hospital Británico (Montevideo, Uruguay). En el periodo Mayo-Noviembre del 2023.

Dado el aumento de la prevalencia justifica identificar y cuantificar el rol que puedan tener a nivel Nacional los factores de riesgo de autismo. Es relevante tanto para los niños con TEA, sus padres y/o cuidadores, como para la sociedad en general conocer factores de riesgo que puedan ser prevenibles o no; y en caso de existir, poder generar evidencia de calidad que sirva como base para poder educar a las familias y lograr disminuir la prevalencia.

Como parte de nuestro estudio, se le preguntará sobre los factores que se consideran de riesgo para el desarrollo de Trastorno del Espectro Autista (TEA) mediante una encuesta con preguntas cerradas y semiabiertas que tendrá una duración aproximada de 10 minutos y tratará diferentes aspectos que se consideran relevantes para el desarrollo de TEA.

Se tendrán en cuenta 2 grupos a estudiar:

- Casos: Niños menores de 10 años con diagnóstico de TEA.
- Controles: Niños menores de 10 años, que no tengan diagnóstico de TEA o alguna otra patología neurológica o del neurodesarrollo. Si tienen alguna patología que no sea de las anteriormente mencionadas, serán tomados en cuenta. Los participantes controles serán elegidos de forma aleatoria, sin que su invitación a participar esté vinculada a los motivos de sus consultas en los centros hospitalarios.

Le recordamos que luego de haber comenzado el mismo puede retirarse en cualquier momento si así lo desea. Los datos obtenidos serán utilizados con fines de investigación y se manejarán con estricta confidencialidad, respetando la normativa vigente al respecto.

- ☐ Voluntariamente acepto la participación en el estudio, pudiéndome retirar en cualquier etapa del mismo, sin necesidad de expresar el motivo.
- ☐ Acepto a que accedan a la Historia clínica en caso de ser necesario
- ☐ No acepto

Nombre del paciente: _____

Fecha: _____

C.I: _____

Firma: _____

Nombre del entrevistador: _____

Fecha: _____

C.I: _____

Firma: _____



Universidad de la República- Facultad de Medicina

**Centro Hospitalario Pereira Rossell- Cátedra de Neuropediatría, Cátedra de Clínica Pediátrica A,
Cátedra de Ginecología C.**

Hospital Británico- Cátedra de Neuropediatría.

**“Factores de riesgo para el desarrollo del Trastorno del Espectro Autista en una población
Uruguaya, en el periodo Mayo-Noviembre 2023.”**

ENCUESTA:

1. ¿Cuál era el peso de la madre antes del embarazo? ____
2. ¿Cuál era la altura de la madre antes del embarazo? ____
2. ¿Cuál era la edad de la madre al momento del nacimiento de su hijo/a? ____
3. ¿Cuál era la edad del padre al momento del nacimiento de su hijo/a? ____
4. Marque con una opción si cursó alguna de las siguientes enfermedades antes/durante el embarazo:
 - ☐ Diabetes
 - ☐ Hipertensión Gestacional
 - ☐ Preeclampsia
 - ☐ Infección Urinaria
 - ☐ Infección genital baja y/o Infección de Transmisión Sexual
 - ☐ Hemorragia
 - ☐ No cursé con ninguna enfermedad/ No recuerdo
5. ¿Has consumido algún medicamento durante el embarazo?
 - ☐ Si. ¿Cuál? ____
 - ☐ No
 - ☐ No recuerdo
6. ¿Has consumido alguna de las siguientes sustancias durante el embarazo: Marque con una opción:
 - ☐ Tabaco
 - ☐ Marihuana
 - ☐ Alcohol
 - ☐ No consumí ninguna sustancia / No recuerdo

7. ¿De cuántas semanas nació su bebé? ____

8. Sexo biológico de su hijo al nacer:

- ☐ Masculino
- ☐ Femenino
- ☐ Sin especificar

9. ¿Cuánto pesó su hijo al nacer? ____

10. Con respecto a las horas de exposición a pantallas de su hijo/a 0 a 2 años:

- ☐ 0 horas
- ☐ Hasta 1 hora diaria
- ☐ Hasta 2 horas diarias
- ☐ Más de 2 horas diarias

11. Con respecto a las horas de exposición a pantallas de su hijo/a entre los 2 a 5 años:

- ☐ 0 horas
- ☐ Hasta 1 hora diaria
- ☐ Hasta 2 horas diarias
- ☐ Más de 2 horas diarias

12. ¿Jugaba con su hijo diariamente los primeros años de vida? En caso afirmativo ¿Cuánto tiempo le dedicaba al juego libre de pantalla?

- ☐ No jugó
- ☐ 1-2 veces por semana
- ☐ 2-4 veces por semana
- ☐ Todos los días de la semana

13. ¿Vivió fuera del País antes del embarazo? ¿Cuándo? ____

13. ¿Nació en otro país y se vino a vivir a Uruguay? ¿Cuándo? ____

Link encuesta formato Google forms:

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdzrqD6H8dfRdl5wkuFIIF8m35gdaV9xGAJqigGagqUTmh_hfQ/viewform?usp=sf_link