

Exposición prenatal al alcohol y retraso del lenguaje en niños de 2 años de edad: importancia de la dosis y momento de la exposición en el riesgo

Colleen O'Leary, BSc, MPH^{a,b}, Stephen R. Zubrick, MSc, MA, PhD^{a,c}, Catherine L. Taylor, BAppSc, PGradDipHlthSc, PhD, FSPA^{a,c}, Glenys Dixon, BA, BPsych, MPsy^{a,b}, y Carol Bower, MBBS, MSc, PhD, FAFPHM, DLSTM^{a,b}

OBJETIVO: El objetivo del presente estudio fue investigar la asociación de la dosis y momento de la exposición prenatal al alcohol con la adquisición precoz del lenguaje.

MÉTODOS: Examinamos el retraso del lenguaje en una muestra basada en la población, seleccionada aleatoriamente, de niños de Australia occidental, nacidos en 1995-1996, cuyas madres aceptaron participar en un estudio longitudinal sobre conductas relacionadas con la salud y que habían completado el cuestionario a los 2 años (n = 1.739). La información sobre consumo de alcohol se obtuvo a los 3 meses del nacimiento para cuatro periodos; los 3 meses previos al embarazo y para cada trimestre por separado. La exposición prenatal al alcohol se agrupó en ninguna, reducida, moderada-alta y hasta la embriaguez (> 5), en función de la cantidad total consumida por semana, cantidad consumida por ocasión y frecuencia de consumo. Para evaluar el retraso del lenguaje se utilizó la escala de comunicación del Ages and Stages Questionnaire. Para generar las odds ratios e intervalos de confianza del 95% se usaron análisis de regresión logística con un ajuste para los factores de confusión.

RESULTADOS: En ningún período de tiempo se detectó una asociación entre un nivel bajo de consumo de alcohol y el retraso del lenguaje, aunque se evidenció un aumento no significativo del riesgo del 30% cuando, en el tercer trimestre, el consumo fue de niveles moderados o elevados. En niños expuestos a un patrón de embriaguez de consumo materno en el segundo trimestre se evidenció un aumento del triple, no significativo, de la probabilidad de retraso del lenguaje, obteniéndose una estimación similar

para la exposición al alcohol en el tercer trimestre después de un control para las covariantes.

CONCLUSIONES: En el presente estudio no se detectó una asociación entre unos bajos niveles de exposición prenatal al alcohol y el retraso del lenguaje en los niños comparado con los hijos de mujeres abstinencias durante el embarazo. Se observó un aumento no significativo del triple de la probabilidad de retraso del lenguaje en niños cuyas madres consumieron alcohol hasta la embriaguez a finales del embarazo. Sin embargo, el reducido número de estas mujeres limitó la potencia del presente estudio; se requieren estudios que analicen un mayor número de niños expuestos a un consumo de alcohol hasta la embriaguez a finales del embarazo.

Es bien conocido que el alcohol es un teratógeno que puede producir una diversidad de efectos lesivos sobre el desarrollo cognitivo, físico y conductual del niño^{1,2}. La influencia del alcohol en el feto depende del patrón y cantidad de alcohol consumido, estadio del desarrollo del feto, y una serie de factores de riesgo socioconductuales, como una posición socioeconómica desfavorecida y el tabaquismo³.

El fenotipo completo del síndrome del alcoholismo fetal (SAF) o fetopatía alcohólica (FA) sólo se expresa en niños cuyas madres tienen antecedentes de alcoholismo crónico o alcoholismo agudo, intermitente y frecuente. No obstante, el consumo de alcohol en dosis bajas puede dar lugar a una variedad de resultados menos graves, aunque a menudo clínicamente significativos⁴. El término de trastornos del espectro de fetopatía alcohólica se usa para describir toda la variedad de efectos adversos relacionados con el alcohol⁵.

Se ha documentado que el deterioro del lenguaje es una característica clave de lesión neurológica en niños con SAF y trastornos del espectro de fetopatía alcohólica⁶⁻¹¹. No obstante, la firmeza de estas conclusiones se ve limitada por las sustanciales debilidades metodológicas por lo que respecta al diseño, control de las posibles variables de confusión y potencia. Solamente en unos pocos estudios de cohorte se ha examinado la relación entre la exposición prenatal al alcohol y el retraso del desarrollo del lenguaje en niños en edad preescolar sin SAF¹²⁻¹⁵. Los resultados de estos estudios han sido varia-

^aDivision of Population Sciences, Telethon Institute for Child Health Research; ^bCentre for Child Health Research, University of Western Australia, Perth, WA, Australia; ^cCurtin University Centre for Developmental Health, Perth, WA, Australia.

Correspondencia: Colleen O'Leary, BSc, MPH, Telethon Institute for Child Health Research, PO Box 855, West Perth, WA 6872, Australia.

Correo electrónico: colleeno@ichr.uwa.edu.au

bles, y no se ha demostrado una asociación constante entre el consumo prenatal de alcohol, expresado como media de gramos de alcohol puro (AP) al día, y el retraso del lenguaje en niños en los 3 primeros años de vida¹²⁻¹⁵. Greene et al¹⁴ también examinaron la relación entre una puntuación positiva obtenida en el Michigan Alcohol Screening Test (MAST) (indicativa de consumo abusivo de alcohol) en la primera visita prenatal y el desarrollo del lenguaje en niños a los 2 años de edad y no encontraron ninguna asociación.

Para los niños, el inicio del lenguaje es un hito significativo del desarrollo, y su retraso es un importante indicador precoz del desarrollo global del niño. Si el retraso se asocia con la exposición prenatal al alcohol, su presencia podría actuar como un indicador clave para que los médicos revisaran el consumo materno de alcohol durante el embarazo y efectuaran un cribado de los niños en busca de la presencia de otros problemas del desarrollo relacionados con la exposición a esta toxina.

En función de los estudios epidemiológicos disponibles, lo que sigue por dilucidar es si la exposición prenatal al alcohol se asocia con retraso del lenguaje y, en caso afirmativo, cómo la dosis, frecuencia y momento de la exposición contribuyen al riesgo de este retraso en el inicio del lenguaje a los 24 meses.

Para abordar estas cuestiones, describimos las estimaciones de la asociación entre el consumo materno prenatal de alcohol y el desarrollo ulterior del lenguaje del niño a los 2 años de edad, según lo evaluado mediante el Ages and Stages Questionnaire¹⁶⁻¹⁸ en una cohorte a gran escala, bien definida y basada en la población descrita de mujeres no indígenas de Australia occidental.

MÉTODOS

Los detalles de este estudio se han descrito previamente^{19,20}. En pocas palabras, a través de una carta remitida por correo a las 12 semanas del parto a una muestra aleatoria del 10% de todas las mujeres que, entre 1995 y 1997, dieron a luz en Australia occidental, se las invitó a participar en el Western Australian Survey of Health (conocido como estudio RASCALS), destinado a examinar las conductas relacionadas con la salud antes y durante el embarazo y en los primeros meses de vida. Tras un contacto inicial y los procedimientos de consentimiento, una tasa de respuesta del 80,8% dio lugar a 4.861 encuestas remitidas por correo completadas. Se excluyeron las mujeres cuyos hijos nacieron muertos (n = 20), fallecieron en los 3 primeros meses de vida (n = 20) o entregaron a sus hijos en adopción (n < 5). Las que respondieron eran representativas de todas las que dieron a luz a fetos vivos en dicho período con la excepción de un porcentaje ligeramente inferior de madres adolescentes y de aquellas cuyos hijos fueron de bajo peso al nacer²¹.

De la cohorte de 1995-1996 (n = 4.007), se extrajo una muestra aleatoria del 70% de mujeres cuyo embarazo fue único y se las invitó a participar en un estudio longitudinal. Se seleccionaron 100 mujeres adicionales para garantizar unas proporciones suficientes de madres solteras con bajos ingresos y sin pareja. Esto dio lugar a 2.837 mujeres seleccionadas para el seguimiento longitudinal; 2.224 (78%) estuvieron de acuerdo en participar cuando su hijo tuviera un año de edad y, de éstas, 1.880 (85% de la muestra del año 1) completaron los cuestionarios en la encuesta del año 2. Las características sociodemográficas de las que respondieron fueron similares a las de la cohorte original en la mayoría de áreas con la excepción de que tuvieron significativamente más probabilidades de ganar más de 25.000 \$ australianos anuales (74,5% comparado con 70,7%; p < 0,01), estar casadas (79,3% comparado con 75,6%; p < 0,03) y de tener un mayor número de años de estudios²² (27,8% comparado con 23,3%; p < 0,001).

Se excluyeron los niños de familias que no hablaban inglés o de aquellas en las que, además de ésta, se hablaban otras lenguas (n = 116), al igual que los niños con discapacidades graves y síndromes conocidos por ser una vía causal del retraso o trastornos del lenguaje (n = 25), lo que dejó una muestra de 1.739. En ninguno de los niños de la cohorte se había establecido un diagnóstico de fetopatía alcohólica.

Los cuestionarios de la encuesta remitidos por correo, completados a las 12 semanas del parto, permitieron obtener información sobre consumo materno de alcohol para el período de 3 meses antes del embarazo y para cada trimestre por separado. Para cada período, se preguntó a las mujeres si habían consumido alcohol alguna vez y, en caso afirmativo, con qué frecuencia bebieron (≥ 5 , 3-4, o 1-2 días/semana; 1-2 días/mes; menos de una vez al mes; y nunca), y la cantidad consumida (p. ej., número de latas, vasos, botellas) en una ocasión corriente para cada uno de los cuatro tipos de bebidas alcohólicas (cerveza, vino/champaña, aguardiente/licores y vinos fortificados). En los cálculos de la frecuencia de consumo se usó la cifra más baja de los días marcados; por ejemplo, 3-4 días/semana se incluyó como 3 días/semana. Cuando las mujeres que respondieron marcaron con una cruz la respuesta en lugar de indicar un valor numérico, se aplicó un nivel mínimo para el tipo de bebida, período de tiempo y frecuencia. De acuerdo con Colvin et al²⁰, cuando se proporcionan unos límites para el número de bebidas por ocasión, se utiliza el extremo más alto debido a la tendencia de los individuos a subestimar su consumo.

El consumo materno de alcohol autorreferido se examinó para los 3 meses previos al embarazo y para cada trimestre individualmente. En función de los datos autorreferidos, se consideró que una bebida estándar equivalía a 10 g de alcohol. El consumo de alcohol se clasificó teniendo en cuenta la cantidad total consumida, cantidad por ocasión y frecuencia. Las categorías se clasificaron como ninguna, baja (≤ 20 g de alcohol por ocasión, con una frecuencia menor que semanal hasta 6 días/semana), moderada (10 g hasta < 50 g por ocasión, con una frecuencia que variaba desde menos que semanal hasta consumo diario), elevada (> 20 g a > 50 g por ocasión, con una frecuencia que variaba desde un día/semana hasta el consumo diario) y embriaguez (> 50 g por ocasión con una frecuencia que variaba desde menos que semanal hasta 2 días/semana) (tabla 1). En la tabla 1 se describen los detalles para el consumo medio, mediano y mínimo y máximo de alcohol a la semana. Los análisis preliminares indicaron que el riesgo de exposición prenatal moderada y elevada al alcohol era equivalente, de modo que estos dos grupos se combinaron debido al reducido número de grandes bebedoras a finales del embarazo. La categoría de exposición "baja" se codificó en coincidencia con la recomendación efectuada a las mujeres que están embarazadas o que desean concebir por las Australian Alcohol Guidelines del National Health and Medical Research Council²³ (2001).

Para evaluar el desarrollo del lenguaje se utilizó la escala de comunicación del Ages and Stages Questionnaire¹⁶. Esta escala forma parte de un instrumento de evaluación de los padres usado para el examen de cribado de los niños en busca de retraso del desarrollo. La escala de comunicación comprende seis ítems que evalúan las capacidades expresivas y receptivas emergentes del lenguaje utilizando tres categorías de respuesta: 1) "todavía no", 2) "a veces", y 3) "sí". El rendimiento en la escala de comunicación se calibró utilizando un modelo teórico de respuesta y, como punto de corte de retraso del lenguaje, se utilizó -1,0 DE. La investigación previa de Zubrick et al²² ha demostrado que estos ítems son un instrumento válido y fiable lo suficientemente robusto de la aparición precoz del lenguaje en niños de 24 meses de edad, con una validez concurrente aceptable.

Previamente se ha descrito el tratamiento de los datos omitidos del consumo de alcohol²⁰. En pocas palabras, el consumo de alcohol no se obtuvo en el tercer trimestre para algunas mujeres que dieron a luz prematuramente (n = 27), y, para cada uno de estos casos, se asignó el consumo indicado para el segundo trimestre. La cantidad media de datos omitidos para otras variables fue reducida y varió desde la ausencia de datos omitidos para la edad materna, y el estado conyugal hasta el 3,8% de datos omitidos para los ingresos. Para abordar el problema de la omisión de datos²⁴, efectuamos una imputación de datos con un procedimiento de imputación múltiple con el programa SAS Proc MI

TABLA 1. Clasificación del consumo materno de alcohol

Variable	N.º	Gramos por ocasión ^a	Frecuencia	Gramos por media ^a	Semana de embarazo		
					Mediana	Mínimo	Máximo
Preembarazo							
Bajo	577	≤ 20	Menos que semanal ^b a menos que diaria	9,7	3,8	0,7	60,0
Moderado	529	10-< 50	Menos que semanal ^b a diaria	21,7	13,0	2,1	70,0
Hasta embriaguez	176	> 50	Menos que semanal a 2 d/semana ^b	59,8	50,0	5,0	270,0
Alto	178	> 20-> 50	Semanal a diaria	193,1	137,3	71,3	2.450,0
1.º trimestre							
Bajo	544	≤ 20	Menos que semanal ^b a menos que diaria	6,1	2,5	0,5	59,0
Moderado	177	10-< 50	Menos que semanal ^b a diaria	16,5	7,5	2,8	63,0
Hasta embriaguez	43	> 50	Menos que semanal a 2 d/semana ^b	60,2	27,5	6,0	270,0
Alta	33	> 20-> 50	Semanal a diaria	161,2	150,0	75,0	345,0
2.º trimestre							
Bajo	609	≤ 20	Menos que semanal ^b a menos que diaria	6,1	3,0	0,5	55,3
Moderado	139	10-< 50	Menos que semanal ^b a diaria	14,6	7,5	3,0	65,0
Hasta embriaguez	16	> 50	Menos que semanal a 2 d/semana ^b	40,6	24,9	5,0	150,0
Alto	22	> 20-> 50	Semanal a diaria	136,5	115,0	75,0	246,0
3.º trimestre							
Bajo	665	≤ 20	Menos que semanal ^b a menos que diaria	5,8	2,5	0,5	55,3
Moderado	156	10-< 50	Menos que semanal ^b a diaria	14,0	7,5	3,0	65,7
Hasta embriaguez	11	> 50	Menos que semanal ^b a 2 d/semana	47,8	26,5	5,0	150,0
Alto	25	> 20-> 50	Semanal a diaria	133,0	99,0	74,0	307,5

^aDiez gramos = una bebida estándar en Australia, y 50 g por ocasión = consumo hasta embriaguez.

^bMenos que semanal = 1-2 veces al mes a una vez cada 8-10 semanas; menos que diario = hasta 6 días/semana.

(SAS Institute, Inc, Cary, NC). Para tener en cuenta los procedimientos de imputación de datos, efectuamos una regresión logística mediante el programa SAS 9.1²⁵ (Proc Logistic and Proc Mianalyze). Estos procedimientos combinan los resultados de los análisis de imputaciones y generan inferencias estadísticas válidas reemplazando cada valor omitido por una serie de valores verosímiles que representan la incertidumbre acerca del valor correcto a imputar^{26,27}.

Aunque la principal variable pronóstica del presente estudio fue el consumo materno de alcohol, se incluyeron en el modelo diversas covariantes: factores maternos (edad materna, paridad, años de estudios, estado conyugal, tabaquismo para cada trimestre [ausente, ≤ 10/día o social, > 10/día]), consumo de drogas (ninguno frente a cualquiera) y depresión, ansiedad y estrés, según lo determinado por la escala Depression Anxiety Stress Scale [DASS]^{28,29} y factores familiares (ingresos antes del embarazo, presencia de pareja en el hogar, capacidad de crianza y funcionamiento de la familia). La DASS consiste en 42 ítems, valorándose cada uno en una escala de Likert de cuatro puntos. Los ítems se sumaron generando una puntuación para cada una de las tres esferas (es decir, depresión, ansiedad y estrés). Las valoraciones de gravedad se basan en puntuaciones percentil que proporcionan clasificaciones de "normal" (0-78), "leve" (78-87), "moderada" (87-95), "grave" (95-98) y "muy grave" (98-100). La capacidad de crianza se determinó mediante una escala de crianza que evalúa la disciplina permisiva, la reactividad excesiva y la verbosidad³⁰. El funcionamiento familiar se evaluó utilizando una escala general a partir del McMaster's Family Assessment³¹, que determina el funcionamiento global de la familia a través de seis áreas: resolución de problemas, comunicación, compromiso afectivo, sensibilidad afectiva, papeles y control conductual. Las puntuaciones más altas obtenidas en la escala de crianza y la Family Assessment Device indican una crianza disfuncional y disfunción familiar, respectivamente. Todas las variables se introdujeron en el modelo en un solo paso, siendo el desarrollo del lenguaje la variable de respuesta.

Los números del estudio son robustos para los niveles bajos o moderados-altos de exposición prenatal al alcohol. Contamos con una confianza del 95% y una potencia del 80% para detectar *odds ratios* (OR) de 1,6 para los niveles bajos de exposición prenatal al alcohol y OR de 1,8 a 2,0 para exposición moderada o alta. El reducido número de bebedoras hasta la embriaguez a finales del embarazo limitó la potencia del presente estudio para detectar una diferencia significativa en este grupo comparado con las abstemias. El estudio contó con una potencia suficiente para detectar una OR de 4,7; para detectar una OR de 2,5, se requeriría un aumento de 4 veces del número del grupo expuesto.

Aprobaron el estudio el comité de investigación del Princess Margaret Hospital y el Western Australian Department of Health Confidentiality of Health Information Committee.

RESULTADOS

Clasificación del consumo materno de alcohol

La cantidad media de alcohol consumido a la semana disminuyó desde el período previo al embarazo (preembarazo) hasta el primer trimestre y desde el segundo al tercero para cada nivel de exposición al alcohol (tabla 1). La disminución mayor en la cantidad de alcohol consumido se observó para mujeres de la categoría de consumo bajo, con una reducción de un 40% durante el período de estudio, aunque la disminución de las cantidades mínimas y máximas consumidas fue mínima. Para bebedoras moderadas y grandes bebedoras el nivel medio de consumo de alcohol disminuyó de manera continuada a lo largo del embarazo en alrededor del 33%. En mujeres de la categoría de consumo hasta la embriaguez no se identificó una disminución sistemática de la cantidad consumida a lo largo del embarazo. Para ellas, la reducción inicial de la cantidad media del 30% en el segundo trimestre, desde una media de 59,8 g/semana antes del embarazo hasta 40,6 g/semana, se siguió de un aumento del 17% en el consumo medio semanal en el tercer trimestre. Durante el período previo al embarazo, en la categoría de grandes bebedoras hubo un reducido número de mujeres que consumían > 1.000 g/semana (n = 2 [1,2%]) y 400-999 g/semana (n = 12 [6,7%]) (datos no mostrados). Para las grandes bebedoras se observó una sustancial disminución de la cantidad máxima de alcohol consumido desde 2.450 g/semana durante el período previo al embarazo hasta 345 g/semana en el primer trimestre. Las bebedoras hasta la embriaguez consumían alrededor de un tercio de la cantidad media de alcohol consumida por semana por las grandes bebedoras, y la mayor disminución en el consumo

máximo fue del 44%, y tuvo lugar entre el primer y el segundo trimestre.

Consumo materno de alcohol autorreferido

El porcentaje de mujeres que se abstuvieron de consumir alcohol aumentó desde un 15,5% durante el período previo al embarazo hasta más del 50% durante cada trimestre de éste (tabla 2). Aunque el porcentaje de mujeres cuyo consumo de alcohol era bajo casi constante desde antes del embarazo y a lo largo de cada trimestre, hubo importantes reducciones entre mujeres cuyo consumo era moderado o alto, con disminuciones desde el 37,9% antes del embarazo hasta ~10% en los dos últimos trimestres. De forma parecida, el consumo hasta la embriaguez se redujo desde un 12,8% antes del embarazo hasta < 1% en el tercer trimestre.

Características de la muestra

Algo más de la mitad (54,5%) de las mujeres tenían ≥ 30 años de edad, el 60% habían dado a luz a su primer o segundo hijo, el 34,8% habían cursado estudios secundarios, y el 79,2% estaban casadas (tabla 3). Antes del embarazo, el 27% de las mujeres eran fumadoras, disminuyendo el porcentaje en hasta un 16,8% en el tercer trimestre. El 12,5% de las mujeres refirió el consumo de drogas (incluido *cannabis*, éxtasis, anfetaminas, heroína, metadona, cocaína, LSD y sustancias volátiles) y el consumo de tranquilizantes (legales e ilegales). En la encuesta del segundo año, un 9,6% de las mujeres refirió depresión, un 5,4% ansiedad, y un 6,8% estrés, mientras que el 91,6% refirió la presencia de pareja y el 64,3% refirió unos ingresos inferiores a 50.000 \$ australianos anuales. Refirieron disfunción familiar, según lo determinado por la McMaster Family Assessment, un 8,8% de las familias mientras que, para un 27,8%, la forma de crianza de la familia se clasificó de anormal.

Desarrollo del lenguaje a los 24 meses

Casi el 13% de los niños presentaban un retraso del desarrollo del lenguaje según lo determinado mediante el Ages and Stages Questionnaire. El porcentaje de niños con retraso del lenguaje fue menor entre los hijos de mujeres abstemias durante el período previo al embarazo (12%), aquellos cuyas madres consumieron bajos niveles durante el embarazo (< 13%) y para aquellos cuyas madres consumieron niveles moderados o altos en el período previo al embarazo y en el primer trimestre (12% y 9,9%, respectivamente; tabla 4). El porcentaje de niños con retraso del lenguaje fue mayor para aquellos cuyas madres tuvieron un patrón de consumo de alcohol hasta la embriaguez durante el segundo y tercer trimestre, 29,4% y 33,3%, respectivamente, y para aquellos cuyas madres consumieron cantidades moderadas o altas durante el tercer trimestre (16,5%).

Después de un control para los factores de confusión no se identificaron pruebas de una asociación entre un nivel bajo de consumo durante el embarazo y mayor riesgo de dar a luz a un niño con problemas del desarrollo del lenguaje comparado con mujeres abstemias durante este período (tabla 5). En el período previo al em-

TABLA 2. Frecuencia de consumo de alcohol antes y durante el embarazo

	N.º (%)			
	Abstemia	Baja	Moderada o alta	Hasta embriaguez
Preembarazo	270 (15,5)	588 (33,8)	659 (37,9)	222 (12,8)
1.º trimestre	934 (53,7)	554 (31,9)	202 (11,6)	49 (2,8)
2.º trimestre	946 (54,4)	617 (35,5)	158 (9,1)	17 (1,0)
3.º trimestre	870 (50,0)	679 (39,0)	178 (10,2)	12 (0,7)

barazo, se observó un aumento no significativo del 52% en la probabilidad de deterioro del lenguaje entre niños con niveles bajos de exposición al alcohol. No se identificaron pruebas de que la exposición a un consumo moderado o alto de alcohol durante el período previo al embarazo o durante el primer o segundo trimestre se asociara con mayor probabilidad de deterioro del lenguaje. No obstante, cuando este nivel de exposición se dio durante el tercer trimestre, se detectó un aumento no significativo del 50% de dicha probabilidad (OR: 1,50 [intervalo de confianza (IC) 95%: 0,90-2,49]).

El consumo de alcohol hasta la embriaguez durante el período previo al embarazo o el primer trimestre se asoció con un ligero aumento, no significativo, de la probabilidad de deterioro del lenguaje (OR: 1,15 [IC 95%: 0,59-2,27] y 1,49 [IC 95%: 0,60-3,73], respectivamente; tabla 5). Cuando la exposición al consumo hasta la embriaguez se dio durante el segundo y tercer trimestre, la estimación del riesgo de deterioro del lenguaje se triplicó. Tras un control para los factores de confusión, la OR ajustada fue de 3,00 (IC 95%: 0,90-9,93) en el segundo trimestre con resultados similares para el tercero.

En el modelo completamente ajustado las covariantes asociadas con mayor riesgo incluyeron la crianza en cada modelo y el estrés materno (leve) en el primer y segundo trimestre. Para una edad materna < 25 años se observó una tendencia no significativa a asociarse con mayor riesgo durante el embarazo. En ningún período de tiempo se observaron efectos de una interacción significativa entre la variable alcohol y cada uno de los factores de confusión.

DISCUSIÓN

Hasta lo que conocen los autores, éste es el primer estudio que demuestra la importancia del momento, patrón y frecuencia del consumo materno de alcohol en el riesgo de retraso del lenguaje en niños de 2 años de edad sin diagnóstico de fetopatía alcohólica. Cuando los niños se expusieron a niveles bajos, comparado con aquellos cuyas madres se abstuvieron del alcohol durante el embarazo, en ningún período de tiempo detectamos una asociación entre unos bajos niveles de exposición prenatal al alcohol y retraso del lenguaje. Sin embargo, demostramos una relación dosis-respuesta no significativa con un aumento del triple en el riesgo de deterioro del lenguaje en niños de 2 años de edad que se expusieron a un consumo hasta la embriaguez durante el segundo o tercer trimestre, y un aumento del 50% en el riesgo entre aquellos cuyas madres consumieron cantidades moderadas o altas de alcohol durante el tercer trimestre después de un control para las covariantes.

TABLA 3. Características de la cohorte: frecuencia de los factores demográficos y conductas de riesgo

Categoría del resultado	n (%)	Datos omitidos (%)
Desarrollo lenguaje a los 2 años		
Normal	1.470 (84,5)	2,7
Retraso del lenguaje	222 (12,8)	
McMaster's Family Assessment a los 2 años		
Normal	1.540 (88,6)	2,6
Anormal	153 (8,8)	
Escala de crianza a los 2 años		
Normal	1.225 (70,4)	1,7
Anormal	484 (27,8)	
Grupos de ingresos durante embarazo		
Menos de 5.000 \$A	307 (17,6)	3,8
25.000-40.000 \$A	449 (25,8)	
Más de 40.000-50.000 \$A	298 (17,1)	
Más de 50.000 \$A	620 (35,7)	
Pareja presente a los 2 años		
Sí	1.593 (91,6)	0,9
No	130 (7,5)	
Depresión DASS a los 2 años		
Normal	1.551 (89,2)	1,2
Leve	72 (4,1)	
Moderada o grave	96 (5,5)	
Ansiedad DASS a los 2 años		
Normal	1.608 (92,5)	2,1
Leve	32 (1,8)	
Moderada o grave	63 (3,6)	
Estrés DASS a los 2 años		
Normal	1.484 (85,3)	2,0
Leve	118 (6,8)	
Moderada o grave	103 (5,9)	
Edad materna en momento del parto		
< 25 años	569 (32,7)	0
25-29 años	226 (13,0)	
≥ 30 años	962 (54,5)	
Estudios maternos		
< 12 años	706 (40,6)	0,1
> 12 años	425 (24,4)	
Licenciatura/diploma/oficio	614 (34,8)	
Estado conyugal momento parto		
Casada	1.378 (79,2)	0
Pareja de hecho/cohabitación	267 (15,4)	
Soltera	94 (5,4)	
Paridad		
0	517 (29,8)	0,2
1	524 (30,2)	
> 2	695 (40,0)	
Consumo de drogas durante embarazo		
No	1.519 (87,3)	0,2
Sí	217 (12,5)	
Tabaquismo (n.º cigarrillos/día)		
Preembarazo		
No fumadora	1.251 (71,9)	1
≤ 10 y social	213 (12,2)	
> 10	258 (14,8)	
1.º trimestre		
No	1.375 (79,1)	0,2
≤ 10 y social	219 (12,6)	
> 10	141 (8,1)	
2.º trimestre		
No	1.437 (82,6)	0,1
≤ 10 y social	187 (10,8)	
> 10	113 (6,5)	
3.º trimestre		
No	1.443 (83,0)	0,2
≤ 10 y social	183 (10,5)	
> 10	110 (6,3)	

\$A: dólares australianos; DASS: Depression Anxiety Stress Scale.

Aunque el tamaño de la muestra del presente estudio fue relativamente extenso, 2-8 veces mayor que los estudios previos de cohorte, con la potencia suficiente para investigar la influencia de un bajo consumo de alcohol, el número de mujeres con un consumo moderado o alto o hasta la embriaguez a medida que el embarazo progresó fue reducido. Por ejemplo, de las 17 mujeres que eran be-

TABLA 4. Frecuencia del retraso del lenguaje de acuerdo con el consumo de alcohol antes y durante el embarazo

Desarrollo del lenguaje	Exposición al alcohol, n (%)			
	Abstemia	Baja	Moderada o alta	Hasta embriaguez
Preembarazo				
Normal	234 (88,0)	489 (85,0)	557 (88,0)	190 (86,1)
Retraso	32 (12,0)	86 (15,0)	76 (12,0)	28 (12,8)
1.º trimestre				
Normal	783 (86,1)	473 (87,1)	172 (90,1)	42 (85,7)
Retraso	126 (13,9)	70 (12,9)	19 (9,9)	7 (14,3)
2.º trimestre				
Normal	791 (86,5)	534 (88,0)	133 (86,4)	12 (70,6)
Retraso	123 (13,5)	73 (12,0)	21 (13,6)	5 (29,4)
3.º trimestre				
Normal	730 (86,6)	590 (88,5)	142 (83,5)	8 (66,7)
Retraso	113 (13,4)	77 (11,5)	28 (16,5)	4 (33,3)

bedoras hasta la embriaguez en el segundo trimestre, 10 continuaron refiriendo este patrón en el tercer trimestre, de modo que no pudimos determinar si la asociación se debe a la exposición exclusiva en el segundo o en el tercer trimestre o a una combinación de ambas. Los anchos IC en los resultados del consumo moderado o alto para el tercer trimestre y de los resultados del patrón de consumo hasta la embriaguez para el segundo y tercero son una clara indicación de la falta de potencia para evaluar estos niveles de consumo en el retraso del lenguaje y explican la falta de significación. Como tal, no podemos descartar la posibilidad de que el hallazgo se deba al azar.

Aunque los hallazgos del presente estudio coinciden con los de Greene et al¹⁴, que no documentaron una asociación entre el desarrollo del lenguaje y unos bajos niveles de consumo prenatal de alcohol, los resultados del presente estudio difieren de su hallazgo de la falta de asociación con el consumo abusivo de alcohol. Esta diferencia podría deberse al cálculo como promedio del consumo de alcohol, el uso de una puntuación positiva obtenida en la escala MAST para identificar la dependencia del alcohol y el alcoholismo, y el momento de la evaluación del consumo en su estudio. El hallazgo del presente estudio de que el consumo materno de alcohol disminuye a medida de que progresa el embarazo coincide con otros estudios³²⁻³⁴ y sugiere que es posible que el uso de una puntuación MAST positiva en la primera visita prenatal no distinga una asociación entre el consumo hasta la embriaguez a finales del embarazo y el retraso del lenguaje. La escala MAST contribuirá a identificar a algunas de las mujeres cuyos hijos corren el mayor riesgo; sin embargo, puesto que se diseñó para identificar la dependencia del alcohol y el alcoholismo, esta escala no sería lo suficientemente sensible para identificar a las mujeres con un patrón de consumo hasta la embriaguez. El hallazgo del presente estudio de que la cantidad media de alcohol consumido por las bebedoras hasta la embriaguez no se redujo hasta el segundo trimestre y, acto seguido, aumentó en el tercero indica que éste es un grupo importante para las intervenciones dirigidas al consumo prenatal de alcohol.

En el estudio de Greene et al, el cálculo como promedio del consumo materno de alcohol durante el embarazo proporciona gramos de alcohol puro (AP g) al día pero, el hecho de pasar por alto el patrón y momento del consumo de alcohol, dio lugar a un nivel medio de con-

TABLA 5. Regresión logística: asociación de la exposición al alcohol antes y durante el embarazo y retraso de adquisición del lenguaje

	OR (IC 95%)							
	Preembarazo		1.º trimestre		2.º trimestre		3.º trimestre	
	No* Ajustada	Ajustada*	No ajustada	Ajustada*	No ajustada	Ajustada*	No ajustada	Ajustada*
Abstemia	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Bajo	1,31 (0,84-2,04)	1,52 (0,92-2,51)	0,95 (0,68-1,34)	0,97 (0,65-1,43)	0,88 (0,63-1,23)	0,87 (0,59-1,28)	0,83 (0,60-1,17)	0,84 (0,57-1,23)
Moderado o alto	1,07 (0,69-1,66)	1,24 (0,74-2,06)	0,70 (0,42-1,18)	0,71 (0,40-1,27)	1,05 (0,63-1,74)	1,26 (0,63-1,74)	1,33 (0,84-2,10)	1,50 (0,90-2,49)
Hasta embriaguez	1,05 (0,58-1,90)	1,15 (0,59-2,27)	1,27 (0,55-2,95)	1,49 (0,60-3,73)	2,97 (1,01-8,78)	3,00 (0,90-9,93)	3,74 (1,07-13,05)	3,02 (0,75-12,20)

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

*Ajustada para los factores de la encuesta a los 2 años: McMaster's Family Assessment, escala de crianza, presencia de cónyuge/pareja, depresión, ansiedad y estrés maternos; y factores prenatales; edad materna en el momento del parto, estado conyugal, paridad, años de estudios, tabaquismo, uso de tranquilizantes y consumo de drogas.

sumo prenatal de alcohol de 6 g/día de alcohol puro en el primer trimestre que disminuyó hasta 4 g/día (*N. T.*: una bebida estándar en Estados Unidos contiene 14 g de alcohol puro [alrededor de 0,6 onzas líquidas]) de alcohol puro en el tercer trimestre; un promedio de la mitad hasta menos de un tercio de una bebida estándar al día. La utilización de una estimación promediada de exposición al alcohol puede ocultar el mayor riesgo del consumo moderado o alto y hasta la embriaguez a finales del embarazo que encontramos en el presente estudio.

El presente estudio incluye una serie de puntos fuertes que resuelven muchas de las limitaciones que han investigado la influencia de una exposición baja o moderada-alta al alcohol durante el embarazo y los riesgos fetales³⁵. Y lo que es más importante, la cohorte usada para este estudio se basa en la población, y se seleccionó aleatoriamente, lo que permite que los resultados de la presente investigación se generalicen a una población más amplia. Otros puntos fuertes particulares incluyen la capacidad de investigar el patrón de consumo de alcohol por separado para el período previo al embarazo y para cada trimestre, la elevada tasa de seguimiento, el bajo porcentaje de datos omitidos, y la obtención de una amplia serie de variables, lo que nos permitió el control de factores de confusión conocidos.

Los datos de exposición se obtuvieron a través de un cuestionario autoadministrado, que se ha demostrado que proporciona respuestas más válidas de problemas sensibles desde un punto de vista social y revela más conductas indeseables que las entrevistas³⁶. Antes o durante el estudio, en Australia, no se han emprendido campañas de salud pública que hayan prestado atención a consumo de alcohol y embarazo, de modo que, en comparación con mujeres de otros países, es menos probable que las que respondieron hubieran considerado su conducta negativamente o hubieran infravalorado su consumo de alcohol debido a un sentimiento de vergüenza o el temor a ser estigmatizadas. Así mismo, en el estudio se obtuvo información sobre diversas conductas maternas y factores familiares prenatales, de modo que no se prestó una atención exclusiva al consumo de alcohol. Además, los datos se obtuvieron antes del inicio del lenguaje y, por lo tanto, no hubo una oportunidad de que el resultado hubiera influido en el recuerdo.

La obtención de una estimación precisa del consumo prenatal de alcohol es decisivamente importante. La información sobre consumo prenatal de alcohol está in-

fluida por el método y el momento en que se formulan las preguntas^{14,34,36-39}. Los datos del presente estudio se obtuvieron a través de un cuestionario autoadministrado 3 meses después del parto. Aunque se han publicado informes de que se obtienen estimaciones más altas de consumo de alcohol con una evaluación posnatal^{14,34,37,40}, se ha descrito que las entrevistas prenatales sobre consumo de alcohol proporcionan la estimación más válida para utilizar cuando se investiga el resultado neuroconductual³⁷. Esto sugeriría que la obtención de datos retrospectivos podría haber limitado la capacidad del presente estudio para detectar una asociación con niveles más bajos de exposición al alcohol. En condiciones ideales, esta investigación debería repetirse utilizando datos obtenidos prospectivamente sobre consumo de alcohol y con un número mayor de mujeres.

Los cuestionarios autoadministrados subestiman el consumo prenatal de alcohol hasta la embriaguez³⁸. No obstante, en nuestra encuesta la estimación de un consumo hasta la embriaguez no se obtuvo a través de una pregunta específica sobre este patrón sino que se calculó a partir de las respuestas sobre frecuencia, cantidad consumida, tipo de bebida y medida (p. ej., latas, vasos, etc.). A partir del estudio no pudimos determinar si este método produce una estimación más o menos fiable, pero, si en la presente investigación el consumo hasta la embriaguez se subestimó, el sesgo tendería a cero.

Aunque usamos un parámetro del retraso del lenguaje que se basó en un informe materno más que en una evaluación directa del niño, la escala de comunicación del Ages and Stages Questionnaire es una medida sensible y temprana de la aparición tardía del lenguaje en lactantes de 2 años de edad²². El vocabulario y la sintaxis inicial son las propiedades del lenguaje accesibles para determinar a esta edad y proporcionan los marcadores más precoces de riesgo de problemas del desarrollo del lenguaje⁴¹. El informe de los padres de las capacidades actuales de lenguaje de su hijo es el método de elección para evaluar las capacidades emergentes en niños de 24 meses de edad y se usa ampliamente en contextos tanto clínicos como de investigación. Además, el informe de los padres sobre las capacidades del lenguaje brinda una oportunidad en su mayor parte no explotada de estudiar este importante hito del desarrollo en muestras a gran escala.

El número de niños cuyo retraso del lenguaje puede prevenirse a través de la reducción del consumo abusivo

de alcohol durante el tercer trimestre es relativamente reducido; sin embargo, es probable que este grupo de niños corra un riesgo de otros problemas relacionados con el alcohol, de los que el retraso del lenguaje sólo es una parte del cuadro. La identificación de los embarazos en riesgo antes del parto brinda la oportunidad de alentar una reducción del consumo y puede facilitar una intervención precoz.

Por último, eliminamos los datos sobre 25 niños con un síndrome/discapacidad conocido por formar parte de la vía causal del retraso o trastorno del lenguaje para garantizar que dicha discapacidad preexistente no confundiría nuestra estimación. Aunque 11 de estos niños eran portadores de procesos que podrían asociarse con una exposición prenatal al alcohol, como discapacidad intelectual y pérdida auditiva, sólo uno de ellos se expuso a un consumo hasta la embriaguez en el primer trimestre, y ninguno se expuso a este patrón en el segundo o tercero. Menos del 15% se expusieron a un consumo moderado o alto en cualquier estadio. Reanalizamos los datos de la presente investigación incluidos estos 25 niños y las estimaciones de la asociación no se alteraron.

CONCLUSIONES

El presente estudio indica la importancia del momento, patrón, y frecuencia de consumo prenatal de alcohol en el riesgo del retraso del lenguaje en niños de 2 años de edad sin un diagnóstico de fetopatía alcohólica. Los resultados no demostraron una asociación entre un nivel bajo de exposición prenatal y retraso del lenguaje. No obstante, un patrón de consumo hasta la embriaguez durante el segundo o tercer trimestre se asoció con un aumento no significativo del triple en la probabilidad de retraso y una exposición moderada o alta en el tercer trimestre aumentó el riesgo en un 50% después de un control para las covariantes sociomedioambientales. Estos resultados indican la importancia de garantizar que las mujeres no consuman alcohol de forma abusiva durante el embarazo y de que sean conscientes del riesgo que entraña para el feto el consumo hasta la embriaguez y el consumo elevado continuo durante todo el embarazo. Se requieren estudios con datos obtenidos prospectivamente y un mayor número de mujeres grandes bebedoras a finales del embarazo, en particular un patrón de consumo hasta la embriaguez, para que cuenten con la potencia suficiente con el objetivo de confirmar los hallazgos de la presente investigación.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a Margaret Wood y a Peter Cosgrove por el mantenimiento de las bases de datos. También damos las gracias al personal de la WA Data Linkage Unit por el acceso al WA Data Link-age System y por su ayuda en la obtención de datos, y a WA Health Data Custodians por el acceso a la serie de datos básicos sobre salud. Agradecemos la participación de los padres en el estudio RASCALS y el apoyo del Telethon Institute for Child Health Research; en particular, damos las gracias al Dr. J.J. Kurinczuk por establecer el estudio, al igual que al equipo del estudio RASCALS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stratton K, Howe C, Bataglia F. Fetal alcohol syndrome: Diagnosis, epidemiology, prevention, and treatment. Washington, DC: National Academy Press; 1996.

- Bertrand J, Floyd R, Weber M, et al. Fetal alcohol syndrome: Guidelines for referral and diagnosis. Atlanta, GA: Centre for Disease Control and Prevention; 2004.
- Abel EL, Hannigan JH. Maternal risk factors in fetal alcohol syndrome: provocative and permissive influences. *Neurotoxicol Teratol.* 1995;17(4):445-62.
- O'Leary CM. Fetal alcohol syndrome: diagnosis, epidemiology, and developmental outcomes. *J Paediatr Child Health.* 2004;40(1-2):2-7.
- Chudley A, Conry J, Cook J, Looock C, Rosales T, LeBlanc N. Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. *CMAJ.* 2005;172(5 suppl):S1-21.
- Church MW, Eldis F, Blakley BW, Bawle EV. Hearing, language, speech, vestibular, and dentofacial disorders in fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res.* 1997;21(2):227-37.
- Church MW, Gerkin KP. Hearing disorders in children with fetal alcohol syndrome: findings from case reports. *Pediatrics.* 1988;82(2):147-54.
- Carney LJ, Chermak GD. Performance of American Indian children with fetal alcohol syndrome on the test of language development. *J Commun Disord.* 1991;24(2):123-34.
- Church MW, Kaltenbach JA. Hearing, speech, language, and vestibular disorders in the fetal alcohol syndrome: a literature review. *Alcohol Clin Exp Res.* 1997;21(3):495-512.
- Adnams CM, Kodituwakku PW, Hay A, Moltano CD, Viljoen D, May PA. Patterns of cognitive-motor development in children with fetal alcohol syndrome from a community in South Africa [revisión en *Alcohol Clin Exp Res.* 2001;25(8):1187]. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001;25(4):557-62.
- Kodituwakku P, Coriale G, Fiorentino D, et al. Neurobehavioral characteristics of children with fetal alcohol spectrum disorders in communities from Italy: Preliminary results. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006;30(9):1551-61.
- Fried PA, Watkinson B. 12- and 24-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes and alcohol. *Neurotoxicol Teratol.* 1988;10(4):305-13.
- Fried PA, Watkinson B. 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol. *J Dev Behav Pediatr.* 1990;11(2):49-58.
- Greene T, Ernhart CB, Martier S, Sokol R, Ager J. Prenatal alcohol exposure and language development. *Alcohol Clin Exp Res.* 1990;14(6):937-45.
- Kaplan-Estrin M, Jacobson SW, Jacobson JL. Neurobehavioral effects of prenatal alcohol exposure at 26 months. *Neurotoxicol Teratol.* 1999;21(5):503-11.
- Bricker D, Squires J. Ages & stages questionnaires: A parent-completed, child-monitoring system. 2.^a ed. Baltimore, MD: Paul H. Brookes; 1999.
- Squires J, Bricker D, Potter L. Revision of a parent-completed developmental screening tool: Ages & stages questionnaires. *J Pediatr Psychol.* 1997;22(3):313-28.
- Squires J, Potter L, Bricker D. The ASQ user's guide. 2.^a ed. Baltimore, MD: Paul H. Brookes; 1999.
- Kurinczuk JJ, Parsons DE, Dawes V, Burton PR. The relationship between asthma and smoking during pregnancy. *Women Health.* 1999;29(3):31-47.
- Colvin L, Payne J, Parsons D, Kurinczuk JJ, Bower C. Alcohol consumption during pregnancy in non-indigenous West Australian women. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31(2):276-84.
- Stanley F, Read AW, Kurinczuk JJ, Croft ML, Bower C. A population maternal and child health research database for research and policy evaluation in Western Australia. *Semin Neonatol.* 1997;2(3):195-201.
- Zubrick SR, Taylor CL, Rice ML, Slegers D. Late language emergence at 24 months: an epidemiological study of prevalence, predictors, and covariates. *J Speech Lang Hear Res.* 2007;50(6):1562-92.
- National Health and Medical Research Council. Australian alcohol guidelines: Health risks and benefits. Canberra, Australia: National Health and Medical Research Council; 2001.
- Van der Heijden G. Imputation of missing values is superior to complete case analysis and the missing-indicator method

O'Leary C et al. Exposición prenatal al alcohol y retraso del lenguaje en niños de 2 años de edad: importancia de la dosis y momento de la exposición en el riesgo

- in multivariable diagnostic research: a clinical example. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(10):1102-9.
25. SAS Institute, Inc. SAS/STAT 9.1 User's guide. Cary, NC: SAS Institute, Inc; 2004.
 26. Rubin D. Inference and missing data. *Biometrika*. 1976;63: 581-92.
 27. Rubin D. Multiple imputation for nonresponse in surveys. Nueva York, NY: Wiley; 1987.
 28. Lovibond PF, Lovibond SH. The structure of negative emotional states: comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the beck depression and anxiety inventories. *Behav Res Ther*. 1995;33(3):335-43.
 29. Lovibond SH, Lovibond PF. Manual for the depression anxiety stress scales. 2.^a ed. Sídney, Australia: Psychology Foundation Monograph; 1995.
 30. Arnold D, O'Leary S, Wolff L, Archer M. The parenting scale: a measure of dysfunctional parenting discipline situations. *Psychol Assess*. 1993;5(2):137-44.
 31. Miller I, Epstein N, Bishop D, Keitner G. The McMaster family assessment device: reliability and validity. *J Marital Fam Ther*. 1985;11(4):345-56.
 32. Alvik A, Heyerdahl S, Haldorsen T, Lindemann R. Alcohol use before and during pregnancy: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(11):1292-8.
 33. Holzman C, Paneth N, Little R, Pinto-Martin J. Perinatal brain injury in premature infants born to mothers using alcohol in pregnancy. Neonatal Brain Hemorrhage Study Team. *Pediatrics*. 1995;95(1):66-73.
 34. Da Costa Pereira A, Olsen J, Ogston S. Variability of self reported measures of alcohol consumption: implications for the association between drinking in pregnancy and birth weight. *J Epidemiol Commun Health*. 1993;47(4):326-30.
 35. Henderson J, Gray R, Brocklehurst P. Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome. *BJOG*. 2007;114(3):243-52.
 36. Alvik A. Consistency of reported alcohol use by pregnant women: anonymous versus confidential questionnaires with item nonresponse differences. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005; 29(8):1444-9.
 37. Jacobson SW, Chiodo LM, Sokol RJ, Jacobson JL. Validity of maternal report of prenatal alcohol, cocaine, and smoking in relation to neurobehavioral outcome. *Pediatrics*. 2002;109(5):815-25.
 38. Kesmodel U. Binge drinking during pregnancy: is it possible to obtain valid information on a weekly basis? *Am J Epidemiol*. 2004;159(8):803-8.
 39. Kesmodel U, Olsen SF. Self reported alcohol intake in pregnancy: comparison between four methods. *J Epidemiol Commun Health*. 2001;55(10):738-45.
 40. Verkerk P. Differential misclassification of alcohol and cigarette consumption by pregnancy outcome. *Int J Epidemiol*. 1994;23(6):1218-25.
 41. Rice ML, Taylor CL, Zubrick SR. Language outcomes of 7 year old children with or without a history of late language emergence at 24 months. *J Speech Lang Hear Res*. 2008; 51(2):394-407.