

XIV Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología. XXIX Jornadas de Investigación. XVIII Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. IV Encuentro de Investigación de Terapia Ocupacional. IV Encuentro de Musicoterapia. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 2022.

Factores perinatales de riesgo del Trastorno del Espectro Autista.

Burgos, Daniela Oriana y Herrera, María Inés.

Cita:

Burgos, Daniela Oriana y Herrera, María Inés (2022). *Factores perinatales de riesgo del Trastorno del Espectro Autista*. XIV Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología. XXIX Jornadas de Investigación. XVIII Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR. IV Encuentro de Investigación de Terapia Ocupacional. IV Encuentro de Musicoterapia. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.

Dirección estable: <https://www.aacademica.org/000-084/310>

ARK: <https://n2t.net/ark:/13683/eoq6/V1c>

Acta Académica es un proyecto académico sin fines de lucro enmarcado en la iniciativa de acceso abierto. Acta Académica fue creado para facilitar a investigadores de todo el mundo el compartir su producción académica. Para crear un perfil gratuitamente o acceder a otros trabajos visite: <https://www.aacademica.org>.

FACTORES PERINATALES DE RIESGO DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

Burgos, Daniela Oriana; Herrera, María Inés

Pontificia Universidad Católica Argentina. Facultad de Psicología. Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) se caracteriza por la presencia de déficits neuropsicológicos y conductuales como dificultades en comunicación e interacción social y comportamientos estereotipados. El mismo presenta una patogénesis multifactorial en la que se evidencia una vulnerabilidad biológica subyacente y factores de riesgo exógenos durante la vida intrauterina y posnatal inmediata. La presente revisión recopila hallazgos clínicos obtenidos sobre los factores perinatales de riesgo, particularmente cesárea, prematuridad e hipoxia perinatal en el desarrollo del TEA.

Palabras clave

Autismo - Cesárea - Prematuridad - Hipoxia

ABSTRACT

PERINATAL RISK FACTORS OF AUTISM SPECTRUM DISORDER

Autism Spectrum Disorder (ASD) is characterized by neuropsychological and behavioral deficits such as difficulties in communication and social interaction, and stereotyped behaviors. It presents a multifactorial pathogenesis in which there is evidence of an underlying biological vulnerability and exogenous risk factors during intrauterine and immediate postnatal life. This review compiles clinical evidence obtained on perinatal risk factors, specifically cesarean section, preterm birth and perinatal asphyxia in the development of ASD.

Keywords

Autism Spectrum Disorder - Cesarean - Preterm birth - Perinatal asphyxia

1. Introducción

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es una condición del neurodesarrollo que se caracteriza por alteraciones en la comunicación e interacción social, acompañadas por conductas estereotipadas. La prevalencia del TEA es de una cada 270 personas en el mundo. Esta estimación es de una cifra media, ya que varía entre los distintos estudios. En algunos de ellos se han registrado cifras aún mayores. Dada la magnitud de estas cifras, se requiere el acceso a intervenciones psicosociales tempranas para mejorar las habilidades en los niños con autismo de comunicarse e interactuar socialmente con mayor eficacia (Organización Mundial de la Salud - OMS, 2021).

Para lograr una intervención temprana, se necesita acelerar la detección, y para ello se requiere especificar los factores de riesgo y causas del trastorno. El TEA es poligénico y multifactorial, cuyas variaciones genéticas de distinto tipo se encuentran en interacción con los factores ambientales, que resultan en fenotipos específicos. Estas variaciones genéticas se han encontrado en más de mil genes (Reynoso et al., 2016). Por su parte, varias revisiones sistemáticas y meta-análisis han sugerido factores perinatales que podrían predisponer el desarrollo de TEA en el neonato: nacimiento prematuro, cesárea programada, hipoxia perinatal, entre otras complicaciones perinatales (Cogley et al., 2020; Emberti Gialloreti et al., 2014; Fezer et al., 2017; Getahun et al., 2017; Hisle-Gorman et al., 2018; Jakiel et al., 2015; Rybakowski et al., 2016; Wang et al., 2017).

La cesárea habitualmente es realizada antes de las 40 semanas completas de gestación, a pesar de que las últimas semanas son importantes para el desarrollo cerebral (Yip et al., 2016), lo que podría aumentar el riesgo de problemas neuropsicológicos. La cesárea puede afectar directa e indirectamente al neurodesarrollo. Algunos estudios sugieren que los niños nacidos por cesárea poseen una microbiota intestinal diferente a los nacidos por vía vaginal, que son expuestos a las bacterias de la madre, a diferencia de los nacidos por cesárea, que son expuestos a la microbiota de la piel. En el caso de los niños con TEA, suelen presentar una microbiota intestinal diferente a la población general, aunque podría deberse al mayor uso de antibióticos (Curran et al., 2015). Un estudio de 2013 encontró que esta microbiota alterada se asocia con un comportamiento similar al TEA en ratones (Hsiao et al., 2013, citado en Curran et al., 2015). Los autores hablan de una correlación entre la cesárea y los resultados negativos en el desarrollo neurológico infantil, la microbiota intestinal alterada y los cambios en la respuesta al estrés. De esta manera, la evidencia existente sugiere una correlación significativa entre cesárea y trastornos del neurodesarrollo, incluyendo entre ellos el TEA (Yang et al., 2021).

Los neonatos nacidos antes que se hayan cumplido las 37 semanas de gestación son considerados prematuros. Se clasifican en los siguientes subgrupos: prematuros extremos, nacidos con menos de 28 semanas gestacionales; muy prematuros, nacidos entre las 28 y 32 semanas; y prematuros moderados, nacidos entre las 32 y 37 semanas (OMS, 2018). Dentro de estos últimos se delimita un subgrupo denominado prematuros tardíos, nacidos entre las semanas 34 y 37 de gestación (Ceriani Cernadas,

2015), que representan el 75% de la población de prematuros, con una incidencia creciente en un 25% en los últimos años (Jakiel et al., 2015). El nacimiento pretérmino conlleva la inmadurez del Sistema Nervioso Central (SNC) ya que, como se ha mencionado anteriormente, el desarrollo cerebral en el útero materno se ve interrumpido, considerando que las estructuras y funciones cerebrales tales como la maduración del árbol dendrítico, el crecimiento axonal, y la proliferación de células gliales continúan su formación hasta la semana 40 de gestación (Fernández López et al., 2012). Cualquier factor que inicie el nacimiento prematuro podría propiciar vías atípicas de desarrollo cerebral, creando un conjunto de interacciones entre antecedentes genéticos y exposiciones ambientales que generarían una respuesta inmune fetal, y podrían alterar el desarrollo del cerebro y la conectividad neuronal (Agrawal et al., 2018).

En cuanto a la hipoxia perinatal, es una condición caracterizada por una interrupción en el intercambio de oxígeno alrededor del momento del nacimiento (Collins & Popek, 2018). La hipoxia perinatal podría activar excesivamente el sistema dopaminérgico, habiéndose encontrado actividad dopaminérgica en niños con TEA. También, esta complicación perinatal podría ayudar a explicar la preponderancia de TEA en hombres ya que los bebés varones, en comparación con las mujeres, suelen sufrir mayor disfunción neurológica debido a la hipoxia cerebral (Fezer et al., 2017). En un estudio realizado por Froehlich-Santino y cols. (2014, citado en Fezer et al., 2017) se demostró que los marcadores de hipoxia, como dificultad respiratoria o necesidad de oxígeno al nacer, estaban asociados a un mayor riesgo de TEA y que esto no se podía explicar por una cuestión genética.

A continuación, se recopilarán entonces los avances científicos en el ámbito clínico que han sugerido la asociación entre las complicaciones perinatales referidas y el desarrollo del TEA.

2. Hallazgos clínicos de factores perinatales de riesgo del TEA

A lo largo de la literatura científica se refieren numerosos factores perinatales de riesgo asociados al TEA (Hisle-Gorman et al., 2018; Maramba et al., 2014), incluyendo la prematuridad, cesárea e hipoxia perinatal, en los cuales se enfocará la presente revisión.

2.1 Prematuridad y TEA

Teniendo en cuenta los numerosos factores de riesgo del TEA, varios de ellos, incluyendo el nacimiento pretérmino, han sido investigados desde el periodo prenatal hasta la niñez con el fin de comprender su relación con el TEA (Cogley et al., 2020).

El modelo de la vulnerabilidad sociobiológica del desarrollo, propuesta por Healy y cols. (2013 citado en Cogley et al., 2020) integra los factores biológicos y ambientales que subyacen la asociación entre el TEA y la prematuridad. De acuerdo a esta teoría, el nacimiento prematuro, generado por factores genéticos, problemas obstétricos u otras variables, conlleva alteraciones en

el neurodesarrollo como daño cerebral perinatal y/o estrés neonatal. Esto lleva a cambios estructurales y funcionales en redes cerebrales específicas, presentándose déficits en la cognición y el funcionamiento socioemocional. De esta manera, los autores indican que esta interacción de vulnerabilidades biológicas e influencias ambientales se asocia a un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo como el TEA en niños prematuros.

Una investigación realizada en una muestra de gran tamaño tuvo el objetivo de examinar si el parto prematuro y el término temprano están asociados con el TEA. Para ello, se efectuó un estudio de cohorte nacional de los 4.061.795 bebés únicos nacidos en Suecia entre 1973 y 2013 que sobrevivieron hasta la edad de 1 año, y a quienes se les dio seguimiento por un TEA identificado a partir de diagnósticos de pacientes hospitalizados y ambulatorios en todo el país hasta 2015. Se utilizó la regresión de Poisson para determinar índices de prevalencia de TEA asociados con la edad gestacional al nacer, ajustados por factores de confusión. A su vez, se utilizaron análisis de co-hermanos para evaluar la influencia de factores familiares compartidos (genéticos y/o ambientales) no medidos. Las prevalencias del TEA por edad gestacional al nacer fueron del 6,1% para prematuros extremos, 2,6% para muy prematuros a moderados, 1,9% para prematuros tardíos, 2,1% para todos los niños pretérmino, 1,6% para los casos de término temprano y 1,4% para los niños nacidos a término. En esta cohorte, el parto prematuro y el término temprano se asociaron a un mayor riesgo de TEA en ambos sexos. Estas asociaciones fueron en gran medida independientes de las covariables y los factores familiares compartidos, lo que sugiere una posible relación causal (Crump et al., 2021). En otra investigación se estudió el riesgo de TEA en relación a la edad gestacional en la que había nacido el paciente. Este trabajo se basó en la población de hijos únicos nacidos vivos en Dinamarca entre 1980 y 2009. Los mismos se subdividieron en tres décadas de cohortes de nacimiento. Entre ellos se presentaban 19.020 niños diagnosticados con TEA. En todas las cohortes de año de nacimiento, se encontró que el riesgo de ser diagnosticado con TEA aumentó con una edad gestacional más baja. Se concluyó que los niños nacidos extremadamente prematuros entre 1980 y 1989 tenían un riesgo de ser diagnosticados con TEA de 3,0 a 14,7 veces mayor, en comparación con los niños nacidos a las 40 semanas de edad gestacional. Estas estimaciones de riesgo fueron significativamente más bajas en las cohortes de nacimiento 1990-1999; los niños nacidos muy prematuros entre 1980 y 1989 tenían un riesgo de 2,6 a 2,8 veces mayor, en comparación con niños nacidos a las 40 semanas gestacionales en 1980 a 1989. De esta manera, se observa la asociación más fuerte entre el parto prematuro y el TEA en los niños nacidos entre 1980 y 1989, y una asociación más moderada y estable en las cohortes de nacimiento entre 1990 y 2009 (Atladóttir et al., 2016).

2.2 Cesárea y TEA

Para comprobar la relación entre la cesárea y el TEA, se realizó una investigación que evalúa la asociación entre el TEA y el modo de parto obstétrico, diferenciado en las categorías de parto vaginal no asistido, parto vaginal asistido, cesárea electiva y cesárea de emergencia. Se realizó un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox estratificado para examinar el efecto del modo de parto en el TEA. Luego, se utilizó la regresión logística condicional para realizar un estudio de diseño de hermanos, que consistió en pares de hermanos discordantes en el estado del TEA. Los análisis se ajustaron parcialmente por año de nacimiento y luego se ajustaron completamente por varios factores perinatales y sociodemográficos. El estudio de cohorte basado en la población consistió en todos los nacidos vivos en Suecia desde enero de 1982 hasta diciembre de 2010 inclusive. Los niños fueron seguidos hasta el diagnóstico de TEA, muerte, migración, diciembre del 2012 o lo que ocurriera primero. Un total de 2.161.148 niños nacieron por parto vaginal no asistido; 164.305, por cesárea electiva; 175.803, por cesárea de emergencia; y 196.058, por parto vaginal asistido. Del total, 28.290 niños fueron diagnosticados con TEA. Se encontró que los nacidos por cesárea se asociaban con un 20% más de probabilidades de ser diagnosticados con TEA que aquellos nacidos por parto vaginal asistido o no asistido. Sin embargo, la falta de asociación en los análisis que utilizan controles de hermanos indicaría que esta asociación no es causal y se debe a factores genéticos o ambientales desconocidos (Curran et al., 2015).

En Al-Madina Al-Munawarah, Reino de Arabia Saudita, se realizó un estudio de casos diagnosticados con TEA y controles, con el objetivo de investigar la correlación entre el nacimiento por cesárea y el TEA. Se incluyeron en el estudio 87 casos de TEA y 174 sujetos del grupo control. Los casos se seleccionaron en función de un diagnóstico de TEA otorgado en los últimos 2 años (entre enero de 2014 y mayo de 2016), confirmado por psiquiatras utilizando los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades 10 (CIE-10), y de un rango de edad de tres a 10 años. Mientras que el grupo control se conformó por los niños que asistían a clínicas de bebés sanos en el hospital de Maternidad e Infancia de Madinah, que no tenían problemas relacionados con el desarrollo neurológico o problemas de salud mental. El 39% de los 87 niños con TEA nació por cesárea, en comparación con el 21% de los 174 niños del grupo control. Como resultado, se demostró una asociación entre el parto por cesárea y el diagnóstico posterior del TEA. El parto por cesárea se vinculó con una mayor probabilidad de TEA, la cual se mantuvo estadísticamente significativa, incluso después de ajustar los posibles factores confundidores como la edad y el nivel educativo materno y paterno, los ingresos familiares, así como la hipertensión y fiebre durante el embarazo. Sin embargo, aunque la asociación entre el parto por cesárea y el TEA es biológicamente plausible y está respaldada por los hallazgos de los estudios expuestos en el presente trabajo, tal como se mencionó ante-

riormente, aún no se ha confirmado una relación causal. Esto se debe a que la cesárea está asociada con varias condiciones prenatales que podrían estar relacionadas con el TEA. De todas formas, la evidencia en el presente y otros estudios justifican la adopción de medidas preventivas para evitar cesáreas innecesarias (Al-Zalabani et al., 2019).

En relación a los resultados de los hallazgos clínicos expuestos sobre la cesárea como factor de riesgo del TEA, se han propuesto varias teorías explicativas. Una de ellas es la desregulación de la oxitocina. Se ha demostrado que los niños con TEA presentan niveles plasmáticos de oxitocina significativamente más bajos en comparación con los niños sin TEA. Durante el parto vaginal, la oxitocina se secreta en cantidades que aumentan gradualmente, alcanzando un pico en la primera hora después del nacimiento. Sin embargo, este pico está ausente cuando el parto se produce mediante el nacimiento por cesárea (Al-Zalabani et al., 2019).

Por otro lado, el eje microbiota-intestino-cerebro también ha atraído una atención creciente en la literatura científica. Este eje representa la interacción entre la microbiota intestinal, los sistemas neuroendocrino y neuroinmune, así como en el sistema nervioso central y periférico; los cuales forman una red compleja y se influyen mutuamente. En estudios clínicos se observaron diferencias en la composición de la microbiota intestinal entre pacientes con TEA y sujetos del grupo control. Se sabe que el parto por cesárea cambia la adquisición y composición de la microbiota en los recién nacidos. Por lo tanto, es biológicamente probable que el parto por cesárea tenga un vínculo con el TEA a través del eje microbiota-intestino-cerebro (Al-Zalabani et al., 2019). Por último, también se ha propuesto que la neurotoxicidad de la anestesia general administrada para realizar una cesárea podría explicar el mayor riesgo de TEA en los bebés que nacen de esta manera, habiéndose informado un aumento del 52% en el riesgo de TEA en los recién nacidos por cesárea con anestesia general, en comparación con los nacidos por parto vaginal (Al-Zalabani et al., 2019).

2.3 Hipoxia Perinatal y TEA

El último factor a revisar es la hipoxia perinatal. Kolevson y cols. (2007 citado en Burstyn et al., 2011), sobre la base de la evidencia epidemiológica, propusieron la hipótesis de que la hipoxia perinatal está implicada en el TEA, aunque la hipoxia no se midió en ninguno de los estudios revisados. Previc (2007 citado en Burstyn et al., 2011) también ha sugerido niveles maternos crónicamente altos de dopamina como la causa subyacente del TEA, lo que se podría correlacionar con la aparición de hipoxia perinatal.

Basados en dicha literatura, Burstyn y cols. (2011) realizaron una investigación con el objetivo de demostrar si la hipoxia perinatal se relaciona con el TEA. Se utilizaron los registros provinciales de partos para identificar la cohorte de los 218.890 nacidos vivos en la provincia de Alberta, Canadá, entre enero

de 1998 y diciembre de 2004. Se evaluó la presencia de TEA a través de los códigos de diagnóstico del CIE-9 asignados por la evaluación del médico hasta marzo de 2008. La hipoxia perinatal fue determinada a partir del análisis de acidez (pH) en sangre. Suponiendo que las características de las madres y los embarazos se correlacionarían con la hipoxia perinatal, se utilizó un algoritmo de estimación-maximización para estimar la asociación entre hipoxia perinatal y TEA. Los resultados de este artículo son consistentes con un efecto débil de la hipoxia perinatal sobre el riesgo de TEA que se limita a los hombres. Podría ser que alguna indicación latente o una correlación desconocida de las pruebas de hipoxia al nacer sean responsables del mayor riesgo de TEA entre los hombres y, por lo tanto, la investigación acerca del papel de la hipoxia al nacer y el posterior diagnóstico del TEA sigue siendo un área fructífera para la investigación.

Un estudio de cohorte evaluó la prevalencia de factores de riesgo pre y perinatales, incluyendo hipoxia perinatal, en niños con TEA en comparación con la población general de Nueva Jersey, Estados Unidos. Los participantes de esta investigación son un grupo de 268 individuos evaluados en *The Autism Center* de 2002 a 2006. Se incluyeron niños con diagnósticos de trastorno autista, trastorno generalizado del desarrollo no especificado o trastorno de Asperger basado en la clasificación del Manual Estadístico y Diagnóstico de los Trastornos Mentales (DSM-IV, por sus siglas en inglés) y evaluados por un neurólogo pediátrico. El grupo de control de este estudio consistió en 115.632 nacidos vivos en el estado de Nueva Jersey en el año 2000. Se eligió este año porque el 50% de los sujetos nació entre 1998 y 2002. Este estudio reveló que el parto prematuro, el sangrado vaginal durante el embarazo, el bajo peso al nacer, la hipoxia, el trabajo de parto prolongado y la gestación múltiple son factores asociados con un riesgo significativamente mayor del TEA en comparación con la población general. Sin embargo, se encontró que la hipoxia al nacer era significativamente más frecuente en madres mayores (Maramara et al., 2014).

2.4 Factores perinatales de riesgo del TEA investigados de manera conjunta

En un estudio de cohorte multinacional se investigó sobre la cesárea y la prematurez de forma conjunta. Para ello, los investigadores buscaron generar el estudio poblacional más grande sobre la asociación entre la cesárea y el riesgo de TEA en general y por tipo, de emergencia o programada, teniendo en cuenta la edad gestacional. Se incluyeron cinco millones de nacimientos provenientes de cinco países -Noruega, Suecia, Dinamarca, Finlandia y Australia Occidental- con 31.073 casos de TEA corroborados prospectivamente. Los partos por cesárea tenían un riesgo moderadamente mayor de TEA en comparación con el parto vaginal, consistentemente desde las 36 a las 42 semanas de gestación. En promedio, se presentó un 26% más de riesgo de presentar el diagnóstico de TEA en todos los nacimientos desde la semana gestacional 36 a la 42, lo que representa el

95% del número total de nacimientos o el 90% de todos los nacimientos por cesárea, observándose patrones de riesgo generales similares para hombres y mujeres (Yip et al., 2016).

También se realizó un estudio con el objetivo de explorar los factores perinatales de riesgo en niños con TEA de Xuzhou, China, comparándolos con niños sanos. Los hallazgos revelaron una mayor prevalencia de factores perinatales en niños con TEA. El análisis de regresión logística sugirió que los factores de riesgo para que los niños varones desarrollaran TEA eran la hipoxia perinatal, las dificultades de alimentación, el entorno de vida deficiente y la exposición materna al tabaquismo durante el embarazo. Otros factores identificados asociados con el riesgo de TEA fueron la cesárea y la epilepsia. De esta manera, este estudio confirmó la alta prevalencia de factores perinatales de riesgo en niños con TEA. Estos resultados son de suma importancia ya que algunos de estos factores pueden ser puntos de entrada efectivos para la prevención y el tratamiento del TEA (Yong et al., 2021).

Recientemente, se estableció una cohorte de gemelos basada en la población vinculada al registro de 15.701 pares (586 individuos con un diagnóstico de TEA), dentro de un estudio de gemelos en niños y adolescentes en Suecia. Se evaluó a los participantes para detectar síntomas característicos del TEA a los 9 años mediante una entrevista con los padres sobre autismo, tics, TDAH y otras comorbilidades. Se realizó una serie de regresiones logísticas incondicionales entre todos los individuos y regresiones condicionales dentro de pares de gemelos para cada resultado y nivel de exposición. Entre todos los individuos, el aumento de las cargas acumulativas de exposición temprana a hipoxia perinatal, bajo peso al nacer y malformaciones congénitas se asoció con un mayor riesgo de presentar síntomas y/o diagnóstico del TEA (Carlsson et al., 2022).

3. Conclusión

Las investigaciones clínicas de los últimos 11 años sugieren que el nacimiento por cesárea, la prematurez y la hipoxia perinatal son factores perinatales asociados con un riesgo mayor del TEA en comparación con la población general (Maramara et al., 2014; Al-Zalabani et al., 2019; Curran et al., 2015; Atladóttir et al., 2016). A su vez, se demuestra que el estrés ambiental acumulativo, puede resultar en la gravedad de los síntomas del TEA, lo que respalda su modelo dimensional (Carlsson et al., 2022). Por este motivo, se espera que la presente revisión contribuya a la concientización de los profesionales de la salud sobre el riesgo implicado en dichos factores perinatales para el desarrollo del TEA, especialmente a los psicólogos que se dedican a la tarea asistencial de niños con este trastorno y/o a la prevención e intervención temprana.

BIBLIOGRAFÍA

- Agrawal, S., Rao, S.C., Bulsara, M.K., & Patole, S.K. (2018) Prevalence of Autism Spectrum Disorder in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 142(3), e20180134. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0134>
- Al-Zalabani, A.H., Al-Jabree, A.H., & Zeidan, Z.A. (2019) Is cesarean section delivery associated with autism spectrum disorder?. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)*, 24(1), 11-15. <https://doi.org/10.17712/nsj.2019.1.20180303>
- Atladóttir, H.Ó., Schendel, D.E., Henriksen, T.B., Hjort, L., & Parner, E.T. (2016) Gestational Age and Autism Spectrum Disorder: Trends in Risk Over Time: Gestational age and autism spectrum disorder. *Autism Research*, 9(2), 224-231. <https://doi.org/10.1002/aur.1525>
- Burstyn, I., Wang, X., Yasui, Y., Sithole, F., & Zwaigenbaum, L. (2011) Autism spectrum disorders and fetal hypoxia in a population-based cohort: Accounting for missing exposures via Estimation-Maximization algorithm. *BMC Medical Research Methodology*, 11(1), 2. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-2>
- Carlsson, T., Rosenqvist, M., Butwicka, A., Larsson, H., Lundström, S., Pan, P.Y., Lundin Remnélius, K., Taylor, M.J., & Bölte, S. (2022) Association of cumulative early medical factors with autism and autistic symptoms in a population-based twin sample. *Translational psychiatry*, 12(1), 73. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01833-0>
- Ceriani Cernadas, J.M. (2015) Prematuros tardíos un creciente desafío a corto y largo plazo. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 113(6). <https://doi.org/10.5546/aap.2015.484>
- Cogley, C., O'Reilly, H., Bramham, J., & Downes, M. (2020) A Systematic Review of the Risk Factors for Autism Spectrum Disorder in Children Born Preterm. *Child Psychiatry & Human Development*. <https://doi.org/10.1007/s10578-020-01071-9>
- Collins, K.A., & Popek, E. (2018) Birth Injury: Birth Asphyxia and Birth Trauma. *Academic Forensic Pathology*, 8(4), 788-864. <https://doi.org/10.1177/1925362118821468>
- Crump, C., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2021) Preterm or early term birth and risk of autism. *Pediatrics*, 148(3).
- Curran, E.A., Dalman, C., Kearney, P.M., Kenny, L.C., Cryan, J.F., Dinan, T.G., & Khashan, A.S. (2015) Association Between Obstetric Mode of Delivery and Autism Spectrum Disorder: A Population-Based Sibling Design Study. *JAMA Psychiatry*, 72(9), 935. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0846>
- Emberti Gialloreti, L., Benvenuto, A., Benassi, F., & Curatolo, P. (2014) Are caesarean sections, induced labor and oxytocin regulation linked to Autism Spectrum Disorders? *Medical Hypotheses*, 82(6), 713-718. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.03.011>
- Fernández López, T., Ares Mateos, G., Carabaño Aguado, I., & Sopena Corvino, J. (2012) El prematuro tardío: El gran olvidado. *Pediatría Atención Primaria*, 14(55), e23-e29. <https://doi.org/10.4321/S1139-76322012000400013>
- Fezer, G.F., Matos, M.B. de, Nau, A.L., Zeigelboim, B.S., Marques, J.M., & Liberalesso, P.B.N. (2017) Características perinatales de los niños con trastorno del espectro autista. *Revista Paulista de Pediatría*, 35(2), 130-135. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2017;35;2;00003>
- Getahun, D., Fassett, M., Peltier, M., Wing, D., Xiang, A., Chiu, V., & Jacobsen, S. (2017) Association of Perinatal Risk Factors with Autism Spectrum Disorder. *American Journal of Perinatology*, 34(03), 295-304. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597624>
- Hisle-Gorman, E., Susi, A., Stokes, T., Gorman, G., Erdie-Lalena, C., & Nylund, C. M. (2018) Prenatal, perinatal, and neonatal risk factors of autism spectrum disorder. *Pediatric Research*, 84(2), 190-198. <https://doi.org/10.1038/pr.2018.23>
- Jakiel, G., Wilinska, M., Binkowska, M., Kowal, A., Rumowska, S., & Ciebiera, M. (2015) Late preterm infants - impact of perinatal factors on neonatal results. A clinical study. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 22(3), 536-541. <https://doi.org/10.5604/12321966.1167730>
- Maramara, L.A., He, W., & Ming, X. (2014) Pre- and Perinatal Risk Factors for Autism Spectrum Disorder in a New Jersey Cohort. *Journal of Child Neurology*, 29(12), 1645-1651. <https://doi.org/10.1177/0883073813512899>
- Organización Mundial de la Salud - OMS. (2018, febrero 19) *Nacimientos prematuros*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
- Organización Mundial de la Salud - OMS. (2021, abril 2) *Trastornos del espectro autista*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
- Rybakowski, F., Chojnicka, I., Dziechciarz, P., Horvath, A., Janas-Kozik, M., Jeziorek, A., Pisula, E., Piowarczyk, A., Slopian, A., Sykut-Cegielska, J., Szajewska, H., Szczaluba, K., Szymanska, K., Waligórska, A., Wojciechowska, A., Wroniszewski, M., & Dunajska, A. (2016) The role of genetic factors and pre- and peri-natal influences in the etiology of autism spectrum disorders - indications for genetic referral. *Psychiatria Polska*, 50(3), 543-554. <https://doi.org/10.12740/PP/43234>
- Wang, C., Geng, H., Liu, W., & Zhang, G. (2017) Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine*, 96(18), e6696. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006696>
- Yang, Y., Lin, J., Lu, X., Xun, G., Wu, R., Li, Y., Ou, J., Shen, Y., Xia, K., & Zhao, J. (2021) Anesthesia, sex and miscarriage history may influence the association between cesarean delivery and autism spectrum disorder. *BMC Pediatrics*, 21(1), 62. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02518-1>
- Yip, B. H. K., Leonard, H., Stock, S., Stoltenberg, C., Francis, R. W., Gissler, M., Gross, R., Schendel, D., & Sandin, S. (2016) Caesarean section and risk of autism across gestational age: A multi-national cohort study of 5 million births. *International Journal of Epidemiology*, 1-11. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw336>
- Yong, Z., Dou, Y., Gao, Y., Xu, X., Xiao, Y., Zhu, H., Li, S., & Yuan, B. (2021) Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism spectrum disorder cases in Xuzhou, China. *Translational pediatrics*, 10(3), 635-646. <https://doi.org/10.21037/tp-21-54>