

NOXAS PRE-PERI Y POSTNATALES COMO SIGNOS DE ALERTA EN NIÑOS CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

NOXAS PRE-PERI AND POSTNATAL AS SIGNS OF ALERT IN CHILDREN WITH DYSFUNCTION OF THE AUTISTIC SPECTRUM

Iris Dany Carmenate Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6282-3120>

Conrado R. Álvarez Borges¹ <https://orcid.org/0000-0001-7395-6853>

¹Hospital Pediátrico Provincial Docente “José Martí”. Sancti Spíritus. Cuba.

*Autor para la correspondencia: irisdany@infomed.sld.cu

Localidad: Sancti Spíritus, Cuba

Resumen

Introducción: Los trastornos del espectro autista comprenden un espectro de amplia variedad clínica, etiológica y severidad de los síntomas. En los últimos años se ha ampliado las investigaciones en esta área sin embargo su diagnóstico continuo siendo tardío. La identificación de signos de alerta temprana puede facilitar este diagnóstico. **Objetivo:** Identificar las noxas pre, peri y posnatales presentes en niños con trastorno del espectro autista. **Métodos:** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en 51 niños con trastorno del espectro autista de la provincia de Sancti Spíritus, enfocados en la identificación de noxas presentes antes, durante y un año después del nacimiento. Se tuvo en cuenta algunas variables como: consumo de medicamentos durante la gestación, enfermedades maternas, tipo de nacimiento, hipoxia, alteraciones en el desarrollo psicomotor. Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas de los pacientes y entrevista a tutores. **Resultados:** Predominó el grupo de 5 a 9 años con un 43.1% del sexo masculino que estuvo representado por el 84.3%. Casi la totalidad de los pacientes presentó algún tipo de noxas y un 94.1% de estas corresponde a las posnatales. Las enfermedades maternas y el consumo de medicamentos ocuparon una cifra importante destacándose la obesidad, hipertensión, trastornos mentales. Un 76.5 % de los niños nacieron por cesárea mientras que las noxas posnatales de mayor interés presentadas fueron el 70.6% con trastornos del sueño, 56.9% epilepsia y un 80.4% trastornos del lenguaje **Conclusiones:** El grupo de pacientes estudiados presentó noxas pre, peri y posnatales de interés que pueden ser fácilmente observables durante el seguimiento infantil y que apuntan hacia el desvío del desarrollo neurotípico. Casi la totalidad de los casos presentó algún tipo de noxas siendo las más frecuentes en el periodo prenatal las enfermedades maternas y consumo de medicamentos. El nacimiento por cesáreas y las fallas en la adquisición del lenguaje, la no respuesta al llamado y la

hipotonía constituyeron las noxas peri y postnatal. Siendo la epilepsia, las alteraciones del sueño y las alergias las principales comorbilidades.

Palabras clave: autismo; noxas; neurodesarrollo infantil

Introducción

El neurodesarrollo se define como el conjunto de procesos a través de los cuales se organiza y madura en el tiempo el sistema nervioso (SN). Ocurre como una secuencia ordenada de cambios que experimenta el SN durante la vida que da lugar a la adquisición de nuevas y más complejas habilidades funcionales.⁽¹⁾ Cualquier falla, ruptura o alteración en los períodos críticos del desarrollo puede dar lugar a trastornos con implicaciones variadas en los niños en los que estas tengan lugar.⁽²⁾

Los Trastornos del espectro autista (TEA) presentan una disfunción neurobiológica crónica con fuerte base genética y una afectación en tres áreas importantes del desarrollo del niño: la comunicación, interacción social y la flexibilidad e imaginación.⁽³⁾ Su evolución conceptual ha quedado plasmada en los distintos clasificadores para enfermedades mentales y los que comenzó siendo una psicopatía autística descrita por Bleuler en 1911 y luego autismo infantil acuñado por Leo Kanner el 1943 ha pasado a formar parte de un amplio grupo de trastornos incluidos en el trastorno del desarrollo neurológico.⁽⁴⁾ Los trastornos del espectro autista, como su nombre lo indica implican una amplia variabilidad y grados de severidad del trastorno que han permitido ampliar el número de casos diagnosticados.

Se estima que en todo el mundo alrededor de 1 cada 100 niños tiene autismo. Esta estimación representa una cifra promedio y la prevalencia informada varía entre los estudios. Unos países reportan cifras más altas mientras que otros de bajos ingresos desconocen la prevalencia.⁽⁵⁾ La red de monitoreo de autismo y discapacidades del desarrollo en los Estados Unidos para el 2014, en 11 sitios fue de 16,8 por 1000 (uno de cada 59) niños de 8 años.⁽⁶⁾

En Cuba, en los últimos años ha existido un incremento en el número de niños que llegan a consulta de psiquiatría por presentar manifestaciones comportamentales relacionadas con los TEA. Muchos estudios se han realizado para la caracterización de los niños con este trastorno e incluso desde 1992, se inició en Cárdenas, Matanzas, Cuba, una consulta de Atención Temprana sobre el neurodesarrollo, por un equipo interdisciplinario, quienes se centran en divulgar sus resultados a través de publicaciones científicas.

En correspondencia con los resultados que se exhiben en el mundo, existen demoras en el diagnóstico por el tiempo que media entre la aparición de síntomas o señales de alerta y la confirmación del mismo. Los trastornos del lenguaje, la discapacidad intelectual e incluso otros

trastornos del desarrollo neurológico suelen enmascarar la presencia del TEA. Se han tomado estrategias de brindar estimulación temprana e incluso terapias de lenguaje para poder vigilar y dar un seguimiento más estricto al desarrollo neurológico infantil.^(7, 8)

En la provincia de Sancti Spíritus, cumpliendo con el Programa de Atención a la salud del niño y el adolescente existe un seguimiento estable de estos pacientes desde el punto de vista clínico y de sus noxas, sin embargo, el diagnóstico continua siendo tardío si se tiene en cuenta que la totalidad tuvieron signos tempranos indicativos hacia este trastorno a partir del análisis retrospectivo realizado. Una noxa es cualquier factor o elemento que afecta, altera o produce un daño a la salud por lo que su identificación es de vital importancia para la prevención y atención temprana de muchos trastornos.⁽⁹⁾ Esto pudiera ser el punto de partida para llevar a cabo un enfoque preventivo y dirigir la atención diferenciada a estos grupos. Es así que partiendo de una muestra de pacientes diagnosticados y atendidos en la consulta provincial de autismo en Sancti Spíritus se decide realizar una revisión exhaustiva de sus historias clínicas para identificar y mencionar las noxas de interés que se presentaron antes, durante y un año después del nacimiento.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en 51 niños con trastorno del espectro autista de la provincia de Sancti Spíritus, enfocados en la identificación de noxas presentes antes, durante y un año después del nacimiento. Se tuvo en cuenta los pacientes atendidos en la consulta provincial de TEA y que están en los archivos desde el 2020 hasta la actualidad. La recogida de información se realizó desde julio a Octubre del 2023.

Se incluyeron:

- Todos los pacientes con diagnóstico de trastorno del espectro autista atendidos en la consulta provincial de autismo en Sancti Spíritus y que contaran con historias clínicas detalladas para la obtención de los datos de interés.

Criterios de exclusión:

- Se excluyeron aquellos pacientes cuyas historias no estuvieran bien detalladas y que no estuvieron de acuerdo a aportar los datos de interés para el estudio por atenderse en otra provincia.

Se tomó en cuenta para el estudio algunas variables relacionadas con las noxas:

Noxas prenatales:

- ✓ Enfermedades maternas: hipertensión arterial, obesidad, anemia, diabetes mellitus, epilepsia, trastornos mentales.

- ✓ Consumo de medicamentos durante la gestación: antiepilépticos, antihipertensivos, sedantes, hipoglucemiantes, esteroides.
- ✓ Hábito de fumar: si fuma o no.

Noxas perinatales:

- ✓ Tipo de nacimiento: normal, distócico por fórceps, cesárea.
- ✓ Hipoxia al nacer: con escalas de sí o no.
- ✓ Líquido meconial: con escala de sí o no.
- ✓ Bajo peso al nacer: por debajo de 2500grs

Noxas postnatales (hasta el primer año de vida)

- ✓ Fallas en la adquisición de logros según hitos del desarrollo: hipotonía, no sonrisa social, no respuesta al llamado, pobre reacción al extraño, no imita, no balbuceo, retardo del lenguaje, no adquisición del lenguaje, hiporeactividad, hiperreactividad, perretas, no fijan la mirada.
- ✓ Infecciones a repetición
- ✓ Enfermedades asociadas: epilepsia, síndromes genéticos, trastornos del sueño, alergias, otras.

Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas y de la entrevista a algunos tutores en caso de no tener clara la presencia de alguna noxa en el niño y que no estuviera reflejado en la historia clínica. Se confeccionó un modelo de recolección del dato primario que fue el sustento informativo de todo el trabajo. En este aparecían las variables de interés para la realización del estudio y se representó en tablas para su análisis y discusión. Se utilizó además métodos de análisis y síntesis para la revisión de la literatura nacional e internacional. Los resultados fueron expuestos en valores absolutos (números) y relativos (porcentajes).

Principios éticos

Se tienen en cuenta los principios de la ética médica que rigen en las instituciones de salud cubana. Toda la información se obtuvo de las historias clínicas archivadas en el departamento de estadísticas del hospital, su uso fue solo con fines científicos, manteniendo la confidencialidad de la información.

Resultados

Tabla No 1. Variables sociodemográficas en niños con TEA de la provincia de Sancti Spíritus.

Variable	No	Por ciento
Grupos de edades		
De 1 a ≤ 5 años	8	15.7

De 5 a ≤ 9 años	22	43.1
De 9 a ≤ 15 años	14	27.5
De 15 a 19 años	7	13.7
Total	51	100
Sexo		
Masculino	43	84.3
Femenino	8	15.7
Total	51	100
Noxas		
Prenatales	30	58.8
Perinatales	29	56.9
Postnatales	48	94.1

En la tabla número uno se resumen las características sociodemográficas de los niños con trastorno del espectro autista, donde se aprecia un marcado predominio del grupo etario de 5 a 9 años de edad representando un 43.1%. Al recopilar los datos esta era la edad que tenían los niños en ese momento por lo que no tiene otro significado. Existe predominio del sexo masculino donde este representa más de la tercera parte de la muestra, hecho que ratifica el ratio que establecen algunos autores de un predominio de 4:1 a favor del sexo masculino. Casi la totalidad de la muestra estuvo expuesta a noxas en el periodo pre-peri y postnatal, predominando las postnatales.

Tabla No 2. Noxas prenatales en niños con TEA de la provincia de Sancti Spíritus.

Noxas	Número	Por ciento
prenatales		
Enfermedades maternas		
Hipertensión arterial	16	31.4
Obesidad	6	11.8
Anemia	3	5.9
Diabetes mellitus	8	15.7
Epilepsia	3	5.9
Trastornos	16	31.4

mentales		
Consumo de medicamentos		
Si	28	54.9
No	23	45.1
Tipo de medicamento		
Antihipertensivo	14	27.5
Hipoglucemiante	7	13.7
Esteroides	9	17.6
Antiepilépticos	7	13.7
Sedantes	4	7.8
Hábito de fumar		
Si	11	21.6
No	40	78.4

En esta tabla se resume las principales noxas relacionadas con la etapa prenatal donde se muestra las principales enfermedades maternas, destacando la hipertensión arterial, y los trastornos mentales en igual número de madres para un 31.4 %. En este sentido los medicamentos que más se consumió estuvo relacionado con los antihipertensivos y que guardan relación con la principal enfermedad materna. Es de señalar que la mayoría de las madres no estuvo expuesta al consumo de cigarrillo.

Tabla No 3. Noxas perinatales en niños con TEA de la provincia de Sancti Spíritus.

Noxas	Número	Por ciento
perinatales		
Tipo de nacimiento		
Normal	9	17.6
Distócico por fórceps	3	5.8
Cesárea	39	76.5
Hipoxia al nacer		
Si	15	29.4
No	36	70.6

Líquido meconial		
Si	5	9.8
No	46	90.2
Bajo peso al nacer		
Si	6	11.8
No	45	88.2

En la tabla número tres se muestran las principales noxas perinatales donde es evidente que a excepción de nueve pacientes el resto fue producto de partos distócicos, predominando los nacidos por cesárea para un 76.5%. Un número no despreciable de pacientes estuvo expuesto a la hipoxia al nacer.

Tabla No 4. Noxas postnatales en niños con TEA de la provincia de Sancti Spíritus.

Noxas postnatales	Número	Por ciento
Fallas en la adquisición de logros		
Hipotonía	23	45.1
No sonrisa social		
No respuesta al llamado	18	35.3
Pobre reacción al extraño	39	76.5
No imita	31	60.8
No balbuceo	22	43.1
Retardo o no adquisición del lenguaje	26	50.1
Hiporeactividad	41	80.4
Hiperreactividad	16	31.4
Perretas	35	68.6
	33	64.7

No fijan la mirada.	8	15.7
Infecciones a repetición		
Si	13	25.5
No	38	74.5
Enfermedades asociadas		
Epilepsia	29	56.9
Síndromes genéticos	8	15.7
Trastornos del sueño	36	70.6
Alergias	28	54.9
Otras	22	43.1

Las noxas postnatales se exponen en la tabla número cuatro, las primeras que se mencionan se refieren a fallos en los hitos del desarrollo y que fueron apreciables por los tutores o cuidadores y en estas destacan el retardo o no adquisición del lenguaje, pobre reacción al extraño, no responden al llamado, las perretas, falta de imitación, pobre balbuceo. En cuanto a la reactividad predominó el tipo hiperactivo con un 68.6%. Las infecciones a repetición se refería a los niños que enferman con frecuencia e incluso requieren de tratamientos continuados de antibióticos e ingresos pero solo 25.5% fueron expuestos a esta noxa. Dentro de las enfermedades asociadas predominaron los trastornos del sueño, la epilepsia, y las alergias con cifras de 36, 29 y 28 pacientes respectivamente.

Discusión

Los TEA incluye a un grupo de niños con características clínicas y patrones de comportamiento de amplia variabilidad que los sitúa dentro de un espectro que va desde características poco perceptibles hasta un perfil de comportamiento muy notorio que denota serias alteraciones en áreas importantes del desarrollo.^(3,10) Hasta hoy se ha ido dando respuesta a lo solicitado en la 67 Asamblea mundial de salud, donde el llamado fundamental estuvo relacionado con la necesidad de gestión dirigida hacia el diagnóstico de este trastorno. Ya se hace énfasis en la necesidad de hacerlo en etapas tempranas del desarrollo donde la atención al cumplimiento de los hitos del desarrollo y la vigilancia estrecha de factores considerados como noxas que perturban el desarrollo neurotípico son herramientas para este diagnóstico.⁽¹¹⁾

Las características sociodemográficas de la población estudiada se exponen en la tabla número uno donde el sexo masculino continúa guardando el ratio que se exhibe en la literatura en una relación de 4:1.⁽³⁾ En Camagüey se realizó un estudio donde la preponderancia del sexo masculino ocupó casi el 60 por ciento.⁽¹²⁾ De igual manera en el centro de atención temprana de Cárdenas se recoge la evidencia de la afectación más frecuente del sexo masculino con trastornos del neurodesarrollo.⁽¹³⁾ Las noxas pre, peri y postnatales estuvieron presente en un alto número de pacientes con diagnóstico de TEA lo que abre las puertas para la investigación en este campo y poder determinarlas precozmente antes de que se manifieste la enfermedad a fin de poder brindar una estimulación más temprana y a la hora de realizar el diagnóstico hacerlo con más precisión. Estudios se han realizado con el fin de describir como estas pueden guardar relación con el TEA y se han enfocado en los factores heredofamiliares.^(14, 15)

Las noxas perinatales de interés en el estudio se relacionaron con la presencia de enfermedades maternas asociadas al consumo de medicamentos. El uso de hipnóticos y sedantes se ha tenido presente en este campo de estudio.⁽¹⁶⁾ La obesidad materna ha sido estudiada por su relación con la presencia de trastornos del desarrollo en el producto de la concepción.^(17, 18) La hipertensión arterial materna, sobre todo los episodios de preeclampsia, así como otros eventos que ocurren durante el parto constituyen un riesgo notable para la aparición del TEA.⁽¹⁹⁾ Las infecciones a pesar de no haber sido investigadas siguen siendo punto de atención por el rol que hoy se le atribuye al sistema inmunitario y sus disfunciones, lo cual puede estar relacionado directamente con la neuroinflamación, unas de las causas más estudiadas recientemente.⁽²⁰⁾

Como noxas perinatales de mayor interés resultaron los partos distócicos por cesárea, que ocupan más de un tercio de los pacientes estudiados. Está descrita la misma como un elemento importante a tener en cuenta al estudiar estos trastornos.^(21, 22) Por otra parte el nacimiento por cesárea puede romper el equilibrio natural de la flora intestinal, está descrito que la primera siembra de estos gérmenes que conformaran la microbiota ocurre durante el paso del feto por el canal del parto, en este caso se puede ir facilitando su desbalance desde este momento y traer consigo conductas disruptivas ya descritas en el TEA.⁽²³⁾

Las noxas posnatales durante el primer año de vida estuvieron presentes en casi la totalidad de los pacientes atendidos, hecho llamativo para aumentar el seguimiento del desarrollo en esta primera etapa de la vida. Las deficiencias en el lenguaje relacionadas con el retardo y la no adquisición fueron elevadas, al igual que la hipotonía, la no respuesta al llamado y la hiperreactividad. Estos signos si bien no definen un diagnóstico son un punto de atención para la desviación del desarrollo neurotípico. Estudios ya realizados han mencionado algunas de estas disfunciones y señales en

niños pequeños. Otros autores han relacionado estas alteraciones con algunas de las manifestaciones que se describen para el TEA como es las deficiencias cognitivas que algunos pueden presentar así como las comorbilidades con el Trastorno por déficit de atención. ^(24, 25, 26)

La epilepsia, alergias y alteraciones del sueño fueron las comorbilidades más llamativas, al respecto se ha descrito que en un alto número de pacientes con TEA se puede encontrar un patrón electroencefalográfico característico y que cuando no está asociado a la clínica para definir algún tipo de epilepsia se describe que este patrón puede ser tomado como un marcador neurofisiológico de interés.⁽²⁷⁾ Sin embargo en el estudio más que un patrón epileptiforme se definió la epilepsia como un proceso comórbido.^(28, 29) Los trastornos del sueño y las alteraciones electroencefalográficas ocupó un estudio desarrollado por Robinson Agramonte, quien pudo definirlos como posibles marcadores predictivos del TEA.^(8, 30)

Conclusiones

El grupo de pacientes estudiados presentó noxas pre, peri y posnatales de interés que pueden ser fácilmente observables durante el seguimiento infantil y que apuntan hacia el desvío del desarrollo neurotípico. Casi la totalidad de los casos presentó algún tipo de noxas siendo las más frecuentes en el periodo prenatal las enfermedades maternas y consumo de medicamentos. El nacimiento por cesáreas y las fallas en la adquisición del lenguaje, la no respuesta al llamado y la hipotonía constituyeron las noxas peri y postnatal. Siendo la epilepsia, las alteraciones del sueño y las alergias las principales comorbilidades.

Referencias bibliográficas

1. Foster J, López I. Human neurodevelopment: A continuous changes process of an open and context-sensitive system. Rev. Med. Las Condes. 2022 [acceso 5/05/2023]; 33(4):338-346. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2022.06.001>
2. Cisneros-Franco JM, Voss P, Thomas ME, Villers-Sidani E. Critical periods of brain development. Handb Clin Neurol. 2020; 173:75-88. Disponible en <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00009-5>.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edn. Washington DC, 2013. Disponible en: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>
4. Cuxart, Francesc; Jané i Ballabriga, Maria del Claustre. Evolución conceptual del término autismo : una perspectiva histórica. Revista de historia de la psicología. 1998;19(2-3):369-388. Disponible en: <https://ddd.uab.cat/record/132911>. [Consulta: 22 abril 2024].

5. Jinan Z, Fobonne E, Scora J, Ibrahim A, Durkin M, Saxena S, Yusuf A et al. Global prevalence of Autism: A systematic review update. *Autism Research*. 2022;15(5):778-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/aur.2696>
6. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, Kurzius-Spencer M, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ*. 2018;67(6):1-23. Disponible en: doi:10.15585/mmwr.ss6706a1
7. Sánchez-Savigñón M, Zaldivar-Bernudez M, Marrero-Santana N, Gil-Agüero E. Logoterapia en pacientes pediátricos con trastorno del espectro autista. **Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana** [Internet]. 2024 [citado 25 Jul 2024]; 21 (2) Disponible en: <https://revhph.sld.cu/index.php/hph/article/view/477>
8. García García Ramiro Jorge, Robinson Agramonte María de los Ángeles. Comorbilidad en pacientes con trastornos del neurodesarrollo. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2020 Dic [citado 2024 Mayo 02] ; 92(4):e1108. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000400010&lng=es
9. Moreno Mora R, Orasma García Y. Signos de alerta de desviación del desarrollo psicomotor y su relación con la afectación en las escalas de neurodesarrollo infantil. *Rev Cubana Neurol Neurocir*. [Internet] 2017 [citado 24, abril];7(1):6–14. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/266>.
10. CIE-11. Clasificación internacional de enfermedades, 11.^a revisión. En: OMS [en línea] [consultado el 20/4/24]. Disponible en: <http://icd.who.int/es>.
11. Ruggieri VL, Arebas CL. Regresión autista: Aspectos clínicos y etiológicos. *Rev Neurol* 2018;16(supl. 1):S17-S23. Disponible: <https://doi.org/10.33588/rn.66S01.2017528>.
12. Oduardo-Pérez A, Rodríguez-Puga R, Llanes-Oduardo E, Gómez-Cardoso Á, Núñez-Rodríguez O, Cortiñas-Noy A. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes pediátricos con diagnóstico de trastorno del espectro autista. **Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana** [Internet]. 2023 [citado 25 Jul 2024]; 20 (2) Disponible en: <https://revhph.sld.cu/index.php/hph/article/view/311>
13. Rodríguez-Fernández J, Moreno-Mora R, Ramírez-Benítez Y. Atención temprana en el Centro de Rehabilitación del Neurodesarrollo “Rosa Luxemburgo” de Cárdenas, Cuba. **Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana** [Internet]. 2023 [citado 25 Jul 2024]; 20 (2) Disponible en: <https://revhph.sld.cu/index.php/hph/article/view/366>

14. Quintana-Hernández D, Lantigua-Cruz P, Tamargo-Barbeito T, Calixto-Robert Y, Hernández-Hernández N. Factores de riesgos heredofamiliares, prenatales y perinatales en niños cubanos con autismo primario. **Revista Habanera de Ciencias Médicas** [Internet]. 2022 [citado 25 Jul 2024]; 21 (4) Disponible en: <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4687>
15. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017;96(18):e6696. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006696>
16. Andrade C, Varadharajan N, Bascarane S, Menon V. Gestational exposure to benzodiazepines or z-hypnotics and neurodevelopmental disorders in offspring: Systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2024 Aug;150(2):65-77. doi: 10.1111/acps.13696. Epub 2024 May 15. PMID: 38751163.
17. Kacperska M, Mizera J, Pilecki M, Pomierny-Chamioło L. The impact of excessive maternal weight on the risk of neuropsychiatric disorders in offspring-a narrative review of clinical studies. *Pharmacol Rep*. 2024 Jun;76(3):452-462. doi: 10.1007/s43440-024-00598-1. Epub 2024 Apr 22. PMID: 38649593; PMCID: PMC11126479.
18. Kong L, Chen X, Liang Y, Forsell Y, Gissler M, Lavebratt C. Association of Preeclampsia and Perinatal Complications With Offspring Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders. *JAMA Netw Open*. 2022 Jan 4;5(1):e2145719. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.45719. PMID: 35089349; PMCID: PMC8800079.
19. Kong L, Chen X, Gissler M, Lavebratt C. Relationship of prenatal maternal obesity and diabetes to offspring neurodevelopmental and psychiatric disorders: a narrative review. *Int J Obes (Lond)*. 2020 Oct;44(10):1981-2000. doi: 10.1038/s41366-020-0609-4. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32494038; PMCID: PMC7508672.
20. Heresi Venegas Carolina. Activación inmune durante el embarazo y riesgo de Trastorno del Espectro Autista. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2019 Oct [citado 2024 Jul 25]; 90(5): 555-558. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062019000500555&lng=es. <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.v90i5.1446>.
21. Hon Kei Yip B, Leonard H, Stock S, Stoltenberg C, W Francis R, Gissler M, Gross R, Schendel D, Sandin S. Caesarean section and risk of autism across gestational age: a multi-national cohort study of 5 million births. *International Journal of Epidemiology*. 2017; 46(2):429–439. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ije/dyw336>

22. Zhang T, Sidorchuk A, Sevilla-Cermeño L, Vilaplana-Pérez A, Chang Z, Larsson H, Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L. Association of Cesarean Delivery With Risk of Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders in the Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019 Aug 2;2(8):e1910236. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.10236>
23. Carmenate-Rodríguez I, Alvarez-Borges C, Clemente-Molina M. Relación entre el autismo infantil y la microbiota intestinal. **Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana** [Internet]. 2023 [citado 16 Jun 2024]; 20 (1) Disponible en: <https://revhph.sld.cu/index.php/hph/article/view/309>
24. Gilhuber CS, Raulston TJ, Galley K. Language and communication skills in multilingual children on the autism spectrum: A systematic review. *Autism*. 2023 Aug;27(6):1516-1531. doi: 10.1177/13623613221147780. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36629040; PMCID: PMC10375003.
25. Bruinsma G, Wijnen F, Gerrits E. Language gains in 4-6-year-old children with developmental language disorder and the relation with language profile, severity, multilingualism and non-verbal cognition. *Int J Lang Commun Disord*. 2023 May;58(3):765-785. doi: 10.1111/1460-6984.12821. Epub 2022 Dec 8. PMID: 36478026.
26. Al Ghamdi K, AlMusailhi J. Attention-deficit Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder: Towards Better Diagnosis and Management. *Med Arch*. 2024;78(2):159-163. doi: 10.5455/medarh.2024.78.159-163. PMID: 38566879; PMCID: PMC10983102
27. Neo WS, Foti D, Keehn B, Kelleher B. Resting-state EEG power differences in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2023 Dec 14;13(1):389. doi: 10.1038/s41398-023-02681-2. PMID: 38097538; PMCID: PMC10721649.
28. Horta-Martínez Lázaro Ernesto, Piñera-Castro Hector Julio, Sorá-Rodríguez Melissa, Rodríguez-López Arturo, Maragoto-Rizo Carlos. Comorbilidad del trastorno del espectro autista y la epilepsia en edades pediátricas. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2023 [citado 2024 Jul 25]; 95:Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312023000100003&lng=es. Epub 01-Mar-2023.
29. Carmenate-Rodríguez I, Alvarez-Borges C, Placencia-Díaz A, Enriquez-Lago R, Méndez-Abrante D. Comorbilidad y alteraciones electroencefalográficas en pacientes con trastornos del espectro autista en Sancti Spíritus. **Revista Cubana de Medicina General Integral** [Internet]. 2024 [citado 25 Jul 2024]; 40 (1) Disponible en: <https://revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/2992>

30. Agramonte MdlÁR, Cuesta HV, Chacón LMM, Martín MM, Batista SB, Fraguera MEG. Caracterización de biomarcadores predictivos de comorbilidades en el autismo. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba. 2019;9(3):1. Disponible <file:///C:/Users/usuario/Downloads/709-1119-1-SM.pdf>