

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos Valorados Críticamente

### ¿Existe un riesgo aumentado de autismo en los prematuros?

Ortega Páez E<sup>1</sup>, Oltra Benavent M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UGC Góngora. Distrito Granada-Metropolitano. Granada. España.

<sup>2</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España.

Correspondencia: Eduardo Ortega Páez, [edortegap@gmail.com](mailto:edortegap@gmail.com)

---

**Palabras clave en español:** causalidad, nacimiento prematuro, trastorno del espectro autista.

**Palabras clave en inglés:** autism spectrum disorder, causality, preterm birth.

**Fecha de recepción:** 8 de marzo de 2022 • **Fecha de aceptación:** 18 de marzo de 2022  
**Fecha de publicación del artículo:** 31 de marzo de 2022

---

Evid Pediatr. 2022;18:8.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ortega Páez E, Oltra Benavent M. ¿Existe un riesgo aumentado de autismo en los prematuros? Evid Pediatr. 2022;18:8.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en  
<http://www.evidenciasenpediatria.es>

---

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2022;18:8>.

©2005-22 • ISSN: 1885-7388

# ¿Existe un riesgo aumentado de autismo en los prematuros?

Ortega Páez E<sup>1</sup>, Oltra Benavent M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UGC Góngora. Distrito Granada-Metropolitano. Granada. España.

<sup>2</sup>Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia. España.

Correspondencia: Eduardo Ortega Páez, edortegap@gmail.com

Artículo original: Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Preterm or Early Term Birth and Risk of Autism. *Pediatrics*. 2021;148:e20200323.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** el nacimiento pretérmino y casi a término se asoció con un riesgo aumentado de trastorno del espectro autista tanto en varones como en mujeres, siendo independiente de las covariables y factores familiares y consistente con una posible relación causal.

**Comentario de los revisores:** la prematuridad de forma independiente podría ser responsable del 3,7% del autismo a nivel poblacional. Estos datos son relevantes a nivel de salud pública y refuerzan el papel de la atención temprana en los prematuros para el reconocimiento precoz y tratamiento del autismo.

**Palabras clave:** causalidad, nacimiento prematuro, trastorno del espectro autista.

## Is there an increased risk of autism in premature infants?

### Abstract

**Authors' conclusions:** Preterm and early term birth were associated with increased risk of autism spectrum disorder in boys and girls. These associations were largely independent of covariates and shared familial factors, consistent with a potential causal relationship.

**Reviewers' commentary:** Prematurity could independently be responsible for 3.7% of autism at the population level. These data are relevant at the public health level and reinforce the role of early care in premature infants for the early recognition and treatment of autism.

**Key words:** autism spectrum disorder, causality, preterm birth.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** investigar si el nacimiento prematuro y casi a término se asocia a un aumento del riesgo de trastorno del espectro autista (TEA) en ambos sexos y la influencia de los factores familiares (genéticos y ambientales).

**Diseño:** estudio de cohortes de temporalidad histórica con un tiempo de seguimiento máximo de 43 años y media de 21,5 años.

**Emplazamiento:** cohorte poblacional nacional de Suecia.

**Población de estudio:** todos los recién nacidos únicos desde 1973 hasta 2013 con supervivencia hasta el año de edad. De un total de 4 070 204 nacimientos se excluyeron 8409

(0,2%) por falta de información de su edad gestacional. Se identificaron los diagnósticos de trastorno del espectro autista (TEA) como variable de efecto, extraídos del Registro Nacional Hospitalario y de Atención Primaria desde 1987 hasta final de 2015. Un total de 58 404 (1,4%) casos cumplieron criterios diagnósticos de TEA con un valor predictivo positivo del 96% según los autores.

**Evaluación del factor de riesgo:** se identificó la edad gestacional al nacimiento desde el Registro Nacional Sueco como variable de exposición, continua o categórica en seis grupos: prematuro extremo (22 a 27 semanas), prematuro moderado (28 a 33 semanas), prematuro tardío (34 a 36 semanas), casi a término (37 a 38 semanas), a término (39 a 41 semanas) y posttérmino ( $\geq 42$  semanas). Se creó otro grupo de la combinación de los tres primeros denominado simplemen-

te prematuro (<37 semanas). Se comparó la prevalencia acumulada de TEA en cada uno de los grupos con el grupo de nacimiento a término. Se registraron otras covariables perinatales y sociodemográficas que podrían asociarse a la edad gestacional y a TEA.

**Medición del resultado:** se utilizó la regresión de Poisson para el cálculo de las razones de prevalencia (RP) con intervalo de confianza al 95% (IC 95) para la asociación de la edad gestacional al nacimiento con TEA, comparando con el grupo a término, sin y con ajuste para las covariables. Se calculó la reducción de las razones de prevalencia con IC 95, la fracción atribuible en expuestos (FAE) y la fracción atribuible poblacional (FAP). Se realizó similar análisis entre hermanos (3 151 723 casos) para ponderación de variables familiares (genéticas y ambientales) no medidas. Se realizó análisis estratificado para sexo, con y sin déficit intelectual, parto pretérmino espontáneo o medicalizado, peso adecuado o pequeño para la edad gestacional y década al nacimiento. Nivel de significación: 0,05.

**Resultados principales:** la edad gestacional se asoció inversamente al riesgo de TEA en toda la cohorte. La prevalencia acumulada de TEA para prematuro extremo, moderado, tardío, todos los prematuros y casi a término fue de 6,1%, 2,6%, 1,9%, 2,1% y 1,6%, respectivamente comparada con 1,4% para a término. Las razones de prevalencia del TEA para prematuro extremo, prematuro y casi a término comparados con a término fueron 4,54 (IC 95: 4,08 a 5,06), 1,57 (IC 95: 1,52 a 1,62) y 1,19 (IC 95: 1,16 a 1,21), respectivamente. Tras ajuste, las razones de prevalencia se redujeron moderadamente, aunque se mantuvieron significativas. Por cada semana de aumento en la edad gestacional se asoció una reducción de la prevalencia del 5%, prevalencia ajustada por semana adicional 0,95 (IC 95: 0,95 a 0,96;  $p < 0,001$ ).

En el análisis no ajustado la FAE en prematuros extremos, prematuros y casi a término fue del 83,7%, 37,7% y 18,9% respectivamente. La FAP fue del 0,7%, 3,7% y 4,4% en los mismos grupos. El estudio entre hermanos solo mostró una modesta reducción de los RR manteniéndose significativos. El análisis estratificado por sexo mostró una interacción aditiva positiva a favor de los varones, aunque multiplicativa negativa. El análisis estratificado mostró interacción aditiva positiva con mayor riesgo de asociación para déficit intelectual, pequeño para edad gestacional y parto medicalizado, pero no para ninguna década al nacimiento.

**Conclusión:** el nacimiento prematuro y casi a término se asocia de forma significativa a TEA en ambos sexos e independientemente de covariables, tanto medibles como familiares no medibles (genéticas y ambientales), consistente con una posible relación causal.

**Conflicto de intereses:** no existe.

**Fuente de financiación:** financiado por diferentes institutos nacionales de salud de Suecia.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** el trastorno del espectro autista es un trastorno estructural, heterogéneo en su presentación clínica y gravedad, de origen neurobiológico que afecta al neurodesarrollo y al funcionamiento cerebral. La prevalencia media aproximada en España es del 1% en la edad escolar<sup>1</sup>. Aunque su etiología es desconocida, entre los factores de riesgo se han descrito edad materna avanzada, enfermedad previa materna, sexo masculino, exposiciones adversas perinatales (sufrimiento cerebral, cesárea, hemorragias, preeclampsia) y edad gestacional menor de 37 semanas, entre otros<sup>2</sup>. Estudios previos relacionan la prematuridad con el TEA, pero de forma individual<sup>2</sup>. El trabajo que comentamos intenta dar respuesta a la contribución de la prematuridad en el TEA de forma independiente a otros factores.

**Validez o rigor científico:** estudio de cohortes retrospectivo poblacional, bien diseñado. La población de estudio está bien definida, es representativa de la población general y con un seguimiento lo suficientemente largo (30 años). La variable resultado tiene una definición clara (pacientes diagnosticados de TEA por diversos códigos con un valor predictivo positivo del 96% y con un estudio de la sensibilidad utilizando más de dos códigos diagnósticos). El factor de exposición está bien definido (parto con edad gestacional <37 semanas), así como las covariables que pudieran afectar a los resultados (enfermedades maternas previas, factores sociodemográficos y perinatales). Existe una clara relación temporal entre la exposición y el efecto con un correcto análisis de los resultados, considerando los posibles factores confusores y modificadores de efecto y aplicando técnicas multivariantes. Como posibles debilidades del estudio estaría la falta de comprobación con las historias clínicas de los diagnósticos y de datos de pacientes con diagnóstico ambulatorio que podrían subestimar los resultados. Por otro lado, el teórico mayor contacto de los prematuros con el sistema de salud haría que aumentara la probabilidad del diagnóstico de TEA, pudiendo existir un sesgo de detección diferencial con un aumento de la magnitud del efecto. Asimismo, la heterogeneidad de la presentación clínica podría hacer que estuvieran infrarrepresentados los casos más leves con un posible sesgo diferencial de aumento de la magnitud del efecto.

**Importancia clínica:** en los prematuros (edad gestacional <37 semanas) el 37,7% de los autismos sería atribuible a la prematuridad (FAE) y a nivel poblacional el 3,7% de los autismos sería debido a la prematuridad (FAP). Esto supone que por cada tres autistas prematuros uno es atribuible a la prematuridad (número de impacto en los casos expuestos) y que por cada 27 autistas en la población general uno sería debido a la prematuridad (número de impacto en los casos)\*. Considerando la prevalencia del autismo en España del 1% en escolares y que la población menor de 15 años en 2021 era de

\* Datos calculados por los revisores a partir de los datos originales<sup>3</sup>.

7 183 373<sup>4</sup>, la prematuridad sería responsable de 2657 autistas en la población general (FAP). Estos resultados son de magnitud discreta, podrían tener importancia clínica por su impacto social significativo. Un metanálisis de estudios observacionales de datos no ajustados encontró que la prematuridad (EG <36 s) aumenta en un 31% el riesgo de presentar autismo (RR = 1,31; IC 95: 1,16 a 1,48;  $p < 0,001$ )<sup>2</sup>, igualmente un estudio de cohorte poblacional sueco describe un aumento de tres veces el riesgo de presentar autismo en los prematuros extremos (HR: 3,2; IC 95: 2,6 a 4,0)<sup>5</sup>. Sin embargo, en un estudio de cohorte poblacional realizado en el estado de Minesota<sup>6</sup>, no se encontraron diferencias significativas en el riesgo de autismo entre los prematuros y los nacidos a término (HR ajustado: 1,42; IC 95: 0,93 a 2,15). Aunque no hemos encontrado estudios que valoren el riesgo beneficio, pensamos que el seguimiento más estrecho de los prematuros puede hacer que se reconozcan precozmente los signos de alarma del autismo.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** según los autores, de forma independiente, el 37,7% de los autistas prematuros y el 3,7% de los autistas a nivel poblacional sería atribuible a la prematuridad. Debido al aumento actual de los partos prematuros, estos datos no son útiles para disminuir la prevalencia del autismo en la población. Pero sí sería útil en nuestro medio su conocimiento para implantar programas específicos como la atención temprana para el reconocimiento y tratamiento precoz del autismo.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existe.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Morales-Hidalgo P, Roigé-Castellví J, Hernández-Martínez C, Voltas N, Canals J. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Spanish School-Age Children. *J Autism Dev Disord*. 2018;48:3176-90.
2. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine*. 2017;96:e6696.
3. Ortega Páez E, Molina Arias M. Medidas de impacto potencial en epidemiología (2). Medidas de impacto relativas. *Evid Pediatr*. 2018;14:14.
4. INE. Población por edad (3 grupos de edad), Españoles/Extranjeros, Sexo y Año. En: Instituto Nacional de Estadística [en línea] [consultado el 23/03/2022] Disponible en / [www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t20/e245/p08/10/&file=01001.px&l=0](http://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t20/e245/p08/10/&file=01001.px&l=0).
5. D'Onofrio BM, Class QA, Rickert ME, Larsson H, Långström N, Lichtenstein P. Preterm birth and mortality and morbidity: a population-based quasi-experimental study. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:1231-40.
6. Brumbaugh JE, Weaver AL, Myers SM, Voigt RG, Katusic SK. Gestational Age, Perinatal Characteristics, and Autism Spectrum Disorder: A Birth Cohort Study. *J Pediatr*. 2020;220:175-83.e8.