



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Tesis Doctoral

**Características Neuropsicológicas y Alteraciones
del Neurodesarrollo en Niños con Nacimiento
Prematuro**

Autora:

María del Carmen Magán Maganto

Director:

Dr. Ricardo Canal Bedia

Tutor:

Dr. José Ramón Alonso Peña

Instituto Universitario de Integración en la Comunidad

Programa de Doctorado en Neurociencias

Universidad de Salamanca



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Tesis Doctoral

**Características Neuropsicológicas y Alteraciones
del Neurodesarrollo en Niños con Nacimiento
Prematuro**

Autora:

María del Carmen Magán Maganto

Director:

Dr. Ricardo Canal Bedia

Tutor:

Dr. José Ramón Alonso Peña

Instituto Universitario de Integración en la Comunidad

Programa de Doctorado en Neurociencias

Universidad de Salamanca



**VNiVERSIDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

Doctoral Thesis

**Neuropsychological Characteristics and
Neurodevelopmental Alterations in Children with
Premature Birth**

Author:

María del Carmen Magán Maganto

Supervisor:

PhD. Ricardo Canal Bedia

Tutor:

PhD. José Ramón Alonso Peña

University Institute for Community Integration

PhD Program in Neurosciences

University of Salamanca

Agradecimientos/ Acknowledgements

A mi director de Tesis doctoral Ricardo Canal Bedia, sin su apoyo incondicional este trabajo nunca habría sido posible.

A José Ramón Alonso Peña que ha sido mi tutor en el Programa de Doctorado de Neurociencias, por su generosidad y apoyo en los momentos más difíciles.

A mis compañeros de trabajo y amigos que me han visto reír y llorar casi al mismo tiempo, viviendo conmigo los sufrimientos y las alegrías de investigar, siempre dispuestos a ayudar con lo que se necesitara:

A Sara Manso de Dios que en los peores momentos siempre ha sabido hacerme ver el lado positivo de las cosas y me ha impulsado a relativizar.

A Álvaro Bejarano Martín por estar cuando se le necesita sin llamarle, no le gusta hablar a primera hora por las mañanas, pero el resto del día es todo corazón.

A Patricia Malmierca García que siempre tiene una sonrisa para un mal día y una mano para echarte en lo que necesites, los cafés con ella saben mejor.

A Andrea Calvarro Castañeda por su disposición a ayudar siempre y su buena organización, hacías que las cosas fueran más simples.

A Jon Ann Yon Hernández por su constancia y generosidad con su tiempo en las tardes de evaluaciones, me has enseñado muchas cosas sin ser consciente.

A Clara Fernández Álvarez por echar una mano siempre que le ha sido posible con lo que se le pidiera.

A Laura Rodríguez Martín por la escucha y el apoyo en los tiempos más oscuros.

A Paloma Muñoz Alonso por ofrecerse siempre sin compromiso a echar una mano.

A Manuel Posada de la Paz por su sinceridad y rigurosidad, sus palabras, aunque duras a veces, siempre mejoran la calidad de mi trabajo.

To Herbert Roeyers, my mentor during my placement in Ghent University, whose advice is always insightful, and his hospitality made me feel like one of the team. To all his team as well for their support and generosity.

A Emiliano Díez Villoria por sus consejos metodológicos y de análisis, por abrirme las puertas al universo de R.

A Aránzazu Hernández Fabián por descubrirme el mundo de la prematuridad, sin ella este proyecto no habría sido posible.

A M^a Victoria Martín Cilleros por compartir su tiempo conmigo en esta aventura, por su ayuda en la organización con las familias y las tardes de evaluaciones.

A José Santos Borbujo por su paciencia y sus enseñanzas sobre el mundo de la prematuridad y los síndromes raros, haces que las cosas más complejas, parezcan sencillas de aprender.

A Dominika Zofia Wojcik por ofrecerse a ayudar siempre sin esperar nada a cambio.

A Dámaso Velázquez por el soporte electrónico y el humor compartido para resolver cualquier problema informático que se presentara.

A Jorge Lugo Marín por repasar conmigo todo el proceso de papeleo, por los ánimos, pero sobre todo por ese “cualquier cosa, dime”.

A María Fernández Sánchez por las explicaciones y consejos sobre los trámites burocráticos, por facilitarme enormemente esta tarea. Aunque sin duda lo que más le agradezco, es el estar ahí durante este último año en esta y en otras cosas que la vida trae de fondo.

En general a todos los miembros del equipo de Infoautismo que en unos momentos o en otros han estado ahí para apoyar este proyecto u otros en la mejora de la calidad de vida de las

personas con Trastornos del Desarrollo (a Patricia García Primo, Blanca Estebán Majón, Isabel Guerra, M^a Luisa Monroy Pérez, Gonzalo de la Fuente, Irene Ruíz Ayucar, etc.).

A todas las familias que han participado voluntariamente con esta investigación, sin vosotras este trabajo no habría sido posible, gracias por vuestro tiempo y confianza.

A mis amigas y amigos (los de toda la vida, mis psicólogas forever & ever y las que unió el Erasmus) por no dudar de mí un solo segundo.

A toda mi familia por creer en mí y apoyar mis decisiones, aún sin entenderlas en muchas ocasiones. En especial a mis padres, por todo el esfuerzo que han puesto para que yo pudiera estudiar en la Universidad, sois mi mayor ejemplo de superación. Y a mi hermana por recordarme en los minutos más turbios que nosotras podemos. Nuestras charlas y discusiones son un gran motor de motivación, aunque a veces nos enfademos porque pensamos diferente, siempre sabemos escucharnos y estar ahí para lo que necesitemos, no importa el para qué.

Finalmente, agradecer a Tristan, mi compañero de vida, su apoyo y paciencia infinita e incondicional.

Dedicatoria

Re: tutoría trabajo fin de master autismo

rcanal <rcanal@usal.es>

Lun 10/10/2011 20:05

Para: mmmaria@live.com <mmmaria@live.com>

1 archivos adjuntos (459 bytes)

rcanal.vcf

Estimada Maria,

Viendo mi agenda para esta semana, creo que el jueves 13 a eso de las 10 podría ser un buen momento para que me contaras.

Dispongo de 30-45 minutos para atenderte. Supongo que será suficiente para una primera entrevista.

¿Te va bien?

Ricardo Canal

El 06/10/2011 22:15, María M.M. escribió:

Buenas noches Ricardo,

soy una alumna del Máster de Neuropsicología, he estado hablando con Francisco Ramos porque es uno de los profesores que imparten el módulo de neuropsicología infantil y me ha aconsejado que me ponga en contacto con usted. Estoy interesada en investigar sobre el tema del autismo, había pensado tratar el tema de las bases neurales y sus relaciones funcionales para el trabajo fin de máster.

Este verano estuve unos días como voluntaria en una asociación de autismo, y disfruté bastante la experiencia, de ahí mi interés por el tema. El problema es que en el poco tiempo que estuve con ellos, la mayor parte de la aplicación práctica estaba relacionada con el tema educativo y no sé qué papel puede desempeñar un neuropsicólogo en el ámbito de la intervención.

Vengo de estar estudiando el PIR durante un año y tengo conceptos muy generales sobre la mayor parte de las áreas de la psicología, pero poco o nada específico sobre ninguna, por lo que ando bastate coja. Quisiera preparar el doctorado como continuación del máster, e ir enfocando el estudio de este curso hacia un objetivo práctico para la posterior investigación. Por todo ésto, me gustaría concertar una cita con usted para saber si estaría interesado en guiar mi trabajo.

Muchas gracias por su atención.

María Magán Maganto.

Así, sin todavía imaginarlo, fue como empezó esta tesis.

Quiero dedicársela al loco que hace ya casi diez años atrás, aceptó guiar mi trabajo y me abrió las puertas a la investigación del autismo.

Hoy tengo muchas cosas que agradecerle, pero seré sintética porque bien me ha enseñado, que en ciencia hay que ser pragmáticos y prometo que no ocupará más de las 120 dichasas palabras que últimamente piden para los abstracts en las revistas:

Gracias por enseñarme y darme los recursos necesarios para recorrer el camino.

Gracias por tus errores y por vencer con humildad a tu ego en infinitas batallas, recordándome nuestra condición humana.

Gracias por tu apoyo incondicional en las caídas y en las subidas, y de nuevo en las caídas, por repetirme cada vez, que la cosa no va de cómo nos desplomamos, sino de cómo nos levantamos con humildad.

Gracias por hacerme sentir compañera de camino, una igual, siempre abierto al diálogo y a la razón.

Pero sobre todo, gracias, por ser ejemplo de vida y defender tus ideales por encima de todo, por hacer el mundo en el que vives un poquito mejor cada día con tu trabajo.

Justo 119 palabras.

Keyword: Thank you

A Ricardo Canal Bedia

A mi familia

To the love of my life, Tristan

Autorización del Director y Tutor para la Presentación de la Tesis Doctoral

El Dr. Ricardo Canal Bedia, Profesor titular de Universidad, del Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos en la Universidad de Salamanca y el Dr. José Ramón Alonso Peña, Profesor Catedrático de Universidad, del Departamento de Biología Celular y Patología del Área de Biología Celular en la Universidad de Salamanca.

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral, realizada por María del Carmen Magán Maganto, y que lleva por título "CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS Y ALTERACIONES DEL NEURODESARROLLO EN NIÑOS CON NACIMIENTO PREMATURO", ha sido desarrollada bajo su dirección y constituye un trabajo original de investigación. A juicio del director y tutor, la presente Tesis Doctoral reúne todos los requisitos académicos y científicos necesarios para ser presentada y defendida públicamente ante el tribunal designado a tal efecto, y para que su autora pueda optar al título de Doctora en Neurociencias con Mención de Doctorado Internacional.

Para que así conste, y tenga los efectos oportunos, firmamos este certificado en Salamanca, a catorce de diciembre de dos mil veinte.

ALONSO PEÑA
JOSE RAMON
09269361Q

Firmado digitalmente
por ALONSO PEÑA JOSE
RAMON - 09269361Q
Fecha: 2020.12.21
09:35:26 +01'00'

Fdo.: Ricardo Canal Bedia

Fdo.: José Ramón Alonso Peña

Director

Tutor

Índice

Resumen General	7
General Abstract	10
Introducción y Justificación de la Unidad Temática y Coherencia de la Línea de Investigación. 12	
Objetivos Generales	18
Objetivos Específicos	18
Hipótesis de Trabajo Generales	19
Hipótesis de Trabajo Específicas	19
Marco Teórico	21
Nacimiento Prematuro y Neurodesarrollo.....	22
1.1. Descripción de Prematuro y Prevalencia	22
1.2. Clasificaciones del Nacimiento Prematuro	22
1.3. Factores de Riesgo para la Prematuridad	24
1.4. Problemas del Neurodesarrollo Relacionados con la Prematuridad	24
1.5. Significación de la Experiencia Prenatal y Postnatal sobre el Desarrollo del Cerebro. 25	
1.6. Desarrollo Estructural del Cerebro en los Bebés Prematuros.....	26
1.7. El Desarrollo Neuropsicológico en los Bebés con Nacimiento Prematuro	28
1.8. La Investigación del Neurodesarrollo.....	35
Trastorno del Espectro Autista y Prematuridad.....	38
2.1. El Trastorno del Espectro Autista	38
2.2. Relación entre el Trastorno del Espectro Autista y la Prematuridad	39
2.3. Hipótesis Explicativas de la Relación entre la Prematuridad y el Trastorno del Espectro Autista	40
2.4. Importancia de los programas de detección precoz y seguimiento en el estudio de la relación entre TEA y prematuridad.	42
Referencias.....	44
Empirical Studies	57
Chapter 1. Autism Spectrum Disorder diagnosis in a Spanish Cohort of Children with Premature Birth and Very Low Birth Weight	58
Abstract	59
Resumen.....	60
Introduction	61
Methods	64
Results	67
Discussion.....	74

Conclusions and Clinical Implications	80
Compliance with Ethical Standards.....	82
Funding Acknowledgement.....	82
References.....	83
Chapter 2. Exploring Neuropsychological Profiles of a Spanish Cohort of Children with Premature Birth and Very Low Birth Weight	91
Abstract	92
Resumen.....	94
Introduction	96
Methods	99
Results	101
Discussion.....	135
Conclusions	140
Compliance with Ethical Standards.....	141
Funding Acknowledgement.....	141
References.....	142
Capítulo 3. La Prematuridad y el Muy Bajo Peso al Nacer en Relación con el Trastorno del Espectro Autista: Un Estudio de Cuatro Casos.....	149
Resumen.....	150
Abstract	151
Introducción	152
Métodos	154
Resultados	157
Discusión	166
Conclusiones	172
Cumplimiento de estándares éticos.....	174
Reconocimiento de Financiación	174
Referencias.....	175
Conclusiones Generales	179
General Conclusions.....	182
Appendix 1	184
Appendix 2	186

Índice de Figuras

Capítulo 1

Figure 1. Cohort selection, recruitment, and assessment flow diagram of the birth cohorts.... 68

Capítulo 2

Figure 1. Profile of standardized mean differences of WISC-V total scores by gestational age group 109

Figure 2. Profile of standardized mean differences of WISC-V total scores by growth percentile group 110

Figure 3. Profile of standardized mean differences of WISC-V subtest scores by gestational age group 111

Figure 4. Profile of standardized mean differences of WISC-V subtests scores by growth percentile group 112

Figure 5. Profile of standardized mean differences of ENFEN total subtest scores by gestational age group 115

Figure 6. Profile of standardized mean differences of ENFEN total subtest scores by growth percentile group 116

Figure 7. Profile of standardized mean differences of ENFEN subtest raw scores by gestational age group 117

Figure 8. Profile of standardized mean differences of ENFEN subtest raw scores by growth percentile group 118

Figure 9. Profile of standardized mean differences of BRIEF-2 scores by gestational age group 120

Figure 10. Profile of standardized mean differences BRIEF-2 scores by growth percentile group 121

Figure 11. Profile of standardized mean differences of Vineland-3 indexes and adaptive behavioral composite total scores by gestational age group 127

Figure 12. Profile of standardized mean differences of Vineland-3 indexes and adaptive behavioral composite total scores by growth percentile group 128

Figure 13. Profile of standardized mean differences of Vineland-3 index scores by gestational age group 129

Figure 14. Profile of standardized mean differences of Vineland-3 index scores by growth percentile group 130

Figure 15. Profile of standardized mean differences of ADOS-2 algorithm items and domain total scores by gestational age group 133

Figure 16. Profile of standardized mean differences of ADOS-2 algorithm items and domain total scores by growth percentile group 134

Appendix 2

Figure 1. Primary Indexes and subtests WISC-V 187

Figure 2. Intellectual Quotient Total Score and subtests WISC-V 187

Figure 3. ENFEN subtests 189

Figure 4. Global composite, primary indexes and subtests BRIEF-2 190

Figure 5. Adaptative behavior composite, domains, and subdomains Vineland-3 192

Figure 6. ADOS-2 (Module 3) total algorithm and item domains 194

Índice de Tablas

Capítulo 1

Table 1. Sample characteristics.....	69
Table 2. Kendall's tau-b correlations.....	71
Table 3. SCQ screening results (cut-off of ≥ 11) and confirmed diagnosis	71
Table 4. SCQ Psychometrics characteristics for different cut-offs.....	72
Table 5. Receiver Operating Characteristic Coordinates for SCQ total.....	73
Table 6. Descriptive statistics of SCQ-lifetime scores in function of gestational age groups	74

Capítulo 2

Table 1. Sample characteristics by gestational age (GA) groups	103
Table 2. Sample characteristics by growth percentile (GP) groups	104
Table 3. Normality tests for WISC-V subtests scale scores, primary index and IQ total standard scores	105
Table 4. One sample T-test for WISC-V primary index and IQ total standard scores with normal distribution.....	106
Table 5. Non-parametric one-sample Wilcoxon signed rank test for WISC-V primary index standard scores with non-normal distribution	106
Table 6. One sample T-test WISC-V subtests scaled scores with normal distribution.....	107
Table 7. Non-parametric one-sample Wilcoxon signed rank test for WISC-V subtests scale scores with non-normal distribution.....	107
Table 8. Kendall's tau-b correlations for WISC-V primary index and IQ total standard scores	108
Table 9. Normality tests for ENFEN standardized scores.....	113
Table 10. Non-parametric one-sample Wilcoxon signed rank test for ENFEN standardized scores	113
Table 11. Kendall's tau-b correlations for ENFEN standardized scores	114
Table 12. Kendall's tau-b correlations for BRIEF-2 raw scores.....	119
Table 13. Normality tests for Vineland-3 v-Scale and standardized scores.....	122
Table 14. One sample T-test for Vineland-3 v-Scale and standardized scores with normal distribution.....	123
Table 15. Non-parametric one-sample Wilcoxon signed rank test for Vineland-3 v-Scale and standardized scores with non-normal distribution.....	124
Table 16. Kendall's tau-b correlations for Vineland-3 standardized scores.....	125
Table 17. Kendall's tau-b correlations for Vineland-3 v-scale scores.....	126
Table 19. Kendall's tau-b correlations for ADOS-2 raw scores from algorithm items and total scores	131

Capítulo 3

Tabla 1. Características de los participantes	155
Tabla 2. Puntuaciones de los índices primarios y puntuaciones globales	158
Tabla 3. Puntuaciones escalares de los perfiles cognitivos y de conducta adaptativa	159
Tabla 4. Puntuaciones de los ítems del algoritmo ADOS-2 (Módulo 3)	163

Resumen General

Alrededor de 15 millones de niños nacen cada año de manera prematura (<37 semanas de gestación) en todo el mundo lo que supone cerca de un 11% del total de nacimientos, y estos números siguen incrementado con los años, además muchos de esos niños nacen con muy bajo peso (<1.500 g.). En España estas cifras son algo más bajas, siendo próximo a un 7% el total de nacimientos prematuros. Además, la supervivencia de los recién nacidos prematuros también ha aumentado en las últimas décadas, esto se debe en gran medida a los grandes avances en los cuidados intensivos neonatales. No obstante, el número de dificultades que tienen que afrontar los menores prematuros a lo largo de sus vidas es grande y variado. Uno de los problemas más frecuentes son la presencia de trastornos del neurodesarrollo y más en concreto del Trastorno del Espectro Autista (TEA). La prevalencia reportada por metaanálisis actuales para el TEA en la población prematura es alrededor de un 7%, mientras que la prevalencia para la población general se encuentra entorno al 1% a nivel mundial. Estos datos sugieren que existen un mayor riesgo de presentar un TEA en poblaciones prematuras.

Actualmente no existen estudios de prevalencia de TEA en poblaciones prematuras y con muy bajo peso al nacer. El primer estudio de la parte empírica de este trabajo tuvo el objetivo de estudiar la prevalencia de TEA en una cohorte española de menores de entre 7 y 10 años con estas características. Encontrando una prevalencia estimada para esta muestra de 6,35% (IC 95% rango de 2,05% a 16,25%). Se analizaron también las propiedades psicométricas de la herramienta de cribado de riesgo de TEA, el Cuestionario de Comunicación Social (SCQ, versión toda la vida), indicando una mejor eficacia de la herramienta con puntos de corte más bajos en poblaciones de mayor riesgo de TEA (poblaciones de prematuros) y con un funcionamiento cognitivo típico como es el caso de esta muestra. Se encontraron además

relaciones estadísticamente significativas entre la edad gestacional (EG) y el peso al nacer con el diagnóstico de TEA, aunque muy bajas ($r_b = -0,23$; $r_b = -0,26$, $p < 0,01$, respectivamente).

En el segundo estudio de la parte empírica de esta investigación se describieron los perfiles neuropsicológicos evaluados a través de pruebas estandarizadas que medían el rendimiento de la función cognitiva, ejecutiva y del comportamiento adaptativo, así como, la sintomatología de TEA, de la cohorte seleccionada en el estudio 1. Encontrando puntuaciones más bajas en áreas cognitivas, de la función ejecutiva y del comportamiento adaptativo específicas, al ser comparadas con la población general. También se hallaron asociaciones entre el percentil de crecimiento al nacer y las puntuaciones generales en el Índice Global de la Función Ejecutiva (asociación débil; $r_b = -0,22$, $p < 0,01$) y el índice de Regulación Emocional (asociación moderada; $r_b = -0,28$, $p < 0,01$). Sin embargo, cuando se analizaron las relaciones en función de la EG, se encontró una asociación significativa con el área que evalúa la sintomatología de TEA del Comportamiento Restringido y Repetitivo (asociación moderada; $r_b = -0,34$, $p < 0,01$).

El tercer estudio de la parte empírica de esta tesis consiste en un estudio de casos en el que se exploró y describió el rendimiento del funcionamiento cognitivo, ejecutivo y adaptativo, así como, la sintomatología de TEA de los cuatro menores de entre 7 y 10 años que confirmaron el diagnóstico de TEA de la cohorte estudiada en este trabajo y que se ha de recordar tiene características altamente específicas (nacimiento prematuro y muy bajo peso al nacer); existiendo a penas literatura que describan muestras de perfiles tan concretos.

Los resultados de esta tesis contribuyen a la mejora de la detección precoz, apoyando una necesidad de seguimiento a través del tiempo para esta población en riesgo. En general, los resultados expuestos aportan nueva evidencia a la descripción de perfiles neuropsicológicos que pueden ser clave a la hora de diferenciar trayectorias evolutivas que identifiquen factores de riesgo para la presencia de problemas en el neurodesarrollo, como es el TEA. Además, la caracterización de estos perfiles sería de gran valor para los profesionales

encargados del diseño de intervenciones, pues les permitiría centrar las prácticas de intervención sobre la problemática específica de cada niño y prevenir futuros problemas. A largo plazo disponer de intervenciones preventivas supondría una mejora en la calidad de vida de los menores prematuros y sus familias, pero también un ahorro en los costes de los sistemas sanitarios públicos.

General Abstract

Around 15 million children are born prematurely each year (<37 weeks of gestation) worldwide, which represents about 11% of all births, and these numbers are continuing to increase, with many of these children also born with very low weight (<1,500 grams). In Spain, these figures are somewhat lower, as the total number of premature births is close to 7%. The survival of preterm infants has also increased in recent decades, which is largely due to advances in neonatal intensive care. However, the number of difficulties that premature children have to face throughout their lives is high and can affect many areas. One of the most frequent problems is the presence of neurodevelopmental disorders and more specifically, Autism Spectrum Disorder (ASD). The prevalence reported by current meta-analyses of ASD in the premature population is around 7%, while the prevalence for the general population is around 1% worldwide. These data suggest that there is an increased risk of developing an ASD in premature populations. Currently, there are no studies on the prevalence of ASD in premature populations and with very low birth weight in Spain.

Within the first empirical study of this thesis, the prevalence of ASD was examined in a Spanish cohort of children between 7 and 10 years of age, born premature and with very low birth weight. The study found an estimated prevalence for this sample of 6.35% (95% CI range of 2.05% to 16.25%). The psychometric properties of the ASD risk screening tool, the Social Communication Questionnaire (SCQ, lifetime version), were also analyzed and they indicated a better efficacy of the tool with lower cut-off points in populations at higher risk of ASD, such as preterm populations with typical cognitive functioning, as is the case in this sample. Statistically significant relationships were also found between gestational age (GA) and birth weight with the diagnosis of ASD, although weak ($r_b = -0.23$; $r_b = -0.26$, $p < 0.01$, respectively).

In the second empirical study, neuropsychological profiles were evaluated through standardized tests that measured the performance of cognitive, executive and adaptive

behavior, as well as the symptoms of ASD for the selected cohort as in the first study. Results indicated lower scores in specific cognitive, executive function and adaptive behavior areas, when compared to the general population. Associations were also found between the growth percentile at birth and the general scores on the Global Index of Executive Function (weak association; $r_b = -0.22$, $p < 0.01$) and the Emotional Regulation index (moderate association; $r_b = -0.28$, $p < 0.01$). Moreover, when the relationships were analyzed based on GA, a significant association was found with the area that evaluates the symptoms of ASD of Restricted and Repetitive Behavior (moderate association; $r_b = -0.34$, $p < 0.01$).

The third empirical study of this thesis consists of a case study in which the performance of cognitive, executive and adaptive functioning was explored and described, as well as the symptoms of ASD of the four children between 7 and 10 years old whose diagnosis of ASD was confirmed in the previous studies, in addition to the aforementioned premature birth and very low birth weight. Currently, there is little literature that describes samples of such specific profiles.

The results of this thesis contribute to the improvement of early detection, supporting the need to maintain follow-ups over time for this at-risk population. In general, the results provide new evidence for the description of neuropsychological profiles that may be key when it comes to differentiating developmental trajectories that identify risk factors for the presence of neurodevelopmental problems, such as ASD. Furthermore, the characterization of these profiles would be of great value for the professionals in charge of the design of interventions, since it would allow them to focus their practices on the specific problems of each child and prevent future problems. In the long term, providing preventive interventions would mean an improvement in the quality of life of premature minors and their families, while also reducing costs for public health systems and society.

Introducción

y Justificación de la Unidad Temática y Coherencia

de la Línea de Investigación

Alrededor de 15 millones de niños nacen prematuramente (<37 semanas de gestación) cada año (Chawanpaiboon et al., 2019). Entre un 3,3% y un 8,9% nacen extremadamente prematuros (<28 semanas de gestación); y entre un 9,8% y un 12,8% nacen durante las semanas 28-31 de gestación, considerados menores muy prematuros (Chawanpaiboon et al., 2019). Cerca del 20% nacen moderadamente prematuros (entre las semanas 32-33 de gestación) y entre el 60-70% nacen tardíamente prematuros (entre las semanas 34-36 de gestación) (Goldenberg et al., 2008). Diversos estudios han investigado sobre los diferentes factores (sociodemográficos, médicos, obstétricos, fetales, ambientales, etc.) asociados al nacimiento prematuro, pero aún se desconoce la causa de entre el 50-66% de los casos (Muglia & Katz, 2010; Vogel et al., 2018).

Teniendo en cuenta el gran avance en los cuidados neonatales que se ha desarrollado en los últimos años, no es de extrañar el aumento de la probabilidad de supervivencia de los menores con nacimiento prematuro (Anderson et al., 2016). A pesar de estos avances, la incidencia de trastornos físicos y del neurodesarrollo en la población prematura sigue siendo muy alta, así como la presencia de problemas conductuales, socioemocionales y dificultades del aprendizaje que persisten hasta la adolescencia (Twilhaar et al., 2018). La presencia de estas dificultades causa grandes infortunios psicológicos y financieros a los menores prematuros y sus familias, pero además suponen un gran coste a largo plazo para los sistemas sanitarios (Petrou et al., 2009; Singer et al., 1999).

Uno de los trastornos del neurodesarrollo que a menudo se presenta como una condición asociada al nacimiento prematuro es el Trastorno del Espectro Autista (TEA). El TEA es un trastorno del neurodesarrollo que normalmente exhibe los primeros síntomas en la infancia temprana y se caracteriza por presentar dificultades en la comunicación y la interacción social, además de presentar comportamientos repetitivos, intereses estereotipados y sensoriales inusuales que afectan el curso normal de su día a día (American Psychological Association, APA 2013). Los datos actuales estiman la prevalencia de TEA para la

población prematura en un 7% (con valores estimados entre el 4 y el 9%) (Agrawal et al., 2018). Si comparamos esta prevalencia con la prevalencia de TEA en la población general, estimada en un 1% a nivel mundial (Lord et al., 2020), la diferencia es importante.

En la actualidad no existen estudios que analicen la prevalencia de TEA en población prematura en España. Uno de los objetivos de la presente investigación es estudiar la prevalencia de una cohorte de menores con nacimiento prematuro y muy bajo peso para la edad gestacional de 7-10 años (como se verá en el Capítulo 1 de la investigación empírica). Si los resultados encontrados apoyan la mayor prevalencia de TEA en población prematura, este estudio aportará nueva evidencia a este hecho. Además, estos resultados servirán para apoyar la necesidad de fomentar la creación de programas de detección precoz y seguimiento del prematuro específicos que atiendan las necesidades particulares de esta población de riesgo.

Por otro lado, en las últimas décadas se ha producido un avance significativo en el campo de la neuropsicología en general y en la neurociencia cognitiva en particular. Sin embargo, a pesar de este avance ampliamente reconocido, siguen abiertas cuestiones que hacen referencia a cómo se desarrolla el cerebro antes y después del nacimiento, a cómo interactúa el cerebro con el entorno durante el desarrollo prenatal y postnatal para producir una actividad cognitiva organizada, o si existe una actividad cerebral organizada ya desde el nacimiento o incluso antes. Igualmente, una de las incógnitas más importantes en el campo de la neuropsicología y la neurobiología actuales, por sus implicaciones para entender el desarrollo de las funciones psicológicas superiores, es saber cómo se produce la especificidad funcional de las diferentes regiones de la corteza cerebral en el ser humano y cómo se coordinan entre sí las diferentes áreas corticales en el proceso de maduración para producir funciones cognitivas superiores que no aparecen en otros mamíferos, y que están vinculadas a un desarrollo muy prolongado del cerebro que llega a cubrir los primeros 20 años de vida de la persona. A este enorme reto científico está vinculada también la considerable tarea de relacionar lo que hoy en día se sabe sobre el desarrollo neuroanatómico del cerebro con los

importantes cambios que se producen en las capacidades perceptivas, cognitivas y motoras a lo largo de los diez primeros años de vida (Johnson, 2011). La ausencia de respuestas suficientes y adecuadas a todas estas cuestiones hace más difícil entender y anticipar cómo se produce el desarrollo neuropsicológico de quienes nacen prematuramente.

Más adelante en el Marco Teórico se describirán con más detalle y referencias los resultados de las investigaciones que se avanza a continuación, pero es necesario incluir aquí una síntesis de los mismos para destacar la importancia de las características neuropsicológicas y alteraciones del neurodesarrollo en niños con nacimiento prematuro (eje central de esta tesis doctoral).

Varios estudios han mostrado alteraciones cerebrales de carácter estructural en personas con nacimiento prematuro, constatándose volúmenes corticales más pequeños en niños prematuros. Se ha demostrado también la reducción del volumen de materia gris en las regiones de las cortezas temporal, frontal y occipital y parietal; además se han documentado alteraciones de la materia blanca en varias regiones del cerebro.

Los estudios sobre el desarrollo cognitivo general han puesto de manifiesto que los niños con nacimiento prematuro tienden a tener un CI más bajo que sus iguales nacidos a término, y que la gravedad de las dificultades en el funcionamiento intelectual podría aumentar en la medida en que disminuye la edad gestacional (Johnson, 2007). Asimismo, las dificultades de atención son uno de los problemas más comunes de los niños con nacimiento prematuro, con grandes dificultades para focalizar y mantener la atención, y aún mayores problemas para alternarla entre diferentes estímulos. En lo que respecta a las competencias en memoria, la memoria de trabajo espacial puede verse afectada en los niños nacidos prematuramente, mientras que los datos relativos a la memoria explícita y el aprendizaje son menos concluyentes.

Se han observado deficiencias específicas en el lenguaje en niños con nacimiento prematuro, así como retrasos en el desarrollo del lenguaje. Dado que también se han

constatado diferencias en la velocidad de procesamiento entre los individuos nacidos prematuramente y los controles, queda por establecer si estas dificultades pueden ser uno de los mecanismos subyacentes asociados con los déficits en lenguaje, o si las dificultades del lenguaje pueden ser indicativas de dificultades funcionales cognitivas generales (Wolke et al., 2008). También se ha indicado que la velocidad de procesamiento verbal y la memoria de trabajo son predictores significativos e independientes de los logros académicos en los niños con nacimiento prematuro (Mulder et al., 2010).

Varios estudios han mostrado las dificultades de los niños prematuros en la función ejecutiva, incluyéndose dificultades en memoria de trabajo, habilidades de planificación, inhibición y solución de problemas. Hay evidencia también de que las alteraciones en la función ejecutiva persisten en la adolescencia y en los primeros años de la edad adulta. Los procesos ejecutivos pueden depender de procesos más básicos como el procesamiento de información, la percepción y la memoria. Dado que en los niños con nacimiento prematuro se han constatado déficits en estos procesos más básicos, se puede plantear la idea de que los déficits ejecutivos pueden reflejar deficiencias subyacentes en los "elementos básicos" del funcionamiento ejecutivo (Taylor, 2006). Un avance sobre estas dificultades cognitivas básicas en los niños con nacimiento prematuro tendría utilidad clínica y social, porque podría ayudar a mejorar los programas de vigilancia y las estrategias de intervención. Sin embargo, es metodológicamente complejo evaluar la presencia de déficits primarios y poder determinar en qué medida influye cada una de las habilidades cognitivas específicas, y al mismo tiempo, evaluar la presencia de déficits primarios, dada la interrelación entre cada una de estas habilidades (Taylor, 2006).

En conclusión, la literatura sobre el neurodesarrollo de los niños con nacimiento prematuro aporta datos sobre cambios estructurales y dificultades funcionales que evidencian el amplio espectro de problemas que enfrentan los niños prematuros a lo largo de sus vidas en diferentes áreas como la salud mental y el bienestar. Por esta razón, el estudio de las

trayectorias del neurodesarrollo y los perfiles neuropsicológicos de los niños prematuros es esencial para comprender las dificultades futuras que pueden desarrollar y al mismo tiempo atender sus necesidades de una manera más específica. Este es el objetivo que se abordará en el Capítulo 2 de la investigación empírica de esta tesis donde se describirán los perfiles neuropsicológicos de la cohorte de menores prematuros que participó en el estudio de la prevalencia desarrollado en el Capítulo 1.

Considerando que los problemas del neurodesarrollo son más comunes en menores nacidos prematuramente, y en concreto el TEA para la población prematura, tiene una prevalencia mayor que la población general, se justifica el interés por una mejor comprensión del funcionamiento cognitivo, ejecutivo, adaptativo, comunicativo y social de los menores con TEA y nacimiento prematuro. Es posible que existan diferencias entre los perfiles neuropsicológicos de los menores con TEA y nacimiento prematuro, y los menores con TEA y nacimiento a término. Si existieran diferencias, los resultados aportarían evidencia sobre la etiología del TEA y la identificación de mecanismos y estructuras neuroanatómicas subyacentes alteradas y específicas en personas con un mismo trastorno del neurodesarrollo, aunque con diferente condición de nacimiento (prematuro versus a término). Para ello, lo primero es describir estos perfiles o trayectorias neuropsicológicas, y esto es lo que se hará en el Capítulo 3 de la investigación empírica. Se explorarán las características neuropsicológicas de los menores prematuros que confirmaron un diagnóstico de TEA en el estudio de prevalencia, desde una metodología de estudio de casos.

Los objetivos generales y las hipótesis de investigación planteados en un principio en el plan de investigación tuvieron que ser adaptados a las circunstancias sobrevenidas de la situación epidemiológica ocasionada por la COVID-19. Esta situación ha afectado a la recogida de datos, reduciendo el tamaño de la muestra final. En consecuencia, fue necesario modificar y redefinir los objetivos e hipótesis de investigación como se exponen a continuación:

Objetivos Generales

1. Estudiar la prevalencia de Trastornos del Espectro Autista (TEA) en una cohorte de menores (nacidos entre 2009 y 2011) con nacimiento prematuro y muy bajo peso para la edad gestacional en España.
2. Explorar los perfiles neuropsicológicos de niños prematuros españoles con muy bajo peso al nacer en función de la edad gestacional y el percentil de crecimiento al nacer.
3. Describir los perfiles neuropsicológicos específicos de los menores con TEA, nacimiento prematuro y con muy bajo peso al nacer.

Objetivos Específicos

1. Estudiar la relación entre el TEA, la edad gestacional, el peso al nacer y el percentil de crecimiento para obtener una mejor comprensión.
2. Analizar la eficacia de la herramienta de cribado de TEA del Cuestionario de Comunicación Social (SCQ, por sus siglas en inglés) en una muestra de menores con nacimiento prematuro.
3. Describir los perfiles del desarrollo cognitivo, las funciones ejecutivas, el comportamiento adaptativo y la sintomatología del TEA en menores con nacimiento prematuro y muy bajo peso al nacer.

4. Explorar las asociaciones entre los diferentes resultados en las evaluaciones neuropsicológicas en función a la edad gestacional y los percentiles de crecimiento al nacer.
5. Realizar una detallada descripción de las características neuropsicológicas relacionadas con la función cognitiva, ejecutiva y de la conducta adaptativa, así como de la sintomatología de TEA, de los perfiles específicos de menores de entre 7 y 10 años con TEA, nacimiento prematuro y muy bajo peso al nacer.

Hipótesis de Trabajo Generales

1. Se espera encontrar una mayor prevalencia de TEA en la cohorte de menores con nacimiento prematuro en comparación con los datos actuales de prevalencia de TEA en la población general.
2. Se espera encontrar diferencias estadísticamente significativas en las medidas de los perfiles neuropsicológicos en función a la edad gestacional de los diferentes grupos de participantes. Encontrando un rendimiento más bajo en aquellos menores con una menor edad gestacional o un percentil de crecimiento al nacer más bajo.
3. Los resultados de los perfiles neuropsicológicos en los menores con TEA, nacimiento prematuro y muy bajo peso al nacer presentarán una relación directa entre las puntuaciones en las medidas utilizadas para describir los perfiles y su edad gestacional, peso y percentil de crecimiento al nacer. Es decir, su rendimiento será menor cuanto menor sea su edad gestacional, peso o percentil de crecimiento al nacer.

Hipótesis de Trabajo Específicas

1. Se espera encontrar una relación inversa entre la prevalencia de TEA y factores como la edad gestacional, el peso y el percentil de crecimiento al nacer. Es decir, a menor edad gestacional, peso o percentil de crecimiento al nacer mayor prevalencia de TEA.

2. Según previos estudios con el SCQ aplicado a poblaciones clínicas o de riesgo, utilizando el punto de corte de más bajo, a saber ≥ 11 (como recomiendan los autores del cuestionario), que el utilizado en población general (≥ 15), se espera encontrar valores psicométricos adecuados que demuestren la eficacia de esta herramienta de cribado de TEA en una muestra de prematuros.
3. Se esperan encontrar diferencias estadísticamente significativas entre las medidas estandarizadas utilizadas para la descripción de los perfiles neuropsicológicos y las puntuaciones en esas medidas de la población general. Mostrando que los menores con nacimiento prematuro tienen un desarrollo distinto al de la población general.
4. La relación entre los resultados en las evaluaciones neuropsicológicas y la edad gestacional y el percentil de crecimiento al nacer será directa. Es decir, a menor edad gestacional y percentil más bajo, menor rendimiento en las valoraciones realizadas.
5. Se esperan encontrar características neuropsicológicas específicas que definan a los menores con TEA, nacimiento prematuro y muy bajo peso al nacer.

Marco Teórico

Nacimiento Prematuro y Neurodesarrollo

1.1. Descripción de Prematuro y Prevalencia

La Organización Mundial de la Salud (OMS o sus siglas equivalentes en inglés WHO) define los nacimientos prematuros como aquellos nacimientos que se acontecen antes de la semana 37 de gestación (World Health Organization WHO, 2018). Al año se estima que se producen cerca de 15 millones de nacimientos prematuros con una prevalencia del 11,1% (95% intervalo de confianza, IC: 9,1%-13,4%) si se tienen en cuenta todos los nacimientos y este número sigue creciendo (Chawanpaiboon et al., 2019). Blencowe et al., (2012) reportan que en Europa la prevalencia de nacimientos prematuros es de un 5% aproximadamente, mientras que en África se reporta un 18%. Además, un 60% de los nacimientos prematuros de todo el mundo, tienen lugar en los países subsaharianos de África o países del sur de Asia. Según el Instituto Nacional de Estadística (INE) de España en el año 2018 hubo 24.235 nacimientos prematuros de un total de 372.777 nacimientos (INE, 2018), lo que nos reporta una prevalencia del 6,5% en ese año.

1.2. Clasificaciones del Nacimiento Prematuro

A lo largo de los años se han desarrollado diversos sistemas de clasificación para definir los nacimientos prematuros en función de diferentes aplicaciones, por ejemplo: para orientar la investigación hacia posibles causas y determinantes; para identificar mejor poblaciones de riesgo; para implementar y monitorizar estrategias de prevención; para facilitar la vigilancia del desarrollo de los menores con nacimiento prematuro; o también para permitir la estandarización de medidas para comparar datos a diferentes niveles como pueda ser a nivel local o internacional (Vogel et al., 2018).

Una de las clasificaciones más utilizadas es en función a diferentes subgrupos dependiendo de la edad gestacional (EG): prematuro extremo (menos de 28 semanas), muy prematuro (28-31 semanas) y prematuro moderado o tardío (32-36 semanas) (WHO, 2018). Además, según su peso al nacer, los recién nacidos prematuros pueden clasificarse en los siguientes grupos: bajo peso al nacer (1500-2500 g.); muy bajo peso al nacer (1000-1500 g.); extremadamente bajo peso al nacer (menos de 1000 g.). Una tercera e importante clasificación combina el peso y la edad gestacional al nacer y clasifica a los recién nacidos prematuros en adecuados o en pequeños para la edad gestacional (PEG). PEG generalmente se define como los recién nacidos que pesan por debajo del percentil 10 o <3^{er} percentil o >2 desviaciones típicas por debajo de la media de su edad gestacional (EG), esta clasificación se basa en una medida de peso al nacer para la edad gestacional en comparación con una población de referencia específica de género (Zeitlin et al., 2017).

Otras clasificaciones tienen en cuenta factores como el tipo de parto (espontáneo o inducido), y en el caso de ser inducido se consideran variables etiológicas relacionadas con factores maternos como pueden ser la preeclampsia, rotura de placenta, etc.; o con factores relacionados con el feto (por ejemplo, restricción intrauterina o estrés fetal) (Kramer et al., 2012). Villar et al., (2012), proponen clasificar los nacimientos prematuros en función a diferentes fenotipos clínicos. Dichos fenotipos constan de 5 componentes: (1) afecciones maternas que están presentes antes de la presentación del parto, (2) afecciones fetales que están presentes antes de la presentación del parto, (3) afecciones patológicas placentarias, (4) signos del inicio del parto y (5) el tipo de parto.

Sin embargo, actualmente sigue siendo complejo el clasificar los diferentes nacimientos prematuros con un único sistema de clasificación, pues hay casos en los que no existen condiciones previamente patológicas o casos que presentan condiciones múltiples, o casos

donde hay condiciones patológicas presentes, pero estas no están relacionadas de manera causal con la ocurrencia de un nacimiento prematuro (Vogel et al., 2018).

1.3. Factores de Riesgo para la Prematuridad

El nacimiento prematuro es un acontecimiento relativamente frecuente en la actualidad que abarca alrededor del 10% del total de nacimientos a nivel mundial, aunque en España la tasa es algo más baja (en torno al 7%). Las causas de los nacimientos prematuros son múltiples, incluyendo enfermedades fetales, placentarias y/o maternas (Goldenberg et al., 2008). Vogel et al., (2018) analizan varias revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre factores de riesgo para el nacimiento prematuro, reportando factores como: ser de raza negra, embarazos en la adolescencia o a una edad materna avanzada, bajo nivel educativo materno, haber tenido un parto prematuro con anterioridad, nacer con el sexo biológico masculino, un periodo de entre 6 y 12 meses entre embarazos, tener un cuello cervical corto, fecundación in vitro, fumar o tomar drogas durante el embarazo, desarrollo de infecciones durante el embarazo, preeclampsia, diabetes gestacional, obesidad, bajos índices de vitamina D en la madre, estrés, ansiedad, ruptura de la placenta de manera abrupta, defecación del feto, etc. Sin embargo, los autores concluyen que a pesar de todas las asociaciones que han mostrado evidencia en la literatura, aún se desconoce la causa de dos tercios de los casos de nacimientos prematuros.

1.4. Problemas del Neurodesarrollo Relacionados con la Prematuridad

En los últimos diez años ha aumentado considerablemente la tasa de supervivencia después de un nacimiento prematuro, especialmente en los países económicamente más desarrollados (Saigal & Doyle, 2008). Esto se debe principalmente a la mejora de los procedimientos asistenciales y de cuidado. Aunque la mayoría de los niños nacidos

prematuramente no desarrollan signos neurológicos importantes, hay más niños prematuros que niños nacidos a término que desarrollan alteraciones neuroevolutivas como parálisis cerebral, alteraciones cognitivas, trastorno del desarrollo de la coordinación, u otras deficiencias neuropsicológicas y el riesgo aumenta al disminuir la edad gestacional y el peso al nacer, especialmente por debajo de las 28 semanas de gestación o los 1.000 g (Arpino et al., 2010; Platt, 2014; Saigal & Doyle, 2008). Estas dificultades son aún más importantes si se considera el desarrollo a largo plazo, dado que en estudios de seguimiento longitudinales se ha informado de que incluso los bebés que no presentaban signos neurológicos importantes y eran aparentemente normales durante la infancia temprana y los años preescolares, muestran importantes déficits neuropsicológicos y de comportamiento en la edad escolar, así como un mayor riesgo de desarrollar otros trastornos neuroevolutivos, como el Trastorno del Espectro Autista (TEA) (Hernandez-Fabian et al., 2018) o el Trastorno por déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) (Rommel et al., 2017).

1.5. Significación de la Experiencia Prenatal y Postnatal sobre el Desarrollo del Cerebro

Tanto la fase prenatal como la postnatal temprana son fundamentales para el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) y el surgimiento de un patrón organizado de actividad, que refleje la estructura y la función típicas. La experiencia prenatal se refiere al conjunto de acontecimientos internos que tienen lugar desde las primeras etapas de la concepción hasta el nacimiento. Como es la etapa de la vida que normalmente tiene lugar dentro del útero, incluye primordialmente factores biológicos. Entre ellos está la transferencia a través de la placenta de sustancias maternas, no solo alimentos, sino también otras sustancias como las hormonas tiroideas, por ejemplo, que parecen tener un papel muy relevante en el desarrollo cortical (Prezioso et al., 2018). Por su parte, la experiencia postnatal se refiere a los acontecimientos sensoriales externos que tienen lugar una vez que el bebé ha

nacido y se ve expuesto al medio ambiente extrauterino. Lo que ocurre con los bebés que nacen prematuramente es que no han completado su desarrollo intrauterino dentro de un contexto de protección biológica proporcionado por la madre frente a los riesgos ambientales, protección que incluye también otros elementos tan básicos como el abastecimiento de nutrientes o el control de la temperatura, por ejemplo. Un contexto, el intrauterino, que en condiciones normales asegura que el bebé alcance un nivel de maduración neurobiológica suficiente para poder aprovechar después la estimulación sensorial que le proporcionará el entorno extrauterino una vez haya nacido. Esta experiencia queda en parte fuera del alcance de los bebés con nacimiento prematuro y la literatura ha demostrado que en la medida en que el bebé se ve privado de esa experiencia intrauterina, así tendrá más o menos riesgo de presentar alteraciones neuroevolutivas. En comparación con los bebés que nacen a término, las experiencias prenatal y postnatal pueden ser muy diferentes en los bebés prematuros, en los que el riesgo de una maduración cerebral alterada variará en función del grado de maduración que haya alcanzado el cerebro en el momento del nacimiento, es decir, en función del grado de desarrollo gestacional, así como de la eventual aparición de alteraciones específicas que suelen estar asociadas a un nacimiento prematuro (por ejemplo, leucomalacia periventricular, hemorragia, etc.), que dan lugar a que el riesgo de dificultades neuropsicológicas sea aún mayor (Allen, 2008; Mwaniki et al., 2012).

1.6. Desarrollo Estructural del Cerebro en los Bebés Prematuros

Algo más del 30% del volumen total del cerebro y cerca del 50% de la capa cortical se desarrolla a lo largo de las seis últimas semanas de gestación y el proceso de mielinización también se incrementa de forma muy notable en las últimas semanas de gestación (Samra et al., 2011). Los estudios muestran que el desarrollo cerebral se reduce en los recién nacidos prematuros en comparación con los recién nacidos a término a una edad equivalente

(Moossavi & Panahi, 2017). Habiéndose constatado que la edad gestacional y consecuente la restricción de la maduración intrauterina están correlacionados con la disminución del volumen del tejido cerebral (Inder et al., 2005). Existe también un acuerdo general basado en estudios morfológicos que afirman que el desarrollo cerebral de los niños nacidos prematuramente está alterado respecto del de los niños nacidos a término comparados con ellos a una edad equivalente a la del término o más tarde, durante la infancia o incluso la adolescencia (Constable et al., 2008).

Desde el punto de vista estructural, los estudios más actuales con bebés con nacimiento prematuro que se basan en el uso de la resonancia magnética han ayudado a reconocer la aparición de pliegues corticales en un período crítico para el desarrollo cerebral prenatal que empieza en la semana 26 de gestación y termina en la 36. Por ejemplo, Dubois et al. (2008) han descrito las fases iniciales del proceso de producción de los surcos corticales. Estos autores han identificado el surco central y el cíngulo como los primeros surcos que se desarrollan en las regiones corticales correspondientes a las fibras de materia blanca (el tracto corticoespinal y el cíngulo). En su estudio han constatado que en los bebés prematuros que presentan leucomalacia periventricular o hemorragia intraventricular se ve afectada la profundidad y la morfología del surco. Igualmente, aunque no haya afectaciones específicas del SNC como las mencionadas, el nacimiento prematuro puede ser el factor más influyente en el retraso en la aparición de los surcos observado en bebés que han nacido a edad gestacional extremadamente baja, así como en la reducción del volumen cerebral total y de estructuras específicas, como el hipocampo, cuando se evalúan a la edad equivalente a la edad de término (Inder et al., 2005).

Nosarti et al. (2008) han analizado mediante resonancia magnética una gran cohorte de niños con nacimiento prematuro y niños nacidos a término. Los resultados confirman los obtenidos por investigaciones previas en el sentido de que en los niños con nacimiento

prematureo encontraron áreas con una reducción de la materia gris en la corteza temporal, frontal y occipital y también en la corteza parietal, el giro fusiforme, la ínsula, el cerebelo, el núcleo caudado y el putamen. También había áreas en las que el grupo de nacimiento prematuro tenía relativamente más materia gris que los controles nacidos a término. Estas áreas incluían partes de los lóbulos frontal y temporal, los giros cingulados y fusiformes y partes del cerebelo. También se observaron patrones de aumento y disminución de la materia blanca, con una disminución de la misma en los niños con nacimiento prematuro en relación con los controles, principalmente en el tronco cerebral y las regiones temporal y frontal.

Los datos aportados por la mayoría de los estudios sugieren que cuando el desarrollo cerebral se ve bruscamente interrumpido por un nacimiento prematuro inesperado, aunque no haya lesiones cerebrales añadidas, el nivel de inmadurez compromete de forma significativa la organización estructural del cerebro. Esto implica que cuanto más inmaduro sea el cerebro, más alterado estará su desarrollo futuro. Cabe destacar también que la cuantificación volumétrica de la materia gris y de la materia blanca parecen ser un buen predictor del futuro nivel intelectual. Dado que este hallazgo se ha reproducido en diferentes estudios y países, se puede inferir que la influencia de los factores ambientales en el desarrollo cerebral prematuro, como el contexto socioeconómico o la educación, es, al menos en parte, limitada (Ment et al., 2009).

1.7. El Desarrollo Neuropsicológico en los Bebés con Nacimiento Prematuro

Desde un punto de vista funcional la literatura sugiere un patrón de maduración del funcionamiento cortical alterado en los bebés prematuros cuando se comparan con bebés a término (Mento & Bisiacchi, 2012). Los datos obtenidos por las investigaciones durante las dos últimas décadas han revelado aspectos de la maduración del funcionamiento del SNC demostrando que, a pesar de una apariencia normal durante la infancia temprana, muchos

niños prematuros muestran dificultades neuroevolutivas en la edad escolar (Beauchamp et al., 2008).

1.7.1. Funcionamiento Cognitivo General

Una de las dificultades más estudiadas es el funcionamiento cognitivo general, medido a través de cociente intelectual (CI), encontrándose que la población de prematuros tiene un CI que alcanza casi una desviación típica por término medio por debajo de sus iguales nacidos a término. Una de las revisiones sistemáticas más citadas es la de Kerr-Wilson et al. (2012), que identificó 27 estudios elegibles que incluían 3.504 niños prematuros y 3.540 niños nacidos a término entre 1975 y 2000. El estudio reveló una diferencia media de 11,9 puntos de CI, con los niños prematuros lo que implica un valor de 0,8 Unidades de desviación típica (DT) por debajo de los controles a término en las medidas de CI. El estudio constató también que el CI se asoció a la edad gestacional. Así, la diferencia media fue de 8,4 puntos de CI para los niños con una edad gestacional media mayor o igual a 32 semanas, 11,4 puntos para los niños con una edad gestacional media entre 28 y 31 semanas, y 13,9 puntos para los niños con una edad gestacional menor de 28 semanas. Por tanto, la gravedad de la dificultad intelectual aumenta con la disminución de la edad gestacional, de tal manera que se estima que el CI disminuye 1,5 puntos por semana de gestación para aquellos nacidos con menos de 33 semanas (Johnson, 2007).

1.7.2. La Atención

La atención es otra habilidad cognitiva básica, fundamental en la adquisición y desarrollo de habilidades ampliamente estudiada en los niños con nacimiento prematuro. Una de las más citadas es la de Van de Weijer-Bergsma et al. (2008). Este estudio determinó que en los niños con nacimiento prematuro se retrasan todos los dominios de atención en comparación con los controles a término y que estas diferencias tienden a aumentar a medida que aumenta la edad. También Mulder et al. (2009) realizaron metaanálisis para analizar las

diferencias en atención entre niños de dos años o menos comparando prematuros y nacidos a término. El estudio determinó que los niños prematuros presentaban 0,4 unidades de DT por debajo de la puntuación media de sus iguales nacidos a término e incluso mayor (0,6 DT) para los nacidos con menos de 26 semanas de edad gestacional. Se observó también mayor variabilidad en la atención sostenida, pero el metaanálisis reveló un tamaño de efecto moderado de 0,5 DT a favor de los niños a término y aumentó a 0,7 DT cuando se restringió a los niños nacidos con menos de 26 semanas de gestación.

Más recientemente algunos estudios han hecho una evaluación más exhaustiva de las dificultades de atención (Anderson et al., 2011; Wilson-Ching et al., 2013) permitiendo un análisis más detenido de la frecuencia y la gravedad de las dificultades de los niños prematuros en diferentes dominios de atención. El estudio de Anderson et al. (2011) encontró una afectación generalizada de la atención en una gran cohorte de niños de 8 años de edad con nacimiento muy prematuro o con muy bajo peso, que mostraron un rendimiento significativamente menor al de los controles nacidos a término emparejados en atención selectiva, sostenida, codificada, alterna y dividida. Las tasas de alteración fueron relativamente altas y, en contraste con sus controles, los niños prematuros tenían una probabilidad 2,4 veces mayor de tener una alteración en la atención selectiva y sostenida, y 3 veces más probabilidades de tener una alteración en la atención dividida. Wilson-Ching et al. (2013) utilizaron un enfoque metodológico similar para estudiar estas dificultades en adolescentes prematuros, encontrando déficits en atención selectiva, alterna y dividida, aunque el rendimiento en atención sostenida fue similar a los controles nacidos a término. Los adolescentes prematuros eran más propensos que los controles para tener una deficiencia en la atención selectiva (36% vs 14%), alterna (41% vs 17%) y dividida (15% vs 8%).

1.7.3. La Velocidad de Procesamiento

La velocidad de procesamiento se evalúa mediante medidas de tiempo de reacción y tiempo de decisión. Se trata de proceso cognitivo básico fundamental para el funcionamiento de otros dominios cognitivos.

Diversos estudios destacan limitaciones en velocidad de procesamiento en niños con nacimiento prematuro. Por ejemplo, Rose et al. (2009, 2011) estudiaron la velocidad de procesamiento en niños prematuros, y mostraron que estos niños de menos de un año pueden necesitar hasta casi un 30% más de tiempo de procesamiento que los niños nacidos a término. Estos autores también encontraron que los niños con nacimiento prematuro tenían un rendimiento prácticamente igual que los niños nacidos a término cuando tenían que realizar tareas simples de tiempo de reacción, pero su tiempo de decisión se reducía significativamente en la medida en que aumentaba la complejidad de la tarea (Rose et al., 2009). Por tanto, se puede asumir que los niños con nacimiento prematuro pueden mostrar tiempos de respuesta apropiados para su edad en tareas simples, pero tienen dificultades para mantener un nivel de eficiencia alto cuando aumenta la complejidad de la tarea.

1.7.4. La Memoria

Las dificultades en memoria también son una manifestación clara del déficit en el funcionamiento cognitivo de los niños con nacimiento prematuro. Se ha encontrado, por ejemplo, que los niños muy prematuros o con muy bajo peso tienen déficits en todos los dominios de la memoria. Los estudios indican que los niños prematuros tienen dificultades en muchos componentes de la memoria. La mayoría de las investigaciones se han centrado en la memoria inmediata y/o la de trabajo, encontrando que los niños prematuros presentan déficits tanto en las modalidades visuales (Rose et al., 2011) como en las verbales (Böhm et al., 2004) en comparación con los controles de niños nacidos a término. Con respecto a la memoria explícita (declarativa), los niños prematuros ya desde los 12 meses muestran déficits

en la reproducción de secuencias de acciones (Rose et al., 2009) y se ha informado también de menor competencia en memoria de reconocimiento (Rose et al., 2011) en los niños prematuros.

Algunos investigadores han sugerido que la gravedad de los déficits de memoria inmediata/de trabajo disminuye a medida que los niños se hacen mayores. Por ejemplo, algunos estudios han encontrado una diferencia marginal o ninguna diferencia en la memoria de trabajo entre prematuros y controles en la adolescencia, incluyendo un estudio de seguimiento que informa de una posible recuperación del desarrollo (Curtis et al., 2002; Saavalainen et al., 2007). Sin embargo, otros estudios de revisión posteriores contradicen este resultado (Luu et al., 2011). Otros han investigado también la capacidad de aprendizaje en los niños con nacimiento prematuro en tareas como recordar información o estímulos cuando se les dan múltiples presentaciones. Utilizando una tarea de memoria de localización espacial, Baron et al. (2010) encontraron que los niños con nacimiento extremadamente prematuro o bajo peso, cuando tenían 3 años, recordaban menos localizaciones que los controles a término en la primera presentación. Por último, en un estudio exhaustivo sobre las competencias en memoria de niños con nacimiento prematuro (Omizzolo et al., 2014), evaluaron una gran cohorte de niños de 7 años utilizando medidas visuales y verbales de la memoria inmediata, la memoria de trabajo y la capacidad de aprendizaje. El grupo de niños prematuros tuvo un rendimiento significativamente inferior a los controles de niños nacidos a término en todos los dominios de la memoria. Los niños prematuros fueron muchos más propensos que los controles a tener dificultades de memoria, con una tasa de alteración que varió del 19% al 41% en el grupo de prematuros y de sólo el 10-18% en los controles.

1.7.5. El Lenguaje

En cuanto a las habilidades lingüísticas y de comunicación, tienen una importancia funcional clave, ya que son fundamentales para las relaciones interpersonales, las

interacciones sociales y para el progreso escolar. Los estudios de revisión y de metaanálisis informan consistentemente de que los niños con nacimiento prematuro presentan retrasos tanto en el desarrollo del habla como del lenguaje. Por ejemplo, el estudio de metaanálisis de van Noort et al. (2012) sobre el desarrollo del lenguaje de niños prematuros de 3 a 12 años comprobó que los niños prematuros obtienen puntuaciones significativamente más bajas que los niños a término en pruebas de lenguaje tanto simples como complejas y que estos niños tienen más dificultades con el lenguaje a medida que aumentaba su edad. Otro estudio de metaanálisis, restringido a niños extremadamente prematuros o con muy bajo peso (Barre et al., 2011), también encontró diferencias significativas a favor de los controles nacidos a término para el lenguaje expresivo, el lenguaje receptivo y para el desarrollo semántico. Por último, un estudio reciente (Nguyen et al., 2018) con más de 200 niños prematuros y 77 niños nacidos a término analizó la trayectoria del desarrollo del lenguaje de los niños con nacimiento prematuro desde los 2 a los 13 años en comparación con controles nacidos a término. Encontraron que los niños que nacieron prematuramente tienen un desempeño más pobre que los controles en todos los componentes del lenguaje que evaluaron (comprensión, expresión, fonología, gramática, semántica y pragmática) y que estas dificultades se mantuvieron desde los 2 hasta los 13 años, lo cual indica que no encontraron evidencia de recuperación de esas dificultades neuroevolutivas asociadas a los déficits del lenguaje y sugiera la necesidad de mantener intervenciones en el lenguaje desde la infancia temprana hasta el inicio de la adolescencia al menos.

1.7.6. La Función Ejecutiva

El funcionamiento ejecutivo (FE) comprende un conjunto de habilidades cognitivas interrelacionadas, necesarias para llevar a cabo una conducta propositiva y dirigida a un objetivo (Taylor & Clark, 2016). Existe en la actualidad un debate abierto sobre si la función ejecutiva es un conjunto de aptitudes de distintos componentes o si son manifestaciones diferentes de una función básica unificada. Entre las habilidades o aptitudes que se ha

vinculado al funcionamiento ejecutivo: a) la anticipación y el despliegue de la atención, b) el control de los impulsos y la autorregulación, c) la iniciación de la actividad, d) la memoria de trabajo, e) la flexibilidad, f) la planificación y organización, g) la solución de problemas y h) la supervisión del rendimiento (Anderson & Reidy, 2012). Recientemente se va imponiendo una posición de compromiso que, aun reconociendo la existencia de un conjunto de componentes en la función ejecutiva que son: el control ejecutivo, el mantenimiento de objetivos, la inhibición y la resolución de problemas. Entendiendo estos componentes como parcialmente independientes, pero que están vinculados entre sí por un proceso subyacente común.

No es sorprendente que los niños con nacimiento prematuro tengan diferentes grados de afectación en la FE en comparación con los controles nacidos a término, mostrando déficits proporcionales al grado de prematuridad (Aarnoudse-Moens et al., 2012; Mulder et al., 2009). Las deficiencias en los FE son mucho mayores en los niños con nacimiento extremadamente prematuro o muy bajo peso al nacer, pero son también evidentes en niños prematuros moderados (32-33 semanas de gestación) y tardíos (34-36 semanas) (Baron et al., 2012; Hodel et al., 2016)

Las dificultades en la FE se manifiestan muy pronto en los niños con nacimiento prematuro y desde la infancia temprana muestran un rendimiento menor que otros niños en tareas de memoria de trabajo, así como dificultades para inhibir conductas y autorregular sus emociones (Baron et al., 2012; Clark et al., 2008; Vicari et al., 2004). Ya en la edad escolar los niños nacidos prematuramente no sólo muestran más limitaciones que los controles en las medidas de memoria de trabajo, flexibilidad y fluidez verbal, sino que también es menos probable que muestren competencias apropiadas a la edad en planificación durante tareas complejas de solución de problemas (Aarnoudse-Moens et al., 2012; Litt et al., 2012; Luu et al., 2011). También hay evidencias de que las dificultades en FE se reflejan en el día a día de estos niños, con limitaciones como no recordar los deberes del colegio y problemas para planificar

sus actividades (Luu et al., 2011). Las dificultades en FE, en especial dificultades en la atención selectiva, el control inhibitorio, la flexibilidad cognitiva y la memoria de trabajo, siguen presentes cuando los niños con nacimiento prematuro alcanzan la edad adulta (Eryigit Madzwamuse et al., 2015; Pyhälä et al., 2011). Por tanto, en conjunto, los estudios sugieren que las dificultades de FE están presentes antes de que los niños prematuros empiecen a la escuela y persisten hasta la edad adulta. No obstante, hay pocos estudios longitudinales que exploren cómo evolucionan las competencias en FE en estos niños, por lo que es precipitado hacer afirmaciones sobre en qué medida estos déficits están relacionados con un retraso del desarrollo o son una característica funcional. En cualquier caso, los resultados mencionados sobre dificultades en FE en la adolescencia y la edad adulta sugieren que los niños con nacimiento prematuro no consiguen superar estas dificultades a medida que se desarrollan.

1.8. La Investigación del Neurodesarrollo

Aún se sabe muy poco sobre cómo se desarrolla el cerebro y sus funciones neuropsicológicas en la población prematura. Los estudios que aportan resultados tratando de responder a estas cuestiones y retos tienen planteamientos muy diversos, especialmente desde el punto de vista metodológico, ya que en la mayoría están basados en el uso de herramientas tecnológicas diferentes, como el electroencefalograma (EEG), los potenciales evocados (ERP), el magnetoencefalograma (MEG), la espectroscopia funcional en el infrarrojo cercano (fNIRS), y las resonancias magnéticas estructural y funcional (MRI y f-MRI). Lo que comparten la mayoría de los estudios es que todos tratan de vincular sus hallazgos y conocimientos que obtienen a algún marco teórico específico que permita explicar el significado y la importancia de los datos recogidos, aunque existe variabilidad en cuanto al marco teórico relevante para cada estudio.

Algunos autores han tratado de sistematizar los diferentes enfoques teóricos. Por ejemplo, Johnson (2011) y Johnson y Haan (2015) han propuesto agrupar los estudios en una de las tres perspectivas teóricas siguientes: (1) perspectiva de la maduración, (2) perspectiva del aprendizaje de habilidades y (3) perspectiva de la especialización interactiva. Para diferentes investigadores, si bien las teorías basadas en las perspectivas de la maduración o en la de aprendizaje pueden ser útiles porque pueden dar cabida a una gran cantidad de datos procedentes de diferentes estudios, la perspectiva de la especialización interactiva parece que es la que ofrece un marco más apropiado en el reto de comprender la mayoría de los datos actualmente disponibles sobre el desarrollo neuropsicológico (Mento & Bisiacchi, 2012).

La perspectiva de la especialización interactiva aborda específicamente dos de las cuestiones fundamentales de la neurociencia cognitiva: la localización y la especialización (Johnson y De Haan, 2015). La localización se refiere a la medida en que una función determinada se asocia con una región o área concreta de la corteza cerebral. Esta localización y, más concretamente, la extensión de la corteza que se activa tras la presentación de una tarea o un estímulo determinados puede cambiar a lo largo del desarrollo. Por su parte, la especialización se refiere al grado de especificidad de la función de una región o área determinada de la corteza. Las funciones pueden estar definidas con precisión, como una zona que se activa sólo por una categoría concreta de objetos visuales o en un conjunto muy restringido de tareas, o bien pueden estar adaptadas extensamente, en el sentido de que se activan en una gama de circunstancias muy amplia. Según el punto de vista de la especialización interactiva, las cuestiones de la localización y la especialización son dos caras de la misma moneda, y ambas son la consecuencia de mecanismos subyacentes comunes. La especialización interactiva puede proporcionar una explicación de los cambios en el desarrollo funcional posnatal de la corteza tomando en consideración tanto la localización como la especialización. En su propuesta de 2015 (Johnson & De Haan, 2015) examinan los mecanismos que subyacen a la especialización interactiva y exploran algunas de sus

consecuencias funcionales, entendiendo las funciones cognitivas humanas como capacidades separadas pero interactivas, que surgen de la interacción entre la maduración morfológica y funcional del cerebro y la influencia de la experiencia y el ambiente externo, lo cual puede ser un marco conceptual apropiado para exponer y comprender el desarrollo neuropsicológico de los niños que nacen prematuramente. Según la hipótesis de la especialización interactiva, el momento en que se producen los acontecimientos (por ejemplo, el momento del nacimiento) es crítico en cómo será la trayectoria del desarrollo neuropsicológico. Un ejemplo claro de esta influencia de la experiencia externa sobre el cerebro es la especialización funcional de las áreas corticales auditivas que puede observarse al final del primer año de vida, cuando los bebés comienzan a discriminar sólo los fonemas del lenguaje al que han estado expuestos hasta ese momento y también la especialización perceptiva en el procesamiento de rostros (Maurer & Werker, 2014). Por tanto, desde la perspectiva de la especialización interactiva se puede asumir que, si bien algunos circuitos neuronales especializados podrían estar presentes en el nacimiento, una parte muy importante del proceso de construcción de las estructuras corticales y de las funciones cognitivas especializadas estarían determinadas por la experiencia de interacción con los estímulos externos (Mento & Bisiacchi, 2012).

En el caso de los bebés con nacimiento prematuro se plantea la cuestión de si la estimulación externa, que constituyen las experiencias sensoriales tempranas, produce el mismo proceso de maduración cortical que el que tiene lugar en los bebés nacidos a término, o si, dada la inmadurez que conlleva la prematuridad, las experiencias sensoriales tempranas les exponen a una sobreestimulación, sin que ello suponga un desarrollo típico que lleve a compensar los efectos del nacimiento prematuro.

Trastorno del Espectro Autista y Prematuridad

2.1. El Trastorno del Espectro Autista

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza por presentar dificultades en la comunicación e interacción social, así como por presentar comportamientos repetitivos, intereses restrictivos y aspectos sensoriales inusuales (American Psychiatric Association, 2013). Es un trastorno muy heterogéneo que suele llevar asociados problemas cognitivos, además de otras condiciones co-ocurrentes (Lord et al., 2020). La prevalencia mundial del TEA está alrededor del 1%, aunque se estima que es mayor en países de rentas per cápita más altas (Lord et al., 2020). Actualmente la etiología del TEA sigue siendo un enigma. En gran parte, debido a su naturaleza multifactorial, en la que tanto la genética como el ambiente actúan como factores esenciales (Bertrand et al., 2001). Los factores genéticos tienen un gran peso en el desarrollo del TEA, se estima que su heredabilidad pueda ser de entre un 40% a un 90% según se ha demostrado de manera repetida en los estudios de gemelos y familiares con TEA (Gaugler et al., 2014; Lee et al., 2013). El restante 60% en consecuencia será resultante de otros factores, como puedan ser factores prenatales, perinatales o factores ambientales postnatales (Tchaconas & Adesman, 2013). Algunos factores ambientales asociados a un mayor riesgo de TEA son: edad avanzada de los padres, hipoxia, obesidad gestacional, diabetes gestacional, intervalos cortos entre embarazos, uso de valproato durante el embarazo, edad gestacional ≤ 36 semanas y bajo peso al nacer, entre otros (Lord et al., 2020; Modabbernia et al., 2017; Wang et al., 2017; Wu et al., 2017).

En el metaanálisis de Wang et al., (2017) analizaron 17 estudios con una muestra total de 37.634 menores con TEA y 12.081.416 menores sin TEA. Los resultados mostraron como factores asociados a riesgo de TEA en el periodo perinatal, los siguientes: edad de los padres ≥ 35 años; raza de los padres blanca o asiática, hipertensión gestacional, diabetes gestacional, educación universitaria de los padres, amenaza de aborto y hemorragia antes del parto. Para el

periodo perinatal los factores de riesgo asociados a TEA que encontraron fueron los siguientes: parto con cesárea, edad gestacional ≤ 36 semanas, parto espontáneo, parto inducido, presentación de nalgas, preclamsia y estrés fetal. Los factores de riesgo asociados a un mayor riesgo de TEA en el periodo postnatal fueron: bajo peso al nacer, hemorragia postparto, sexo biológico masculino y presentación de anomalías cerebrales. Por el contrario, encontraron como factores protectores o con una asociación que disminuía el riesgo de TEA el que la madre hubiera tenido ≥ 4 partos y nacer con el sexo biológico de mujer. Los autores destacan que todos estos factores se analizaron de manera individual, por lo que aún es incierto el papel que juegan estos en el desarrollo de un TEA. Es importante seguir investigando la asociación de estos factores con el riesgo de TEA desde modelos multifactoriales para llegar a conclusiones de mayor impacto.

2.2. Relación entre el Trastorno del Espectro Autista y la Prematuridad

Si comparamos la prevalencia de TEA en la población general (alrededor del 1%, como se ha visto en el apartado anterior) con la prevalencia de TEA en la población con nacimiento prematuro el incremento es substancial. Agrawal et al. (2018) reportan en su metaanálisis una prevalencia media del 7% (rango entre el 4% y el 9%) de TEA en población con nacimiento prematuro. Sin embargo, aún hay gran desconocimiento sobre la relación entre TEA y prematuridad, aunque existe un gran número de investigaciones que durante los últimos años han tratado de explorar los factores de riesgo entre una condición y otra.

Varios estudios apoyan una asociación inversa entre el incremento del riesgo de desarrollar un TEA y la edad gestacional (es decir, a menor edad gestacional, mayor riesgo de TEA) (Atladottir et al., 2016; Hwang et al., 2013). También hay algunas investigaciones que han encontrado asociación entre el bajo peso al nacer y un diagnóstico de TEA cuando se analizan ambas variables con modelos de regresión univariada (Bakian et al., 2018; Davidovitch et al.,

2020). Sin embargo, esta asociación no es consistente en modelos de análisis multivariados (Bakian et al., 2018), lo que pone en cuestión la naturaleza de esta asociación.

En una reciente revisión sistemática que analizó factores de riesgo prenatales, perinatales y postnatales asociados con TEA en menores con nacimiento prematuro encontraron que los siguientes factores: la diabetes gestacional, las infecciones cérvico-vaginales, nacer con el sexo biológico masculino, nacer pequeño para la edad gestacional y presentar déficits cognitivos en la niñez; estaban asociados a un mayor riesgo de TEA (Cogley et al., 2020). Estos autores destacan que a pesar de los muchos y diferentes factores de riesgo que han mostrado asociaciones entre el TEA y la prematuridad en los diversos estudios, aún sigue siendo un gran problema la multitud de medidas y rangos de edad gestacional estudiados en las investigaciones, pues limita la comparación de resultados. Así como los diferentes criterios y aproximaciones diagnósticas utilizadas, a la hora de seleccionar los casos.

Otro aspecto para tener en cuenta en el estudio de la asociación entre TEA y prematuridad es el hecho de que gran parte de los prematuros que sobreviven presentan dificultades sociales y de la comunicación subclínicas asociadas al TEA, pero que no cumplen con los criterios para confirmar el diagnóstico (Johnson et al., 2010). Por lo que sería interesante para investigaciones futuras, estudiar los factores de riesgo asociados a presentaciones subclínicas comparados con presentaciones clínicas de TEA (Cogley et al., 2020).

2.3. Hipótesis Explicativas de la Relación entre la Prematuridad y el Trastorno del Espectro Autista

Existen varias hipótesis que tratan de explicar las asociaciones entre el nacimiento prematuro y el TEA. Uno de los conceptos más estudiados en la literatura es el de “Fenotipo Conductual del Prematuro” (FCP) definido por primera vez por Johnson & Marlow (2011), constructo que describe a los menores con nacimiento prematuro con una mayor prevalencia

de trastornos co-ocurrentes relacionados con mayores dificultades en el área de las emociones (en concreto problemas de ansiedad), de la atención (Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad, TDAH) y en el área de las relaciones sociales (TEA). En una reciente revisión narrativa sobre el estado de arte del FCP encontraron gran variedad de estudios que apoyan la caracterización del FCP, confirmando un mayor riesgo de desarrollar sintomatología relacionada con TDAH, TEA y problemas de ansiedad, en menores con nacimiento prematuro (Fitzallen et al., 2020). Aun así, los autores de esta revisión insisten en que hay muy pocos estudios que hayan investigado, si las características propias de este FCP se dan como un fenotipo unitario, aisladas o combinadas con otros problemas conductuales, cognitivos o del aprendizaje. Destacando la importancia de estudiar los diferentes perfiles de dificultades asociadas al nacimiento prematuro, pues estas dificultades tendrán un impacto en la evaluación del neurodesarrollo de los menores y en como atender sus necesidades clínicas.

Por su parte Healy et al. (2013) proponen un modelo de vulnerabilidad del desarrollo sociobiológico. En este modelo los autores tratan de integrar factores biológicos y ambientales que subyacen a la asociación entre un nacimiento prematuro y diversos trastornos psiquiátricos o del desarrollo, como por ejemplo el TEA. Según esta teoría, el nacimiento prematuro se produciría por una combinación de diversas causas (genéticas, obstétricas, etc.) que producen alteraciones en el desarrollo típico como resultado de lesiones o daños cerebrales y/o dolor y estrés perinatales. Dichas alteraciones producirían cambios estructurales y funcionales en redes específicas del cerebro que desencadenarían déficits cognitivos y socioemocionales incrementando a su vez la vulnerabilidad socioemocional de los menores. Esta vulnerabilidad, estará a su vez mediada, además, por factores como el estrés parental y la salud mental. Concluyendo que los menores con nacimiento prematuro tienen un mayor riesgo de vivenciar experiencias sociales negativas, como acoso escolar o exclusión. Estas experiencias negativas, además, han mostrado estar asociadas con un incremento del

estrés inducido en las vías dopaminérgicas estriatales (vías motoras) que provocan, a su vez, un incremento de la dopamina en las vías mesolímbicas (vías conductuales).

Joseph et al. 2017 encontraron que las infecciones cervicovaginales son un factor perinatal de riesgo de TEA en prematuros extremos. Sugiriendo como posible hipótesis explicativa que las infecciones generen inflamación como parte de la respuesta del sistema inmune, y dicha inflamación, pueda estar asociada con el daño cerebral en prematuros, incrementando así el riesgo de TEA. Sin embargo, este es el único estudio que ha investigado esta relación y por tanto sus conclusiones han de tomarse con cautela.

2.4. Importancia de los programas de detección precoz y seguimiento en el estudio de la relación entre TEA y prematuridad.

Dado que los menores con nacimiento prematuro tienen un mayor riesgo de desarrollar un TEA (Agrawal et al., 2018), es de gran importancia su diagnóstico precoz para un acceso temprano a la intervención, ya que estos mejoran el pronóstico (Howard et al., 2005). Este hecho pone también en valor la necesidad de realizar programas de cribado para la detección de problemas del neurodesarrollo en poblaciones de riesgo, como son los menores con nacimiento prematuro (Hernández-Fabián, et al., 2018). En específico sería de especial relevancia realizar cribados de manera periódica durante todo el periodo de la infancia, a los menores nacidos a edades gestacionales más bajas (<28 semanas), dado el mayor riesgo de TEA asociado (Cogley et al., 2020).

Aunque existen varias herramientas de cribado para la detección de TEA que han sido aplicadas en poblaciones de menores prematuros (ver Hernández-Fabián, et al., 2018 para mayor detalle), estas herramientas tienen grandes limitaciones cuando se aplican a la población prematura, detectando un elevado número de falsos positivos, en muchos casos debidos a problemas motores y déficits sensoriales co-ocurrentes (Moore et al., 2012). Este hecho pone de manifiesto la necesidad de evaluar y realizar programas de detección más allá

del periodo de la infancia, pues de esta manera sería más sencillo realizar el diagnóstico diferencial entre problemas neurosensoriales y síntomas de TEA (Cogley et al., 2020). Por estas razones se necesitan más estudios longitudinales que permitan realizar seguimientos y recogida de datos en los diferentes momentos temporales del desarrollo, y con ello poder crear protocolos de identificación de riesgo de TEA para la vigilancia del desarrollo en prematuros (Hernández-Fabián, et al., 2018).

Asimismo, es importante entender y definir los perfiles del desarrollo evolutivo específicos de los prematuros con riesgo de TEA, al igual que se estudia y hay una mayor comprensión de los patrones de desarrollo de menores nacidos a término y con riesgo de TEA (Landa et al., 2012). Conocer los perfiles específicos del desarrollo evolutivo de los menores nacidos prematuramente y con riesgo de TEA, permitiría a su vez diseñar programas de intervención concretos para atender las diferentes dificultades presentadas y mejorar con ello la calidad de vida de los menores y sus familias.

Referencias

- Aarnoudse-Moens, C. S. H., Duivenvoorden, H. J., Weisglas-Kuperus, N., Van Goudoever, J. B., & Oosterlaan, J. (2012). The profile of executive function in very preterm children at 4 to 12 years. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *54*(3), 247-253.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04150.x>
- 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>.
- Allen, M. C. (2008). Neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Current Opinion in Neurology*, *21*(2), 123-128. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3282f88bb4>
- American Psychiatric Association, et al. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub, 2013.
- Anderson, J. G., Baer, R. J., Partridge, J. C., Kuppermann, M., Franck, L. S., Rand, L., Jelliffe-Pawlowski, L. L., & Rogers, E. E. (2016). Survival and Major Morbidity of Extremely Preterm Infants: A Population-Based Study. *Pediatrics*, *138*(1).
<https://doi.org/10.1542/peds.2015-4434>.
- Anderson, P. J., De Luca, C. R., Hutchinson, E., Spencer-Smith, M. M., Roberts, G., Doyle, L. W., & Victorian Infant Collaborative Study Group. (2011). Attention problems in a representative sample of extremely preterm/extremely low birth weight children. *Developmental Neuropsychology*, *36*(1), 57-73.
<https://doi.org/10.1080/87565641.2011.540538>
- Anderson, P. J., & Reidy, N. (2012). Assessing executive function in preschoolers. *Neuropsychology Review*, *22*(4), 345-360. <https://doi.org/10.1007/s11065-012-9220-3>
- Arpino, C., Compagnone, E., Montanaro, M. L., Cacciatore, D., De Luca, A., Cerulli, A., Di Girolamo, S., & Curatolo, P. (2010). Preterm birth and neurodevelopmental outcome: A

- review. *Child's Nervous System*, 26(9), 1139-1149. <https://doi.org/10.1007/s00381-010-1125-y>
- Atladottir, H. O., Schendel, D. E., Henriksen, T. B., Hjort, L., & Parner, E. T. (2016). Gestational age and autism spectrum disorder: trends in risk over time. *Autism Research*, 9(2), 224-231. <https://doi.org/10.1002/aur.1525>.
- Bakian, A. V., Bilder, D. A., Korgenski, E. K., & Bonkowsky, J. L. (2018). Autism Spectrum Disorder and Neonatal Serum Magnesium Levels in Preterm Infants. *Child neurology open*, 5, 28-30. <https://doi.org/10.1177/2329048X18800566>
- Baron, I. S., Erickson, K., Ahronovich, M. D., Litman, F. R., & Brandt, J. (2010). Spatial location memory discriminates children born at extremely low birth weight and late-preterm at age three. *Neuropsychology*, 24(6), 787-794. <https://doi.org/10.1037/a0020382>
- Baron, I. S., Kerns, K. A., Müller, U., Ahronovich, M. D., & Litman, F. R. (2012). Executive functions in extremely low birth weight and late-preterm preschoolers: Effects on working memory and response inhibition. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 18(6), 586-599. <https://doi.org/10.1080/09297049.2011.631906>
- Barre, N., Morgan, A., Doyle, L. W., & Anderson, P. J. (2011). Language abilities in children who were very preterm and/or very low birth weight: A meta-analysis. *The Journal of Pediatrics*, 158(5), 766-774.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.10.032>
- Beauchamp, M. H., Thompson, D. K., Howard, K., Doyle, L. W., Egan, G. F., Inder, T. E., & Anderson, P. J. (2008). Preterm infant hippocampal volumes correlate with later working memory deficits. *Brain*, 131(11), 2986-2994. <https://doi.org/10.1093/brain/awn227>
- Bertrand, J., Mars, A., Boyle, C., Bove, F., Yeargin-Allsopp, M., & Decoufle, P. (2001). Prevalence of autism in a United States population: the Brick Township, New Jersey, investigation. *Pediatrics*, 108(5), 1155-1161. <https://doi.org/10.1542/peds.108.5.1155>

- Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M. Z., Chou, D., Moller, A. B., Narwal, R., ... & Lawn, J. E. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The lancet*, 379(9832), 2162-2172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60820-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60820-4)
- Böhm, B., Smedler, A. C., & Forssberg, H. (2004). Impulse control, working memory and other executive functions in preterm children when starting school. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 93(10), 1363-1371. <https://doi.org/10.1080/08035250410021379>
- Chawanpaiboon, S., Vogel, J. P., Moller, A. B., Lumbiganon, P., Petzold, M., Hogan, D., ... & Lewis, C. (2019). Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health*, 7(1), e37-e46. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30451-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30451-0)
- Cheong, J. L. Y., Anderson, P. J., Burnett, A. C., Roberts, G., Davis, N., Hickey, L., Carse, E., Doyle, L. W., & for the Victorian Infant Collaborative Study Group (2017). Changing Neurodevelopment at 8 Years in Children Born Extremely Preterm Since the 1990s. *Pediatrics*, 139(6). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-4086>
- Clark, C. A. C., Woodward, L. J., Horwood, L. J., & Moor, S. (2008). Development of emotional and behavioral regulation in children born extremely preterm and very preterm: Biological and social influences. *Child Development*, 79(5), 1444-1462. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2008.01198.x>
- 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*, 1-15. <https://doi.org/10.1007/s10578-020-01071-9>.
- Constable, R. T., Ment, L. R., Vohr, B. R., Kesler, S. R., Fulbright, R. K., Lacadie, C., Delancy, S., Katz, K. H., Schneider, K. C., Schafer, R. J., Makuch, R. W., & Reiss, A. R. (2008). Prematurely born children demonstrate white matter microstructural differences at 12

- years of age, relative to term control subjects: An investigation of group and gender effects. *Pediatrics*, 121(2), 306-316. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0414>
- Curtis, W. J., Lindeke, L. L., Georgieff, M. K., & Nelson, C. A. (2002). Neurobehavioural functioning in neonatal intensive care unit graduates in late childhood and early adolescence. *Brain: A Journal of Neurology*, 125(Pt 7), 1646-1659. <https://doi.org/10.1093/brain/awf159>
- Davidovitch, M., Kuint, J., Lerner-Geva, L., Zaslavsky-Paltiel, I., Rotem, R. S., Chodick, G., ... & Reichman, B. (2020). Postnatal steroid therapy is associated with autism spectrum disorder in children and adolescents of very low birth weight infants. *Pediatric Research*, 87(6), 1045-1051. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0700-5>.
- Dubois, J., Benders, M., Cachia, A., Lazeyras, F., Ha-Vinh Leuchter, R., Sizonenko, S. V., Borradori-Tolsa, C., Mangin, J. F., & Hüppi, P. S. (2008). Mapping the early cortical folding process in the preterm newborn brain. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 18(6), 1444-1454. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm180>
- Eryigit Madzwamuse, S., Baumann, N., Jaekel, J., Bartmann, P., & Wolke, D. (2015). Neuro-cognitive performance of very preterm or very low birth weight adults at 26 years. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 56(8), 857-864. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12358>
- Gaugler, T., Klei, L., Sanders, S. J., Bodea, C. A., Goldberg, A. P., Lee, A. B., ... & Ripke, S. (2014). Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nature genetics*, 46(8), 881-885. <https://doi.org/10.1038/ng.3039>
- Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *The lancet*, 371(9606), 75-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4)
- Healy, E., Reichenberg, A., Nam, K. W., Allin, M. P., Walshe, M., Rifkin, L., ... & Nosarti, C. (2013). Preterm birth and adolescent social functioning—alterations in emotion-

processing brain areas. *The Journal of pediatrics*, 163(6), 1596-1604.

<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.08.011>

Hernández-Fabián, A., Canal-Bedia, R., Magán-Maganto, M., de la Fuente, G., Ruiz-Ayúcar de la Vega, I., Bejarano-Martín, Á., Fernández, C. J. & Jenaro-Río, C. (2018). Trastorno del espectro autista y prematuridad: hacia un programa de cribado prospectivo. *Revista de neurología*, 66(1), 25-29.

Hodel, A. S., Brumbaugh, J. E., Morris, A. R., & Thomas, K. M. (2016). Hot executive function following moderate-to-late preterm birth: Altered delay discounting at 4 years of age. *Developmental Science*, 19(2), 221-234. <https://doi.org/10.1111/desc.12307>

Howard, J. S., Sparkman, C. R., Cohen, H. G., Green, G., & Stanislaw, H. (2005). A comparison of intensive behavior analytic and eclectic treatments for young children with autism. *Research in developmental disabilities*, 26(4), 359-383. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2004.09.005>

Hwang, Y. S., Weng, S. F., Cho, C. Y., & Tsai, W. H. (2013). Higher prevalence of autism in Taiwanese children born prematurely: a nationwide population-based study. *Research in developmental disabilities*, 34(9), 2462-2468. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.05.019>

Inder, T. E., Warfield, S. K., Wang, H., Hüppi, P. S., & Volpe, J. J. (2005). Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics*, 115(2), 286-294. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0326>

Instituto Nacional de Estadística. (n.d.). Recuperado el 3 de noviembre de 2020, desde: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t20/e301/nacim/a2018/l0/&file=01011.px&L=0>

Johnson, M. H. (2011). Interactive specialization: A domain-general framework for human functional brain development? *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1(1), 7-21. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2010.07.003>

- Johnson, M. H., & De Haan, M. (2015). *Developmental cognitive neuroscience: An introduction*.
<http://site.ebrary.com/id/11047039>
- Johnson, S. (2007). Cognitive and behavioural outcomes following very preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 12(5), 363-373.
<https://doi.org/10.1016/j.siny.2007.05.004>
- Johnson, S., Hollis, C., Kochhar, P., Hennessy, E., Wolke, D., & Marlow, N. (2010). Autism spectrum disorders in extremely preterm children. *The Journal of pediatrics*, 156(4), 525-531. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.10.041>
- Johnson, S., & Marlow, N. (2011). Preterm birth and childhood psychiatric disorders. *Pediatric research*, 69(8), 11-18. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318212faa0>
- Joseph, R. M., Korzeniewski, S. J., Allred, E. N., O'Shea, T. M., Heeren, T., Frazier, J. A., ... & Coster, T. (2017). Extremely low gestational age and very low birthweight for gestational age are risk factors for autism spectrum disorder in a large cohort study of 10-year-old children born at 23-27 weeks' gestation. *American journal of obstetrics and gynecology*, 216(3), 304-e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.11.1009>.
- Kerr-Wilson, C. O., Mackay, D. F., Smith, G. C. S., & Pell, J. P. (2012). Meta-analysis of the association between preterm delivery and intelligence. *Journal of Public Health (Oxford, England)*, 34(2), 209-216. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdr024>
- Kramer, M. S., Papageorghiou, A., Culhane, J., Bhutta, Z., Goldenberg, R. L., Gravett, M., ... & Knight, H. (2012). Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*, 206(2), 108-112.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.10.864>
- Landa, R. J., Gross, A. L., Stuart, E. A., & Bauman, M. (2012). Latent class analysis of early developmental trajectory in baby siblings of children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53(9), 986-996. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2012.02558.x>

Lee, S. H., Ripke, S., Neale, B. M., Faraone, S. V., Purcell, S. M., Perlis, R. H., ... Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium & Absher, D. (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature genetics*, *45*(9), 984.

Litt, J. S., Gerry Taylor, H., Margevicius, S., Schluchter, M., Andreias, L., & Hack, M. (2012). Academic achievement of adolescents born with extremely low birth weight. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, *101*(12), 1240-1245. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02790.x>

Lord, C., Brugha, T. S., Charman, T., Cusack, J., Dumas, G., Frazier, T., Jones, E. J. H., Jones, R. M., Pickles, A., State, M. W., Taylor, J. L., & Veenstra-VanderWeele, J. (2020). Autism spectrum disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, *6*(1), 1-23. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0138-4>

Luu, T. M., Ment, L., Allan, W., Schneider, K., & Vohr, B. R. (2011). Executive and Memory Function in Adolescents Born Very Preterm. *Pediatrics*, *127*(3), e639-e646. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1421>

Maurer, D., & Werker, J. F. (2014). Perceptual narrowing during infancy: A comparison of language and faces. *Developmental Psychobiology*, *56*(2), 154-178. <https://doi.org/10.1002/dev.21177>

Ment, L. R., Hirtz, D., & Hüppi, P. S. (2009). Imaging biomarkers of outcome in the developing preterm brain. *The Lancet Neurology*, *8*(11), 1042-1055. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70257-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70257-1)

Mento, G., & Bisiacchi, P. S. (2012). Neurocognitive development in preterm infants: Insights from different approaches. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *36*(1), 536-555. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.08.008>

- Modabbernia, A., Velthorst, E., & Reichenberg, A. (2017). Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Molecular autism*, 8(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0121-4>
- Moore, T., Johnson, S., Hennessy, E., & Marlow, N. (2012). Screening for autism in extremely preterm infants: problems in interpretation. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 54(6), 514-520. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04265.x>
- Moossavi, A., & Panahi, R. (2017). The effects of preterm birth on neural development, language acquisition, and auditory system. *Auditory and Vestibular Research*, 26(3), 117-124.
- Muglia, L. J., & Katz, M. (2010). The enigma of spontaneous preterm birth. *New England Journal of Medicine*, 362(6), 529-535. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0904308>
- Mulder, H., Pitchford, N. J., Hagger, M. S., & Marlow, N. (2009). Development of Executive Function and Attention in Preterm Children: A Systematic Review. *Developmental Neuropsychology*, 34(4), 393-421. <https://doi.org/10.1080/87565640902964524>
- Mulder, H., Pitchford, N. J., & Marlow, N. (2010). Processing speed and working memory underlie academic attainment in very preterm children. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 95(4), F267-272. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.167965>
- Mwaniki, M. K., Atieno, M., Lawn, J. E., & Newton, C. R. (2012). Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: A systematic review. *The Lancet*, 379(9814), 445-452. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61577-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61577-8)
- Nguyen, T.-N.-N., Spencer-Smith, M., Zannino, D., Burnett, A., Scratch, S. E., Pascoe, L., Ellis, R., Cheong, J., Thompson, D., Inder, T., Doyle, L. W., & Anderson, P. J. (2018). Developmental Trajectory of Language From 2 to 13 Years in Children Born Very Preterm. *Pediatrics*, 141(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2831>

- Nosarti, C., Giouroukou, E., Healy, E., Rifkin, L., Walshe, M., Reichenberg, A., Chitnis, X., Williams, S. C. R., & Murray, R. M. (2008). Grey and white matter distribution in very preterm adolescents mediates neurodevelopmental outcome. *Brain: A Journal of Neurology*, *131*(Pt 1), 205-217. <https://doi.org/10.1093/brain/awm282>
- Omizzolo, C., Scratch, S. E., Stargatt, R., Kidokoro, H., Thompson, D. K., Lee, K. J., ... & Anderson, P. J. (2014). Neonatal brain abnormalities and memory and learning outcomes at 7 years in children born very preterm. *Memory*, *22*(6), 605-615. <https://doi.org/10.1080/09658211.2013.809765>
- Petrou, S., Abangma, G., Johnson, S., Wolke, D., & Marlow, N. (2009). Costs and health utilities associated with extremely preterm birth: evidence from the EPICure study. *Value in Health*, *12*(8), 1124-1134. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00580.x>
- Platt, M. J. (2014). Outcomes in preterm infants. *Public Health*, *128*(5), 399-403. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2014.03.010>
- Prezioso, G., Giannini, C., & Chiarelli, F. (2018). Effect of Thyroid Hormones on Neurons and Neurodevelopment. *Hormone Research in Paediatrics*, *90*(2), 73-81. <https://doi.org/10.1159/000492129>
- Pyhälä, R., Lahti, J., Heinonen, K., Pesonen, A.-K., Strang-Karlsson, S., Hovi, P., Järvenpää, A.-L., Eriksson, J. G., Andersson, S., Kajantie, E., & Räikkönen, K. (2011). Neurocognitive abilities in young adults with very low birth weight. *Neurology*, *77*(23), 2052-2060. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823b473e>
- Rommel, A.-S., James, S.-N., McLoughlin, G., Brandeis, D., Banaschewski, T., Asherson, P., & Kuntsi, J. (2017). Association of Preterm Birth With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder–Like and Wider-Ranging Neurophysiological Impairments of Attention and Inhibition. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *56*(1), 40-50. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.10.006>

- Rose, S. A., Feldman, J. F., & Jankowski, J. J. (2009). Information Processing in Toddlers: Continuity from Infancy and Persistence of Preterm Deficits. *Intelligence*, 37(3), 311-320. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2009.02.002>
- Rose, S. A., Feldman, J. F., Jankowski, J. J., & Van Rossem, R. (2011). Basic Information Processing Abilities at 11 years Account for Deficits in IQ Associated with Preterm Birth. *Intelligence*, 39(4), 198-209. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2011.03.003>
- Saavalainen, P., Luoma, L., Bowler, D., Maatta, S., Kiviniemi, V., Laukkanen, E., & Herrgard, E. (2007). Spatial span in very prematurely born adolescents. *Developmental Neuropsychology*, 32(3), 769-785. <https://doi.org/10.1080/87565640701539535>
- Saigal, S., & Doyle, L. W. (2008). An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *The Lancet*, 371(9608), 261-269. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60136-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60136-1)
- Samra, H. A., McGrath, J. M., & Wehbe, M. (2011). An integrated review of developmental outcomes and late-preterm birth. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing: JOGNN*, 40(4), 399-411. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2011.01270.x>
- Singer, L. T., Salvator, A., Guo, S., Collin, M., Lilien, L., & Baley, J. (1999). Maternal psychological distress and parenting stress after the birth of a very low-birth-weight infant. *Jama*, 281(9), 799-805. <https://doi.org/doi:10.1001/jama.281.9.799>
- Taylor, H. G. (2006). Children born preterm or with very low birth weight can have both global and selective cognitive deficits. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 27(6), 485-486; author reply 486-487. <https://doi.org/10.1097/00004703-200612000-00005>
- Taylor, H. G., & Clark, C. A. C. (2016). Executive function in children born preterm: Risk factors and implications for outcome. *Seminars in Perinatology*, 40(8), 520-529. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2016.09.004>

- Tchaconas, A., & Adesman, A. (2013). Autism spectrum disorders: a pediatric overview and update. *Current opinion in pediatrics*, 25(1), 130-143. [https://doi: 10.1097/MOP.0b013e32835c2b70](https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32835c2b70)
- Twilhaar, E. S., de Kieviet, J. F., Aarnoudse-Moens, C. S., van Elburg, R. M., & Oosterlaan, J. (2018). Academic performance of children born preterm: a meta-analysis and meta-regression. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 103(4), F322-F330. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2017-312916>
- van de Weijer-Bergsma, E., Wijnroks, L., & Jongmans, M. J. (2008). Attention development in infants and preschool children born preterm: A review. *Infant Behavior and Development*, 31(3), 333-351. <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2007.12.003>
- van Noort-van der Spek, I. L., Franken, M.-C. J. P., & Weisglas-Kuperus, N. (2012). Language functions in preterm-born children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 129(4), 745-754. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1728>
- Vicari, S., Caravale, B., Carlesimo, G. A., Casadei, A. M., & Allemand, F. (2004). Spatial working memory deficits in children at ages 3-4 who were low birth weight, preterm infants. *Neuropsychology*, 18(4), 673-678. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.4.673>
- Vogel, J. P., Chawanpaiboon, S., Moller, A. B., Watananirun, K., Bonet, M., & Lumbiganon, P. (2018). The global epidemiology of preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 52, 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003>
- Wang, C., Geng, H., Liu, W., & Zhang, G. (2017). Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: a meta-analysis. *Medicine*, 96(18), e6696. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000006696>
- Wilson-Ching, M., Molloy, C. S., Anderson, V. A., Burnett, A., Roberts, G., Cheong, J. L. Y., Doyle, L. W., & Anderson, P. J. (2013). Attention difficulties in a contemporary geographic cohort of adolescents born extremely preterm/extremely low birth weight. *Journal of*

the International Neuropsychological Society: JINS, 19(10), 1097-1108.

<https://doi.org/10.1017/S1355617713001057>

Wolke, D., Johnson, S., & Mendonça, M. (2019). The life course consequences of very preterm birth. *Annual Review of Developmental Psychology*, 1, 69-92.

<https://doi.org/10.1146/annurev-devpsych-121318-084804>

Wolke, D., Samara, M., Bracewell, M., Marlow, N., & EPICure Study Group. (2008). Specific language difficulties and school achievement in children born at 25 weeks of gestation or less. *The Journal of Pediatrics*, 152(2), 256-262.

<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.06.043>

World Health Organization (19 February 2018). Preterm birth. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>

Wu, S., Wu, F., Ding, Y., Hou, J., Bi, J., & Zhang, Z. (2017). Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(1), 29-41. <https://doi.org/10.1111/acps.12666>

Zeitlin, J., Bonamy, A. K. E., Piedvache, A., Cuttini, M., Barros, H., Van Reempts, P., ... & Maier, R. F. (2017). Variation in term birthweight across European countries affects the prevalence of small for gestational age among very preterm infants. *Acta Paediatrica*, 106(9), 1447-1455. <https://doi.org/10.1067/mob.2001.114869>

Empirical Studies

Chapter 1.

Autism Spectrum Disorder diagnosis in a Spanish Cohort of Children with Premature Birth and Very Low Birth Weight

Abstract

The risk of Autism Spectrum Disorder (ASD) has been shown to be higher within premature populations. With the objective of better understanding these risks, the current study evaluated relationships between ASD and gestational age, birth weight and growth percentiles, alongside the effectiveness of the SCQ as a screener for preterm children.

The selected cohort for this study consisted of 133 children, who were born premature (less than 37 weeks of gestation) and with very low birth weight (less than 1,500 grams) in Spain. Of these, 71 participated, with 63 full assessments and 4 confirmed ASD diagnoses.

The estimated prevalence rate for this preterm sample was 6.35% (95% Confidence Interval of 2.05% to 16.25%). There were significant but weak correlations between ASD and gestational age ($r = -0.23$), and birth weight ($r = -0.26$), suggesting that the risk of ASD is slightly heightened as newborns are smaller or born earlier in the gestation process. The SCQ lifetime form, using the recommended cut-off (≥ 11), showed adequate sensitivity (0.75), but poor positive predictive value (0.3), indicating a lower cut-off is needed for this population, although these results should be replicated with larger samples.

Results of this study could contribute both to the improvement in early detection and to the ongoing support and intervention for this at-risk population.

Keywords

Autistic spectrum disorders; Epidemiology; Detection; Neuropsychological evaluation

Resumen

Se ha demostrado que el riesgo de Trastorno del Espectro Autista (TEA) es mayor en las poblaciones prematuras. Con el objetivo de comprender mejor estos riesgos, el estudio actual evaluó las relaciones entre el TEA, y, la edad gestacional, el peso y el percentil de crecimiento al nacer; junto con la eficacia de la herramienta de cribado de TEA, el Cuestionario de la Comunicación Social, (conocido por sus siglas en inglés como SCQ) aplicada a una muestra de niños prematuros.

Para este estudio se seleccionó una cohorte española de 133 niños, con nacimiento prematuro (menos de 37 semanas de gestación) y con muy bajo peso al nacer (menos de 1.500 gramos). De los cuales, 71 decidieron participar con el estudio, aunque finalmente se realizaron 63 evaluaciones completas y se confirmaron 4 diagnósticos de TEA.

La prevalencia estimada para esta muestra fue del 6,35% (intervalo de confianza del 95% del 2,05% al 16,25%). Se encontraron correlaciones significativas, pero débiles entre el TEA y la edad gestacional ($r = -0,23$) y el peso al nacer ($r = -0,26$), lo que sugiere que el riesgo de TEA aumenta ligeramente a medida que los recién nacidos son más pequeños o nacen antes en el proceso de gestación. El SCQ (versión Toda la vida), utilizando el punto de corte recomendado para muestras clínicas o de riesgo (≥ 11), mostró una sensibilidad adecuada (0,75), pero un valor predictivo positivo (0,3) bajo, lo que sugiere que se necesitaría un punto de corte más bajo para esta población, aunque se necesitaría replicar estos resultados con muestras de mayor tamaño.

Los resultados de este estudio podrían contribuir tanto a la mejora de la detección temprana como al apoyo e intervención continuos para esta población de riesgo.

Palabras clave

Trastornos del espectro autista; Epidemiología; Detección; Evaluación neuropsicológica

Chapter 2.

Exploring Neuropsychological Profiles of a Spanish Cohort of Children with Premature Birth and Very Low Birth Weight

Abstract

The study of neurodevelopmental trajectories and neuropsychological profiles of preterm children is essential to understand potential future difficulties they may face. The objective of this research was to explore the neuropsychological profiles of Spanish preterm children with very low birth weight (VLBW, under 1,500 grams) in function of gestational age (GA) and growth percentiles (GP). This study focused on cognitive development, executive functions, adaptive behavior and ASD symptomology.

A total of 62 children born preterm with VLBW participated in this research. Assessment evaluation, at 7-10 years old, consisted of the application of the following standardized tests: WISC-V (Wechsler, 2015) for cognitive development; ENFEN (Portellano et al., 2009) and BRIEF-2 (Gioia et al., 2015) for executive functions; Vineland-3, parent version (Sparrow et al., 2016) for adaptive behavior, and ADOS-2 module 3 (Lord et al., 2012) for ASD symptomatology. Scores were compared to the general population with $p < 0.01$. They were also compared to GA and GP to evaluate associations using Kendall's tau-b (τ_b) with $p < 0.01$. Visual representations of the profiles were made for each instrument to better conceptualize the domains that were affected. This was done by converting the scores into standardized mean differences and grouping by GA and GP.

The most affected score in the WISC-V was Working Memory (median = 94). A higher GP was also moderately associated with better Verbal Comprehension scores ($\tau_b = 0.27$). In the ENFEN, scores on the Phonological Fluency, Color Making Trail and Planning subtests were lower than in the general population (median = 5). The raw scores of the BRIEF-2 were significantly associated with GP for Global Executive Composite (weak association; $\tau_b = -0.22$) and Emotion Regulation Index (moderate; $\tau_b = -0.28$). In the Vineland-3, scores of Daily Living Skills (mean = 89.18), Socialization (mean = 92.94) and Motor Skills (median = 92) domains were significantly lower than the general population. Scores in ADOS-2 showed a moderate association between GA and the Restricted and Repetitive Behavior (RRB) domain ($\tau_b = -0.34$).

The results of this study contribute to the description of neuropsychological profiles that could help to develop and design personalized preventive interventions that focus on the specific difficulties which are found in the preterm population.

Keywords

Preterm Children; Neuropsychological Profiles; Clinical Assessment; Autism Spectrum

Disorders

Resumen

El estudio de las trayectorias del neurodesarrollo y los perfiles neuropsicológicos de los niños prematuros es fundamental para comprender las posibles dificultades que en el futuro puedan desarrollar. El objetivo de esta investigación fue explorar los perfiles neuropsicológicos de niños con nacimiento prematuro, con muy bajo peso al nacer (MBPN, menor de 1.500 gramos) en función de la edad gestacional (EG) y los percentiles de crecimiento al nacer (PC), en una cohorte española. Este estudio se centró en el desarrollo cognitivo, las funciones ejecutivas, el comportamiento adaptativo y la sintomatología del TEA.

En esta investigación participaron un total de 62 niños prematuros con MBPN. La evaluación se realizó cuando los menores tenían una edad comprendida entre los 7 y 10 años, que consistió en la aplicación de las siguientes pruebas estandarizadas: WISC – V (Wechsler, 2015) para el desarrollo cognitivo; ENFEN (Portellano et al., 2009) y BRIEF-2 (Gioia et al., 2015) para funciones ejecutivas; Vineland-3, versión para padres (Sparrow et al., 2016) para comportamiento adaptativo; y módulo 3 de ADOS-2 (Lord et al., 2012) para la sintomatología de TEA. Las puntuaciones se compararon con la población general con un valor de significación $p < 0,01$. También se compararon dichas puntuaciones con la EG y el PC para evaluar asociaciones utilizando tau-b (τ_b) de Kendall con $p < 0,01$. Además, se realizaron representaciones visuales de los perfiles de cada instrumento para conceptualizar mejor las áreas afectadas. Esto se hizo convirtiendo las puntuaciones en diferencias de medias estandarizadas, que después se agruparon en función a la EG y el PC.

La puntuación más afectada en el WISC-V fue la Memoria de Trabajo (mediana = 94). También se encontró que un PC más alto, mostraba una asociación moderada con mejores puntuaciones en Comprensión Verbal ($\tau_b = 0,27$). En el ENFEN, las puntuaciones en las subpruebas de Fluidez Fonológica, Sendero de Colores y Anillas, fueron más bajas que en la población general (mediana = 5). Las puntuaciones brutas del BRIEF-2 mostraron una

asociación estadísticamente significativa para el PC y las puntuaciones en el índice Global de la Función Ejecutiva (asociación débil; $\tau_b = -0,22$) y el Índice de Regulación de Emociones (asociación moderada; $\tau_b = -0,28$). En Vineland-3, las puntuaciones de los dominios de Habilidades de la Vida Diaria (media = 89,18), Socialización (media = 92,94) y Habilidades Motoras (mediana = 92) fueron significativamente más bajas que en la población general. Las puntuaciones en ADOS-2 mostraron una asociación moderada entre la EG y el área de Comportamiento Restringido y Repetitivo (CRR) ($\tau_b = -0,34$).

Los resultados de este estudio contribuyen a la descripción de perfiles neuropsicológicos, que podrían ayudar a desarrollar y diseñar intervenciones preventivas personalizadas, que se focalicen en las dificultades específicas que la población con nacimiento prematuro muestra a lo largo de su desarrollo.

Palabras clave

Niños con nacimiento prematuro; Perfiles neuropsicológicos; Evaluación clínica; Trastornos del espectro autista

Capítulo 3.

La Prematuridad y el Muy Bajo Peso al Nacer en Relación con el Trastorno del Espectro Autista: Un Estudio de Cuatro Casos

Resumen

Los trastornos del neurodesarrollo son más comunes en las poblaciones de prematuros y con bajo peso al nacer, especialmente el Trastorno del Espectro Autista (TEA), con una prevalencia de hasta 7 veces mayor que en la población general (Agrawal et al., 2018), lo que significa que hay muchos niños con TEA que nacen prematuramente. El TEA también se asocia con una variedad de dificultades y condiciones co-ocurrentes, sin embargo, hay pocos estudios que analicen las características de los niños que tienen un diagnóstico de TEA, y que además nacen prematuros y con bajo peso. El objetivo de esta investigación es analizar los perfiles neuropsicológicos de cuatro menores, de entre 7 y 10 años, diagnosticados con un TEA, con nacimiento prematuro y muy bajo peso al nacer (<1.500 gramos). Para ello se utilizó un enfoque metodológico de estudio de casos, desde el que se describirá el rendimiento en diferentes medidas estandarizadas que informen sobre su funcionamiento cognitivo, ejecutivo y adaptativo, así como, sobre la sintomatología de TEA.

Los resultados caracterizan diferencias intraindividuos, además de identificar patrones interindividuales que pueden indicar factores de riesgo, como la baja edad gestacional, el bajo peso o el percentil de crecimiento al nacer, y el diagnóstico de TEA. Profundizar en el entendimiento de los perfiles neuropsicológicos desde una perspectiva descriptiva del rendimiento específico en diferentes áreas del desarrollo, puede ser una información clave para profesionales que trabajen en el diseño y ejecución de intervenciones que ayuden a mejorar las dificultades, que esta población con características tan específicas, tienen que afrontar a lo largo de sus vidas.

Palabras Clave

Trastorno del Espectro Autista; Prematuro; Bajo peso al nacer; Evaluación neuropsicológica

Abstract

Neurodevelopmental disorders are more common in preterm and low birth weight populations, especially when it comes to Autism Spectrum Disorder (ASD), with a prevalence up to 7 times higher than in the general population (Agrawal et al., 2018), so many children with ASD were born prematurely. ASD is also associated with a range of deficits and co-occurring conditions, but there are few studies that analyze the characteristics of children having a diagnosis of ASD as well as being born premature and with low birth weight. The objective of this research is to analyze the neuropsychological profiles of four children, aged between 7 and 10 years old, diagnosed with an ASD, who also were born premature and had a very low birth weight (<1,500 grams). A case study methodology was used, and performance was measured with different standardized assessment instruments to describe their cognitive, executive, and adaptive functioning, as well as ASD symptomatology.

The results characterize individuals, in addition to identifying inter-individual patterns which may indicate risks related to prematurity, birth weight, growth percentiles and the diagnosis of ASD. This descriptive perspective regarding specific performance in different developmental areas will hopefully contribute to the design and implementation of interventions which target difficulties that this unique cohort must deal with throughout their lives.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; Premature; Low birth weight; Neuropsychological evaluation

Conclusiones Generales

Esta es la primera investigación en España que ha estudiado la prevalencia del Trastorno del Espectro Autista (TEA) en una cohorte de menores con nacimiento prematuro y muy bajo peso, con edades comprendidas entre los 7 y 10 años. La prevalencia estimada para esta muestra es del 6.35% (con un intervalo de confianza al 95% de 2,05% a 16,25%). Estos resultados son similares a los reportados en metaanálisis actuales y otros estudios, aportando nueva evidencia para apoyar que la prevalencia de TEA en la población prematura es mayor que para la población general, cuya prevalencia mundial es estimada en un 1%.

Los resultados de este estudio han encontrado relaciones débiles entre el TEA y la edad gestacional (EG; $t_b = -0,23$); y entre el TEA y el peso al nacer (PN; $t_b = -0,26$). Sugiriendo que existe un ligero aumento del riesgo de TEA para aquellos menores que nacen con una EG y un PN menor. El percentil de crecimiento al nacer (PC) no mostró una asociación estadísticamente significativa con el diagnóstico de TEA.

El Cuestionario de Comunicación Social (SCQ) parece mostrar mayor eficacia para detectar riesgo de TEA en muestras clínicas o de riesgo, como es la muestra de menores con nacimiento prematuro del presente estudio, cuando se bajan los puntos de corte. Las mejores propiedades psicométricas para el SCQ se obtuvieron con un punto de corte ≥ 9 (Sen = 1; Espe = 0,75 y VPP = 0,25), detectando los cuatro casos confirmados con un diagnóstico de TEA. Dichos resultados están en línea y aportan nueva evidencia a estudios recientes que sugieren que son necesarios puntos de corte más bajos en esta herramienta de cribado para detectar el riesgo de TEA, en muestras clínicas con un funcionamiento cognitivo típico. Sin embargo, más investigación es necesaria en muestras de mayor tamaño para generalizar estos resultados.

En este trabajo se han descrito y analizado los perfiles neuropsicológicos de una cohorte española de menores prematuros y con muy bajo peso al nacer. Los resultados han

Conclusiones Generales

mostrado un bajo rendimiento para la cohorte explorada al compararla con las puntuaciones de la población general (obtenidas en las herramientas de evaluación estandarizadas utilizadas) en funciones cognitivas y ejecutivas específicas (como Memoria de Trabajo y Flexibilidad cognitiva), pero también en el desarrollo y destreza de habilidades adaptativas (a saber: Habilidades de la Vida Diaria, Socialización y Habilidades Motoras).

Cuando se han analizado los perfiles neuropsicológicos de la cohorte mencionada en función a la EG y el PC en relación con la sintomatología de TEA, sólo se encontró una asociación con un nivel de significación $< 0,01$ entre la EG y la sintomatología de TEA. Esta relación fue moderada ($r = -0,34$) entre el área de Comportamiento Restringido y Repetitivo (CRR) y la EG. Estos resultados sugieren la posibilidad de que existan trayectorias específicas del desarrollo que ayuden a diferenciar entre menores con TEA y sin TEA prematuros.

El estudio exploratorio de casos con menores (de entre 7 y 10 años) de características altamente específicas como haber nacido prematuramente y con muy bajo peso, además de tener un diagnóstico de TEA, aporta una aproximación metodológica al estudio de las características del neurodesarrollo en diferentes áreas funcionales (cognitiva, ejecutiva y adaptativa). Estos resultados han permitido caracterizar a los menores, además de servir de ayuda para identificar patrones de diferencias intraindividuales e interindividuales que puedan indicar riesgos relacionados con la prematuridad, el peso y los percentiles de crecimiento al nacer, y el diagnóstico de TEA. Como, por ejemplo, el que todos los menores presentaran PC extremos (tres de ellos < 10 y uno de ellos > 90), lo que sugiere una asociación no lineal entre el PC y el TEA. Esta información puede ser de gran relevancia para los profesionales en la creación de intervenciones personalizadas que se adapten a la problemática específica que cada menor tenga, mejorando en consecuencia la eficiencia de los resultados.

En definitiva, los resultados de esta investigación aportan nueva evidencia a la descripción y comprensión de los perfiles neuropsicológicos de menores con nacimiento prematuro y muy bajo peso al nacer. Además, estos resultados pueden ayudar a los

profesionales clínicos y educativos a diseñar intervenciones preventivas que mejoren las dificultades que estos niños han de enfrentar en su día a día, mejorando su calidad de vida. Lo que en consecuencia reduciría, a largo plazo, el coste en los sistemas de salud pública y reduciría el estrés familiar.

General Conclusions

This is the first investigation in Spain that has studied the prevalence of Autism Spectrum Disorder (ASD) in a cohort of minors with premature birth and very low birth weight, aged between 7 and 10 years. The estimated prevalence for this sample was 6.35% (with a 95% confidence interval of 2.05% to 16.25%). These results are similar to those reported in current meta-analyses and other studies, providing new evidence to support the fact that prevalence of ASD in the premature population is higher than in the general population, whose worldwide prevalence is estimated at 1%.

Analyses showed weak relationships between ASD and gestational age (GA; $r_b = -0.23$); and between TEA and birth weight (BW; $r_b = -0.26$). Suggesting that there is a slightly increased risk of ASD for those minors born with a lower GA and/or BW. Growth percentile at birth (GP) did not show a statistically significant association with the diagnosis of ASD.

The Social Communication Questionnaire (SCQ) seemed to show greater efficacy in detecting the risk of ASD in clinical or risk samples, such as the sample of minors with premature birth in the present study, when the cut-off points were lowered. The best psychometric properties for the SCQ were obtained with a cut-off point ≥ 9 (Sen = 1; Spe = 0.75 and PPV = 0.25), detecting the four diagnosed cases of ASD. These results are in line with recent studies that suggest that lower cut-off points are necessary in this screening tool to detect the risk of ASD in clinical samples with typical cognitive functioning. However, more research with larger samples is needed to generalize these results.

In this research, the neuropsychological profiles of a Spanish cohort of premature infants with very low birth weight were described and analyzed. The results indicated poor performance for the target cohort when compared with the scores of the general population (according to the standardized evaluation tools which were used) in specific cognitive and executive functions such as Working Memory and Cognitive Flexibility, as well as in the

development and dexterity of adaptive skills, namely Daily Living Skills, Socialization and Motor Skills.

When the neuropsychological profiles of the aforementioned cohort were analyzed in relation to GA and GP, an association with a significance level < 0.01 was found between GA and the symptoms of ASD. This relationship was moderate ($r = -0.34$) between the area of Restricted and Repetitive Behavior (CRR) and GA. These results raise the possibility that there are specific developmental trajectories that help differentiate between premature children with ASD and full-term children with the same disorder.

The exploratory study of cases with minors (between 7 and 10 years old) with highly specific characteristics, in this case being born prematurely and with very low weight, in addition to having a diagnosis of ASD, provides a methodological approach to the study of the characteristics of neurodevelopment in different functional areas (cognitive, executive and adaptive). These results have made it possible to characterize the sample and identify potential patterns of intra-individual and inter-individual differences that may indicate risks related to prematurity, weight and growth percentiles at birth, and the diagnosis of ASD. For example, the fact that all the minors presented extreme GP (three of them <10 and one of them >90) suggests a non-linear association between GP and ASD. This information can be of great relevance for professionals in the creation of personalized interventions that are adapted to the specific problem that each minor has, consequently improving outcomes.

In general, the results of this research contribute new evidence to the description and understanding of the neuropsychological profiles of minors with premature birth and very low birth weight. In addition, these results can help clinical and educational professionals to design preventive interventions that improve the difficulties that these children have to face in their day-to-day lives, improving their quality of life. This consequently would reduce, in the long term, the cost for public health systems as well as reducing families' financial and emotional stress.

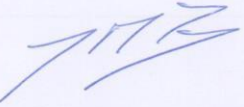

Appendix 1

 <p>UNIVERSIDAD DE SALAMANCA CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL</p>	 <p>800 AÑOS 1218 - 2018</p>	COMITÉ DE BIOÉTICA (CBE)
Edificio I+D+i C/ Espejo 2, 37007 Salamanca Tel. (34) 923 29 44 00 ext 1181 e-mail: cbioetica@usal.es		
REGISTRO UNICO UNIVERSIDAD DE SALAMANCA ENTRADA		
001 Nº. 201700031949 28/07/2017 10:40:13		

El Comité de Bioética de la Universidad de Salamanca, en su reunión ordinaria celebrada el día 19 de julio de 2017, ha considerado las circunstancias que concurren en el proyecto de investigación titulado "**PRETER-M-CHAT. Mejorando la detección precoz del autismo con el M-CHAT-R a través del cribado prospectivo de niños con nacimiento prematuro**", que tiene como investigador principal al Dr. Ricardo Canal Bedia.

A la vista de la documentación presentada, este Comité ha acordado **informar favorablemente** el proyecto de investigación, ya que cumple los requisitos éticos requeridos para su ejecución.

Y para que así conste lo firmo en Salamanca a 27 de julio de 2017.

Secretario del CBE	Presidente del CBE	
		
Fdo.: José Mª Díaz Mínguez		Fdo.: José Julián Calvo Andrés

**COMPLEJO
ASISTENCIAL
UNIVERSITARIO
DE SALAMANCA**
Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca
Comité Ético de Investigación Clínica
Teléfono: 923 29 11 00 – Ext. 55 515



E-mail: comite.etico.husa@saludcastillayleon.es

**EL COMITE DE ETICA DE LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS DEL AREA
DE SALUD DE SALAMANCA,**

I N F O R M A

Que el Proyecto de Investigación presentado por D.^a ARÁNZAZU HERNÁNDEZ
FABIÁN,

Titulado:

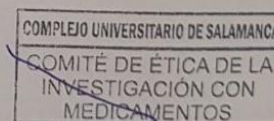
**“CRIBADO PROSPECTIVO DE TEA EN NIÑOS CON NACIMIENTO PREMATURO-
PRETERM-MCHAT (Ref. PSI2016/80575-R)”.**

Que presenta como Investigadora responsable, SE AJUSTA A LAS NORMAS ÉTICAS
Y DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA, establecidas para tales estudios.

Código CEIC: PI9910/2017

Y para que conste lo firma en Salamanca con fecha 27 de octubre de 2017.

EL SECRETARIO



Fdo.: D. Ignacio Dávila González
Secretario CEIC

Appendix 2

Cognitive function

Wechsler Intelligence Scale for Children–fifth edition (WISC–V)

The Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-V) was administered for the evaluation of intellectual functioning. The Spanish adaptation of the WISC-V (Wechsler, 2015) can be applied to children and adolescents between 6 years and 0 months and 16 years and 11 months of age. This scale consists of a set of subtests, grouped into five primary indexes, which then forms the Intellectual Quotient (IQ) total score. Subtest direct scores are transformed into scaled scores with a mean of 10 and a standard deviation of 3 (range 1-19). The IQ total score and standardized scores are with a mean of 100 and a standard deviation of 15. Scores equal to or above the mean indicate a higher performance, while scores below the mean indicate a lower performance.

Brief Description of the Primary Indexes (see Figure 1 and 2)

Verbal comprehension: a measure of concept formation, verbal reasoning ability, and acquired knowledge of the environment. It is evaluated through tasks that involve defining concepts, as well as the ability to adapt thought processes and relate different concepts.

Visual Spatial: it is a measure of the ability to assess visual details, understand spatial relationships and make geometric figure designs based on a previous model. It is evaluated through tasks that assess the capacity for analysis and synthesis of abstract visual stimuli, as well as through tests in which relationships between parties must be established, non-verbal reasoning being essential.

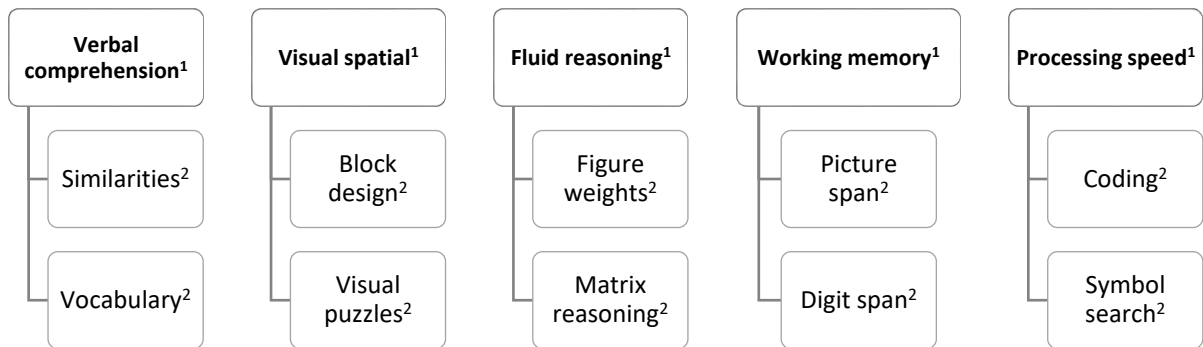
Fluid reasoning: a measure of logical-deductive reasoning, the identification of abstract visual models, and the ability to integrate information using visual analogies.

Working memory: the ability to temporarily retain information and be able to operate with it, with the aim of generating new solutions. It involves attention and concentration and is closely related to academic performance and learning.

Processing speed: the ability to explore, order, or discriminate simple visual information quickly and efficiently. In addition, it measures short-term visual memory, attention and visuomotor coordination.

Figure 1

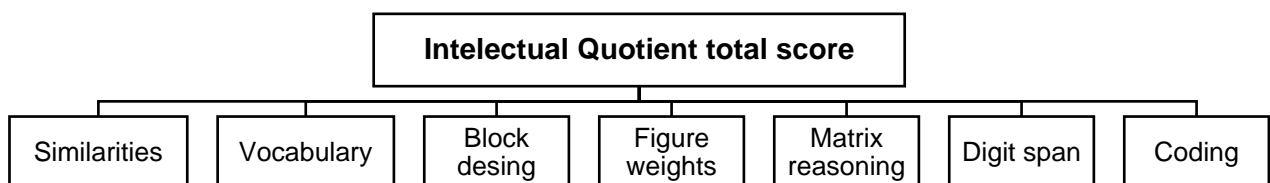
Primary Indexes and subtests WISC-V



Note. ¹Standard scores. ²Scaled scores

Figure 2

Intellectual Quotient Total Score and subtests WISC-V



Executive function

Neuropsychological Assessment of Executive Functions for Children (ENFEN)

The assessment of executive functions was carried out through the administration of the Neuropsychological Assessment of Executive Functions for Children (ENFEN) (Portellano, Martinez-Arias and Zumarraga, 2009). ENFEN can be applied to children and adolescents between 6 and 12 years old. The scores are represented as decatypes, where scores range from 1 to 10 with a mean of 5.5 and a standard deviation of 2.

Brief Description of the Subtests

Phonological fluency: the respondent has to say as many words as possible starting with the letter "M" in one minute.

Semantic fluency: the respondent has to say as many words as possible that belong to the category of "animals" in one minute.

Grey trail making test: the examinee has to join the numbers from 20 to 1 with a line on a piece of paper where these numbers are placed randomly.

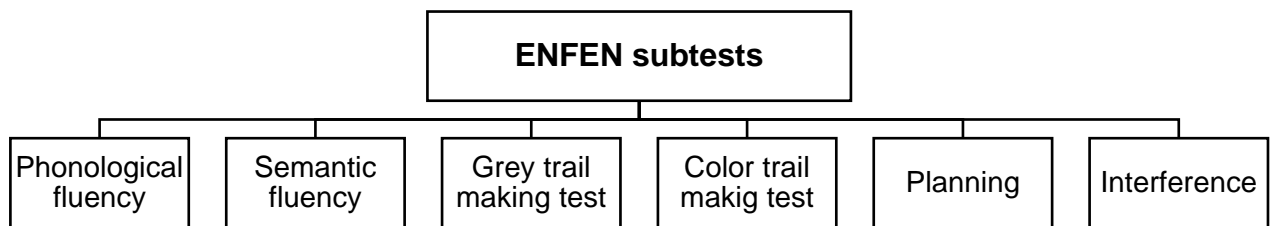
Color trail making test: the examinee has to draw a line between the numbers that appear from 1 to 21 alternating the numbers that appear in pink and yellow circles. The numbers are presented randomly on one sheet.

Planning: the examinee has to reproduce 14 different models of towers with colored rings that are shown on a sheet, on a wooden board with three poles. You must place the rings in the same order and position shown on the examples, in the shortest time and with the fewest number of movements possible.

Interference: the evaluated person has to read a list of 39 words (these words are "red", "green", "yellow" and "blue") and the color in which they are printed. The list is organized in three columns of 13 words each with each word printed in one of the 4 colors.

Figure 3

ENFEN subtests



Behavior Rating Inventory of Executive Function®-2 family (BRIEF®-2)

The BRIEF-2 (Gioia et al., 2015) family version is a 63 items inventory filled by parents with a Likert response format with three frequency options (never, sometimes, frequently). Age range for application is from 5 to 18 years old. BRIEF-2 provides scores on various scales related to executive functions.

Brief Description of the Primary Indexes and Global Composite

Behavior regulation index: this index reports the degree of difficulty in regulating and supervising behaviors effectively. It is made up of two scales: Inhibit and Self-Monitor

Emotion regulation index: reports the degree of difficulty regulating emotional responses, especially in response to changing situations. It is made up of two scales: Shift and Emotional Control.

Cognitive regulation index: this index reports the degree of difficulty in controlling and managing your cognitive processes and solving problems effectively. It is built from 5 scales: Initiate, Working memory, Plan/Organize, Task-monitor and Organization of materials.

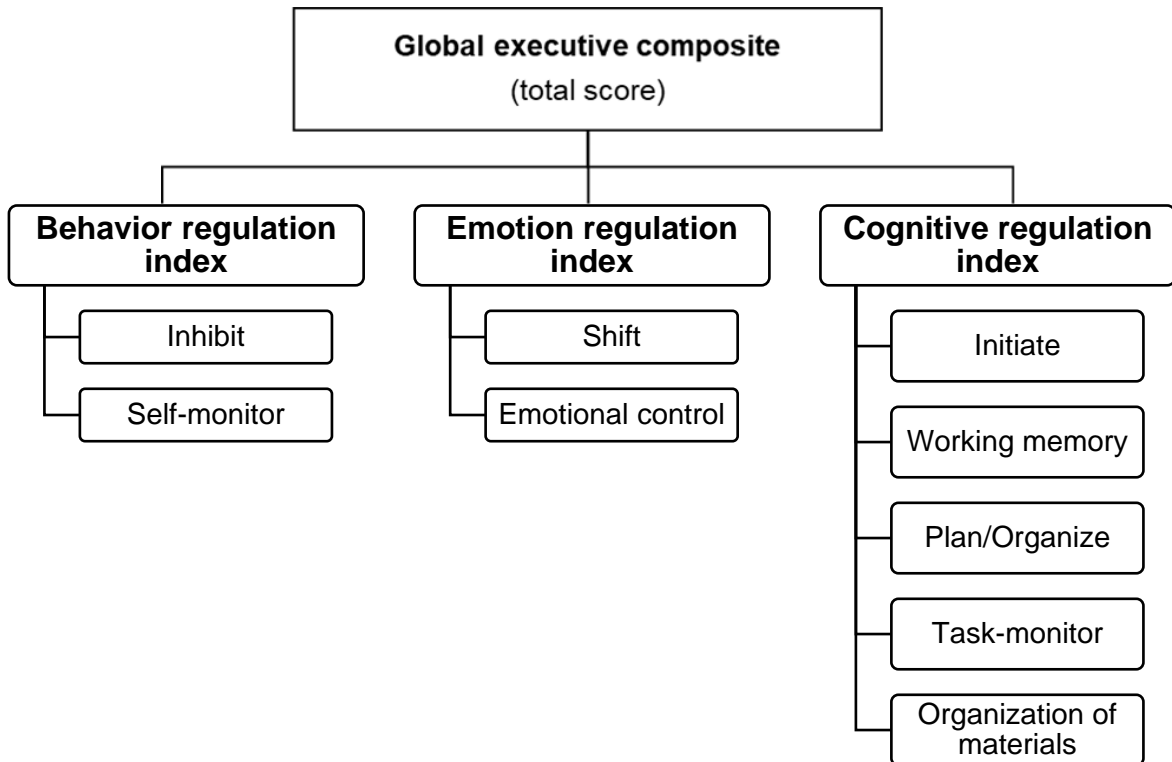
Global executive composite: summary score from the nine BRIEF-2 scales. This global composite measures the presence of problems in executive functions.

In addition, it includes three validity scales: infrequency (evaluate if very infrequent responses have been given to certain items), inconsistency (indicates to what extent items that

are similar have been answered inconsistently) and negativity (measures the degree to which certain items are responded to in an unusually negative way compared to clinical samples).

Figure 4

Global composite, primary indexes and subtests BRIEF-2



Adaptive Function

Vineland Adaptive Behavior Scales, Third Edition (Vineland-3, parent version)

The Vineland-3 Adaptive Behavior Scales, parent version (Sparrow, Cicchetti, & Saulnier, 2016) has been applied to assess social-adaptive development. Age range from birth to 90 years old. The response format is a Likert scale with three frequency options (usually, sometimes, never). The scores collected here are v-Scale scores with a mean of 15 and a standard deviation of 3 and standard scores with a mean of 100 and a standard deviation of 15. Scores equal to the mean, or above, indicate a higher performance, whereas scores below the mean indicate a lower performance.

Brief Description of the Domains and the Adaptive Behavior Composite:

Communication: listening and attention skills are evaluated, as well as the way in which the respondent uses words and expresses him/herself. Reading and writing skills are also tested.

Daily living skills: how the person eats, dresses and cares for their personal hygiene, in addition to what tasks they do at home and how they manage time, money, new technologies or other skills in relation to their academic performance or professional occupation.

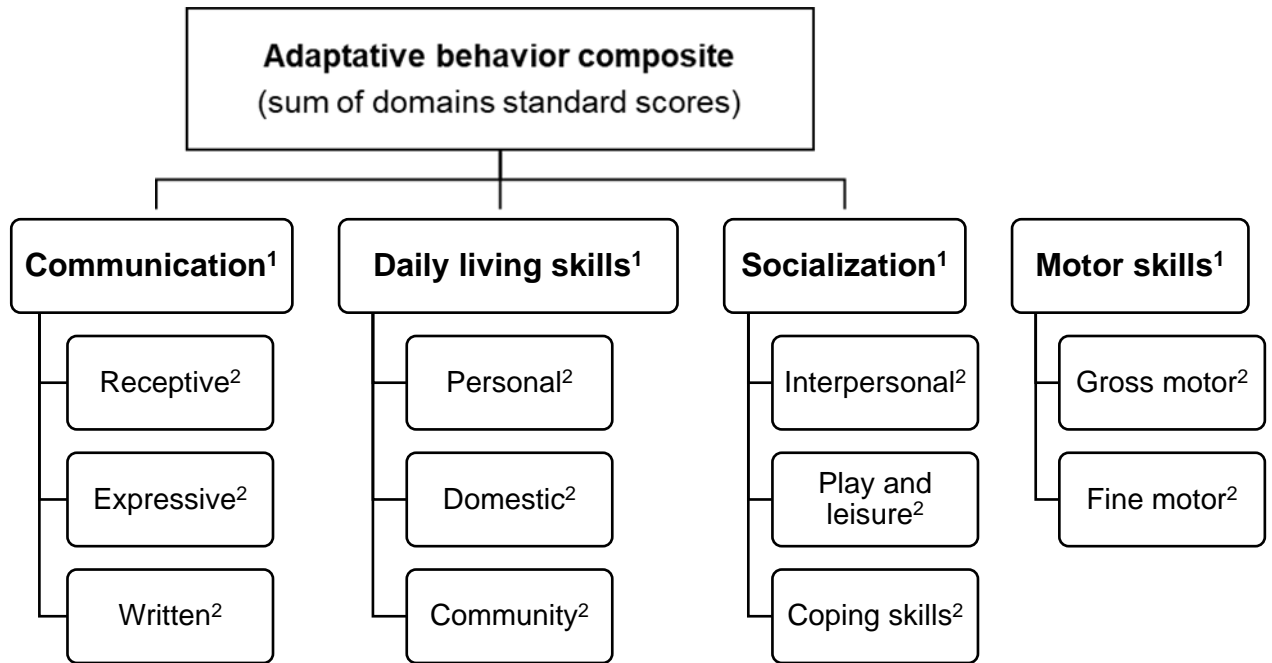
Socialization: interaction with others is assessed (for example, how the examinee responds to others or how he/she recognizes their emotions and those of others). How they play or use their free time is evaluated as well as adaptation skills in which the child has to demonstrate that they are responsible and can put themselves in other's shoes and act accordingly.

Motor skills: physical skills related to the use of arms and legs, as well as hands and fingers to move and function in a coordinated and organized way on a daily basis.

Adaptive behavior composite: the ability of a person to satisfy independent needs and social demands of their environment according to their chronological age.

Figure 5

Adaptive behavior composite, domains, and subdomains Vineland-3



Note. ¹Standard scores. ²v-Scale scores

ASD assessments

Social Communication Questionnaire, Lifetime Form (SCQ)

Social Communication Questionnaire, lifetime form (SCQ) (Rutter, Bailey & Lord, 2003), which is a parent-completed 40-item yes/no screening instrument for ASD (34 items for non-verbal children). Total SCQ scores (range 0–39 for verbal and 0–33 for non-verbal children) were compared to established cut-offs for screening for ASD (scores ≥ 15) and for more narrowly defined autistic disorder (scores ≥ 22) (Berument et al., 1999; Rutter et al, 2003).

Autism Diagnostic Observation Schedule -2 (ADOS-2)

Communicative and social development, as well as skills for play and general behavior were assessed using Module 3 (for fluent children and adolescents) of the *Autism Diagnostic*

Observation Schedule -2 (ADOS-2) (Lord et al, 2012). Total scores equal to or less than 6 indicate an ADOS-2 rating corresponding to the absence of ASD. Total scores equal to 7 or 8 indicate a rating of "Autism Spectrum". Scores equal to or greater than 9 indicate an "Autism" rating.

Brief Description of the Elements of the Test

Social Affect Domain (SA)

Reporting events: the ability to answer general questions about a topic or situation of the respondent's choosing, with focus on coherence and substance.

Conversation: the use of language reciprocally in a conversation with others.

Descriptive, conventional, instrumental or informational gestures: the use of gestures to describe or represent an activity or an object.

Unusual eye contact: the appropriate use of gaze, that is, with subtle changes that integrate non-verbal and verbal communication to regulate social interaction.

Facial expressions directed to examiner: the use of facial expressions towards the evaluator with the purpose of communicating.

Shared enjoyment in interaction: the exhibition of enjoyment during the activities.

Quality of social overtures: the way the examinee performs social initiations with the evaluator and the appropriateness to the context of each exercise.

Quality of social response: the demonstration of a variety of appropriate responses in relation to each situation or the immediate pressure demanded by each activity.

Amount of reciprocal social communication: the frequency with which reciprocal interactions appear throughout the different tasks, making use of any form of communication.

Overall quality of rapport: the general judgment of the evaluator in relation to the level of affinity maintained throughout the activities with the evaluated person.

Restricted and Repetitive Behavior Domain (RRB)

Stereotyped or idiosyncratic use of words or phrases: the existence of repeated vocalizations with uniform intonation patterns.

Unusual sensory interest in play materials or people: the presence of unusual behaviors in relation to sensory aspects of the objects or the room where the assessment is made.

Hand and finger and other complex mannerisms: the performance of repetitive movements or unusual ways of moving hands, fingers, arms or the whole body.

Excessive interest in unusual or highly specific topics/objects or repetitive behaviors: the exhibition of unusual forms of behavior or constant references to specific topics.

Figure 6

ADOS-2 (Module 3) total algorithm and item domains

