



Pediatría

<http://www.revistapediatria.org/>
DOI: <https://doi.org/10.14295/rp.v54i2.244>



Originales

Caracterización de niños y adolescentes con trastornos del espectro autista en Barranquilla, Colombia

Iván David De La Peña Sanabria^a, Laury Berdejo Giovanetti^b, Nataly Chavarriaga Ruiz^c, Diana carolina López Gulfo^d, Laura Marcela Rueda Manjarez^e, Oscar Darío Sánchez Charria^f, Nicolas Laza^g.

a Pediatra, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia. Email: ivandavidlps@gmail.com

b Neuróloga Pediatra. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá. Colombia. Email: Laury_berdejo@hotmail.com

c Pediatra Universidad del Norte, Fellow Nefrología Pediátrica, Universidad de Antioquia. Email: nataly.chavarriaga@udea.edu.co

d Residente de Pediatría, Universidad del Sinú Cartagena, Epidemióloga Universidad autónoma de Bucaramanga. Email: dlopez644@unab.edu.co

e Médico General, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia. Email: laura_marcela_rueda@hotmail.com

f Neurólogo Pediatra. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá. Colombia. Email: odsanchezc@gmail.com

g Neurólogo pediatra, Docente universidad del Norte, Barranquilla, Colombia. Email: neuropediatra1@hotmail.com

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 23 octubre 2020

Aceptado: 21 agosto 2021

Palabras clave:

Trastorno Autístico

Registros Médicos

Trastorno de Movimiento

Estereotipado

Lenguaje

Trastornos del Neurodesarrollo

R E S U M E N

Introducción: Los trastornos del espectro autista constituyen un grupo de alteraciones del neurodesarrollo que se caracterizan por disfunción de dos dominios, según lo define el DSM V: 1) Alteración de la comunicación e interacción social y 2) Presencia de comportamientos, intereses o actividades restringidas o repetitivas. La prevalencia viene en ascenso a nivel mundial, con una frecuencia actual de 200 por cada 10 000 niños. No hay prevalencia establecida en Colombia, según la liga colombiana de autismo. La tasa de incidencia viene en ascenso, sin tener claro si el aumento está relacionado con cambios en los criterios diagnósticos, la metodología del estudio, un aumento real en la incidencia del autismo o una combinación de estos factores. **Objetivo:** caracterizar un grupo de pacientes con trastorno del espectro autista y reconocer cambios socioambientales que se relacionan con la población descrita. **Métodos:** estudio de tipo observacional descriptivo, de pacientes entre 1 y 18 años, diagnosticados clínicamente por parte de neurología y psiquiatría infantil, con trastorno del espectro autista, entre 2011 a 2017, en un centro de referencia de rehabilitación neurológica pediátrica. **Resultados:** se obtuvieron los datos de 253 pacientes con trastornos del espectro autista, con una edad promedio de inicio de síntomas de 22.4 meses (DE = 9.72) y edad al diagnóstico de 43.2 meses. El trastorno del espectro autista más frecuente fue de grado 1 o leve (39.5 %), siendo el síntoma más común, las estereotipias motoras (78.3 %) seguidas del déficit de interacción y comunicación social (75.5 %). **Conclusión:** la importancia del reconocimiento temprano de las manifestaciones clínicas brinda un cambio en la oportunidad de diagnóstico e inicio temprano del tratamiento.

*Autor para correspondencia. Iván David De La Peña Sanabria

Correo electrónico: ivandavidlps@gmail.com

Como Citar: González- De La Peña Sanabria ID, Berdejo Giovanetti L, Chavarriaga Ruiz N, López Gulfo DC, Rueda Manjarez LM, Sánchez Charria OD, Laza N. Caracterización de niños y adolescentes con trastornos del espectro autista en Barranquilla, Colombia. *Pediatr.* 2021;54(2): 63-70.

Characterization of children and adolescents with autism spectrum disorders in Barranquilla, Colombia.

A B S T R A C T

Keywords:

Autistic Disorder
 Medical records
 Stereotypic Movement Disorder
 Language
 Neurodevelopmental Disorders

Introduction: Autism spectrum disorders constitute a group of neurodevelopmental disorders characterized by dysfunction of two domains, as defined by DSM V: 1) Alteration of communication and social interaction and 2) Presence of restricted behaviors, interests or activities or repetitive actions. The prevalence is on the rise worldwide, with a current frequency of 200 per 10 000 children. There is no established prevalence in Colombia, according to the Colombian Autism League. The incidence rate is on the rise, unclear if the increase is related to changes in the diagnostic criteria, the study methodology, an actual increase in the incidence of autism, or a combination of these factors. **Objective:** to characterize a group of patients with autism spectrum disorder and to recognize socio-environmental changes related to the population described. **Methods:** A descriptive observational study. Patients between 1 and 18 years of age, clinically diagnosed by neurology and child psychiatry, with autism spectrum disorder, between 2011 and 2017, in a reference center for pediatric neurological rehabilitation. **Results:** Data were obtained from 253 patients with autism spectrum disorders, with a mean age of symptom onset of 22.4 months (SD = 9.72) and an age at diagnosis of 43.2 months. The most frequent autism spectrum disorder was grade 1 or mild (39.5 %), the most common symptom being motor stereotypies (78.3 %), followed by interaction and social communication deficit (75.5 %). **Conclusion:** the importance of early recognition of clinical manifestations changes the opportunity for diagnosis and early initiation of treatment.

Introducción

Los trastornos del espectro autista (TEA) son un grupo de alteraciones del neurodesarrollo que se caracterizan por disfunción de dos dominios según lo define el DSM V: 1) Alteración de la comunicación e interacción social y 2) Presencia de comportamientos, intereses o actividades restringidas o repetitivas (1-8). Su etiología hasta el momento no se encuentra establecida, pero los desencadenantes son multifactoriales, incluyendo variables genéticas probablemente asociadas a factores ambientales (9, 10).

A pesar de la poca claridad etiológica del trastorno, en la actualidad se encuentra bien establecido que la intervención terapéutica, farmacológica o no farmacológica temprana, favorece el curso de la enfermedad, disminuyendo las limitaciones y posibles secuelas a largo plazo (11); Sin embargo, los registros afirman que solo el 43 % de los pacientes con TEA en países europeos, reciben atención y diagnóstico integral antes de los 3 años, lo cual deja más de la mitad de los pacientes con diagnóstico tardío (1, 9, 12-14).

Es claro que, en las últimas décadas, la prevalencia del TEA ha aumentado a nivel mundial, pasando de 8 a 10 por cada 10 000 niños hasta 200 por cada 10 000 niños en los últimos 30 años en EE. UU, con cifras reportadas por el Centro de Control de Enfermedades (CDC del Inglés: *Centers for Disease Control and Prevention*) que muestran tasas de incidencia de 1 por cada 68 niños en edad escolar (15-18). Esto puede ser explicado por distintos motivos, tales como la captación temprana por parte del equipo de salud, el reconocimiento de los signos de alarma por parte del personal no médico, o incluso, el aumento real de la incidencia (15, 19). Sin embargo, según la liga colombiana de autismo y los reportes de la última guía de práctica clínica

colombiana para esta patología, en nuestro país no contamos con estudios que establezcan nuestra prevalencia.

De acuerdo con el Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO), en Colombia se registraron en 2013, 6 4530 personas diagnosticadas con autismo en la niñez, lo cual podría ser un reflejo de la tendencia mundial en frecuencia. Aunque hay un número creciente de niños con diagnóstico de TEA, no está claro si el aumento está relacionado con cambios en los criterios diagnósticos, la metodología del estudio, un aumento real en la incidencia del autismo o una combinación de estos factores. Por lo tanto, este fenómeno requiere de mayor investigación para poder generar hipótesis explicativas en términos de salud pública, ya que el aumento de la prevalencia debe generarnos interrogantes sobre los factores genéticos y el papel de los posibles factores ambientales en la comunidad que se encuentren implicados.

Para poder desarrollar estas hipótesis es necesario conocer, no solo la prevalencia local, sino también la caracterización de la población, donde sea posible observar y comparar los factores de riesgo posiblemente vinculados al desarrollo de la enfermedad. Desafortunadamente, en Colombia, solo se cuenta con un estudio que muestra la epidemiología local en la ciudad de Bogotá (20), el cual no puede generalizarse al resto del país, sobre todo a áreas costeras del país. Por esta razón se desarrolló la siguiente investigación en la ciudad de Barranquilla - Colombia, que permitió conocer características clínicas y socio-demográficas de los pacientes. Caracterización que posteriormente servirá como línea de base para desarrollar estudios que determinen factores de riesgo y posibles intervenciones socioambientales que se relacionen solo la población descrita.

Métodos

Se realizó un estudio de tipo observacional descriptivo, de los pacientes entre 1 y 18 años con TEA, diagnosticados y seguidos en el centro de neurorrehabilitación pediátrica NEUROXTIMULAR, en la ciudad de Barranquilla - Colombia, en el periodo comprendido entre 2011 al 2017. Se excluyeron pacientes con patologías orgánicas primarias que desencadenaran sintomatología similar a TEA, tales como trastornos metabólicos, síndrome de Gilles de la Tourette, meningitis, encefalopatía epiléptica, parálisis cerebral infantil (PCI) y síndromes genéticos de causa conocida.

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes que han acudido al centro en el periodo establecido y que fueron diagnosticados y seguidos por psiquiatría infantil y neurología pediátrica. En el sistema de historias clínicas, se hizo una búsqueda basada en los diagnósticos CIE 10 relacionados con TEA (F84.0, F84.1, F84.2, F84.3, F84.5, F84.9). Se registraron las variables sociodemográficas de los pacientes, así como aquellos antecedentes que se han asociado con riesgo de aparición de TEA; además de características de desarrollo motor, del lenguaje, aspectos psicoemocionales y las variables conductuales de cada paciente. Se describió la clasificación del diagnóstico, según la severidad de los síntomas presentados, teniendo en cuenta el DSM V. Se retiraron del estudio aquellas historias clínicas incompletas o que la calidad de esta no fuera concluyente. Las diferentes variables cualitativas, así como factores demográficos, etiológicos, y evaluativos se tomaron directamente de la historia clínica, manteniendo el anonimato, anexándose a una base de datos en Excel® y analizados por medio del programa estadístico R versión 3.4.

Cuando se detectaron datos fuera de rango se verificó su causa y si se corroboraba que no se debían a un error analítico ni de selección de los sujetos de estudio, no se excluían, o de lo contrario, se hacían las correcciones pertinentes. Se describieron todas las variables estudiadas, determinando frecuencias relativas para las categóricas y medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión, como la desviación estándar (DE), para las cuantitativas. Cuando se presentaron datos ausentes, el análisis se limitó a los individuos con el dato requerido para la variable estudiada, en el caso de las cuantitativas, o se asignó al grupo: sin datos (SD) si se trataba de una variable cualitativa.

Resultados

Se obtuvieron los datos de 253 pacientes con TEA, con una edad promedio actual de 75.9 meses (DE = 37.1). Un total de 219 pacientes (86.6 %) fueron varones con una relación hombre mujer de 6.4:1. El 63.3 % provino de la ciudad de Barranquilla. En 160 casos (63.2 %) los pacientes pertenecían a los estratos 3 y 4 (Tabla 1). El grado de escolaridad más frecuente, tanto de madres como padres, fue el de universitario y postgrado, con un total de 133 casos (52.6 %) y 149 casos (58.9 %), respectivamente (Tabla 1). La edad materna promedio al momento del nacimiento fue de 30.6 años.

Con respecto a los antecedentes perinatales de los pacientes, el 48.4 % de las madres eran primigestantes y un 24.6 % presentaban un periodo intergenésico mayor de 3 años. En 56 casos (22.1 %) hubo historia de sangrado vaginal, amenaza de aborto o de parto pretérmino. En 65 casos (25.3 %) se evidenció antecedente de disfunción familiar o depresión materna en la gestación. En 12 casos (4.7 %) se presentó el antecedente de diabetes materna y 21 casos (8.3 %) inducción del trabajo del parto con medicamentos. La edad gestacional promedio fue de 38 semanas (a término), con un porcentaje de pacientes prematuros (menores de 37 semanas) de 18.1 %. El 77 % de los casos nació por parto vaginal. En 46 casos (18.2 %) se dio el antecedente de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos neonatales (UCIN) (Tabla 2).

Con respecto al neurodesarrollo, la edad promedio de sedestación fue de 6.3 meses (DE = 1.3). La edad de gateo promedio fue de 8.8 meses (DE = 1.61), aunque 62 pacientes, el 24.6 % de los casos no gateó. La edad promedio de inicio de la marcha fue de 13.1 meses (DE = 2.4) y la edad de las primeras palabras fue de 16.2 meses (DE = 9.28). Al momento de realizar este estudio, un paciente no ha desarrollado primeras palabras (Tabla 3). El perfil clínico de los pacientes se resume en la tabla 4.

La fuente de remisión más frecuente fueron los médicos (generales o pediatras), lo cual sucedió en 124 casos, representando el 49.8 % de las remisiones. El principal motivo de consulta fue el retraso desarrollo del lenguaje en 185 casos (73.4 %) (Figura 1). El 9 % de los pacientes reportó antecedentes familiares con diagnóstico de TEA.

La edad promedio en que iniciaron los síntomas fue de 22.4 meses (DE = 9.7). Mientras que la edad promedio al diagnóstico fue de 43.2 meses (DE = 26.5). (Tabla 4)

Las quejas más frecuentes de los padres fueron las estereotipias motoras, reportada en 198 casos (78.3 %), seguidas del déficit de interacción social en 191 casos (75.5 %) (Tabla 4). Con mayor frecuencia los pacientes tuvieron TEA grado 1, en un total de 100 casos (39.5 %) (Tabla 4).

Discusión

La prevalencia de TEA a nivel mundial ha aumentado desde finales de los noventa (21, 22), reconocido como un trastorno del neurodesarrollo complejo y permanente, con una heterogeneidad etiológica y fenotípica entre los individuos afectados. Hasta la fecha, no se tiene establecido un factor etiológico claro. Sin embargo, parte de la evidencia sugiere una base genética compleja con heredabilidad fuerte (60 % de concordancia reportado en los estudios de gemelos) (23). Otras hipótesis se asocian a factores neurobiológicos, ambientales, perinatales y edad de los padres.

Estudios recientes describen que en un 90 % se desconoce factor causal y el 10 % restante puede corresponder a eventos genéticos o de carácter ambiental (24-28). En el presente estudio se observó una frecuencia mayor de complicaciones en la gestación y perinatales como preeclampsia, diabetes gestacional, depresión materna y sangrado vaginal. En estudios prospectivos, tanto la baja edad gestacional y bajo peso al nacer se han asociado con un mayor riesgo de TEA (19, 34-42).

Tabla 1. Perfil sociodemográfico de los pacientes que participaron en el estudio (n= 253).

Variable		n (%)	
Sexo	Femenino	34 (13.4)	
	Masculino	219 (86.6)	
Procedencia	Barranquilla	161 (63.6)	
	Otros municipios Atlántico	24 (9.5)	
	Otros	68 (26.9)	
Estrato socioeconómico	I-II	61 (24.1)	
	III-IV	160 (63.2)	
	Mayor de V	32 (12.6)	
Escolaridad de los padres	Escolaridad de la madre	No bachiller	4 (1.6)
		Bachiller	69 (27.3)
		Educación técnica	47 (18.6)
		Universitarios y postgrado	133 (52.6)
	Escolaridad del padre	No bachiller	2 (0.8)
		Bachiller	44 (17.4)
		Educación técnica	58 (22.9)
		Universitarios y postgrado	149 (58.9)
		Universitarios y postgrado	149 (58.9)
Edad (meses)	75.9 ± 37.1 (Rango: 13 - 216)		
Edad de la madre (años)	30.6 ± 5.6 (Rango: 16 - 46)		

Tabla 2. Antecedentes perinatales (n= 253).

Variable	n (%)	
Período intergenésico	Menor de 12 meses	21 (8,33)
	De 1 a 2 años	47 (18.65)
	Mayor de 3 años	62 (24.60)
	Primer hijo	122 (48.41)
	Sin datos	1
Historia de sangrado vaginal, amenaza de aborto o de parto pretérmino	56 (22.1)	
Disfunción familiar o depresión materna en la gestación	64 (25.3)	
Diabetes materna	12 (4.7)	
Preeclampsia	60 (23.7)	
Inducción del trabajo del parto (medicamentos)	21 (8.3)	
Vía del parto	Parto vaginal	195 (77.1)
	Cesárea	58 (22.9)
Hospitalización Unidad de Cuidados Intensivos neonatales	46 (18.2)	
Tiempo de gestación (Semanas)	37.7 ± 2.2 (Rango: 24 - 42)	
Peso al nacer (gramos)	3 093.3 ± 556.01 (Rango: 1.300 - 4.960)	

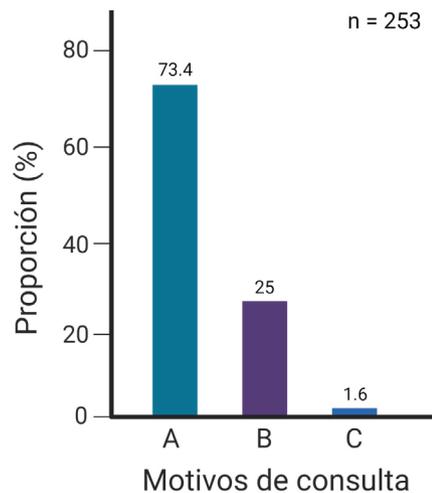
Tabla 3. Neurodesarrollo (n= 253).

Sedestación (meses)	6.3 ± 1.29 (Rango: 5 - 20)
Gateo (meses)	8.8 ± 1.61 (Rango: 5 - 15)
	n (%)
No gatearon	62 (24.6)
Sin datos	1 (0.4)
Marcha	13.1 ± 2.4 (Rango: 8 - 30) 12
Primeras palabras	16.2 ± 9.3 (Rango:6 - 60) 14
	n (%)
No habla	1 (0.4)

Tabla 4. Antecedentes clínicos (n= 253).

Variable	n (%)	
Fuente de remisión	Médico general/pediatría	124 (49.8)
	Psicólogo	16 (6.4)
	Terapista	24 (9.6)
	Profesor del jardín	23 (9.2)
	Otros	62 (24.9)
	Sin datos	4(1.6)
Motivo de consulta	Retraso del habla	185 (73.4)
	Comportamientos inapropiados	63 (25)
	Remitido por personal de salud / colegio / familiar	4 (1.6)
	Sin datos	1(0.4)
Quejas de los padres	Déficit de interacción social	191 (75.5)
	Pobre respuesta social	169 (66.8)
	Estereotipias motoras	198 (78.3)
	Estereotipias vocales	57 (22.5)
	Estereotipias combinadas	46 (18.2)
	Hiperactividad	79 (31.2)
	Regresión del lenguaje	61 (24.1)
	Conducta auto lesiva	37 (14.6)
	Agresión	64 (25.3)
	Grado de TEA	1
2		73 (28.8)
3		80 (31.6)
Familiares con TEA	23 (9.1)	
Edad al inicio de los síntomas	22.4 ± 9,72 (Rango: 8 - 84)	
Edad al diagnóstico	43.2 ± 26,49 (Rango: 14 - 168)	

Figura 1: Motivo de consulta



A: Retraso del habla. B: Comportamientos inapropiados. C: Remitido por personal de salud, colegio o familiar.

Este estudio, no se encontró datos significativos con respecto al tiempo de gestación, peso al nacer, periodo intergenésico, disfunción familiar u otras patologías maternas en la gestación. Se ha reportado que los niños que presentan hospitalización en UCIN, en su mayoría prematuros, tienen mayores tasas de TEA que la población general, en este estudio se observó una frecuencia mayor a la descrita en la literatura, lo cual hace necesario realizar investigaciones posteriores que determinen posibles causas socioambientales locales que hacen a la población más vulnerable (32, 43-47).

Aproximadamente del 5 % de los pacientes con TEA tienen de base un síndrome genético, de los cuales los más frecuentemente asociados son síndrome de X frágil, Esclerosis Tuberosa, Síndrome de Down, síndrome de Prader-Willi, Síndrome de Rett, entre otros (29-31). Ninguno de los pacientes analizados tenía diagnósticos de síndromes genéticos.

La heterogeneidad etiológica del trastorno obligó a las diferentes comunidades a estudiar factores de riesgo autóctonos, que puedan estar implicados en el desarrollo del TEA, la mayoría de estos estudios se realizaron en poblaciones como Estados Unidos y países de Europa con factores socioambientales diferentes al colombiano, lo cual limita la extrapolación a población local, de ahí la importancia de la presente descripción (32).

Para el grupo de pacientes estudiados, se encontró una relación predominante masculina ligeramente mayor a la reportada en otros estudios, sin ser esta significativa.

La mayoría de los pacientes pertenecen al estrato medio-alto, predominando los padres profesionales. Esto puede estar asociado al tipo de pacientes que consultan a la institución de referencia, sin embargo, señala la necesidad de considerar aquella población con menores recursos y acceso restringido a profesionales de salud en los que no se puede realizar un diagnóstico temprano o en algunos casos no se diagnostica. Dentro del perfil sociodemográfico, los resultados son similares a los reportados en otros estudios, incluyendo la edad materna, que a pesar de ser considerada como un factor de riesgo, cuando la gestación se da en mayores de 35 años, la media de la población fue menor, con resultados similares en otros estudios de población latinoamericana (20, 23, 33).

Respecto a la vía del parto, los pacientes presentados nacieron con mayor frecuencia por parto vaginal, un bajo porcentaje requirió inducción, lo que se relaciona con lo descrito en varios estudios, en los cuales no se ha encontrado asociación del TEA con el parto inducido (18).

Comúnmente, la primera señal de alerta en un niño con autismo es el déficit en comunicación e interacción social, que se manifiesta por retraso o alteración en el desarrollo del lenguaje, identificado en su mayoría por los padres o cuidadores en edades de 18 a 24 meses. No obstante, desde las primeras evaluaciones de Kanner en 1943, se describió la «limitación de usar el lenguaje para transmitir el significado a los demás». Se conoce así, que hay una alteración global en las habilidades del lenguaje, tanto verbal como no verbal y del prelenguaje, alteraciones que se identifican antes del año, asociados al pobre interés en socializar (1, 51, 52), lo cual concuerda con lo descrito en el presente estudio donde los principales síntomas referidos por los padres fueron retraso del lenguaje expresivo.

Se evidenció que el desarrollo de las primeras palabras se retrasó hasta los 16 meses en promedio, con edades tan tardías

como 60 meses o incluso, un caso que para el momento de la evaluación aún no había presentado lenguaje verbal asociado al ya mencionado déficit en interacción social. Otro de los criterios para considerar TEA son los patrones de actividad restringidos y repetitivos como estereotipias, inflexibilidad a rutinas e hiper o hiporreactividad a estímulos sensoriales (51), siendo el signo más común las estereotipias y con menor frecuencia retraso a nivel motor grueso, como se ha descrito en diversos estudios (5).

En este estudio se reportó un tiempo entre el reconocimiento de los síntomas por parte de los padres, hasta el momento del diagnóstico, mayor a 20 meses, con edad promedio mayor de 36 meses de edad. Aunque en la actualidad, dado al mayor reconocimiento de banderas rojas o síntomas de alarma por parte de cuidadores, maestros y médicos de atención primaria, se realizan diagnósticos cada vez más tempranos, en los casos más leves de autismo estas, dificultades podrían evidenciarse de forma más tardía a medida que aumentan las exigencias sociales.

La importancia del diagnóstico temprano de estas manifestaciones permitirá una intervención más eficaz y según la etiología permitirá mejores desenlaces en neurodesarrollo y mejor impacto en habilidades sociales y cognitivas.

La limitación identificada en el presente estudio fue respecto a la identificación de otros patrones restrictivos y repetitivos como juego estereotipado, inflexibilidad, rutinas y la hiper o hiporreactividad a estímulos sensoriales ya que no se reportaron en las historias clínicas.

Conclusiones

El TEA es un grupo de alteraciones del neurodesarrollo que compromete la comunicación y la interacción social y presencia de comportamientos o actividades restringidas o repetitivas. En Colombia no existe una descripción epidemiológica que caracterice a la población infantil diagnosticada, lo que conlleva a falencias en el reconocimiento y manejo temprano, dado que la intervención terapéutica, farmacológica o no farmacológica temprana, favorece el curso de la enfermedad, disminuyendo las limitaciones y posibles secuelas a largo plazo. En este estudio se concluye que el tiempo de diagnóstico es en la mayoría de los casos, después de los 3 años, lo que impacta en el desarrollo y la capacidad a futuro de esta población, teniendo un riesgo mayor de discapacidad en la vida adulta. Es de vital importancia continuar realizando investigación en las bases genéticas del TEA y otros factores asociados como el parto prematuro, la obesidad y otros trastornos de índole social los cuales parecen estar implicados en el desarrollo de esta patología.

REFERENCIAS

1. Harrington JW, Allen K. The Clinician's Guide to Autism. *Pediatrics in review*. 2014;35(2) 62-78.
2. Lewy F. Child and Adolescent Changes to DSM-5. *Asian J Psychiatr*. 2014;11: 87-92.

3. Gyawali S, Patra BN. Trends in concept and nosology of autism spectrum disorder: A review. *Asian J Psychiatr.* 2019;40: 92-9.
4. Hodges H, Fealko C, Soares N. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Transl Pediatr.* 2020;9(Suppl 1): S55-S65.
5. Baumer N, Spence SJ. Evaluation and Management of the Child with Autism Spectrum Disorder. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2018;24(1, Child Neurology):248-75.
6. Dalwai S, Ahmed S, Udani V, Mundkur N, Kamath SS, C Nair MK, et al. Consensus Statement of the Indian Academy of Pediatrics on Evaluation and Management of Autism Spectrum Disorder. *Indian Pediatr.* 2017;54(5):385-93.
7. Sharma SR, Gonda X, Tarazi FI. Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. *Pharmacol Ther.* 2018;190: 91-104.
8. Zwaigenbaum L, Brian JA, Ip A. Early detection for autism spectrum disorder in young children. *Paediatr Child Health.* 2019;24(7):424-43.
9. Cornejo Ochoa JW SM, Rodríguez Clavijo BD, Pérez Gómez ÁV, Cañón LA, Prieto LC, et al. Protocolo clínico para el diagnóstico, tratamiento y ruta de atención integral de niños y niñas con trastornos del espectro autista.: Ministerio de salud y de protección social; 2015.
10. Nisar S, Hashem S, Bhat AA, Syed N, Yadav S, Azeem MW, et al. Association of genes with phenotype in autism spectrum disorder. *Aging (Albany NY).* 2019;11(22):10742-70.
11. Huang J, Du C, Liu J, Tan G. Meta-Analysis on Intervention Effects of Physical Activities on Children and Adolescents with Autism. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(6):1950.
12. Caron V, Bérubé A, Paquet A. Implementation Evaluation of Early Intensive Behavioral Intervention Programs for Children with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review of Studies in the Last Decade. Evaluation and program planning. 2017;62: 1-8.
13. Thabtah F, Peebles D. Early Autism Screening: A Comprehensive Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(18): 3502.
14. Zwaigenbaum L, Penner M. Autism spectrum disorder: advances in diagnosis and evaluation. *BMJ.* 2018;361: k1674.
15. Tsai LY. The Impact of DSM-5 on autism spectrum disorder. 2015: 3-16.
16. Matson JL, Matheis M, Burns CO, Esposito G, Venuti P, Pisula E, et al. Examining Cross-Cultural Differences in Autism Spectrum Disorder: A Multinational Comparison from Greece, Italy, Japan, Poland, and the United States. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists.* 2017;42: 70-76.
17. Lobar SL. DSM-V Changes for Autism Spectrum Disorder (ASD): Implications for Diagnosis, Management, and Care Coordination for Children with ASDs. *Journal of pediatric health care: official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners.* 2016;30(4): 359-65.
18. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, Washington A, Patrick M, DiRienzo M, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveill Summ.* 2020;69(4):1-12.
19. Posar A, Visconti P. Autism in 2016: The Need for Answers. *J Pediatr (Rio J).* 2017;93(2): 111-119.
20. Talero-Gutiérrez C, Rodríguez M, De La Rosa D, Morales G, Vélez-Van-Meerbeke A. Caracterización de niños y adolescentes con trastornos del espectro autista en una institución de Bogotá, Colombia. *Neurología.* 2020;27(2):90-6.
21. Chiarotti F, Venerosi A. Epidemiology of Autism Spectrum Disorders: A Review of Worldwide Prevalence Estimates Since 2014. *Brain Sci.* 2020;10(5):274.
22. Steinman G. The putative etiology and prevention of autism. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2020;173: 1-34.
23. Yates K, Couteur ASL. Diagnosing autism/autism spectrum disorders. undefined. *Paediatrics and Child Health.* 2020; 26(12):513-518.
24. Hadjkacem I, Ayadi H, Turki M, Yaich S, Khemekhem K, Walha, A et al. Prenatal, Perinatal and Postnatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorder. *J Pediatr (Rio J).* 2016;92(6): 595-601.
25. Lefter R, Ciobica A, Timofte D, Stanciu C, Trifan A. A Descriptive Review on the Prevalence of Gastrointestinal Disturbances and Their Multiple Associations in Autism Spectrum Disorder. *Medicina (Kaunas).* 2019;56(1): 11.
26. Barbosa-Buck CO, Orioli IM, da Graça Dutra M, López-Camelo J, Castilla EE, Cavalcanti DP. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(5):1038-45.
27. Samsam M, Ahangari R, Naser SA. Pathophysiology of autism spectrum disorders: revisiting gastrointestinal involvement and immune imbalance. *World J Gastroenterol.* 2014;20(29):9942-51.
28. Bittker SS, Bell KR. Acetaminophen, antibiotics, ear infection, breastfeeding, vitamin D drops, and autism: an epidemiological study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14: 1399-414.
29. Oriello HV. Approach to the Genetic Evaluation of the Child With Autism. *Pediatric clinics of North America.* 2012;59(1):113-28.
30. Ruggieri VL, Arberas CL. [Autistic regression: clinical and aetiological aspects]. *Rev Neurol.* 2018;66(S01): S17-S23.
31. Rylaarsdam L, Guemez-Gamboa A. Genetic Causes and Modifiers of Autism Spectrum Disorder. *Front Cell Neurosci.* 2019;13: 385.
32. Becerra T, von Ehrenstein O, Heck JE, Olsen J, Arah OA, Jeste SS, et al. Autism Spectrum Disorders and Race, Ethnicity, and Nativity: A Population-Based Study. *Pediatrics.* 2014;134(1): e63-71.
33. Janeczko D, Hołowczuk M, Orzeł A, Klatka B, Semiczuk A. Paternal age is affected by genetic abnormalities, perinatal complications and mental health of the offspring. *Biomed Rep.* 2020;12(3):83-8.
34. Principi N, Esposito S. Vitamin D Deficiency During Pregnancy and Autism Spectrum Disorders Development. *Front Psychiatry.* 2019;10: 987.
35. Peretti S, Mariano M, Mazzocchetti C, Mazza M, Pino MC, Verrotti Di Pianella A, et al. Diet: the keystone of autism spectrum disorder? *Nutr Neurosci.* 2019;22(12):825-39.
36. Jenabi E, Bashirian S, Khazaei S. Association between neonatal jaundice and autism spectrum disorders among children: a meta-analysis. *Clin Exp Pediatr.* 2020;63(1):8-13.
37. Magdalena H, Beata K, Paprocka J, Agnieszka KG, Szczepara-Fabian M, Buczek A, et al. Preconception Risk Factors for Autism Spectrum Disorder - A Pilot Study. *Brain Sci.* 2020;10(5): 293.
38. Li M, Francis E, Hinkle SN, Ajarapu AS, Zhang C. Preconception and Prenatal Nutrition and Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019;11(7):1628.
39. Khambadkone SG, Cordner ZA, Tamashiro KLK. Maternal stressors and the developmental origins of neuropsychiatric risk. *Front Neuroendocrinol.* 2020;57: 100834.
40. Saroukhani S, Samms-Vaughan M, Lee M, Bach MA, Bressler J, Hessabi M, et al. Perinatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorder in Jamaican Children. *J Autism Dev Disord.* 2019;50(9): 3341-3357.
41. Maher GM, O'Keefe GW, Dalman C, Kearney PM, McCarthy FP, Kenny LC, et al. Association between preeclampsia and autism spectrum disorder: a population-based study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2020;61(2):131-9.

42. Panjwani AA, Ji Y, Fahey JW, Palmer A, Wang G, Hong X, et al. Maternal Obesity/Diabetes, Plasma Branched-Chain Amino Acids, and Autism Spectrum Disorder Risk in Urban Low-Income Children: Evidence of Sex Difference. *Autism Res.* 2019;12(10):1562-73.
43. Sobotka SA, Francis A, Msall ME. Developmental Outcomes of Prematurity: Autism Spectrum Disorder. 2016;17 (6): e318-e324.
44. Wu YW, Kuzniewicz MW, Croen L, Walsh EM, McCulloch CE, Newman TB. Risk of Autism Associated With Hyperbilirubinemia and Phototherapy. 2016: 138(4): e20161813.
45. Zerbo O, Yoshida C, Gunderson EP, Dorward K, Croen L. Interpregnancy Interval and Risk of Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics.* 2015;136(4): 651-17.
46. Windham GC, Pearl M, Anderson MC, Poon V, Eyles D, Jones KL, et al. Newborn vitamin D levels in relation to autism spectrum disorders and intellectual disability: A case-control study in California. *Autism Res.* 2019;12(6):989-98.
47. Bokobza C, Van Steenwinckel J, Mani S, Mezger V, Fleiss B, Gressens P. Neuroinflammation in preterm babies and autism spectrum disorders. *Pediatr Res.* 2019;85(2):155-65.
48. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Norton M Birth Spacing and Risk of Autism and Other Neurodevelopmental Disabilities: A Systematic Review. *Pediatrics.* 2016;137(5): e20153482.
49. Oberg AS, D'Onofrio BM, Rickert ME, Hernandez-Diaz S, Ecker JL, Almqvist C, et al. Association of Labor Induction With Offspring Risk of Autism Spectrum Disorders. *JAMA Pediatr.* 2016;170(9): e160965.
50. Zhang T, Sidorchuk A, Sevilla-Cermeño L, Vilaplana-Pérez A, Chang Z, Larsson H, et al. Association of Cesarean Delivery With Risk of Neurodevelopmental and Psychiatric Disorders in the Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019;2(8):e1910236.
51. imms MD, Jin XM. Autism, Language Disorder, and Social (Pragmatic) Communication Disorder: DSM-V and Differential Diagnoses. *Pediatrics in review.* 2015;36(8): 356-52.
52. Tsang LPM, How CH, Yeleswarapu SP, Wong CM. Autism spectrum disorder: early identification and management in primary care. *Singapore Med J.* 2019;60(7):324-8.
53. Bishop SL, Thurm A, Farmer C, Lord C. Autism Spectrum Disorder, Intellectual Disability, and Delayed Walking. *Pediatrics.* 2016;137(3): e20152959.