

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



TESI DOCTORAL

Detecció precoç del trastorn de l'espectre autista en infants molt prematurs i/o de molt baix pes en néixer: un estudi longitudinal

Marta Marín Soro

Directors

Ricard Coronado Contreras

Laura Gisbert Gustemps

Institut de Neurociències

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona – 2025



Detecció precoç del trastorn de l'espectre autista en infants molt prematurs i/o de molt baix pes en néixer: un estudi longitudinal

Memòria presentada per

MARTA MARÍN SORO

per optar al grau de Doctora per la Universitat Autònoma de Barcelona

Directors de Tesi:

Ricard Coronado Contreras

Laura Gisbert Gustemps

Tutor de Tesi:

Albert Fernández Teruel

Programa de Doctorat en Neurociències, Institut de Neurociències

Universitat Autònoma de Barcelona

Juliol 2025

Dr. Ricard Coronado Contreras

Dra. Laura Gisbert Gustemps

Declaren i confirmen que han supervisat la tesi doctoral titulada:

Detecció precoç del trastorn de l'espectre autista en
infants molt prematurs i/o de molt baix pes en néixer:
un estudi longitudinal

DEDICATÒRIA

Al meu marit i als meus pares.

AGRAÏMENTS

Agraïments

M'agradaria expressar la meua gratitud a les persones que m'han ajudat a completar la meua (la nostra) tesi doctoral.

Gràcies a les famílies que han participat a l'estudi i que han confiat amb mi per avaluar els seus fills.

Gràcies també al personal administratiu de l'hospital, que m'ha ajudat a organitzar l'agenda. Vull agrair especialment a la Rocio Lecegui, que va fer possible que, durant l'època de pandèmia, quan no podia accedir personalment a la UCIN, em pogués posar en contacte amb les famílies.

Vull agrair al Dr. Ricard Coronado, codirector de la tesi, la seva implicació en la creació i l'impuls d'aquest projecte, així com les seves aportacions des de la perspectiva mèdica i de recerca, que han contribuït a donar forma i orientació al treball.

Agraeixo igualment a la Dra. Laura Gisbert, codirectora de la tesi, la seva orientació en la part clínica i metodològica, especialment pel que fa a l'administració i interpretació de l'ADOS-2, així com les seves aportacions en diverses fases del procés de recerca.

Gràcies a la Roser Nadal, la Mara Dierssen i la Isabel Portell, membres de la comissió de seguiment del doctorat, pel seu acompanyament, consells i valoració als llargs dels anys, que m'ha encoratjat a tirar endavant.

Un agraïment molt especial al Dr. Héctor Boix, qui el setembre del 2019 va conèixer una noia amb pinta de no tenir ni idea d'on s'estava ficant, i la va acollir d'una forma molt genuïna, amb una gran convicció de que la investigació era necessària i important. Gràcies també per rebre'm al teu despatx de la Quirón i assessorar-me per millorar significativament el primer article.

Gràcies l'Stephen Kelly, per la seva revisió acurada de l'anglès dels articles i, sobretot, per la seva calidesa humana. Més enllà de la correcció lingüística, valoro les converses compartides i els punts de vista sobre el món de la recerca, sempre des d'una mirada crítica i honesta.

Agraïments

Gràcies a tots els amics, amigues, companys, companyes, familiars, i pacients, que m'heu anat preguntant al llarg dels anys *“com portes el doctorat?”*. Especialment agrair-li a la Mar Tejada, per ser-hi sempre des de fa molts anys.

Milions de gràcies al Sergi Martínez, amb qui m'uneix una amistat “màgica”. Va abraçar el projecte i, junts, hem dedicat moltes hores de la nostra vida a l'anàlisi de dades d'aquest estudi. Però com ell mateix diu, ens ho hem passat molt bé. Sense ell, i la seva passió per l'estadística, les dues publicacions simplement no haurien estat possible. I no vull oblidar-me'n de la seva parella, en Nacho Herrera, per tenir tanta paciència i permetre'ns tots aquests caps de setmana dedicats a la tesi.

A tu, Ona, perquè sense saber-ho encara, ets un dels meus motors.

Gràcies de tot cor als meus pares per ser-hi sempre incondicionalment, a més de per tots els desplaçaments al llarg de Catalunya perquè pogués administrar l'ADOS-2, per patir el trànsit de la Ronda per arribar a la Vall d'Hebron, per passar milers de dades a l'Excel i facilitar-me l'existència, per escoltar les llargues i nombroses exposicions i presentacions del projecte, i sobretot, per animar-me i recordar-me sempre que el doctorat l'havia de tirar endavant.

Infinites gràcies al Joan Múria, un neuropsicòleg brillant, i el meu company de vida. Tots sabem que hauries de ser un coautor dels articles. Però ets especial inclús per això, per voler mantenir-te a l'ombra tot i haver sigut imprescindible pel desenvolupament d'aquesta tesi. Gràcies per acompanyar-me al llarg dels anys en aquest camí, i per alegrar-te tant un divendres a les 4 de la matinada quan vam saber que el segon article estava acceptat per la seva publicació, després de 10 mesos retingut (això sí, a la primera revista que l'enviàvem!). Sé que estàs molt feliç i orgullós de mi, i que desitges (i necessites) que tanqui aquesta etapa. Amb tu al meu costat tot ha estat (i serà) molt més fàcil.

Aquests projectes personals, com a mínim per mi, tenen sentit quan els pots compartir amb les persones que més estimes. I jo he tingut la gran sort de poder-ho fer. **MOLTES GRÀCIES.**

ÍNDEX

ABREVIATURES	6
ABSTRACT.....	10
RESUM	12
INTRODUCCIÓ	16
1. Trastorn de l'espectre autista.....	17
1.1. Definició	17
1.2. Prevalença	20
1.3. Desenvolupament i curs.....	21
1.4. Etiologia	23
1.4.1. Factors genètics	23
1.4.2. Factors ambientals	25
1.5. Detecció	26
1.5.1. Detecció precoç.....	29
1.6. Intervenció.....	30
1.6.1. Intervenció precoç	32
2. Prematuritat i baix pes en néixer	35
2.1. Prematuritat.....	35
2.2. Baix pes en néixer.....	37
3. Importància d'un protocol de seguiment	39
HIPÒTESIS I OBJECTIUS.....	46
1. Hipòtesis	47
2. Objectius.....	47
MÈTODE	48
1. Disseny de l'estudi i participants	49
2. Variables.....	51
2.1. Variables prenatals.....	51
2.2. Variables perinatals.....	52

2.3. Variables postnatales	53
3. Instruments	58
3.1. M-CHAT-R/F	58
3.2. Mòdul T de l'ADOS-2	59
3.3. CAST.....	62
4. Anàlisi estadística	63
4.1. Estadística descriptiva.....	63
4.2. Justificació de la mida mostral	63
4.3. Imputació de valors perduts	63
4.4. Regressió logística	64
RESULTATS.....	66
1. Estudi 1. Longitudinal study for the early detection of autism in children with very preterm birth.....	68
1.1. Referència.....	68
1.2. Resum.....	68
2. Estudi 2. Prenatal, Perinatal, and Postnatal Factors in a Cohort of Very Preterm and Very Low Birth Weight Toddlers with Suspected Autism Spectrum Disorder	74
2.1. Referència.....	74
2.2. Resum.....	74
DISCUSSIÓ.....	86
1. Detecció precoç del risc de TEA en infants molt prematurs i/o amb molt baix pes en néixer	87
2. Prevalença estimada de TEA en infants molt prematurs i/o amb molt baix pes en néixer	88
3. Associacions entre factors prenatales, perinatales i postnatales i la sospita de TEA	89
3.1. Factors prenatales.....	90
3.2. Factors perinatales.....	91
3.3. Factors postnatales	92
3.4. Diferències respecte la població general.....	93
3.5. Factors associats a un cribratge positiu però no amb TEA	94
4. Limitacions i línies d'investigació futures	94

CONCLUSIONS.....	98
REFERÈNCIES.....	100
ANNEXOS.....	126
Annex I: Descripció de la base de dades.....	127
Annex II: Model d'informe de resultats.....	131
Annex III: M-CHAT-R/F.....	134
Annex IV: Mòdul T de l'ADOS-2	136
Annex V: CAST.....	137
Annex VI: Protocol de Seguiment pel Recent Nascut.....	139
Annex VII: Classificació de la força de recomanació	140
Annex VIII: Comunicacions de l'estudi en congressos	141

ABREVIATURES

Abreviatures

AAP	Acadèmia Americana de Pediatria (<i>American Academy of Pediatrics</i>)
ADDM	Seguiment de l'Autisme i les Discapacitats del Desenvolupament (<i>Autism and Developmental Disabilities Monitoring</i>)
ADI	Entrevista Diagnòstica de l'Autisme (<i>Autism Diagnostic Interview</i>)
ADOS	Escala d'Observació per al Diagnòstic de l'Autisme (<i>Autism Diagnostic Observation Schedule</i>)
AEPap	Associació Espanyola de Pediatria d'Atenció Primària
AS	Afectació Social
AUC	Àrea sota la corba (<i>Area Under the Curve</i>)
BPD	Displàsia Broncopulmonar
CAA	Comunicació Augmentativa i Alternativa
CARS	Escala de Valoració de l'Autisme a la Infància (<i>The Childhood Autism Rating Scale</i>)
CAST	Test de l'Espectre Autista de la Infància (<i>Childhood Autism Spectrum Test</i>)
CDC	Centres per al Control i la Prevenció de Malalties (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
CDI	Revisió del Desenvolupament (<i>Developmental Check-In</i>)
CDIAP	Centre de Desenvolupament Infantil i Atenció Precoç
CIM	Classificació Internacional de Malalties
CRR	Comportament Restringit i Repetitiu
CTM	Models de Tractament Integral (<i>Comprehensive Treatment Models</i>)
DBP	Displàsia Broncopulmonar
DSM	Manual Diagnòstic i Estadístic dels Trastorns Mentals (<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
EBP	Pràctiques basades en l'evidència (<i>Evidence-Based Practices</i>)
EC	Edat corregida
EG	Edat gestacional

Abreviatures

EOSC	Núvol Europeu de Ciència Oberta (<i>European Open Science Cloud</i>)
ESDM	Model Denver d'Inici Precoç (<i>Early Start Denver Model</i>)
FAIR	Localitzable, Accessible, Interoperables i Reutilitzable (<i>Findable, Accessible, Interoperable, and Reusable</i>)
FYF	Enfrontar les Teves Pors (<i>Facing Your Fears</i>)
GARS	Escala de Valoració de l'Autisme de Gilliam (<i>Gilliam Autism Rating Scale</i>)
GxE	Interacció Gen-Ambient (<i>Gene-Environment interaction</i>)
HIV	Hemorràgia Intraventricular
INE	Institut Nacional d'Estadística (<i>Instituto Nacional de Estadística</i>)
M-CHAT	Llista de Verificació Modificada per a l'Autisme en Nens Petits (<i>Modified Checklist for Autism in Toddlers</i>)
NIDCAP	Programa Neonatal Individualitzat d'Atenció i Avaluació del Desenvolupament (<i>Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program</i>)
OMS	Organització Mundial de la Salut
PECS	Sistema de Comunicació per Intercanvi d'Imatges (<i>Picture Exchange Communication System</i>)
RATC	Resposta Auditiva del Tronc Cerebral
ROP	Retinopatia de la prematuritat
SAMID	Xarxa de Salut Mental Infantil i Desenvolupament (<i>Red de Salud Mental Infantil y Desarrollo</i>)
SCNP	Societat Catalana de Neuropsicologia
SCQ	Qüestionari de Comunicació Social (<i>Social Communication Questionnaire</i>)
SENeo	Societat Espanyola de Neonatologia
SFARI	Iniciativa de Recerca sobre l'Autisme de la Fundació Simons (<i>Simons Foundation Autism Research Initiative</i>)
SGD	Dispositiu Generador de Parla (<i>Speech Generating Device</i>)
STAT	Eina de Cribratge per a l'Autisme en Infants (<i>Screening Tool for Autism in Toddlers</i>)

Abreviatures

TCC	Teràpia Cognitiva Conductual
TDAH	Trastorn per Dèficit d'Atenció i Hiperactivitat
TEA	Trastorn de l'Espectre Autista
TEACCH	Tractament i Educació de Nens Autistes i amb Trastorns de la Comunicació Associats (<i>Treatment and Education of Autistic and Related Communication-Handicapped Children</i>)
UCIN	Unitat de Cures Intensives Neonatals
USPSTF	Grup de Treball dels Estats Units sobre Serveis Preventius (<i>United States Preventive Services Task Force</i>)

ABSTRACT

Introduction

Very preterm birth and very low birth weight are important risk factors for autism spectrum disorder (ASD). The objectives of this study were to detect autism early and to explore the relationship between prenatal, perinatal, and postnatal factors and the high likelihood of an ASD diagnosis in our study population.

Method

A prospective longitudinal study was designed, in which a follow-up protocol was applied to newborns from birth until 24 months corrected age (CA). At this age, the M-CHAT-R/F questionnaire was administered for ASD screening, and in cases with a positive result, the ADOS-2 Toddler Module was applied.

Results

Follow-up was conducted on a total of 133 newborns with a gestational age under 32 weeks and/or a birth weight under 1500 grams. 53 cases screened positive, while the rest were negative. Of the positive cases, the ADOS-2 was administered to 50 children, of whom 24 exceeded the cutoff score for ASD. The mean age of detection was 22.7 months CA. The results suggest an estimated ASD prevalence of 18.5% in the very preterm population. Having a mother born abroad, lower gestational age, extremely low birth weight, bronchopulmonary dysplasia, hearing loss, longer NICU stay, and a low Apgar score at 10 minutes were associated with an increased suspicion of ASD. In contrast, cesarean delivery and full-dose corticosteroid-induced lung maturation were associated with a lower incidence of ASD.

Conclusions

The implementation of a follow-up protocol in very preterm infants or those with very low birth weight is effective for the early detection of ASD. Furthermore, several prenatal, perinatal, and postnatal factors appear to be associated with a higher likelihood of an ASD diagnosis, which may differ from those observed in the general population. Large-scale studies with longitudinal data are needed to confirm these findings.

RESUM

Introducció

El naixement molt prematur i el molt baix pes en néixer són importants factors de risc pel trastorn de l'espectre autista (TEA). Els objectius d'aquest estudi van ser detectar precoçment l'autisme i investigar la relació entre factors prenatals, perinatals i postnatals i l'alta probabilitat de diagnòstic de TEA en aquesta població.

Mètode

Es va dissenyar un estudi longitudinal prospectiu en què es va aplicar un protocol de seguiment dels nounats des del naixement fins als 24 mesos d'edat corregida (EC). A aquesta edat, se'ls va administrar el qüestionari M-CHAT-R/F per al cribatge de TEA, i als casos amb resultat positiu, se'ls va aplicar el Mòdul T de l'ADOS-2.

Resultats

Es van seguir un total de 133 nounats menors de 32 setmanes de gestació i/o menors a 1500 grams de pes en néixer. 53 casos van obtenir un cribatge positiu, mentre que la resta van resultar negatius. Dels positius, es va administrar l'ADOS-2 en 50 infants, dels quals 24 van superar el punt de tall per a TEA. L'edat mitjana de detecció va ser de 22,7 mesos d'EC. Els resultats suggereixen una prevalença estimada de TEA del 18,5 % en la població molt prematura. Tenir una mare nascuda a l'estranger, baixa edat gestacional, baix pes extrem, displàsia broncopulmonar, hipoacúsia, una estada més prolongada a la unitat de cures intensives neonatals (UCIN) i una puntuació baixa a l'Apgar als 10 minuts es van associar amb un increment en la sospita de TEA. Per contra, el part per cesària i la maduració pulmonar amb una dosi completa de corticoides es van associar amb una menor incidència de TEA.

Conclusions

L'aplicació d'un protocol de seguiment en infants molt prematurs i/o amb molt baix pes en néixer és efectiva per a la detecció precoç del TEA. A més, diversos factors prenatals, perinatals i postnatals semblen estar associats a una alta probabilitat de diagnòstic de TEA, i poden diferir dels observats en la població general. Són

Resum

necessaris estudis a gran escala amb dades longitudinals per confirmar els resultats.

INTRODUCCIÓ

1. Trastorn de l'espectre autista

1.1. Definició

1.2. Prevalença

1.3. Desenvolupament i curs

1.4. Etiologia

1.4.1. Factors genètics

1.4.2. Factors ambientals

1.5. Detecció

1.5.1. Detecció precoç

1.6. Intervenció

1.6.1. Intervenció precoç

2. Prematuritat i baix pes en néixer

2.1. Prematuritat

2.2. Baix pes en néixer

3. Importància d'un protocol de seguiment

1. Trastorn de l'espectre autista

1.1. Definició

El TEA és una alteració del neurodesenvolupament caracteritzat per dificultats persistents en la comunicació i la interacció social, així com per patrons repetitius i restrictius de conducta, interessos o activitats. Segons el Manual Diagnòstic i Estadístic dels Trastorns Mentals (DSM, de l'anglès *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) en la seva última edició, el DSM-5-TR (American Psychiatric Association, 2022), aquestes manifestacions poden variar en intensitat i evolució, afectant de manera desigual el funcionament global de les persones que el presenten. Els criteris diagnòstics del DSM-5-TR són:

A. Deficiències persistents en la comunicació i interacció social en diversos contextos, manifestades per totes les següents:

1. Dèficits en la reciprocitat socioemocional; per exemple, des d'un acostament social anormal i fracàs en la conversa normal en ambdós sentits, passant per una reducció en la compartició d'interessos, emocions o afectes, fins al fracàs en iniciar o respondre a interaccions socials.
2. Dèficits en les conductes comunicatives no verbals utilitzades en la interacció social; per exemple, una integració poc apropiada de la comunicació verbal i no verbal, anomalies en el contacte visual i del llenguatge corporal, o dèficits en la comprensió i ús dels gestos, fins a una total manca d'expressió facial i comunicació no verbal.
3. Dèficits en el desenvolupament, manteniment i comprensió de les relacions; per exemple, dificultats per ajustar el comportament a diferents contextos socials, dificultats per compartir jocs imaginatius o per fer amics, fins a una absència d'interès per altres persones.

B. Patrons restrictius i repetitius de comportaments, interessos o activitats, evidenciats com a mínim per dues de les següents manifestacions:

1. Moviments, ús d'objectes o parla estereotipada o repetitiva; per exemple, estereotípies motores simples, alineació de joguines, ecolàlies, frases idiosincràtiques.
2. Insistència en la monotonia, inflexibilitat excessiva de rutines o patrons ritualitzats de comportament verbal o no verbal; per exemple, gran angoixa davant petits canvis, dificultats amb les transicions, patrons de pensament rígids, rituals de salutació, necessitat de seguir el mateix camí o menjar els mateixos aliments cada dia.
3. Interessos molt restringits i fixos, que són anormals en intensitat o en el focus d'interès; per exemple, forta inclinació o preocupació per objectes inusuals, interessos excessivament circumscrits o perseverants.
4. Hiperreactivitat o hiporeactivitat als estímuls sensorials o interès inhabitual per aspectes sensorials de l'entorn; per exemple, indiferència aparent al dolor o temperatura, resposta adversa a sons o textures específiques, olfacte o palpació excessiva d'objectes, fascinació visual per les llums o el moviment.

C. Els símptomes han d'estar presents en les primeres fases del període de desenvolupament (encara que poden no manifestar-se totalment fins que la demanda social superi les capacitats limitades, o quedar compensats per estratègies apreses més tard a la vida).

D. Els símptomes causen un deteriorament clínicament significatiu en el funcionament social, ocupacional o altres àrees importants.

E. Les alteracions no s'expliquen millor per una discapacitat intel·lectual o un retard global del desenvolupament, encara que poden coexistir.

A més, cal especificar si el TEA es presenta:

- Amb o sense dèficit intel·lectual associat.
- Amb o sense deteriorament del llenguatge.
- Associat a una afecció mèdica, genètica o ambiental coneguda.
- Associat a un problema del neurodesenvolupament, mental o del comportament.
- Amb o sense catatonia.

També cal especificar la gravetat actual sobre la base dels dèficits de la comunicació social i els patrons de comportament restringits i repetitius:

- Grau 1 - “Necessita ajuda”: sense suport, les deficiències en la comunicació social causen problemes important. Dificultats per iniciar la interacció social i respostes atípiques o ineficaces a les aproximacions socials d’altres. Pot semblar que té poc interès en les interaccions social. La persona pot parlar utilitzant frases completes i establint la comunicació, però fallar en converses àmplies, i els intents per fer amistats poden ser excèntrics i habitualment no tenen èxit. La inflexibilitat del comportament, dificultat per alternar activitats o problemes d’organització i planificació causen una interferència significativa i dificulten l’autonomia.
- Grau 2 - “Necessita ajuda notable”: deficiències notables en les aptituds de comunicació social, verbal i no verbal; dificultats socials aparents fins i tot amb suport. Poc inici d’interaccions socials o limitat a interessos especials molt concrets, i respostes reduïdes a les aproximacions socials de les altres persones. La inflexibilitat del comportament, dificultat per afrontar els canvis i altres comportaments restringits són evidents, i causen interferència i ansietat.
- Grau 3 - “Necessita ajuda molt notable”: deficiències greus en les aptituds de comunicació social, verbal i no verbal, que causen deteriorament sever en el funcionament, iniciació molt limitada d’interaccions socials i una resposta mínima a les aproximacions socials. La inflexibilitat del comportament, l’extrema dificultat per afrontar canvis i altres comportaments

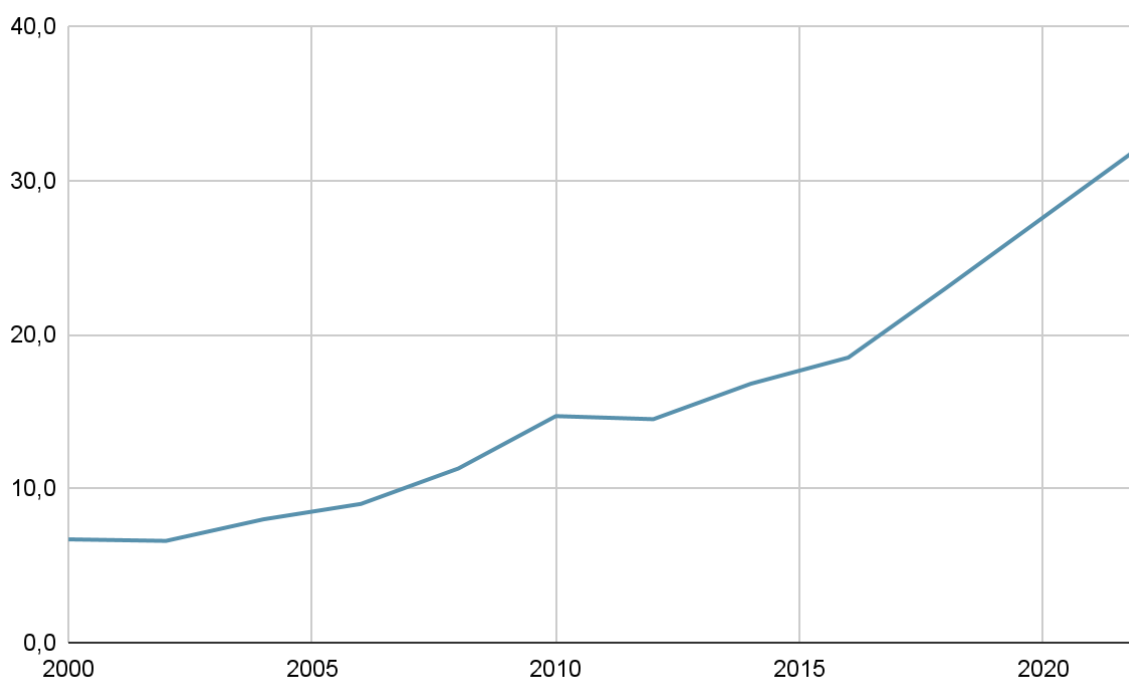
interfereixen en tots els àmbits, causant ansietat intensa i dificultat per canviar el focus d'atenció.

1.2. Prevalença

Recentment, són molts els estudis enfocats a determinar la prevalença del trastorn, i els resultats són molt variables, degut en part a diferències metodològiques i contextuals (Zeidan et al., 2022). El país amb més dades recopilades és els Estats Units, on l'estudi més recent indica un 3,2 % de prevalença (Shaw et al., 2025), i s'ha identificat un augment sostingut durant les darreres dècades com es pot apreciar a la Figura 1 (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2025) atribuït tant a canvis en els criteris diagnòstics com a una major sensibilització social i capacitat de detecció precoç (Okoye et al., 2023). A Catalunya, l'últim estudi del que es té constància situa la prevalença entorn de l'1,2 % (Pérez-Crespo et al., 2019).

Figura 1

Prevalença de TEA als Estats Units per cada 1000 infants.



Nota. Elaboració pròpia a partir de dades dels CDC (2025).

La distribució per sexes mostra una clara desigualtat, amb una prevalença més alta en homes en una proporció d'entre 3 a 4 homes per cada dona, malgrat la diferència s'ha anat escurçant els últims anys (Maenner et al., 2023; Shaw et al., 2025). Sembla que les dones amb TEA presenten dificultats de comunicació i socialització més subtils, tendeixen a emascarar el comportament autista i és més probable que els interessos restringits tinguin un component més socialment acceptat. Tot plegat dificulta el diagnòstic en la població femenina i explicaria en part la variança en la prevalença (Loomes et al., 2017; Napolitano et al., 2022).

1.3. Desenvolupament i curs

Els primers símptomes del TEA acostumen a evidenciar-se en els primers anys de vida, habitualment entre els 12 i els 24 mesos. Alguns infants poden mostrar signes abans, mentre que en altres símptomes més subtils poden aparèixer més tard. Els primers símptomes del trastorn solen incloure un retard del llenguatge i manca d'interès social, així com interaccions, patrons de joc i patrons de comunicació estranys. A partir del segon any, aquests símptomes es fan més evidents i apareixen els comportaments repetitius (Zwaigenbaum et al., 2019). En alguns casos, s'observa una regressió en habilitats adquirides prèviament, especialment del llenguatge i la interacció social (Barger et al., 2013).

Segons el Centre de Control i Prevenció de Malalties (CDC, de l'anglès *Centers of Disease Control and Prevention*), l'agència nacional de salut pública dels Estats Units, els símptomes més comuns a la primera infància són els que figuren a la Taula 1.

Durant la infància tardana i l'adolescència, el curs és variable, malgrat el diagnòstic es manté estable en un 85 % dels casos (Wiggins et al., 2024). En alguns casos s'ha observat una millora especialment en l'interès social, però d'altra banda són comuns els trastorns d'ansietat comòrbids (Hughes et al., 2024).

Taula 1

Signes i símptomes més comuns al TEA

Àrea afectada	Signes i símptomes
Habilitats socio-comunicatives	Evitar mirar als ulls o no mantenir el contacte visual Als 9 mesos: no respondre quan se'l crida pel seu nom Als 9 mesos: no mostrar expressions facials com felicitat, tristesa, enuig o sorpresa Als 12 mesos: no participar en jocs interactius simples com donar palmades Als 12 mesos: utilitzar pocs o cap gest Als 15 mesos: no compartir els seus interessos amb altres persones Als 18 mesos: no assenyalar per mostrar alguna cosa interessant Als 24 mesos: no adonar-se quan altres persones estan ferides o molestes Als 36 mesos: no fixar-se en altres nens ni jugar amb ells Als 48 mesos: no jugar a fer veure que és una altra cosa, com un mestre o un superheroi (dificultat en el joc simbòlic) Als 60 mesos: no cantar, ballar ni actuar
Comportaments repetitius i interessos restringits	Posar joguines o altres objectes en fila i molestar-se si se'n canvia l'ordre Repetir paraules o frases una vegada i una altra (ecolàlia) Jugar amb les joguines sempre de la mateixa manera Focalitzar-se en parts dels objectes (per exemple, les rodes) Molestar-se per petits canvis Tenir interessos obsessius Haver de seguir certes rutines Batre les mans, balancejar el cos o girar en cercles Tenir reaccions inusuals al so, l'olor, al gust, l'aspecte o la sensació de les coses
Altres característiques	Retard en les habilitats del llenguatge Retard en les habilitats motrius Retard en les habilitats cognitives o d'aprenentatge Comportament hiperactiu, impulsiu o amb falta d'atenció Epilèpsia o trastorns convulsius Hàbits d'alimentació i de son inusuals Problemes gastrointestinals (per exemple, restrenyiment) Estats d'ànim o reaccions emocionals inusuals Ansietat, estrès o preocupació excessiva No tenir por o tenir més por del que seria esperable

Nota. Adaptat de CDC (2024).

A l'edat adulta, els individus amb menor grau de deteriorament poden trobar una àrea que els interressi i una feina productiva. No obstant, fins i tot aquest grup segueix sent socialment ingenu i vulnerable, presenta dificultats d'organització i té tendència a patir estrès i depressió (Howlin & Magiati, 2017; Malow et al., 2023).

Finalment, malgrat hi ha pocs estudis centrats en edats més avançades, el TEA s'ha relacionat amb una major probabilitat de malalties, com ara la demència (Vivanti et al., 2021).

És important tenir en compte que les trajectòries del TEA poden estar influïdes per factors com la intensitat del suport rebut, el nivell cognitiu i lingüístic, i l'accés a serveis especialitzats, així com per diferències de gènere esmentades anteriorment.

1.4. Etiologia

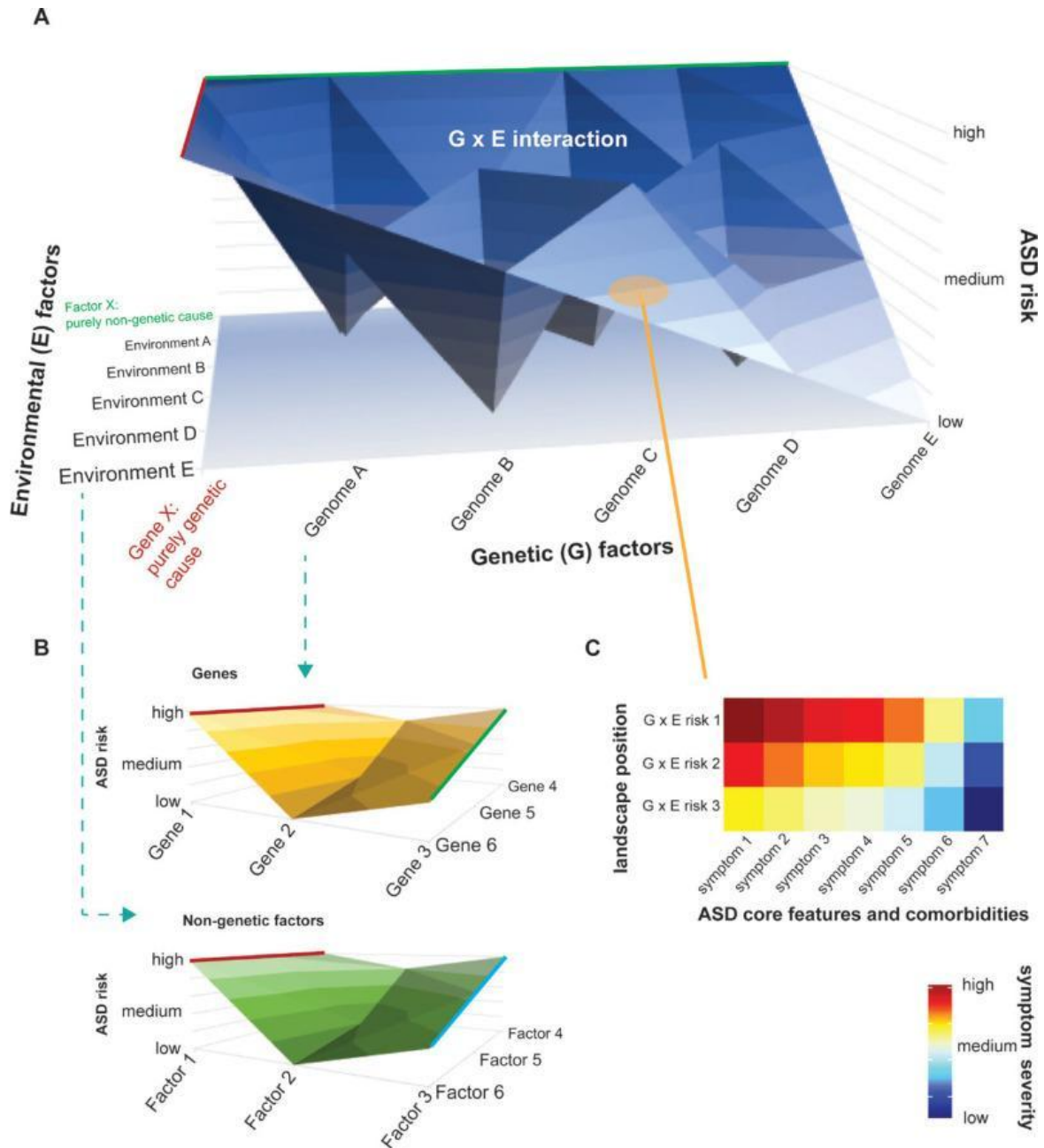
Tot i que les causes del TEA encara no es coneixen amb certesa, les dades disponibles apunten cap a una base multifactorial. Segons una metaanàlisi, entre un 64 % i un 91 % dels casos de TEA podrien atribuir-se a factors genètics, mentre que entre un 7 % i un 35 % serien atribuïbles a influències ambientals compartides (Tick et al., 2016). En aquest context, la hipòtesi més acceptada actualment és que el desenvolupament del TEA s'explica millor com el resultat d'una interacció entre predisposicions genètiques i factors ambientals, que actuen conjuntament per augmentar la probabilitat que es manifesti el trastorn (Figura 2).

1.4.1. Factors genètics

El TEA es considera un trastorn del neurodesenvolupament amb una important base genètica i una heretabilitat elevada. Els estudis epidemiològics amb bessons han evidenciat un fort component genètic, amb una taxa de concordança entre bessons monocigots del 70–90 %, en contrast amb el 0–10 % observat en bessons dicigots (Abrahams & Geschwind, 2008). Els germans petits d'individus amb TEA, especialment si són mascles, tenen un risc més elevat de patir el trastorn (Genovese & Butler, 2020).

Figura 2

Model conceptual del risc de TEA com a resultat de la interacció entre factors genètics i ambientals (G×E).



Nota. La figura mostra com diferents combinacions poden incrementar o reduir el risc, així com modular la severitat dels símptomes i comorbiditats associades. Extret de Sauer et al. (2021), Autism Spectrum Disorders, Exon Publications. Llicència CC BY-NC 4.0.

En un 20–25 % de les persones amb TEA es poden identificar causes genètiques concretes, com mutacions de novo, variacions genètiques comunes o rares, i polimorfismes associats al trastorn (Abrahams & Geschwind, 2008; Miles, 2011).

La base de dades SFARI Gene (Simons Foundation Autism Research Initiative), que recull gens relacionats amb el TEA, conté actualment més d'un miler de gens associats al trastorn, classificats en quatre categories segons la força de l'evidència científica i en constant evolució (SFARI, n.d.):

- 304 gens de categoria S (sindròmics): relacionats amb un alt grau de risc de TEA, i que, a més, es vinculen sistemàticament amb altres manifestacions clíniques.
- 234 gens de categoria 1 (alta confiança): clarament implicats en el TEA, amb almenys tres mutacions de novo amb efecte disruptiu reportades a la literatura científica.
- 711 gens de categoria 2 (candidat fort): amb dues mutacions de novo amb efecte disruptiu reportades, o implicats de manera específica en un estudi d'associació genòmica àmplia.
- 191 gens de categoria 3 (candidat suggerit): amb una sola mutació de novo amb efecte disruptiu reportada, o bé amb resultats positius provinents d'estudis no replicats o sense grup control.

Aquestes dades reflecteixen la gran complexitat genètica del TEA, amb una contribució multifactorial i amb graus molt diversos d'evidència segons el gen implicat.

1.4.2. Factors ambientals

En els darrers anys, ha augmentat l'interès científic per identificar factors ambientals i modificables que augmenten el risc de TEA, especialment des d'una perspectiva preventiva. A la població general, diversos estudis han posat de manifest l'associació entre certs factors de caràcter prenatal, perinatal i postnatal amb un diagnòstic posterior de TEA.

Entre els factors prenatals, s'han identificat condicions com l'edat avançada dels progenitors, la diabetis gestacional, la hipertensió materna, l'ús de tècniques de

reproducció assistida, les hemorràgies durant la gestació i el fet que la mare hagi nascut a l'estranger (Cogley et al., 2021; Gardener et al., 2009; Wang et al., 2017).

Pel que fa a l'etapa perinatal, s'han considerat com a possibles factors de risc una edat gestacional baixa, el baix pes en néixer, el part per cesària, els embarassos múltiples, les complicacions durant el part, les presentacions no cefàliques i la preeclàmpsia (Gardener et al., 2011; Hisle-Gorman et al., 2018; Wang et al., 2017).

Finalment, en l'etapa postnatal, s'han associat amb el TEA variables com ser petit per a l'edat gestacional, el sexe masculí, una puntuació baixa de l'Apgar als 5 minuts i la presència d'anomalies cerebrals (Cogley et al., 2021; Gardener et al., 2011; Hisle-Gorman et al., 2018; Wang et al., 2017).

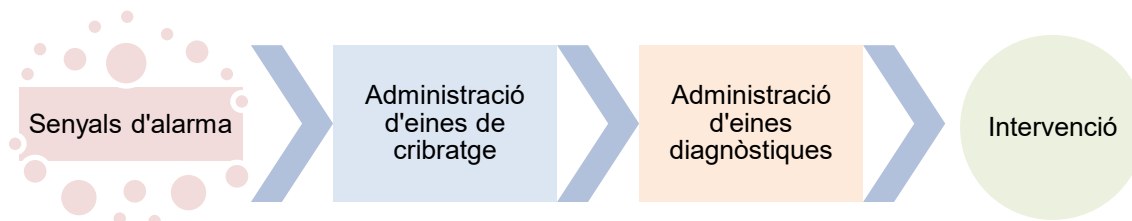
Malgrat la quantitat d'evidència acumulada en població general, cal remarcar que els estudis específics centrats en infants molt prematurs són encara escassos. Aquesta limitació suposa un buit rellevant en el coneixement, atès que es tracta d'un grup especialment vulnerable pel que fa referència al neurodesenvolupament, com s'explicarà més endavant.

1.5. Detecció

Els primers senyals d'alarma del TEA es poden detectar des d'etapes primàries en l'àmbit escolar pels educadors i educadores infantils, des d'atenció primària o en les preocupacions expressades per les famílies (Defresne et al., 2023). Un cop detectats, caldria administrar proves de cribratge, i en cas de resultat positiu, dur a terme una avaluació formal, per finalment iniciar la intervenció més adequada (Figura 3).

Figura 3

Procés típic de detecció del TEA en població general.



Nota. Elaboració pròpia.

Algunes eines utilitzades en el cribatge del TEA són:

- Llista de Verificació Modificada per l'Autisme en nens petits (M-CHAT-R, de l'anglès *Modified Checklist for Autism in Toddlers Revised*) (Robins et al., 2014): eina de cribatge de l'autisme aplicable del 16 als 30 mesos d'edat. Consisteix en 20 ítems que s'administren als pares o cuidadors principals i es considera de cribatge positiu quan l'infant falla dos o més ítems. La versió més recent inclou una entrevista de seguiment.
- Test de l'Espectre Autista de la Infància (CAST, de l'anglès *Childhood Autism Spectrum Test*) (Scott et al., 2002): qüestionari aplicable a partir dels 48 mesos, compost per 37 preguntes adreçades als pares o cuidadors.
- Eina de Cribatge per a l'Autisme en Infants (STAT, de l'anglès *Screening Tool for Autism in Toddlers*) (Stone et al., 2000): consta de 12 ítems, requereix d'uns vint minuts d'administració i avalua comportaments socials i comunicatius rellevants mitjançant activitats com la imitació, el joc, la demanda d'objectes o accions, i la direcció de l'atenció.
- Qüestionari de Comunicació Social (SCQ, de l'anglès *Social Communication Questionnaire*) (Rutter, Bailey, et al., 2003): prèviament coneguda com a Qüestionari de Cribatge de l'Autisme (ASQ, de l'anglès *Autism Screening Questionnaire*), s'administra a famílies o cuidadors principals i la seva duració és de 10 minuts aproximadament. La seva edat d'aplicació és a partir

dels 4 anys. Consisteix en 40 ítems que avaluen problemes d'interacció social, dificultats de comunicació i conducta restringida, repetitiva i estereotipada en la vida passada del subjecte i en l'actualitat.

- Revisió del Desenvolupament (CDI, de l'anglès *Developmental Check-In*) (Janvier et al., 2019): consisteix en una sèrie de preguntes breus acompanyades d'imatges o observacions centrades en fites clau del desenvolupament i comportaments associats al TEA (interacció social, habilitats de comunicació, comportaments repetitius, sensibilitats sensorials). L'edat d'aplicació és de 24 a 60 mesos i el punt de tall varia segons l'edat.
- Escala de Valoració de l'Autisme a la Infància (CARS, de l'anglès *The Childhood Autism Rating Scale*) (Schopler et al., 1988): eina de 15 ítems per a infants a partir de 2 anys, que es basa en avaluar habilitats o comportaments específics afectats en el TEA, com el llenguatge, la comunicació, resposta a estímuls sensorials o l'adaptació.

Algunes eines diagnòstiques del TEA són:

- Escala d'Observació per al Diagnòstic de l'Autisme, Segona Edició (ADOS-2, de l'anglès *Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition*) (Lord et al., 2012): eina d'avaluació estructurada i estandarditzada per a l'autisme que implica l'observació directa del comportament dels subjectes mentre participen en diverses activitats.
- Entrevista Diagnòstica de l'Autisme Revisada (ADI-R, de l'anglès *Autism Diagnosis Interview-Revised*) (Rutter, Le Couteur, et al., 2003): es realitzen 93 preguntes a les famílies (entre 1 hora i mitja i 2 hores i mitja d'aplicació), edat d'aplicació a partir dels 18 mesos, que avalua els criteris clínics del TEA: interacció social recíproca, comunicació i llenguatge, i interessos i comportaments restrictius, repetitius i estereotipats.
- Escala de Valoració de l'Autisme de Gilliam, Segona Edició (GARS-2, de l'anglès *Gilliam Autism Rating Scale, Second Edition*) (Gilliam, 2006): eina

diagnòstica que ajuda professionals, famílies i educadors a reconèixer el TEA en infants i joves d'entre 3 i 22 anys, valorant-ne la gravetat.

1.5.1. Detecció precoç

Actualment, l'edat de detecció del trastorn del TEA varia considerablement, tot i que una metaanàlisi recent la situa en una mitjana de 60 mesos (Van 'T Hof et al., 2021). És de gran importància reduir aquesta edat, ja que un diagnòstic precoç té una sèrie de beneficis:

- Reduir la frustració i millorar la qualitat de vida de les persones amb autisme (Vivanti et al., 2014).
- Reduir el nivell d'estrès i ansietat de les famílies, augmentar les probabilitats d'accés a serveis i suports adequats pels seus fills i filles, i millorar la funcionalitat familiar (Grzadzinski et al., 2021).
- Afavorir l'ingrés en programes educatius especialitzats en cursos d'educació infantil o primària. Aquests programes han millorat els resultats acadèmics o educatius i han incrementat les oportunitats de socialització per als infants amb TEA (Gelbar, 2018).
- Reduir els costos associats al trastorn, sobretot a llarg termini (Peters-Scheffer et al., 2012; Tinelli et al., 2023).

No obstant això, també cal tenir en compte que la detecció precoç podria presentar alguns desavantatges:

- Sobrediagnòstic. Les eines de cribratge per detectar infants amb TEA presenten taxes elevades de falsos positius (Guthrie et al., 2013).
- Sobretractament. Els infants poden rebre teràpies farmacològiques i conductuals, fins i tot si no compleixen criteris clínics (Brookman-Frazee et al., 2018).
- Estigmatització. Alguns pares d'infants amb TEA que havien rebut un diagnòstic precoç informaven sentir-se estigmatitzats a nivell social, i expressaven preocupació pel possible impacte negatiu en les oportunitats futures i en la qualitat de vida dels seus fills i filles.

- Diagnòstics tardans d'altres trastorns del neurodesenvolupament, com per exemple el trastorn per dèficit d'atenció i hiperactivitat (TDAH) (Sprenger et al., 2013).

Per mitigar els riscos, cal garantir procediments diagnòstics precisos i fiables, donar suport a les famílies durant tot el procés i promoure la conscienciació social (Okoye et al., 2023).

Per afavorir la detecció precoç del TEA en nenes, les quals poden manifestar el TEA de manera diferent als nens, és imprescindible sensibilitzar i formar el personal de pediatria i centres educatius infantils sobre les diferències de sexe (Hernández Layna et al., 2021).

Tot i la gran quantitat d'eines de cribratge i diagnòstiques de TEA, l'absència d'una prova genètica o mèdica concloent suposa un repte per a l'assoliment d'un diagnòstic definitiu d'autisme. Així, sovint no es disposa d'informació suficient per diagnosticar amb precisió el TEA en infants (Hus & Segal, 2021), la qual cosa pot introduir variabilitat i subjectivitat en el procés diagnòstic (Fuller & Kaiser, 2020). Per això, s'estableixen línies d'investigació futures per trobar eines tecnològiques que ajudin a identificar infants amb alta probabilitat de TEA (Rahman et al., 2020).

1.6. Intervenció

Cada persona amb TEA presenta un conjunt únic de fortaleces i dificultats, i no existeix un model de tractament universal que serveixi per a tothom. Les recomanacions d'intervenció s'han de personalitzar per tal de respondre el millor possible a les necessitats específiques de cadascú, alinear-se amb els objectius i prioritats de la família, i ser viables per a l'individu i el seu entorn pel que fa a temps i cost (Anixt et al., 2024). El tractament pot ser conductual, del desenvolupament, educatiu, social-relacional, farmacològic o psicològic, i complementaris entre ells.

Les intervencions es poden classificar en dues grans categories:

- Models de Tractament Integral (CTMs, de l'anglès *Comprehensive Treatment Models*), postulant-se com a intervenció precoç, ja que aborden

habilitats importants per al desenvolupament infantil primerenc, com la comunicació, les habilitats socials i les habilitats adaptatives. Es basen en un marc conceptual que dona suport a un aprenentatge ampli i al desenvolupament d'habilitats amb l'objectiu d'impactar en les característiques nuclears del TEA (Wong et al., 2015), i es caracteritzen per l'ús de procediments estructurats, la seva intensitat i la seva llarga durada. Aquests programes poden utilitzar enfocaments de l'anàlisi aplicada de la conducta (ABA, de l'anglès *Applied Behavioral Analysis*) i/o enfocaments naturalistes. Alguns exemples són la Intervenció Conductual Intensiva Primerenca, el Programa de Tractament i Educació de Nens Autistes i amb Trastorns de la Comunicació Associats (TEACCH, de l'anglès *Treatment and Education of Autistic and Related Communication-Handicapped Children*) i el Model Denver d'Inici Precoç (ESDM, de l'anglès *Model Early Start Denver*).

- Pràctiques basades en l'evidència (EBPs, de l'anglès *Evidence-Based Practices*), també anomenades pràctiques d'intervenció focalitzada, dissenyades per ensenyar una habilitat concreta o per abordar un objectiu específic. Alguns exemples són l'ensenyament per assaig discret (es dona una instrucció, l'infant respon, es proporciona una conseqüència planificada, i es fa una pausa abans de presentar la següent instrucció), l'ajuda o guia (es dona assistència verbal o gestual a l'aprenent per ajudar-lo a adquirir una habilitat), el modelatge per vídeo (demostració enregistrada en vídeo d'una habilitat) i els suports visuals (representació visual d'una conducta) (Hume et al., 2021).

Tot i que actualment no hi ha cap medicació per tractar directament el TEA, es pot fer ús de tractament farmacològic per tractar símptomes associats, com dificultats per mantenir l'atenció, hiperactivitat motora o energia elevada, o conductes heteroagressives o autoagressives, com donar-se cops al cap o mossegar (Okoye et al., 2023). La medicació també pot abordar de manera efectiva condicions psicològiques coexistents com l'ansietat o la depressió, així com condicions

mèdiques, tals com crisis epilèptiques, problemes de son o alteracions gastrointestinals.

1.6.1. Intervenció precoç

El cervell compta amb una capacitat que li permet reorganitzar-se i formar noves connexions neuronals al llarg de la vida, però que és especialment notable durant la primera infància: la neuroplasticitat. D'aquesta manera, quan els infants reben una intervenció precoç per a l'autisme, són exposats a diferents experiències d'aprenentatge a través de les intervencions terapèutiques que poden modificar i enfortir les connexions neuronals (Zwaigenbaum et al., 2015). Mitjançant una estimulació constant del cervell a través d'intervencions adequades, la intervenció precoç pot ajudar a modelar les vies neuronals i millorar el funcionament cognitiu i conductual en infants amb autisme.

Les intervencions iniciades abans dels 3 anys, en un moment en què el cervell encara s'està desenvolupant i presenta més plasticitat, tenen més probabilitats de ser efectives a llarg termini (Dawson et al., 2010) i poden tenir un impacte molt més positiu que aquelles que comencen després dels 5 anys, fet que fa que el diagnòstic precoç sigui clau per millorar les perspectives de desenvolupament i d'adaptació social de les persones amb TEA, especialment pel que fa al funcionament cognitiu, lingüístic i socioemocional (Okoye et al., 2023). Per tant, es requereixen programes d'actuació específics i planificats per un equip multidisciplinar, entre ells professionals de la psicologia i/o neuropsicologia.

La intervenció precoç busca millorar diferents aspectes interrelacionats dels infants amb TEA (Figura 4):

- Llenguatge i comunicació social: el desenvolupament de les habilitats comunicatives i socials és un objectiu clau de les intervencions per a infants amb TEA. Quan els nadons i infants en edat preescolar són diagnosticats amb TEA, poden no tenir llenguatge verbal o tenir-lo molt limitat, dificultant la capacitats de transmetre demandes, necessitats o compartir interès. Les estratègies basades en l'evidència, que tenen com a objectiu les habilitats

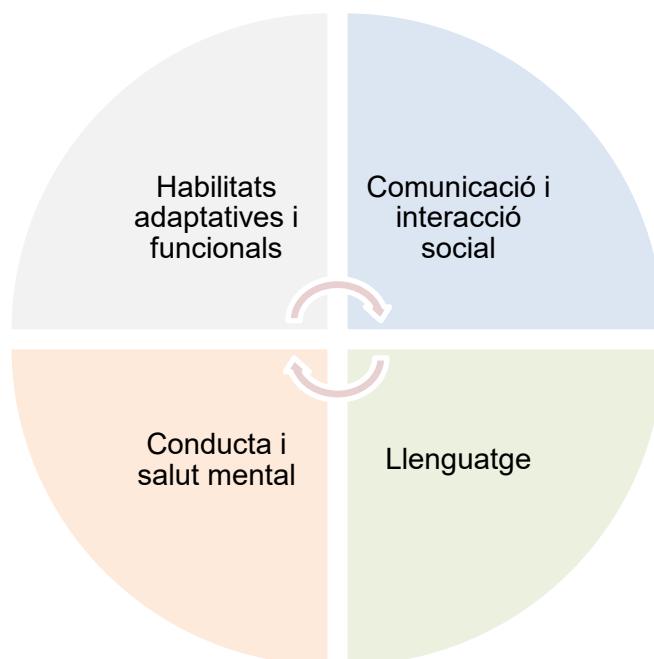
comunicatives, inclouen l'entrenament en comunicació funcional, l'entrenament en la producció del llenguatge (ajudar els infants a utilitzar les seves paraules de manera funcional), el modelatge, les narracions socials o els guions verbals (descriure a l'infant què pot esperar d'una situació social específica i com pot respondre-hi), i la comunicació augmentativa i alternativa (CAA), que consisteix en fer ús de sistemes de comunicació que no depenen del llenguatge verbal, incloent-hi la llengua de signes, el sistema de comunicació per intercanvi d'imatges (PECS, de l'anglès *Picture Exchange Communication System*) i els dispositius generadors de veu (SGD, de l'anglès *Speech-Generating Devices*). Aquestes estratègies també són efectives per desenvolupar habilitats socials i de joc imitatiu, joc simbòlic i alternança de torns amb companys i adults en infants petits amb TEA (Anixt et al., 2024).

- **Conducta adaptativa:** el comportament adaptatiu es defineix com la capacitat d'una persona per ser independent i autosuficient en les àrees de la comunicació, la socialització i les habilitats per a la vida diària personals o d'autocura, domèstiques i comunitàries (Sparrow et al., 2012). Les habilitats per a la vida diària essencials per a infants en edat preescolar són vestir-se, menjar i beure, higiene personal bàsica, control d'esfínters i tasques domèstiques senzilles. Els nens en edat preescolar amb autisme mostren una diferència significativa entre la seva edat cronològica i aquestes habilitats, per això han de ser prioritzades a la intervenció per tal d'augmentar la probabilitat d'assolir resultats positius a l'edat adulta (Di Rezze et al., 2019). Algunes de les intervencions per tractar de millorar-les són l'ensenyament per assaig discret, l'extinció, el reforç, el modelatge per vídeo, els suports visuals, les narracions socials o l'ús de tecnologia (Hume et al., 2021).
- **Conducta i salut mental:** és habitual que els infants amb TEA experimentin conductes desafiantes, hiperactivitat, impulsivitat, ansietat, irritabilitat, rebequeries, agressivitat i autolesions. La formació de les famílies es fa per tal d'afavorir la comprensió de la conducta de l'infant i l'adquisició d'habilitats

per respondre-hi i reforçar les conductes desitjades. Altres intervencions, com la Teràpia Cognitiva Conductual (TCC) o Enfrontar les Teves Pors (FYF, de l'anglès *Facing Your Fears*), s'apliquen en edats més avançades. A més, molts infants amb TEA tenen dificultats amb el processament sensorial, que poden presentar-se en selectivitat alimentària, sensibilitat a sorolls forts o inesperats, examinació visual o sensibilitat tàctil. L'enfocament Model d'Integració Sensorial d'Ayres (Ayres & Robbins, 2005), utilitza activitats i reptes personalitzats per donar suport al processament sensorial, la planificació motora, el moviment i l'organització en l'espai, per ajudar els infants a processar i tolerar la informació sensorial del seu cos i de l'entorn (visual, auditiva, tàctil, propioceptiva i vestibular).

Figura 4

Aspectes més rellevants que es pretenen millorar amb la intervenció precoç.



Nota. Elaboració pròpia.

En resum, els objectius de la intervenció precoç per al TEA inclouen minimitzar l'impacte dels reptes associats als símptomes nuclears del TEA, maximitzar les habilitats adaptatives i la independència, i reduir l'impacte de les conductes que

afecten negativament l'assoliment d'habilitats funcionals (Hyman et al., 2020). Així, la intervenció precoç que promou la neuroplasticitat pot prevenir les manifestacions del TEA i modificar-ne l'evolució (Kolb & Gibb, 2011).

2. Prematuritat i baix pes en néixer

2.1. Prematuritat

El període de gestació es divideix en tres trimestres: el primer abasta fins al tercer mes, el segon inclou del quart al sisè mes, i el tercer va del setè mes fins al part.

Segons el nombre de setmanes completes de gestació, la Classificació Internacional de Malalties (CIM), en la seva última edició (World Health Organization, 2022), estableix la següent classificació:

- Part prematur (menys de 37 setmanes completes):
 - Extremadament prematur: abans de les 28 setmanes de gestació.
 - Molt prematur: entre les 28 i les 32 setmanes.
 - Prematur moderat o tardà: entre les 32 i les 37 setmanes.
- Part a terme:
 - Entre les 37 i les 42 setmanes de gestació.
- Part post-terme:
 - A partir de les 42 setmanes de gestació.

El naixement prematur és un dels principals problemes de salut pública en les darreres dècades i segueix sent una de les majors causes de morbiditat i mortalitat infantil, que augmenta a mesura que disminueix el pes al naixement i l'edat gestacional (Soria et al., 2015). De fet, els nounats nascuts entre les 20 i 25

setmanes de gestació representen el percentatge més alt de mortalitat infantil (Zivaljevic et al., 2024).

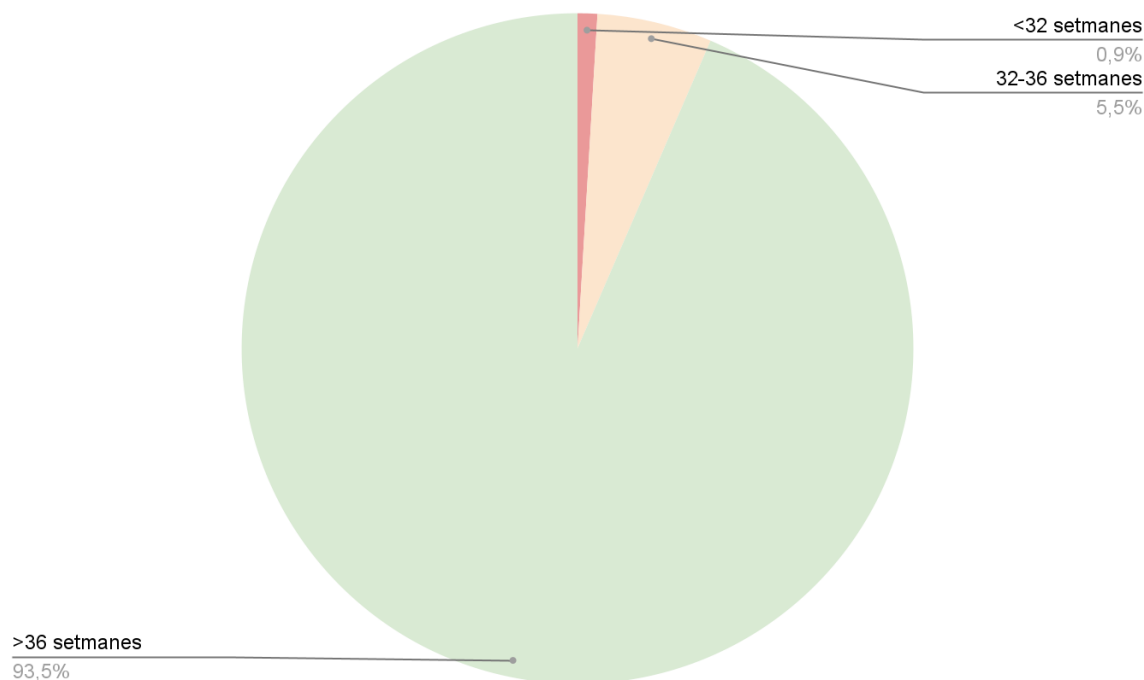
És àmpliament reconegut que el part prematur s'associa amb un major risc de problemes de salut i neurodesenvolupament a llarg termini (Fernández De Gamarra-Oca et al., 2021), ja que la seva supervivència en condicions extrauterines suposa un gran desafiament. Els infants prematurs no només tenen un alt risc de mort, sinó també un risc elevat de discapacitats neurològiques, desenvolupament del llenguatge alterat i capacitats cognitives reduïdes. A més, la immaduresa multiorgànica pot provocar dificultats al sistema nerviós central, sistema respiratori, infeccions en el sistema immune, sistema circulatori, de la regulació de la temperatura, sistema visual i auditiu, sistema hematològic, alteracions gastrointestinals i del metabolisme (Cheong et al., 2020).

No obstant això, la mortalitat dels nens nascuts amb un pes menor a 1500 grams o amb una edat gestacional menor a 32 setmanes ha disminuït significativament gràcies a la introducció de les noves mesures de tractament (Bell et al., 2022). De fet, més del 95 % dels nounats prematurs sobreviuen, però les probabilitats de supervivència sense dificultats a llarg termini són més baixes (Raju et al., 2017).

A Catalunya (Figura 5), entre els anys 2019 i 2020, corresponents a l'estudi, hi va haver un total de 972 naixements molt prematurs (Instituto Nacional de Estadística [INE], n.d.-b), els quals suposen un 14,4 % del total de prematurs, percentatge similar al trobat a nivell mundial (Ohuma et al., 2023).

Figura 5

Naixements a Catalunya entre el 2019 i el 2020, per setmanes de gestació



Nota. Elaboració pròpia a partir de les dades de l'INE (n.d.-b).

2.2. Baix pes en néixer

El baix pes en néixer és una variable estretament lligada amb la prematuritat, doncs en una gran part de les ocasions aquesta n'és la causa, mentre que la resta és degut a un creixement fetal restringit. Com passa amb la prematuritat, el baix pes en néixer implica una elevat risc tant de mortalitat com de morbiditat a curt i a llarg termini (Blencowe et al., 2019).

La CIM-11 (World Health Organization, 2022) divideix el baix pes en néixer en tres categories:

- Baix: quan l'infant neix pesant entre 1500 i 2499 grams.
- Molt baix: quan l'infant neix pesant entre 1000 i 1499 grams.

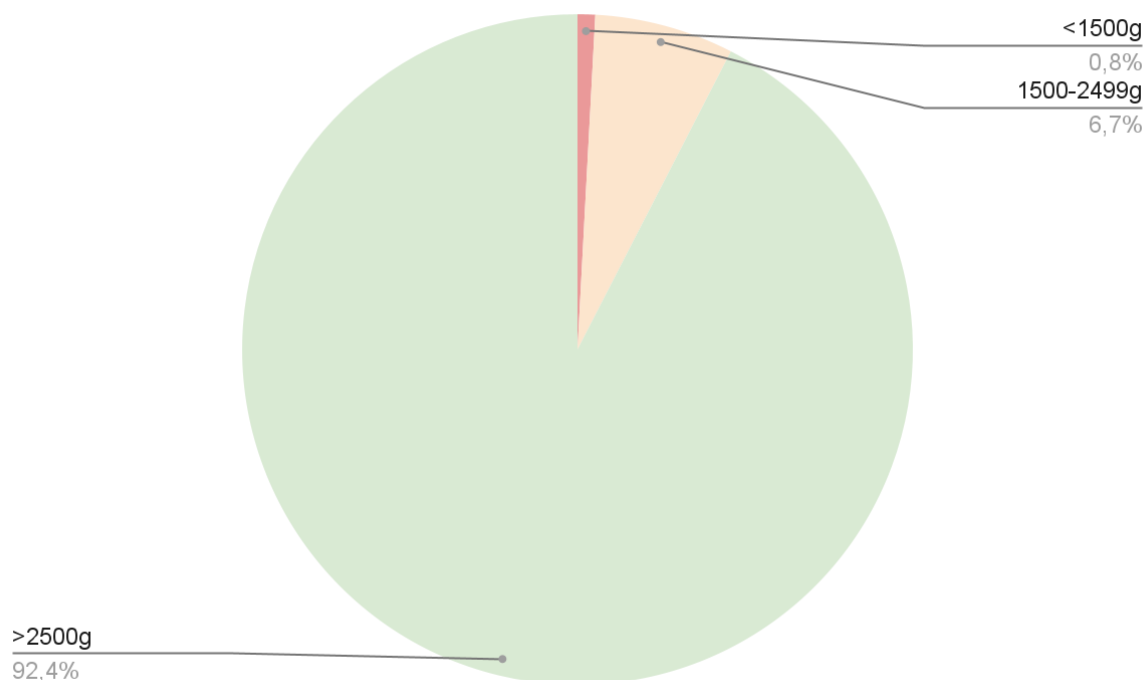
- Extremadament baix: quan l'infant neix pesant menys de 1000 grams.

En aquesta última categoria, la CIM especifica que “els infants presenten una major morbiditat, incloent-hi discapacitats neurosensorials, paràlisi cerebral, retinopatia de la prematuritat, sordesa, immaduresa pulmonar, malaltia pulmonar crònica i una funció cognitiva per sota de la normalitat”.

Dels nadons nascuts a Catalunya (Figura 6) entre els anys 2019 i 2020, un total de 907 van tenir un pes en néixer inferior als 1500g (INE, n.d.-a), la qual cosa representa un 11,2 % del total de nadons amb baix pes i menys d'un 0,8 % del total de naixements.

Figura 6

Naixements a Catalunya entre el 2019 i el 2020, per pes en néixer.



Nota. Elaboració pròpia a partir de les dades de l'INE (n.d.-a).

Tenint en compte l'estreta relació entre el grau de maturitat i el pes en néixer, Enseñat Cantallops (2015) proposa una classificació unitària, mostrada a la Taula 2:

Taula 2

Classificació dels nens prematurs segons pes en néixer i edat gestacional

Classificació segons pes en néixer (g)	Pes en néixer esperable (g)	Edat gestacional (setmanes)	Classificació prematuritat
Baix pes en néixer extrem <750	<500	23	Prematur extrem
	500-749	24	
		25	
Molt baix pes 750-1499	750-999	26	Molt prematur
		27	
	1000-1499	28	
		29	
Baix pes 1500-2500	1500-1599	30	Prematur moderat
		31	
	2000-2499	32	
		33	
		34	
	>2500	35	Prematur tardà
		36	
		37-41	A terme

Nota: Adaptada de *Neuropsicologia* Pediàtrica, de Enseñat Cantallops (2015). Editorial Síntesis.

Una altra variable estretament relacionada amb el pes en néixer és el fet de ser petit per edat gestacional, degut a un creixement fetal restringit. La CIM-11 ho defineix com aquell infant que neix amb un pes inferior al percentil 10 segons el que li correspondria per edat gestacional. A nivell català, els barems es poden consultar

a Carrascosa et al., (2004). Aquesta variable, de manera similar al baix pes en néixer en dades absolutes, s'ha relacionat amb problemes hormonals, metabòlics, cardiovasculars i del neurodesenvolupament (Díez López et al., 2024).

3. Importància d'un protocol de seguiment

Els avenços en el camp de la neonatologia han permès disminuir significativament la mortalitat dels infants molt prematurs i de molt baix pes en néixer (Bell et al., 2022). No obstant això, aquests infants presenten una elevada morbiditat, entre la que destaquen els trastorns del neurodesenvolupament (Schieve et al., 2016).

Doyle et al., (2014) estableixen un seguit de motius (Taula 3) per fer el seguiment a infants d'alt risc, segons la perspectiva del propi infant i la seva família, l'ètica i la recerca.

Taula 3

Per què els infants de risc necessiten un seguiment?

Perspectiva	Raons per fer seguiment
Infant / Família	Garantir un servei clínic continuat per als infants i les famílies després de l'alta. Augmentar la informació als pares sobre les dificultats a llarg termini que poden presentar els seus fills. Proporcionar informació precisa que pot influir en decisions clíniques i facilitar decisions vitals. Fer d'altaveu per obtenir recursos i finançament necessari. Ajudar escoles i docents a comprendre i atendre les necessitats d'aquests infants.

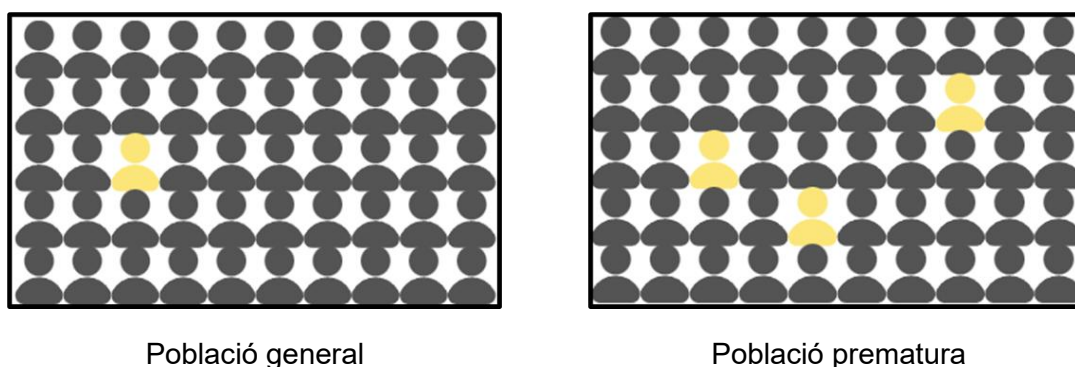
Ètica	La cura intensiva no s'acaba amb l'alta hospitalària: reconeixement i seguiment de morbiditats persistents. Suport continuat a infants vulnerables i les seves famílies. Facilitar informació de resultats a llarg termini a futurs cuidadors o proveïdors de serveis. Garantir l'interès superior de l'infant i la família, fins i tot davant del cost elevat de la cura neonatal intensiva.
Recerca	Omplir buits de coneixement sobre resultats a curt i llarg termini. Estimar la prevalença de trastorns en determinades poblacions. Aportar dades per comparar serveis i millorar-los. Analitzar conseqüències de tractaments o exposicions, més enllà dels assajos clínics. Crear un marc per al seguiment: identificar moments i objectius clau. Identificar factors de risc i de resiliència. Generar noves hipòtesis per a recerca futura.

Nota. Adaptat de Doyle et al., 2014.

En quant al TEA, els infants prematurs presenten una prevalença aproximadament 3 vegades superior a la població general (Agrawal et al., 2018; Lavery et al., 2021) (Figura 7). Aquesta prevalença podria ser encara més gran quan es té en compte exclusivament la població molt prematura (Nagai et al., 2022; Verhaeghe et al., 2016).

Figura 7

Prevalences de TEA en funció de les poblacions.



Nota. Elaboració pròpia.

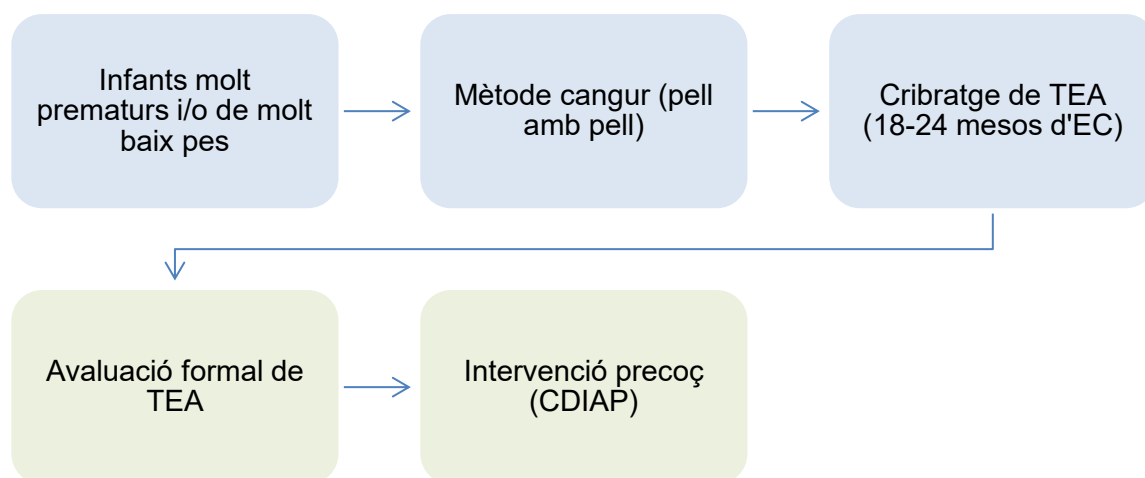
Tenint en compte tot l'exposat anteriorment, la Societat Espanyola de Neonatologia (seNeo), en col·laboració amb l'Associació Espanyola de Pediatria d'Atenció Primària (AEPap) i la Xarxa de Salut Mental Infantil i Desenvolupament (red SAMID), proposa el protocol de seguiment del nounat amb un pes inferior a 1500 grams o menor a 32 setmanes de gestació (Pallás Alonso et al., 2018), entès com una guia d'accions comunes que busquen estandarditzar les activitats segons el criteri de bona pràctica, idealment fins els 5 o 7 anys d'edat, o fins i tot, fins al final de l'edat pediàtrica.

Per totes les recomanacions que proposa el protocol, s'utilitza com a referència la Guia del Grup de Treball dels Estats Units sobre Serveis Preventius (USPSTF, de l'anglès *United States Preventive Services Task Force*) (2012), que classifica les forces de recomanació des de la A (alta certesa de que el benefici net és substancial) fins a la D (el cost supera el benefici), i inclou el Posicionament I (el cost-benefici no està clar) (veg. annex VII). Seguint aquesta guia, el protocol inclou, entre d'altres, un seguit de recomanacions relacionades amb el neurodesenvolupament en general i el TEA en particular (Figura 8):

- El mètode cangur (contacte pell amb pell), realitzat durant l'ingrés hospitalari i després de l'alta, redueix els trastorns emocionals i millora la resposta a l'estrès i el desenvolupament en general. Força de recomanació A.
- Es recomana realitzar cribratge de TEA, amb l'escala M-CHAT, a tots els infants menors de 32 setmanes de gestació o menors de 1500 grams de pes en néixer entre els 18 i els 24 mesos d'edat corregida (EC). Si el resultat és positiu, cal remetre l'infant a un especialista per una avaluació formal. Força de recomanació B.
- Es recomana derivar els infants a Centres de Desenvolupament Infantil i Atenció Precoç (CDIAP), degut a que s'ha demostrat milloria cognitiva i motora. Força de recomanació A.

Figura 8

Recomanacions del protocol de seguiment referents al neurodesenvolupament.



Nota. Elaboració pròpia.

També recomana administrar l'Escala Bayley de desenvolupament infantil-III, cap als 2 anys, per obtenir una visió global del desenvolupament i orientar millor a l'infant i a la família, tot i que amb una força de recomanació de Posicionament I. Per dur a terme totes les recomanacions comentades, s'insta a comptar amb psicòlegs a l'equip de seguiment, per tal que puguin realitzar les avaluacions del desenvolupament neuropsicològic i puguin orientar i tractar les alteracions que es detectin en els infants, amb una força de recomanació C.

A més a més, en el seu annex 4, s'indica la sospita de TEA en el Bloc A (prioritari) quan per limitacions del recurs no és possible remetre a tots els infants molt prematurs o de molt baix pes, només per darrere del trastorn motor greu o moderat i el retard motor.

En el mateix protocol s'explicita que és important que totes les dades de seguiment arribin a les unitats neonatals on l'infant va estar ingressat, ja que sinó és molt difícil pels neonatòlegs fer una avaluació de l'atenció prestada i això limitaria el procés de millora continua en cada centre.

El protocol compta amb alguns indicadors de qualitat, entre d'altres, el percentatge d'infants derivats a atenció precoç i el percentatge de nens als quals se'ls realitza el cribratge per a TEA amb l'M-CHAT entre els 18 i 24 mesos d'EC.

L'atenció precoç que es pot rebre als CDIAP inclou fisioteràpia, logopèdia, psicologia, neuropsicologia i neuropediatria. Per tant, l'infant compta amb un equip multidisciplinar que està atent a les seves necessitats. Cal destacar, també, que la intervenció precoç no només té efectes positius sobre l'individu, sinó també sobre la societat, i és ètic garantir que tots els infants tinguin accés a aquests programes. En aquest sentit, l'Acadèmia Americana de Pediatria recomana que tots els nens i nenes rebin detecció d'autisme abans dels 24 mesos d'edat (Hyman et al., 2020).

Els programes de seguiment, per tant, han d'incloure els recursos per a detectar precoçment aquestes alteracions del neurodesenvolupament en general, i específicament, el TEA, i derivar a la família a un centre d'atenció precoç el més aviat possible. El sistema públic de salut hauria de garantir l'aplicació d'aquests programes de seguiment, malgrat molts d'ells encara no estan implementats als serveis d'atenció primària (especialment a pediatria).

El disseny del nostre estudi va permetre l'aplicació del protocol de seguiment pel nounat menor a 32 setmanes de gestació i/o menor a 1500 grams en néixer.

HIPÒTESIS I OBJECTIUS

1. Hipòtesis

2. Objectius

1. Hipòtesis

1. El protocol de seguiment de la Societat Espanyola de Neonatologia permet detectar de manera eficaç el risc de TEA abans dels 24 mesos d'EC en infants molt prematurs i/o amb molt baix pes en néixer, reduint així de manera significativa l'edat de detecció i permetent una intervenció precoç.
2. La prevalença de TEA en infants molt prematurs i/o amb molt baix pes en néixer és significativament més elevada que en la població general.
3. Existeixen associacions significatives entre determinats factors prenatals, perinatals i/o postnatals i la sospita de TEA en infants molt prematurs i/o amb molt baix pes en néixer, i aquestes difereixen dels factors associats al TEA en la població general.

2. Objectius

1. Valorar l'eficàcia del protocol de seguiment en la identificació precoç del risc de TEA en infants molt prematurs i/o amb molt baix pes en néixer.
2. Determinar la prevalença estimada de TEA en infants molt prematurs i/o amb molt baix pes en néixer i comparar-la amb les dades conegudes de la població general.
3. Examinar les associacions entre factors prenatals, perinatals i postnatals i la sospita de TEA en infants molt prematurs i/o amb molt baix pes en néixer, i explorar si aquestes difereixen de les observades en la població general.

MÈTODE

1. Disseny de l'estudi i participants

2. Variables

- 2.1. Variables prenatals
- 2.2. Variables perinatals
- 2.3. Variables postnatals

3. Instruments

- 3.1. M-CHAT-R/F
- 3.2. Mòdul T de l'ADOS-2
- 3.3. CAST

4. Anàlisi estadística

- 4.1. Estadística descriptiva
- 4.2. Justificació de la mida mostral
- 4.3. Imputació de valors perduts
- 4.4. Regressió logística

1. Disseny de l'estudi i participants

Aquest estudi longitudinal i prospectiu va implementar un protocol de seguiment per a infants molt prematurs, des del naixement fins als dos anys d'EC (Figura 9). Entre els anys 2019 i 2020, es van reclutar nadons ingressats a la Unitat de Cures Intensives Neonatals (UCIN) de l'Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, un hospital terciari de Catalunya. Catalunya és una regió amb més de 8 milions d'habitants, i l'hospital on es va dur a terme l'estudi és el més gran del territori, actuant com a centre de referència nacional en l'atenció neonatal.

Els criteris d'inclusió dels participants van ser: (a) haver nascut amb menys de 32 setmanes de gestació o (b) haver tingut un pes inferior a 1500 grams en el moment del naixement. Es van excloure del seguiment els infants amb discapacitat motriu greu, per tal d'evitar possibles interferències en l'aplicació de les eines de cribratge de TEA (Luyster et al., 2011; Shuster et al., 2023).

L'estudi va rebre l'aprovació del Comitè d'Ètica de Recerca Clínica de l'Hospital a l'octubre de 2019.

El disseny longitudinal prospectiu, a diferència dels estudis retrospectius, permet la recollida de dades de forma sistemàtica, estructurada i en temps real. Es van recollir, doncs, dades prenatales, perinatales i postnatales durant l'estada del nadó a la UCIN mitjançant una entrevista semiestructurada als familiars dels infants, que posteriorment es van complementar amb la informació del document d'alta hospitalària realitzat pels professionals del servei mèdic. Degut a la pandèmia de la COVID-19, en alguns casos es va haver d'adaptar la presencialitat de l'entrevista a una videotrucada o trucada. Es van registrar totes les dades en una base de dades completa.

Als 24 mesos d'EC, es va administrar el Qüestionari Revisat de Detecció de l'Autisme en Nens Petits amb Entrevista de Seguiment (M-CHAT-R/F, de l'anglès *Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised with Follow-Up*) (Robins et al., 2014) als progenitors o cuidadors principals. En els casos amb resultat positiu al cribratge, es va aplicar el Mòdul per a infants molt petits (Mòdul T, de l'anglès

Toddler Module) de l'ADOS-2 (Lord et al., 2012), una avaluació formal realitzada per una investigadora amb certificació clínica en ADOS-2 i àmplia experiència clínica.

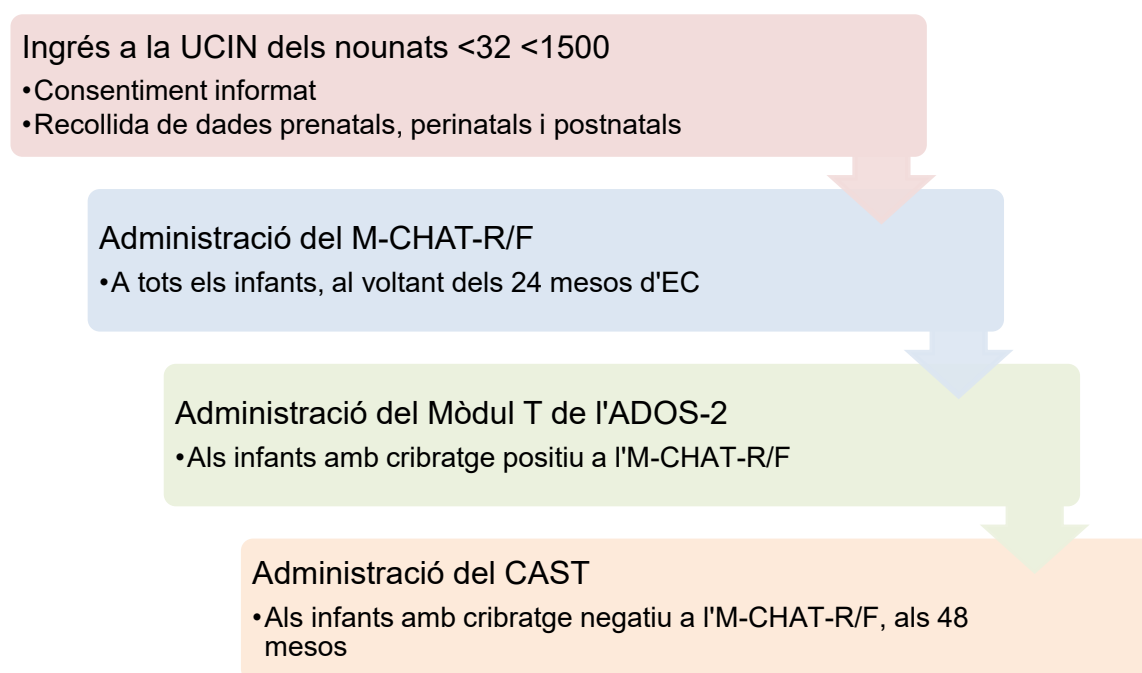
Les sessions foren enregistrades en vídeo amb autorització prèvia de les famílies, i es van puntuar individualment per a cada cas. Es va fixar un rang de preocupació i un punt de tall per a la detecció del TEA, i es va lliurar als pares un informe escrit amb els resultats i les recomanacions d'intervenció (veg. annex II).

Als 48 mesos, es va reprendre el contacte amb les famílies de nens i nenes que havien obtingut un cribatge negatiu en l'M-CHAT-R/F, per tal d'administrar el CAST i confirmar el resultat negatiu.

Tots els participants de l'estudi van signar el consentiment informat de manera individual.

Figura 9

Diverses fases del procediment de l'estudi.



Nota. <32 = menors a 32 setmanes de gestació; <1500 = menors a 1500 grams de pes en néixer.
Elaboració pròpia.

Totes dades utilitzades en els estudis que componen aquesta tesi es poden consultar a la base de dades desenvolupada específicament per a aquest projecte i publicada en accés obert al Repositori de Dades CORA.RDR, el qual segueix els principis de Localitzable, Accessible, Interoperables i Reutilitzable (FAIR, de l'anglès *Findable, Accessible, Interoperable, Reusable*) i les directrius del Núvol Europeu de Ciència Oberta (EOSC, de l'anglès *European Open Science Cloud* (DOI: <https://doi.org/10.34810/data1536>)). La descripció completa de la base de dades es pot consultar a l'annex I.

2. Variables

2.1. Variables prenatales

El període prenatal és el període comprès entre la fecundació i el part.

Les variables prenatales es van recollir mitjançant una entrevista estructurada dirigida als membres de la família dels infants durant el seu ingrés hospitalari a la UCIN, conjuntament amb l'informe de l'alta hospitalària realitzat per l'equip mèdic.

Les variables prenatales recollides van ser:

- País d'origen de la mare, referida a mares nascudes a l'estranger (fora d'Espanya).
- Nivell educatiu del pare i de la mare, categoritzada fins a secundària o estudis superiors.
- Edat de la mare, categoritzada en igual o superior a 35 anys.
- Edat del pare, categoritzada en igual o superior a 35 anys.
- Edat de la mare i del pare, categoritzada en igual o superior a 35 anys.

- Consum de substàncies per part de la mare, referida a drogues legals i il·legals.
- Malaltia mental materna.
- Ús de tècniques de reproducció assistida, incloent fecundació in vitro i inseminació artificial.
- Corioamnionitis, una infecció dels teixits de la placenta i del líquid amniòtic. Pot conduir a una bacterièmia, infecció de la sang, en la mare, i això pot, al seu torn, causar un part prematur o una infecció en el nadó recent nascut.

2.2. Variables perinatales

El període perinatal inclou un grup d'afeccions que poden aparèixer durant el part.

Les condicions perinatales es van identificar en els registres mèdics de la mare i del nadó de l'informe d'alta de la UCIN. En alguns casos es van utilitzar codis de la CIM-10 (World Health Organization, 2016) per classificar-les.

Les variables perinatales recollides van ser:

- Edat gestacional, registrada en número completes de setmanes i en dies. L'edat gestacional al naixement es va basar en els informes materns sobre la darrera menstruació.
- Pes en néixer en quilograms, que es determina mitjançant una bàscula de lactants (sensibilitat de 10 grams) i s'examina a l'infant totalment despullat.
- Estació de l'any en el moment del naixement.
- Preeclàmpsia materna, condició caracteritzada per pressió arterial elevada i proteinúria després de les 20 setmanes d'embaràs.
- Tipus de part: eutòcic o distòcic (cesària).
- Presentació del fetus, és a dir, la posició o orientació del fetus en una data propera al part, determinada per la relació entre la seva posició, la columna

vertebral materna i el canal del part. Qualsevol presentació del fetus en què el vèrtex del cap no sigui el primer en aparèixer durant el part (presentació cefàlica) dóna lloc a atenció materna específica. S'inclouen la presentació podàlica, on un o ambdós peus del fetus es troben en el canal del part, la presentació transversal, en posició horitzontal dins l'úter, és a dir, amb l'eix longitudinal perpendicular al de la mare, i la presentació de natges, on el fetus es troba amb les natges dirigides cap al canal del part.

- Nadons bessons o part múltiple.
- pH arterial inferior a 7,28 i pH venós inferior a 7,20, ja que aquests llindars indiquen acidèmia metabòlica associada amb hipòxia perinatal. Els valors per sota d'aquests punts de tall s'han relacionat amb un risc augmentat de complicacions neonatals, incloent el deteriorament del neurodesenvolupament i resultats adversos a llarg termini.
- Maduració completa amb corticoides, que implica l'ús de corticoesteroides per afavorir la maduració dels pulmons fetals, especialment en situacions de risc de part prematur. Els fàrmacs més utilitzats per aquest propòsit són la betametasona i la dexametasona. La variable es va classificar en incompleta (una dosi) o completa (dues o més dosis), segons el nombre de dosis administrades.
- Neuroprotecció amb sulfat, la qual fa referència a l'administració de compostos de sulfat (habitualment sulfat de magnesi) a dones embarassades amb risc de part prematur, amb l'objectiu de protegir el cervell en desenvolupament del fetus. Aquesta intervenció s'utilitza per reduir el risc de lesions neurològiques, especialment la paràlisi cerebral, en nadons prematurs.

2.3. Variables postnatales

El període neonatal comprèn des del naixement fins als 28 dies de vida. És una etapa crítica del desenvolupament en què el nadó s'adapta a la vida extrauterina i és especialment vulnerable a complicacions mèdiques.

Les condicions neonatals es van identificar i categoritzar mitjançant codis de la CIM-10 en els registres mèdics dels nadons durant l'ingrés a la UCIN.

Les variables postnatales recollides van ser:

- Sexe.
- Longitud en centímetres, la qual es determina amb un tallímetre horitzontal.
- Mida segons l'edat gestacional al naixement. Per determinar si el nadó era petit, adequat o gran per a l'edat gestacional, els subjectes es van classificar seguint les taules de Carrascosa et al. (2004) en tres categories: petits (per sota del percentil 10), adequats (entre els percentils 10 i 90), i grans (per sobre del percentil 90).
- Perímetre cranial en centímetres, que es determina amb una cinta mètrica inextensible (no metàl·lica).
- Puntuació Apgar (de l'anglès *Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration*) al minut 5 i al minut 10 inferior a 7, la qual avalua el color de la pell, la freqüència cardíaca, la resposta als estímuls, el to muscular i l'esforç respiratori.
- Hemorràgia intraventricular (HIV), que consisteix en una lesió cerebral que es caracteritza per un sagnat dins del crani. Segons el sistema de classificació CIM-11, es distingeixen diversos graus en funció de la gravetat i l'extensió del sagnat. En aquesta estudi es consideren només els casos de grau 2 o superior. En el grau 2, l'hemorràgia arriba als ventricles però sense dilatació ventricular. El grau 3 presenta dilatació ventricular. El grau 4 pot implicar una posterior dilatació ventricular i risc d'hidrocefàlia posthemorràgica si s'obstrueix el flux del líquid cefalorraquidi i augmenta la pressió intracranial. Els nounats amb hemorràgia de la matriu germinal o HIV sense dilatació ventricular acostumen a tenir un bon pronòstic, però els que presenten HIV amb dilatació ventricular o hidrocefàlia post-hemorràgica presenten més risc de trastorns del neurodesenvolupament.

- Displàsia broncopulmonar (DBP), malaltia pulmonar crònica que requereix tractament amb oxigen durant almenys 28 dies i presenta un espectre de gravetat que va de moderat a greu. Afecta principalment els nadons prematurs.
- Retinopatia de la prematuritat (ROP), trastorn vasoproliferatiu que afecta els nadons molt prematurs i que pot derivar en una deficiència visual greu o ceguesa. L'exposició dels nadons prematurs a hiperòxia redueix el factor de creixement endotelial vascular retinià. Els vasos sanguinis es contrauen i poden arribar a obstruir-se, fet que provoca un retard en el desenvolupament vascular normal de la retina. La CIM-11 la classifica en diferents graus segons la seva gravetat, i en aquest estudi es va categoritzar en igual o superior al grau 2, ja que aquest llindar s'ha associat amb un risc més elevat d'alteracions en el neurodesenvolupament a llarg termini.
- Pèrdua auditiva neurosensorial, un tipus de discapacitat auditiva que es va detectar mitjançant la prova de resposta auditiva del tronc cerebral (RATC) durant els primers mesos de vida.
- Durada de l'ingrés a la UCIN registrada en dies.
- Nombre d'hores totals de la mare i/o del pare de pell amb pell (Figura 10), ja que el Servei de Neonatologia de l'Hospital Infantil i Hospital de la Dona de la Vall d'Hebron compta amb l'acreditació de Programa Neonatal Individualitzat d'Atenció i Avaluació del Desenvolupament (NIDCAP, de l'anglès *Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program*), un programa individualitzat per a cada nadó i orientat al seu entorn proper, la qual cosa implica que la seva aplicació involucra activament la família. La participació activa de les mares i pares a la UCIN mitjançant el contacte de pell amb pell amb els nounats s'associa a millores en els resultats neuroconductuals, redueix l'estrès i el dolor en el nounat, i poden millorar el desenvolupament general de l'infant (Zivaljevic et al., 2024). Cal destacar que la recollida d'aquesta dada es va interrompre el març de 2020,

a causa de les restriccions d'accés a l'hospital imposades per la pandèmia de la COVID-19.

Figura 10

Fotografia que mostra el mètode Pell amb pell.



Nota. Reproduïda amb llicència estàndard de iStock (ID: 134247652).

La Taula 4 mostra les variables prenatales, perinatales i postnatales recollides.

Taula 4*Classificació de les variables recollides*

Prenatals	Perinatals	Postnatals
Mare nascuda a l'estranger	Edat gestacional (en setmanes)	Sexe: masculí
Nivell educatiu de la mare: fins a secundària	Edat gestacional (en dies)	Gran per a l'edat gestacional
Nivell educatiu del pare: fins a secundària	Pes en néixer (grams)	Petit per a l'edat gestacional
Edat de la mare ≥ 35 anys	Pes en néixer extremadament baix ($<750\text{g}$)	Longitud (cm)
Edat del pare ≥ 35 anys	Estació de l'any en el moment del naixement	Perímetre cranial (cm)
Edat d'ambdós pares ≥ 35 anys	Preeclàmpsia	Puntuació Apgar als 5min < 7
Consum de substàncies per part de la mare	Part per cesària	Puntuació Apgar als 10min < 7
Malaltia mental materna	Presentació no cefàlica	HIV grau ≥ 2
Tècniques de Reproducció Assistida	Nadons bessons o part múltiple	DBP
Corioamnionitis	pH arterial $< 7,28$	ROP grau ≥ 2
	pH venós $< 7,20$	Pèrdua auditiva neurosensorial
	Maduració completa amb corticoides	Durada de l'ingrés a la UCIN (dies)
	Neuroprotecció amb sulfat	Hores de pell amb pell

Nota. HIV = hemorràgia intraventricular; DBP = displàsia broncopulmonar; ROP = retinopatia de la prematuritat; UCIN = unitat de cures intensives neonatals

3. Instruments

3.1. M-CHAT-R/F

L'M-CHAT-R/F (Robins et al., 2014) (veg. annex III) és una eina de detecció que s'administra en dues etapes:

- M-CHAT-R. Consisteix en 20 ítems que indiquen simptomatologia pròpia del TEA que es respon amb sí o no, i es considera de cribratge positiu seguint el següent algorisme de puntuació:
 - Risc baix: puntuació total entre 0 i 2. No és necessària cap altra mesura de seguiment excepte si hi ha preocupació de TEA.
 - Risc moderat: puntuació total entre 3 i 7. En aquest cas, cal aplicar l'entrevista de seguiment per obtenir informació addicional sobre les respostes de risc. Si la puntuació és manté en 2 o superior, l'infant resulta positiu, i cal derivar-lo a una avaluació formal de TEA i a atenció precoç.
 - Risc alt: puntuació total entre 8 i 20. Es pot complementar amb l'entrevista de seguiment o derivar directament per una avaluació formal.
- M-CHAT-R/F: consisteix en els mateixos 20 ítems anteriors, però desenvolupats amb exemples per fer-los més comprensibles. Cal aplicar aquesta entrevista de seguiment només en els ítems en que ha fallat l'infant quan el risc és moderat o sever.

La inclusió d'una entrevista de seguiment intenta minimitzar una de les principals limitacions del M-CHAT-R, que és un nombre elevat de falsos positius degut a factors de risc que no necessàriament estan associats amb el TEA, però que poden donar lloc a símptomes similars, com ara dèficits cognitius, motors, lingüístics o neurosensorials. Per tant, els screenings positius estan fortament relacionats amb les discapacitats del desenvolupament neurològic, especialment en infants amb dèficit motor, visual o auditiva significativa, motiu pel qual la prevalença positiva del M-CHAT-R en nens molt prematurs és notablement superior a la de la població

general. Així, en un estudi s'indica que té un 52 % de sensibilitat i un 84 % d'especificitat (Moore et al., 2012).

L'M-CHAT-R/F millora significativament els valors predictius del M-CHAT per al TEA (Guy et al., 2015), amb una sensibilitat combinada del 83 % i una especificitat combinada del 94 % (Wieckowski et al., 2023).

Tot i que el test pot tenir limitacions en població molt prematura, es recomana la seva aplicació (Dudova et al., 2014).

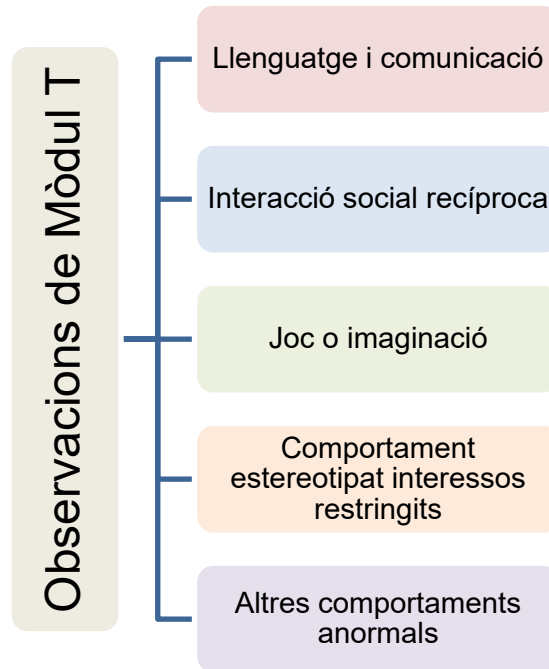
3.2. Mòdul T de l'ADOS-2

L'ADOS-2 inclou un Mòdul per a nadons, anomenat Mòdul T (Lord et al., 2015), adaptat per avaluar infants entre 12 i 30 mesos. Inclou diferents activitats estructurades per observar i avaluar diversos aspectes relacionats amb el llenguatge i la comunicació, la interacció social, el joc, i altres comportaments (Figura 11), recollides en 41 puntuacions (veg. annex IV).

Les activitats que es duen a terme són: joc lliure, on s'inclou una variació amb la pilota; bloqueig de joguines; resposta al nom; joc de bombolles, que pot derivar en una situació de joc de broma; anticipació de rutina amb objectes, que pot continuar amb un joc impossible; anticipació de rutina social; resposta a l'atenció conjunta; resposta al somriure social; hora del bany, on es pot observar la conducta d'ignorar; imitació funcional i simbòlica, i finalment, el berenar.

Figura 11

Aspectes observats durant l'administració del Mòdul T de l'ADOS-2.



Nota. Elaboració pròpia.

Del conjunt d'aquestes proves, s'avalua:

- Llenguatge i comunicació: nivell general de llenguatge oral no ecològic, freqüència de balbuceig, freqüència de vocalització espontània dirigida a altres, entonació de les vocalitzacions o verbalitzacions, presència d'ecolàlia immediata, ús estereotipat o idiosincràtic de paraules o frases, ús del cos de l'altre, habilitat per assenyalar, ús de gestos i freqüència de vocalització no dirigida.
- Interacció social recíproca: contacte visual inusual, expressions facials dirigides a altres, integració de la mirada amb altres conductes durant les iniciacions socials, gaudi compartit durant la interacció, resposta al nom, tendència a ignorar, capacitat de demanar i quantitat i qualitat de peticions realitzades, capacitat per donar, mostrar, iniciació espontània d'atenció conjunta, resposta a l'atenció conjunta, característiques de les iniciacions

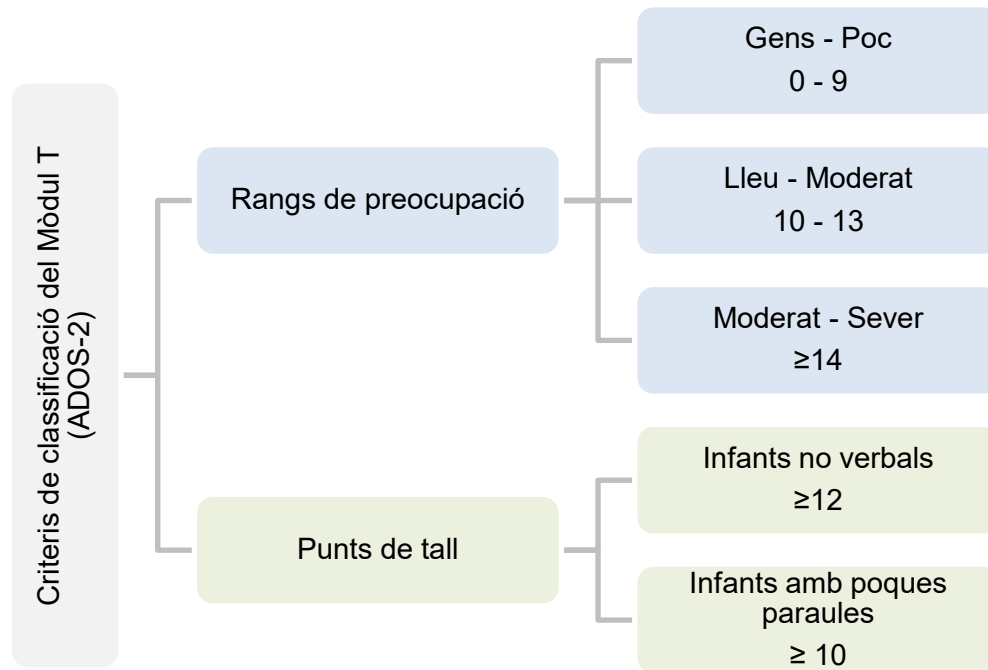
socials, quantitat d'aquestes amb l'examinador i amb familiars o cuidadors, nivell d'implicació i qualitat general de la relació.

- Joc: joc funcional amb objectes, imaginació i creativitat, i imitació funcional i simbòlica.
- Comportaments estereotipats i interessos restringits: interès sensorial inusual en els materials de joc o en les persones, moviments de les mans i dits o la postura, altres manierismes complexos, conducta autolesiva, així com l'interès inusualment repetitiu o altres comportaments estereotipats.
- Altres comportaments: es valora la presència d'un elevat nivell d'ansietat, plor i irritabilitat, comportament agressiu o disruptiu i ansietat.

A partir d'aquests ítems, s'han utilitzat dos criteris de classificació diferents (Figura 12). Per una banda, s'estableixen tres rangs de preocupació: preocupació nul·la o baixa, amb una puntuació de 0 a 9 punts, preocupació moderada, de 10 a 13 punts, o preocupació severa, a partir de 14 punts. Per altra banda, per a determinar una alta probabilitat de diagnòstic de TEA, el punt de tall més acurat és de 12 punts per a infants sense parla i de 10 punts per a infants amb algunes paraules (Hong et al., 2021). L'àrea sota la corba (AUC, de l'anglès *Area Under the Curve*) d'aquests punts de tall és de 0,92 i 0,96 respectivament, cosa que indica una excel·lent validesa diagnòstica. En aquest estudi, es defineixen com a infants amb sospita de TEA aquells que obtenen puntuacions iguals o superiors als punts de tall corresponents.

Figura 12

Diferents classificacions de TEA segons la puntuació del Mòdul T de l'ADOS-2.



Nota. Elaboració pròpia.

3.3. CAST

El CAST (Scott et al., 2002) és una eina de cribatge per al TEA aplicable a partir dels 48 mesos, composta per 37 preguntes adreçades als pares o cuidadors (veg. annex V). A la versió espanyola, el punt de tall més precís per considerar un resultat positiu en el cribatge s'estableix en 15 punts, amb una sensibilitat del 83,9 % i una especificitat del 92,5 % (Morales-Hidalgo et al., 2017).

4. Anàlisi estadística

En el nostre estudi, vam dur a terme anàlisis estadístiques utilitzant el llenguatge de programació R, versió 4.2.2 (R Core Team, 2022).

4.1. Estadística descriptiva

Es van dur a terme estadístiques descriptives per resumir les característiques de la mostra, així com per presentar mesures de tendència central, dispersió i freqüència de les variables d'interès.

4.2. Justificació de la mida mostral

Diversos mètodes estadístics, incloent G-Power 3.1 (Faul et al., 2009) i la prova de rang-suma de Wilcoxon (R Core Team, 2022), es van utilitzar per determinar la mida mostral, confirmant la seva adequació per als resultats estadístics. Amb una potència del 90 % i un nivell de significació del 5 %, es va assumir com a hipòtesi unilateral que aquesta prevalença supera la de la població general. Això va proporcionar una base sòlida i va augmentar la robustesa dels nostres resultats estadístics.

4.3. Imputació de valors perduts

Les nostres dades van ser gairebé completes, amb menys del 2.5 % de valors perduts. Per abordar-los, vam emprar estratègies d'imputació adaptades a cada tipus de variable. Es van utilitzar valors medians per a les dades demogràfiques mancants, especialment en casos de mares solteres. Es van utilitzar models de regressió lineal, informats per variables correlacionades com l'edat gestacional i el pes al néixer, per a les dades antropomètriques i les puntuacions d'Apgar mancants. De manera similar, es van utilitzar models de regressió, tenint en compte variables clíniques rellevants, per imputar els valors de pH mancants, assegurant la integritat i la completesa de la nostra anàlisi.

4.4. Regressió logística

Vam avaluar l'impacte de diversos factors prenatals, perinatals i neonatals en els resultats de cribatge de TEA mitjançant regressió logística, calculant riscos relatius (RR) per a variables binàries i odds ratios (OR) per a variables contínues o categòriques no binàries, cadascun amb els corresponents intervals de confiança del 95 % i p valors.

Per als models no ajustats, es va aplicar la prova de chi-quadrat per a resultats binaris o les proves exactes de Fisher quan algun valor de la taula de contingència era inferior a 5. Per a predictors continus o categòrics no binaris, es va utilitzar la prova de Wald. Per tal de tenir en compte l'edat gestacional com a variable de confusió, es va incloure com a covariant en els models de regressió logística ajustats. Tot i que el pes al néixer també és un factor significatiu relacionat amb la prematuritat, es va trobar que l'edat gestacional i el pes al néixer estaven altament correlacionats en les nostres dades ($r = 0.72$). Per tant, per tal de mitigar possibles problemes de multicol·linealitat i garantir la parsimònia del model en la nostra anàlisi exploratòria amb una mida de mostra limitada, vam optar per ajustar principalment per l'edat gestacional en els nostres models.

RESULTATS

1. Estudi 1. Longitudinal study for the early detection of autism in children with very preterm birth

1.1. Referència

1.2. Resum

2. Estudi 2. Prenatal, Perinatal, and Postnatal Factors in a Cohort of Very Preterm and Very Low Birth Weight Toddlers with Suspected Autism Spectrum Disorder

2.1. Referència

2.2. Resum

Aquesta tesi doctoral s'estructura com un compendi de dues publicacions en revistes científiques internacionals derivades d'un únic estudi longitudinal prospectiu realitzat entre 2019 i 2022 a Barcelona. La mostra inclou 133 infants molt prematurs i/o de molt baix pes en néixer seguits des del naixement fins als 2 anys d'EC.

- **Estudi 1:** la primera publicació té un caràcter descriptiu i se centra en avaluar l'eficàcia del protocol de seguiment per detectar precoçment infants amb risc de TEA, així com estimar la seva prevalença.
- **Estudi 2:** la segona publicació investiga en profunditat els factors prenatals, perinatals i postnatals associats a una alta probabilitat de diagnòstic o sospita de TEA, i analitza si difereixen dels de la població general.

Ambdues publicacions parteixen de la mateixa cohort i complementen la comprensió dels mecanismes de detecció i dels factors associats al TEA en població molt prematura i/o de molt baix pes.

1. Estudi 1. Longitudinal study for the early detection of autism in children with very preterm birth

1.1. Referència

Marín Soro M, Gisbert Gustemps L, Boix Alonso H, Martínez-Maldonado S, Coronado Contreras R. Longitudinal study for the early detection of autism in children with very preterm birth. *Brain and Development*. (2024). Nov;46(10):368-372. doi:10.1016/j.braindev.2024.08.006. Epub 2024 Sep 5. PMID: 39242348.

1.2. Resum

Introducció: el naixement molt prematur és un factor de risc important per al trastorn de l'espectre autista (TEA). L'objectiu d'aquest estudi és la detecció precoç del risc de TEA mitjançant un protocol de seguiment en infants amb un pes inferior als 1500 grams en néixer o nascuts abans de les 32 setmanes de gestació.

Mètode: es tracta d'un estudi longitudinal prospectiu en què es va fer un seguiment d'un total de 133 nadons molt prematurs fins als 2 anys d'EC, amb el test de cribatge per a l'autisme M-CHAT-R/F. En cas de resultat positiu, es va administrar el Mòdul T de l'ADOS-2.

Resultats: un total de 53 casos (4 de cada 10) van obtenir un resultat positiu al cribatge; la resta van resultar negatius. Dels positius, es va administrar l'ADOS-2 en 50 casos, dels quals 24 van superar el punt de tall per a TEA. L'edat mitjana de detecció va ser de 22,7 mesos d'EC. Els resultats suggereixen una prevalença estimada de TEA en la població molt prematura del 18,5 %.

Conclusions: l'aplicació del protocol de seguiment en la població molt prematura és efectiva per a la detecció precoç del TEA.



Contents lists available at ScienceDirect

Brain and Development

journal homepage: www.elsevier.com/locate/braindev**BRAIN & DEVELOPMENT**
Official Journal of
the Japanese Society
of Child Neurology

Original Article

Longitudinal study for the early detection of autism in children with very preterm birth

Marta Marín Soro^{a,*}, Laura Gisbert Gustemps^b, Héctor Boix Alonso^c,
Sergi Martínez-Maldonado^d, Ricard Coronado Contreras^e^a Institute of Neuroscience, Autonomous University of Barcelona, Spain^b Vall d'Hebron Hospital in Barcelona and professor at the Autonomous University of Barcelona, Spain^c Quirón Hospital in Barcelona, Spain^d Open University of Catalonia, Spain^e General Hospital of Granollers / University Hospital of Mollet and professor at the Autonomous University of Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Autism spectrum disorder
Premature baby
Low birth weight
Early diagnosis
Spanish follow-up protocol

ABSTRACT

Introduction: Very preterm birth is an important risk factor for autism spectrum disorder (ASD). The aim of this study is the early detection of ASD risk, using a follow-up protocol, in children weighing less than 1500 g at birth or born before 32 weeks of gestation.

Methods: This is a prospective longitudinal study in which a total of 133 very premature babies were monitored to the age of 2 years with the M-CHAT autism screening test and, in the event of a positive result, the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS-2).

Results: 53 cases (4 out of 10) screened positive, and the rest negative. Among the positives, the ADOS-2 was administered in 50 cases, of which 24 scored above the ASD cutoff point. The average age of detection was 25.39 months. The results suggest an estimated prevalence of ASD in the very premature population of 18.46 %.

Conclusions: The application of the follow-up protocol in the very premature population is effective for early detection of ASD.

1. Introduction

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurological development disorder characterised, according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [1], by deficits in communication and social interaction, and restrictive and repetitive behaviour patterns. Recent publications indicate that while the current prevalence is around 2.7 % in the general population [2], this is increasing, making it a global public health issue [3]. However, premature babies are particularly vulnerable to neurological morbidity. This vulnerability increases as gestational age and birth weight decrease [4], with ASD prevalence considerably higher, up to 6 %, in the premature population [5], and up to 20.8 % in the very premature population (less than 32 weeks of gestation) [6].

Due to the strong association between extreme prematurity and the risk of ASD, the Spanish Neonatology Society [7] recommends applying a follow-up protocol for children up to 32 weeks of gestation and/or up to a birth weight of 1500 g. This consists of common action guidelines that aim to standardise activities according to good practice criteria,

ideally up to 7 years of age, or even until adolescence [7]. The protocol recommends specialised ASD screening with the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) for all premature babies between 18 and 24 months of age and, if positive, performing a formal assessment.

Currently, the age of ASD detection varies a great deal, although a recent meta-analysis places it at an average of 60 months [8]. Lowering the age at detection to 24 months is essential, as early interventions can improve developmental and social adaptation prospects for people with ASD [9]. The main goal of our study is to identify subjects at high risk of ASD around 24 months of age using the Spanish Neonatology Society follow-up protocol [7] for children weighing less than 1500 g at birth or born before 32 weeks of gestation. As a secondary objective, we aim to determine the estimated prevalence of ASD in very premature babies.

* Corresponding author at: Carles Soldevila, 26, 2-3, 0840, Santa Maria de Palautordera (Barcelona), Spain.

E-mail address: marta.marins@autonoma.cat (M. Marín Soro).

<https://doi.org/10.1016/j.braindev.2024.08.006>

Received 10 May 2024; Received in revised form 5 August 2024; Accepted 26 August 2024

Available online 5 September 2024

0387-7604/© 2024 The Japanese Society of Child Neurology. Elsevier B.V. CC BY-NC-ND 4.0 This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

2. Material and methods

2.1. Study design and participants

This is a prospective longitudinal study in which premature babies were followed up from birth until 4 years old. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee at Vall d'Hebron Hospital, Barcelona in October 2019.

Between 2019 and 2020, neonates born before 32 weeks gestation or weighing less than 1500 g at birth and admitted to the hospital's Neonatal Intensive Care Unit (NICU), were included in the study. Children with severe motor impairment were excluded.

Taking the findings of previous meta-analyses [10,11] into account, potentially relevant prenatal, perinatal, and postnatal data were collected during admission (Table 1). Subsequently, the data were supplemented with the hospital discharge report and recorded in a comprehensive database. At 24 months, the M-CHAT-R/F was administered to the parents or primary caregivers face-to-face at the hospital or, in some cases, by telephone due to restrictions in place during the COVID-19 pandemic. Children who screened positive for ASD were formally assessed using the ADOS-2 T Module at the hospital by a researcher clinically certified in ADOS with extensive clinical experience. They were recorded on video, with the prior authorisation of the families, and scores for all 41 items were obtained. The range of concern was established and a written report with the results and intervention recommendations was given to the parents. Finally, subjects who screened negative were monitored and assessed at 48 months with the Childhood Autism Spectrum Test (CAST) with the aim of detecting possible false negatives. Informed consent was obtained individually from the parents or guardians of all study participants.

Table 1
Characteristics of the study population.

Variables	Number of participants (%)
Gestational age (days), mean (SD)	204.96 (19.58)
Birth weight (grams), mean (SD)	1139.89 (343.77)
Sex: male	68 (51.13)
Mother born abroad	67 (50.38)
Maternal age at pregnancy (years), mean (SD)	33.48 (5.55)
Paternal age at pregnancy (years), mean (SD)	36.22 (6.86)
Substance misuse - Mother (including tobacco and alcohol)	18 (13.53)
Substance misuse - Father (including tobacco)	28 (21.37)
Mother's education: up to secondary	44 (33.08)
Father's education: up to secondary	50 (38.17)
Assisted reproductive technology	38 (28.57)
Dystocic delivery	111 (83.46)
Length of stay in NICU (days), mean (SD)	69.55 (36.02)
Twins	54 (40.60)
Preeclampsia	32 (24.06)
Incomplete corticosteroid maturation	21 (15.79)
IUGR	38 (28.57)
Chorioamnionitis	38 (28.57)
Abnormal Presentation (breech, transverse, buttocks)	59 (44.36)
Apgar 5 min < 7 (<i>n</i> = 131)	33 (25.19)
Apgar 10 min < 7 (<i>n</i> = 118)	9 (7.63)
Umbilical artery pH < 7.20 (<i>n</i> = 103)	9 (8.74)
Umbilical vein pH < 7.28 (<i>n</i> = 108)	50 (46.30)
Length (centimetres), mean (SD)	36.88 (4.14)
Head circumference (centimetres), mean (SD)	26.23 (2.88)
Severe CNS abnormality	23 (17.29)
Ductus	31 (23.30)
BPD	37 (27.82)
ROP ≥ 2	26 (19.55)
IVH ≥ 2	15 (11.28)

Abbreviations: CNS = Central Nervous System. BPD = Bronchopulmonary Dysplasia. ROP = Retinopathy of Prematurity. IVH = Intraventricular Haemorrhage. IUGR = Intrauterine Growth Restriction.

2.2. Definition of the study variables

2.2.1. Modified Checklist for Autism with Follow-Up Interview (M-CHAT-R/F)

The M-CHAT [12] is an autism screening questionnaire applicable from 16 to 30 months of age. It consists of 23 items and the interview is considered to be a screen positive if the child fails any two items on the follow-up. The M-CHAT-R/F includes a follow-up interview [13] that significantly improves the predictive values of ASD [14], with a pooled sensitivity of 83 % and a pooled specificity of 94 % [15].

2.2.2. Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS-2)

The ADOS-2 [16] is a structured and standardised assessment tool for autism through direct observation of the subjects' behaviour while they perform different activities. The Toddler Module [17] is designed to assess children between 12 and 30 months. It collects scores on 41 items, based on language, social communication and relevant behaviours, and establishes three ranges of concern: from little-to-no, from mild-to-moderate, and from moderate-to-severe. For the clinical diagnosis of autism, the most accurate cutoff is 12 points in nonverbal children and 10 points in children with some words. The area under the curve (AUC) of these cutoff points is 0.92 and 0.96 respectively, indicating excellent diagnostic validity [18].

2.2.3. Childhood Autism Spectrum Test (CAST)

The CAST [19] is an ASD screening tool applicable from 48 months onwards consisting of 37 questions addressed to parents or caregivers. In the Spanish version, the most accurate cutoff for a positive screen is set at 15 points, with a sensitivity of 83.9 % and a specificity of 92.5 % [20].

2.3. Statistical analysis

2.3.1. Descriptive statistics

The R programming language version 4.2.2 (R Core Team, 2022) was used for statistical analysis, and descriptive statistics were performed to summarise the characteristics of the sample, as well as to present measures of central tendency, dispersion, and frequency of the variables of interest.

2.3.2. Justification of sample size

For the determination of sample size, we performed power statistical calculations using the function `pwr.p.test` in R. These analyses demonstrated that our sample was adequate to identify a significant difference in the prevalence of ASD in very premature babies. With a power of 90 % and a significance level of 5 %, we assumed as a unilateral hypothesis that this prevalence exceeds that of the general population. This provided a solid basis and increased the robustness of our statistical findings.

3. Results

3.1. Characteristics of the participants

A total of 133 neonates weighing less than 1500 g or born before 32 weeks of gestation were included. Fig. 1 shows the study flow diagram.

Of the 133 infants, 68 were male and 65 were female, with a gestational age of 204.96 ± 19.58 days and a birth weight of 1139.89 ± 343.77 g. All the characteristics of the participants are listed in Table 1.

3.2. M-CHAT-R/F

The M-CHAT-R/F screening of 133 very premature infants resulted in 80 (60.15 %) negatives and 53 (39.85 %) positives. Of the negatives, 38 were girls (47.5 %) and 42 were boys (52.5 %); of the positives, the distribution was 27 girls (50.94 %) and 26 boys (49.06 %). The average chronological age at test administration was 22.72 ± 3.01 months, and



Fig. 1. Participants.

20.22 ± 3.06 months corrected age.

3.3. ADOS-2

Of the 53 cases identified as positive, the assessment was completed with ADOS-2 Module T in 50 (94.34 %) (Fig. 2), 35 of which were administered to preverbal children or children with few words, and 15 to children with regular use of some words. There were 3 total losses, all of them male children, which will be considered for the calculation of descriptive statistics from this point onwards, reducing the total sample from 133 to 130 subjects. On average, the test was applied at 25.39 ± 3.78 months in chronological age, or 22.73 ± 3.64 months in corrected age.

3.3.1. Ranges of concern

The results of the 50 evaluable ADOS-2 cases showed that 20 subjects (40 %) fell within the range of concern from little-to-no, 7 (14 %) from mild-to-moderate, and 23 (46 %) from moderate-to-severe (Table 2).

Thus, of the total sample, 15.38 % obtained a range from little-to-no, 5.38 % from mild-to-moderate, and 17.69 % from moderate-to-severe concern. Regarding sex differences, of the total number of girls in the sample, 20 % are in the lowest concern range, 7.70 % in the intermediate range, and 13.85 % in the highest concern range. In contrast, of the total number of boys, the percentages are 10.29 %, 2.94 %, and 20.59 % respectively.

3.3.2. ASD cutoff point

Of the 50 subjects assessed, subjects exceeded the most accurate cutoff point for the diagnosis of ASD, which represents 18.46 % of the total sample, while the remaining 26 were not at risk for ASD. This group scores lower on the M-CHAT-R/F, with a mean of 3.92 ± 3.39, compared

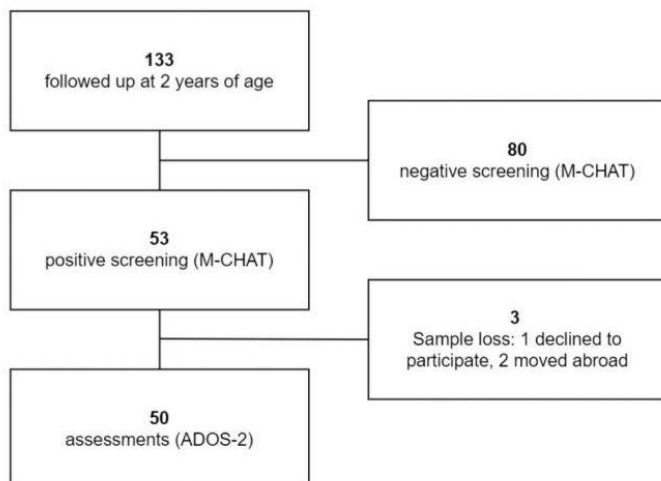


Fig. 2. General scheme of M-CHAT administration and ADOS-2T Module.

Table 2

ADOS-2 module T results (%) classified by gender and rank of concern.

	Little-to-no concern	Mild to moderate concern	Moderate to severe concern
Boys	7	2	14
Girls	13	5	9
Total	20 (40 %)	7 (14 %)	23 (46 %)

to children who exceed the cut-off point, with a mean of 8.75 ± 4.31. By sex, 14 boys (21.54 % of the total) and 10 girls (15.38 % of the total) are above the cutoff (Table 3).

3.4. CAST

Only 36 responses were obtained in the follow-up of negative screenings with the CAST, (45 % of the sample), 34 of which confirmed the negative result and the remaining 2 cases were positive, both with borderline scores (exactly 15 points). According to these data, 94.44 % of the subjects without ASD were correctly screened with the M-CHAT-R/F.

4. Discussion

This study was designed to detect ASD early through the implementation of a follow-up protocol for very premature babies in the healthcare system, as multiple previous studies identified prematurity and low birth weight as risk factors for neurodevelopmental disorders. The results suggest, as hypothesised, that the application of the follow-up protocol is effective, as it allows the identification of subjects with a high probability of ASD diagnosis around the age of two years, reducing the average age of detection found in the literature by about three years [8]. Interventions commencing before the age of 3 can have a greater positive impact than those initiated after the age of 5 [21], making early diagnosis (at 18–24 months) crucial in improving outcomes in children with ASD, especially in cognitive, linguistic and socio-emotional functioning [22]. It is important to note that early intervention has positive effects not only on the individual but also on society, and it is ethical that all children have access to such programmes [9]. The public health system should provide support for diagnosis and treatment [2].

The results of our study suggest that 26 subjects, corresponding to 52 % of the sample who screened positive, are false positives. This is in line with previous findings indicating that positive results on the M-CHAT occur more frequently in very premature infants than in those born at term [23], due to cognitive, visual, motor or auditory deficits.

However, regarding subjects who screened negative and were reassessed at 48 months with the CAST, results showed that 94.4 % received a new negative result. As such, the data suggest, in accordance with previous studies [15], that the M-CHAT-R/F is a good screening tool, especially for detecting negative cases. Nonetheless, since only 45 % of the families responded to the CAST, these results must be interpreted with caution.

To estimate the prevalence of ASD in our sample, we used the cut-off point from the ADOS-2 Module for young children as it has demonstrated excellent clinical validity [18]. The results suggest that 24 subjects are at high risk of ASD diagnosis, representing an estimated prevalence of 18.46 % in very premature babies. This is consistent with the prevalence found in other studies with very premature populations

Table 3

Results of the 50 ADOS-2 Module T assessments by cut-off point.

	Preverbal children with a score ≥ 12 (N = 35)	Verbal children with a score ≥ 10 (N = 15)
Boys	12	2
Girls	9	1
Total	21	3

[6], significantly higher than that found in premature populations and the general population [2]. However, a complete assessment in later stages is required to confirm the diagnoses and verify the prevalence in our sample.

Our study results revealed sex differences regarding proportion and phenotype. With respect to the ratios between the sexes, there are differences depending on diagnostic criteria. Specifically, when considering the highest concern range, the ratio of boys to girls is 1.8:1. However, at the cutoff point for the diagnosis of ASD [18], the ratio is slightly more even at 1.4:1. These results are similar to those found in previous publications [6] and seem to indicate a more balanced sex ratio in the very premature population than in the general population, which is 3:1, respectively [24].

As for phenotype, the results obtained with the ADOS-2 Module T indicate that it is more severe in males than in females, as the majority of the boys evaluated (60.87 %) are in the most severe concern range, while the majority of the girls (48.15 %) are in the lowest concern range. This differs from the general population, in which girls diagnosed with ASD present more severe symptoms than boys [25]. On the whole, it is postulated that girls require a higher genetic load to be diagnosed with ASD, hence there is a lower prevalence but greater severity [26]. We hypothesize that prematurity, as an environmental factor, impacts the brain development of girls and boys in different ways from the genetic factors implied in children with mainly primary ASD. Further research on these differences is warranted.

Some limitations of the study should be considered when interpreting the results. Firstly, although the sample size calculation indicated that the number of subjects was adequate, future studies should examine larger samples to enhance statistical power and representativeness. Moreover, as indicated in the Spanish protocol, appropriate follow-up until adolescence [7] and a thorough assessment of ASD to confirm the diagnosis would be advisable. Although the precision of the ADOS-2 cutoff point is high [18], it is possible that some cases may eventually present altered neurodevelopment without meeting the criteria for ASD. Lastly, only 45 % of the families responded in the follow-up of subjects who screened negative. The low response may have been due to parents' relief at receiving a negative result.

The present study has laid the groundwork for a range of future research areas. Exploring the interactions between the variables in Table 1 and the risk of ASD is essential. Detailed analysis of patient backgrounds could help identify premature infants at high risk of developing ASD. This knowledge would inform families of potential risks when leaving the NICU, aiding in the early detection of ASD.

Knowledge on the early signs of ASD in premature newborns is scarce and this is the first prospective longitudinal study on the matter [27]. This design allows the earlier detection of warning signs, which is essential for designing individualised interventions before a formal diagnosis, and better understanding their phenotype. Moreover, in our sample, there is an equitable representation of the sexes, which reinforces the validity of our findings in relation to differences between boys and girls. Lastly, the administration of the M-CHAT and the ADOS-2 was carried out by the same rater in all cases, which helps to ensure rater reliability.

The main strength of our study lies in the fact that the implementation of a follow-up protocol in very premature babies, with a particularly high prevalence of ASD, could lower the age of detection of the disorder to around 24 months, which is essential for early diagnosis and intervention. These would significantly improve the developmental prospects and quality of life for people with ASD.

Author contributions

All authors contributed to the study design and implementation, to the analysis of results and to the drafting of the manuscript.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

The authors would like to thank the families who participated in this project. We also want to thank neuropsychologist Joan Múria for his help with the study and Stephen Kelly for language editing services.

References

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [Internet]. In: DSM-5-TR. American Psychiatric Association Publishing; 2022. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787> [cited 2024 Apr 28]. Available from: .
- [2] Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, Amoakohene E, Bakian AV, Bilder DA, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years — autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2020. *MMWR Surveill Summ* 2023;72:1–14.
- [3] Li YA, Chen ZJ, Li XD, Gu MH, Xia N, Gong C, et al. Epidemiology of autism spectrum disorders: global burden of disease 2019 and bibliometric analysis of risk factors. *Front Pediatr* 2022;10:972809.
- [4] Soria S, Leire E, Junqué C. Prematuridad y bajo peso al nacer. In: *Neuropsicología pediátrica. "Prematurity and low birth weight"* [translated from Spanish by the present author] Madrid: Editorial Síntesis; 2015. p. 63–82. Spanish.
- [5] Lavery C, Surtees A, O'Sullivan R, Sutherland D, Jones C, Richards C. The prevalence and profile of autism in individuals born preterm: a systematic review and meta-analysis. *J Neurodev Disord* 2021;13:41.
- [6] Nagai Y, Mizutani Y, Nomura K, Uemura O, Saitoh S, Iwata O. Diagnostic rate of autism spectrum disorder in a high-survival cohort of children born very preterm: a cross-sectional study. *Int J Dev Neurosci* 2022;82:188–95.
- [7] Pallás Alonso C, García González P, Jimenez Moya A, Loureiro González B, Martín Peinador Y, Soriano Faura J, et al. Follow-up protocol for newborns of birthweight less than 1500 g or less than 32 weeks gestation. *An Pediatr (Engl Ed)* 2018;88:229.e1–229.e10.
- [8] Van 'T Hof M, Tisseur C, Van Berckeleer-Onnes I, Van Nieuwenhuijzen A, Daniels AM, Deen M, et al. Age at autism spectrum disorder diagnosis: A systematic review and meta-analysis from 2012 to 2019. *Autism* 2021;25:862–73.
- [9] Koegel LK, Koegel RL, Ashbaugh K, Bradshaw J. The importance of early identification and intervention for children with or at risk for autism spectrum disorders. *Int J Speech Lang Pathol* 2014;16:50–6.
- [10] Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 2011;128:344–55.
- [11] Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6696.
- [12] Robins DL, Fein D, Barton ML, Green JA. The modified checklist for autism in toddlers: an initial study investigating the early detection of autism and pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2001;31:131–44.
- [13] Robins DL, Casagrande K, Barton M, Chen CMA, Dumont-Mathieu T, Fein D. Validation of the modified checklist for autism in toddlers, revised with follow-up (M-CHAT-R/F). *Pediatrics* 2014;133:37–45.
- [14] Guy A, Seaton SE, Boyle EM, Draper ES, Field DJ, Manktelow BN, et al. Infants born late/moderately preterm are at increased risk for a positive autism screen at 2 years of age. *J Pediatr* 2015;166:269–275.e3.
- [15] Wieckowski AT, Williams LN, Rando J, Lyall K, Robins DL. Sensitivity and specificity of the modified checklist for autism in toddlers (original and revised): a systematic review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2023;177:373.
- [16] Lord C, Rutter M, Goode S, Heemsbergen J, Jordan H, Mawhood L, et al. Autism diagnostic observation schedule: a standardized observation of communicative and social behavior. *J Autism Dev Disord* 1989;19:185–212.
- [17] Luyster R, Gotham K, Guthrie W, Coffing M, Petrak R, Pierce K, et al. The autism diagnostic observation schedule—toddler module: a new module of a standardized diagnostic measure for autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2009;39:1305–20.
- [18] Hong JS, Singh V, Kalb L, Ashkar A, Landa R. Replication study of ADOS-2 toddler module cut-off scores for autism spectrum disorder classification. *Autism Res* 2021;14:1284–95.
- [19] Scott FJ, Baron-Cohen S, Bolton P, Brayne C. The CAST (childhood asperger syndrome test): preliminary development of a UK screen for mainstream primary-school-age children. *Autism* 2002;6:9–31.
- [20] Morales-Hidalgo P, Roigé-Castellví J, Vigil-Colet A, Canals Sans J. The childhood autism spectrum test (CAST): Spanish adaptation and validation. *Autism Res* 2017;10:1491–8.
- [21] Zwaigenbaum L, Bauman ML, Fein D, Pierce K, Buie T, Davis PA, et al. Early screening of autism spectrum disorder: recommendations for practice and research. *Pediatrics* 2015;136:S41–59.
- [22] Okoye C, Obialo-Ibeawuchi CM, Obajeun OA, Sarwar S, Tawfik C, Waleed MS, et al. Early diagnosis of autism spectrum disorder: a review and analysis of the risks and benefits. *Cureus* 2023;15:e43226.

- [23] Gray PH, Edwards DM, O'Callaghan MJ, Gibbons K. Screening for autism spectrum disorder in very preterm infants during early childhood. *Early Hum Dev* 2015;91: 271–6.
- [24] Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017;56:466–74.
- [25] Dworzynski K, Ronald A, Bolton P, Happé F. How different are girls and boys above and below the diagnostic threshold for autism spectrum disorders? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:788–97.
- [26] Ferri SL, Abel T, Brodtkin ES. Sex differences in autism spectrum disorder: a review. *Curr Psychiatry Rep* 2018;20:9.
- [27] Hernandez-Fabian A, Canal-Bedia R, Magan-Maganto M, de la Fuente G, Ruiz-Ayucar de la Vega I, Bejarano-Martin A, et al. Autism spectrum disorder and prematurity: towards a prospective screening program. *Rev Neurol* 2018;66:S25–9. Spanish.

2. Estudi 2. Prenatal, Perinatal, and Postnatal Factors in a Cohort of Very Preterm and Very Low Birth Weight Toddlers with Suspected Autism Spectrum Disorder

2.1. Referència

Marín Soro M, Gisbert Gustemps L, Boix Alonso H, Martínez-Maldonado S, Coronado Contreras R. Prenatal, Perinatal, and Postnatal Factors in a Cohort of Very Preterm and Very Low Birth Weight Toddlers with Suspected Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders* (2025). <https://doi.org/10.1007/s10803-025-06897-7>

2.2. Resum

Introducció: hi ha un interès creixent en la identificació de factors prenatals, perinatals i postnatals que es correlacionin amb el TEA, i aquests han estat àmpliament estudiats en la població general. Aquest estudi tenia com a objectiu investigar la relació entre aquests factors i la probabilitat elevada de rebre un diagnòstic de TEA en la població de nadons molt prematurs i amb molt baix pes en néixer.

Mètode: l'estudi es va dur a terme com una recerca longitudinal prospectiva, i es va fer un seguiment de 133 nadons nascuts molt prematurs (menys de 32 setmanes de gestació) o amb un pes inferior a 1500 grams en néixer, des del naixement fins als 2 anys d'EC.

Resultats: haver tingut una mare nascuda a l'estranger, una baixa edat gestacional, displàsia broncopulmonar, pèrdua auditiva, una estada prolongada a la UCIN i una puntuació baixa d'Apgar al cap de 10 minuts es van associar amb un augment en la sospita de TEA. Per contra, el part per cesària i la maduració completa amb corticosteroides es van associar amb una menor incidència de TEA.

Resultats

Conclusions: alguns factors associats al TEA en la població molt prematura podrien diferir dels observats en la població general. Són necessaris estudis a gran escala amb dades longitudinals.



Prenatal, Perinatal, and Postnatal Factors in a Cohort of Very Preterm and Very Low Birth Weight Toddlers with Suspected Autism Spectrum Disorder

Marta Marín Soro¹ · Laura Gisbert Gustemps^{2,3} · Héctor Boix Alonso⁴ · Sergi Martínez-Maldonado⁵ · Ricard Coronado Contreras^{3,6}

Accepted: 15 May 2025
© The Author(s) 2025

Abstract

There is growing interest in the identification of prenatal, perinatal, and postnatal factors that correlate with autism spectrum disorders (ASD) and these have been extensively studied in the general population. This study aimed to investigate the relationship between these factors and the elevated likelihood of being diagnosed with ASD in the very preterm and very low birth weight population. Conducted as a prospective longitudinal study, this research monitored 133 neonates born very preterm (less than 32 weeks of gestation) or weighing less than 1,500 g at birth from birth until 2 years of age. Having a mother born abroad, low gestational age, bronchopulmonary dysplasia, hearing loss, longer NICU stay and low Apgar score of 10 min were associated with an increase in suspected ASD. Conversely, cesarean delivery, and full-dose corticosteroid maturation were associated with a lower incidence of ASD. Some factors associated with ASD in the very preterm population may differ from those found in the general population. Large-scale studies with longitudinal datasets are warranted.

Keywords Associated factors · Autism spectrum disorder · Very preterm population · Prospective longitudinal study

Autism spectrum disorders are neurological development disorders characterized, according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (American Psychiatric Association, 2022) by deficits in communication and social interaction, and restrictive and repetitive behavior patterns. The prevalence of ASD has been estimated at 2.7% in the general population (Maenner et al., 2023), 1.23% in Catalonia (Pérez-Crespo et al., 2019), positioning it as a

significant public health challenge. Although its etiology remains unknown, a meta-analysis reported that 64–91% of autism could be explained by genetic factors while 7–35% is likely the result of shared environmental effects (Tick et al., 2016). The most plausible hypothesis suggests that an interaction between environmental and genetic factors could increase the probability of being diagnosed with autism. Previous work identified prematurity and low birth weight as factors correlated with autism. Thus, the prevalence of ASD significantly increases, reaching up to 6% in the premature population (<37 weeks) (Lavery et al., 2021).

There is growing interest in finding environmental and modifiable predictive factors for ASD and this has been extensively studied in the general population, identifying some prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with a diagnosis of ASD. Factors such as advanced parental age, gestational diabetes, maternal hypertension, assisted fertility, bleeding, and maternal birth abroad have been recognized as prenatal risk factors (Cogley et al., 2021; Gardener et al., 2009; Wang et al., 2017). Low gestational age, cesarean delivery, multiple births, complications during

✉ Marta Marín Soro
marta.marins@autonoma.cat

¹ Institute of Neuroscience, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

² Vall d'Hebron Hospital in Barcelona, Barcelona, Spain

³ Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁴ Quirón Hospital in Barcelona, Barcelona, Spain

⁵ Open University of Catalonia, Barcelona, Spain

⁶ General Hospital of Granollers / University Hospital of Mollet, Barcelona, Spain

delivery, non-cephalic presentation, and preeclampsia are considered as perinatal risk factors (Gardener et al., 2011; Hisle-Gorman et al., 2018; Wang et al., 2017). Low birth weight, being small for gestational age, male sex, low Apgar score at 5 min, and brain abnormalities are associated with postnatal risk (Cogley et al., 2021; Gardener et al., 2011; Hisle-Gorman et al., 2018; Wang et al., 2017). However, research specifically focusing on very preterm infants remains scarce.

Due to the strong association between extreme prematurity and ASD, the Spanish Neonatology Society recommends applying a follow-up protocol for children up to 32 weeks of gestation and/or up to a birth weight of 1,500 g (Pallás Alonso et al., 2018). A previous study has demonstrated that this protocol is useful in significantly reducing the age of ASD detection in this population (Marín Soro et al., 2024). The protocol recommends specialized ASD screening with the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) (Robins et al., 2014) for all premature children between 18 and 24 months of age and, if positive, performing a formal assessment with the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS-2) (Lord et al., 2012). This follow-up requires that our study is of prospective longitudinal design which, unlike retrospective studies, allows for real-time, early data collection. The aim of this study is to examine the associations between prenatal, perinatal, and postnatal factors in a sample of very preterm toddlers with suspected ASD, and to explore whether these associations differ from those observed in the general population.

Methods

Study Design and Participants

This prospective longitudinal study implemented a Spanish follow-up protocol in very preterm children from birth until the age of two years. Between 2019 and 2021, neonates admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of a tertiary hospital in Catalonia (Spain) were recruited. Catalonia is a region with more than 8 million inhabitants, and the hospital where the study was conducted is the largest in the region, serving as a national reference center for neonatal care. Inclusion criteria were: (a) less than 32 weeks of gestation or (b) weight less than 1,500 g at birth. Children with severe motor impairment were excluded to avoid potential interference with the performance of ASD screening tools (Luyster et al., 2011; Shuster et al., 2023). The study received approval from the Clinical Research Ethics Committee of the Hospital in October, 2019.

Prenatal, perinatal, and postnatal data were collected during the neonate's stay in the NICU. These data were later

supplemented with the discharge report issued by the hospital and recorded in a comprehensive database. At 24 months of corrected age, M-CHAT-R/F (Robins et al., 2014) was administered to the parents or primary caregivers. Children who screened positive were formally assessed with the ADOS-2 (Lord et al., 2012) by a researcher clinically certified in ADOS with extensive clinical experience. The sessions were video-recorded with prior authorization from the families, and scores for each case were obtained. A cut-off point for ASD was established and a written report with the results and intervention recommendations was given to the parents. Informed consent was individually obtained from all study participants.

Definition of Study Variables

The database includes records provided by medical service professionals and children's family members.

The International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10) identified prenatal diagnoses in mothers' inpatient records. The discharge report described the mother's age, use of assisted reproductive techniques and chorioamnionitis, an infection of the fetal membranes. Other sociodemographic variables, such as parents' country of origin, parents' education, father's age, maternal substance use (legal and illegal drugs) and mental illness were collected through semi-structured interviews with the parents. Maternal and paternal age was categorized as ≥ 35 years.

Perinatal conditions were identified by ICD-10 codes in maternal and infant medical records, including maternal preeclampsia, a condition marked by elevated blood pressure and proteinuria after 20 weeks of pregnancy. Gestational age at birth was based on maternal reports of the last menstrual period and categorized in weeks and days. Birth weight, the season of birth, non-cephalic presentation, type of delivery as cesarean, arterial and venous pH values, corticosteroid maturation and sulfate neuroprotection were recorded from the hospital discharge report. Arterial and venous pH values were categorized as less than 7.28 and 7.20, respectively, as these thresholds indicate metabolic acidemia associated with perinatal hypoxia. Values below these cut-offs have been linked to an increased risk of neonatal complications, including neurodevelopmental impairment and adverse long-term outcomes. Corticosteroid maturation treatments are medical interventions administered to pregnant women at risk of preterm birth to accelerate the development of the fetal organs. In this study, the variable was recorded as "completed" if the full course of 2 doses was administered, and "incomplete" if only 1 dose was given. Sulfate neuroprotection refers to the administration of sulfate compounds to pregnant women at risk of preterm delivery to protect the developing fetal brain.

Neonatal conditions were identified and categorized by ICD-10 codes in infants' medical records during admission to the NICU, including retinopathy of prematurity (ROP) categorized as grade ≥ 2 , intraventricular hemorrhage (IVH) in grade 2 or higher and bronchopulmonary dysplasia (BPD). ROP is an abnormal development of retinal blood vessels and their grading system is typically used in clinical settings to describe severity. IVH refers to bleeding into the brain's ventricular system, which contains cerebrospinal fluid, and its classification is based on the ICD-10 system. Both ROP and IVH were categorized starting from grade 2, as this threshold has been associated with a higher risk of long-term neurodevelopmental impairments, making it a clinically relevant distinction. BPD originating in the perinatal period involves chronic lung inflammation. Sensorineural hearing loss, a type of hearing impairment, was detected through auditory brainstem response (ABR) testing within the first few months of life. Sex, length, head circumference, Apgar scores at 5 and 10 min categorized as < 7 and the duration of NICU stay in days were recorded from the discharge report. To determine growth according to gestational age at birth, subjects were classified following Carrascosa's charts (Carrascosa et al., 2004) into three categories: small (below the 10th percentile), appropriate (between the 10th and 90th percentiles), and large (above the 90th percentile).

The study cohort was prospectively followed from birth to 2 years for the earliest recorded detection of ASD, which was based on screening evaluations and specific assessments.

The Modified Checklist for Autism with Follow-up Interview (M-CHAT-R/F) (Robins et al., 2014) is a screening questionnaire for autism applicable from 16 to 30 months of age. It consists of 20 items, and the interview is considered screen positive if the child fails any two items. The follow-up interview significantly enhances the predictive values for ASD (Guy et al., 2015), with a pooled sensitivity of 83% and a pooled specificity of 94% (Wieckowski et al., 2023).

Autism Diagnostic Observation Schedule 2 (ADOS-2) (Lord et al., 2012) is a structured and standardized assessment tool for autism that involves direct observation of the evaluated subjects' behavior while they engage in various activities. It includes a Toddler Module, tailored for assessing children between 12 and 30 months. It gathers 41 scores based on language, social communication, and relevant behaviors. For the clinical diagnosis of autism, the most accurate cut-off point is 12 points for non-speaking children and 10 points for children with some words (Hong et al., 2021). The area under the curve (AUC) of these cutoff points is 0.92 and 0.96 respectively, indicating excellent diagnostic validity. We define children with suspected ASD

as those whose scores are equal to or above these cut-off points.

Statistical Analysis

In our study, we conducted statistical analyses using R version 4.2.2 (R Core Team, 2022). We assessed the impact of various prenatal, perinatal, and neonatal factors on ASD screening outcomes through logistic regression, calculating relative risks (RRs) for binary variables and odds ratios (ORs) for continuous or non-binary categorical variables, each with corresponding 95% confidence intervals and p -values.

For the unadjusted models, chi-square was applied for binary outcomes or Fisher's exact tests were used when any cell value in the contingency table was lower than 5. For continuous or non-binary categorical predictors, the Wald test was used. To account for gestational age as a confounding variable, it was included as a covariate in the adjusted logistic regression models. While birth weight is also a significant factor related to prematurity, gestational age and birth weight were found to be highly correlated in our data ($r=0.72$). Therefore, to mitigate potential multicollinearity issues and ensure model parsimony in our exploratory analysis with a limited sample size, we opted to primarily adjust for gestational age in our models.

Our data were nearly complete, with less than 2.5% of missing values. To address them, we employed imputation strategies tailored to each variable type. Median values were used for missing demographic data, particularly for single-parent cases. Linear regression models, informed by correlated variables such as gestational age and birth weight, were used for missing anthropometric and Apgar scores. Similarly, regression models, considering relevant clinical variables, were utilized for imputing missing pH values, ensuring the integrity and completeness of our analysis. Further information is provided in the supplementary material.

Various statistical methods, including G-Power 3.1 (Faul et al., 2009) and the Wilcoxon rank-sum test (R Core Team, 2022), were used to determine the sample size, confirming its adequacy for statistical findings.

Results

A total of 133 neonates were included. From the screening conducted with the M-CHAT-R/F at 24 months of age, 80 (60.15%) were negative and 53 (39.85%) were positive. Of the 53 cases identified as positive, the evaluation with the ADOS-2 Toddler Module was completed in 50 (94.34%), with 35 administered to preverbal children or those with few words, and 15 to infants who regularly used some words. A

Table 1 Bivariate associations between prenatal factors and suspected ASD

Associated factors	Sample size (<i>N</i> =133)	Positive screening (M-CHAT)		ASD cutoff point (ADOS-2)	
		Summary effect estimate (95% CI)	<i>P</i> value	Summary effect estimate (95% CI)	<i>P</i> value
Mother born abroad	67 (50.38%)	RR=1.42, 95% CI 0.97–2.09	0.06	RR=2.23, 95% CI 1.09–4.54	0.01
Mother's education: up to secondary	44 (33.10%)	RR=1.37, 95% CI 1.04–1.81	0.01	RR=1.20, 95% CI 0.83–1.72	0.28
Father's education: up to secondary	50 (<i>n</i> =131) (38.17%)	RR=1.25, 95% CI 0.93–1.67	0.13	RR=1.24, 95% CI 0.82–1.88	0.26
Mother age ≥ 35	55 (41.35%)	RR=0.95, 95% CI 0.71–1.27	0.74	RR=1, 95% CI 0.69–1.46	0.99
Father age ≥ 35	74 (<i>n</i> =131) (55.64%)	RR=1.55, 95% CI 0.99–2.42	0.04	RR=1.29, 95% CI 0.71–2.34	0.38
Mother and father age ≥ 35	46 (<i>n</i> =131) (34.59%)	RR=1.03, 95% CI 0.80–1.33	0.80	RR=1.06, 95% CI 0.75–1.48	0.74
Mother substance misuse	18 (13.53%)	(RR=0.99, 95% CI 0.87–1.14)	0.93	RR=0.88, 95% CI 0.78–0.99)	0.19
Maternal disease	65 (48.90%)	RR=0.89, 95% CI 0.64–1.24	0.50	RR=0.74, 95% CI 0.52–1.04)	0.12
ART	38 (28.60%)	RR=0.99, 95% CI 0.80–1.24	0.96	(RR=1.01, 95% CI 0.76–1.34)	0.93
Chorioamnionitis	38 (28.60%)	RR=1.04, 95% CI 0.83–1.30	0.74	RR=1.10, 95% CI 0.81–1.50	0.49

ART=assisted reproductive technologies

Table 2 Bivariate associations between perinatal factors and suspected ASD

Associated perinatal factors	Sample size (<i>N</i> =133)	Positive screening (M-CHAT)		ASD cutoff point (ADOS-2)	
		Summary effect estimate (95% CI)	<i>P</i> value	Summary effect estimate (95% CI)	<i>P</i> value
Gestational age (weeks)	28.87 (2.83)	(OR=0.87, 95% CI 0.76–0.99)	0.03	OR=0.83, 95% CI 0.70–0.98	0.03
Gestational age (days)	204.96 (19.58)	OR=0.98, 95% CI 0.96–1	0.03	OR=0.97, 95% CI 0.95–0.99	0.02
Birth weight (kg)	1139.89 (343.77)	(OR=0.99, 95% CI 0.99–1.00)	0.06	OR=0.99, 95% CI 0.99–1.00	0.13
Extremely Low Birth weight (<750)	19 (14.29%)	(RR=1.23, 95% CI 1.04–1.45)	0.006	RR=1.25, 95% CI 0.96–1.63	0.03
Spring birth (ref: fall)	21 (15.79%)	OR=0.58, 95% CI 0.19–1.73	0.33	OR=0.97, 95% CI 0.26–3.69	0.97
Winter birth (ref: fall)	35 (26.32%)	OR=0.87, 95% CI 0.35–2.15	0.76	OR=0.92, 95% CI 0.28–2.97	0.88
Summer birth (ref: fall)	36 (27.07%)	OR=0.58, 95% CI 0.23–1.46	0.25	OR=0.85, 95% CI 0.26–2.75	0.79
Preeclampsia	32 (24.06%)	RR=0.82, 95% CI 0.69–0.99	0.049	RR=0.78, 95% CI 0.66–0.93	0.06
Cesarean Delivery	111 (83.46%)	RR=0.55, 95% CI 0.26–1.19	0.012	RR=0.33, 95% CI 0.16–0.68	<0.001
Non-cephalic Presentation	59 (44.36%)	RR=0.95, 95% CI 0.78–1.16	0.64	RR=1.08, 95% CI 0.82–1.42	0.57
Twins or multiple birth	54 (40.60%)	RR=1.35, 95% CI 0.98–1.85	0.048	RR=1.15, 95% CI 0.77–1.71	0.46
Arterial ph < 728	50 (46.30%) (<i>n</i> =108)	RR=0.91, 95% CI 0.64–1.29	0.59	RR=0.96, 95% CI 0.62–1.50	0.87
Venous ph < 720	9 (8.74%) (<i>n</i> =103)	RR=0.93, 95% CI 0.83–1.04	0.30	RR=0.96, 95% CI 0.84–1.09	>0.99
Complete corticosteroid maturation	103 (77.44%)	RR=0.58, 95% CI 0.31–1.09	0.09	RR=0.45, 95% CI 0.24–0.84	0.02
Sulfate neuroprotection	108 (83.08%) (<i>n</i> =130)	RR=2.34, 95% CI 0.92–5.95	0.059	RR=1.05, 95% CI 0.39–2.82	>0.99

total of 3 losses were recorded, all male children. A total of 24 subjects met the ADOS-2 most accurate cut-off point for ASD diagnosis, defined as a score of ≥ 12 for non-speaking children and ≥ 10 for children with some words, representing 18.46% of the entire sample.

In our study, the only prenatal factor significantly associated with suspected ASD was having a mother who was born abroad (Table 1).

As for perinatal factors, both low gestational age, categorized by days and weeks, and a weight of less than 750 g were associated with an increased risk of suspected ASD. Cesarean delivery and a complete course of corticosteroid maturation were associated with a lower probability of ASD. The presence of preeclampsia showed a trend towards significance (Table 2).

Finally, significant postnatal factors were bronchopulmonary dysplasia, hearing loss, longer NICU stay and low 10-minute Apgar scores. The presence of ROP, short length and cranial circumference at birth showed weak evidence (Table 3).

Additionally, some variables that were not found to be significantly associated with suspected ASD did show a significant relationship with a positive screening through the M-CHAT. These included paternal age of 35 years or older, maternal education up to secondary, multiple gestation and grade 2 or more of ROP.

Table 3 Bivariate associations between neonatal factors and suspected ASD

Associated neonatal factors	Sample size (<i>N</i> =133)	Positive screening (M-CHAT)		ASD cutoff point (ADOS-2)	
		Summary effect estimate (95% CI)	<i>P</i> value	Summary effect estimate (95% CI)	<i>P</i> value
Sex: male	68 (51.13%)	RR=0.93, 95% CI 0.66–1.32	0.70	RR=1.25, 95% CI 0.75–2.07	0.37
Large for gestational age	3 (2.26%)	RR=0.99, 95% CI 0.94–1.05	>0.99	RR=0.97, 95% CI 0.94–1.00	>0.99
Small for gestational age	41 (30.83%)	RR=1.03, 95% CI 0.82–1.30	0.80	RR=0.83, 95% CI 0.65–1.07	0.24
Length (cm)	36.38 (4.15)	OR=0.91, 95% CI 0.83–0.99	0.03	OR=0.91, 95% CI 0.82–1.02	0.10
Head circumference (cm)	26.23 (2.88)	OR=0.88, 95% CI 0.78–1.00	0.06	OR=0.85, 95% CI 0.71–0.999	0.06
5-min Apgar score < 7	33 (25.19%) (<i>n</i> =131)	RR=1.07, 95% CI 0.87–1.32	0.50	RR=1.25, 95% CI 0.90–1.73	0.12
10-min Apgar score < 7	9 (7.63%) (<i>n</i> =118)	RR=1.13, 95% CI 1.00–1.28	0.03	RR=1.31, 95% CI 1.02–1.67	<0.001
IVH≥2	15 (11.28%)	RR=1.07, 95% CI 0.94–1.23	0.26	RR=1.14, 95% CI 0.92–1.42	0.11
BPD	37 (27.82%)	RR=1.53, 95% CI 1.18–1.99	<0.001	RR=1.69, 95% CI 1.08–2.64	<0.001
ROP≥2	26 (19.55%)	RR=1.20, 95% CI 0.99–1.46	0.04	RR=1.25, 95% CI 0.93–1.67	0.07
Sensorineural hearing loss	14 (10.53%)	RR=1.13, 95% CI 0.99–1.29	0.048	RR=1.23, 95% CI 0.97–1.56	0.01
Admission duration (days)	69.55 (36.02)	OR=1.02, 95% CI 1.01–1.03	<0.001	OR=1.03, 95% CI 1.02–1.05	<0.001

IVH=intraventricular hemorrhage; BPD=bronchopulmonary dysplasia; ROP=retinopathy of prematurity; admission duration=premature infant stays in NICU

Discussion

This study was designed to investigate the association between specific factors and high probability of ASD diagnosis in a cohort of very preterm children. The results suggested, as hypothesized, that certain prenatal, perinatal, and postnatal factors might be associated with the likelihood of ASD. In accordance with previous findings, confirmed by this study, preterm children require thorough follow-up due to the high probability of neurodevelopmental deficits.

The only prenatal factor associated with suspected ASD identified in our study was maternal foreign birth, referring to mothers born outside of Spain. This is consistent with some prior findings (Becerra et al., 2014; Gardener et al., 2009), although other studies have reported contrasting results (Fairthorne et al., 2017). Regional characteristics may account for the discrepancies in outcomes. Susceptibility to relatively benign infections and the stress associated with residing in a new country have been proposed as potential explanations (Becerra et al., 2014; Gardener et al., 2009). Other factors commonly linked to ASD in the general population, such as assisted reproductive techniques and advanced paternal age, did not show any association in our study.

The results suggest, as hypothesized, that low gestational age was the most relevant perinatal variable associated with ASD in our study. The younger the gestational age, whether assessed in days or weeks, the higher the likelihood of suspected ASD. A recent meta-analysis found that premature infants are 3.3 times more likely to develop the disorder, although it did not find gestational age to be significantly related to autistic traits (Laverty et al., 2021). Nonetheless, several studies have consistently reported an association between lower gestational age and increased risk of ASD (Guo et al., 2022; Hwang et al., 2013; Johnson et al., 2010;

Joseph et al., 2017a, b; Kuzniewicz et al., 2014). The heterogeneity found may be due to differences in the categorization of the gestational age variable (Cogley et al., 2021). It has been suggested that the possible relationship is due to the vulnerability of the immature brain, the lack of neuroprotective factors or physiological instability (Joseph et al., 2017b). Another factor widely related to ASD is low birth weight (Gardener et al., 2011; Guo et al., 2022; Ma et al., 2022; Pyhälä et al., 2014; Wang et al., 2017). However, our results only indicated a weak relationship between these variables, except when the birth weight was extremely low (<750 g). This suggests that in the premature population, gestational age may be a more determining factor than birth weight for the development of ASD.

Additionally, according to our results, cesarean delivery was associated with low probability of ASD diagnosis. This contrasts with findings from previous studies. Cesarean delivery has been associated with a higher likelihood of ASD in a comprehensive meta-analysis (Curran et al., 2015), although another study found no significant relationship in the premature population (Yip et al., 2016). Cesarean delivery is usually indicated when there are risks associated with prematurity. Our findings differ from other publications and likely require a larger study to evaluate the role of cesarean section, taking into account the indication for the cesarean section, the clinical status of the fetus and the mother, as well as the subsequent stabilization of the newborn. Another factor associated with a lower probability of ASD identified in our study was the complete administration of corticosteroids for fetal lung maturation. Corticosteroid administration is considered an effective means of reducing perinatal mortality and morbidity, as well as the risk of developmental delay (McGoldrick et al., 2020), although we are not aware of any previous studies linking it to ASD.

Preeclampsia scores trend towards significance as a protective factor for ASD, contrary to some studies suggesting it could be a risk factor for ASD (Jenabi et al., 2019; Maher et al., 2020; Wang et al., 2017). However, these studies involve a general population, without considering gestational age. One explanation could be that preeclampsia contributes to the development of ASD due to its association with prematurity, as the presence of the condition often leads to premature birth. In our study, the population consists exclusively of very premature infants, and if preeclampsia is the reason for prematurity, perhaps other variables more harmful to the fetus are not present.

During the neonatal period, our findings indicated an association between autism and a series of complications that commonly occur in premature infants. Specifically, bronchopulmonary dysplasia (BPD) and hearing loss were identified. These relationships remained significant even when controlling for gestational age. Previous studies have found a link between BPD and ASD (Hack et al., 2009) or associated characteristics (Brumbaugh et al., 2018; Sriram et al., 2018). Additionally, the relationship between hearing impairment and ASD has been extensively explored. Several studies have found a higher prevalence of hearing impairment in the ASD population (Demopoulos & Lewine, 2016; Ocak et al., 2018; Rydzewska et al., 2019; Ting et al., 2023), although a previous literature review did not find conclusive data (Beers et al., 2014). Structural and functional abnormalities have been found in the auditory brainstem in individuals with ASD, which could explain this relationship (Smith et al., 2019). Another associated factor identified in our study is the duration of stay in the NICU. This variable has previously been associated with ASD (Subedi et al., 2017; Winkler-Schwartz et al., 2014). Exposure to stressors associated with the NICU can alter the brain both functionally and structurally (Smith et al., 2011), which could explain the emergence of neurodevelopmental disorders such as ASD. Lastly, an Apgar score at 10 min lower than 7 has also been identified as an associated factor for ASD. This relationship remains significant when controlling for gestational age. Most previous studies agree that a low Apgar score at 5 min is associated with the presence of ASD (Gardener et al., 2011; Getahun et al., 2017; Modabbernia et al., 2019; Wang et al., 2017). It has been postulated that neonatal vitality and ASD share a common genetic background, or that the role of environmental factors such as birth complications in the development of ASD could be possible explanations for this relationship (Modabbernia et al., 2019). The variables that showed a trend towards significance were low birth length, head circumference, and ROP grade 2 or higher. Regarding ROP, it has also been associated with ASD, suggesting a common pathway between retinal issues and neurodevelopmental disorders.

Our results suggest that some factors associated with ASD in the preterm population could differ from those found in the general population. While gestational age and having a mother born abroad or hearing loss remain associated, cesarean delivery or complete maturation with corticosteroids could reduce the probability of ASD diagnosis. Certain aspects related to prematurity, such as ROP, bronchopulmonary dysplasia, low Apgar score or length of stay in the NICU, would be associated factors even when controlling for gestational age as a confounding variable.

Some variables in our study were associated with an increased likelihood of obtaining a positive screening on the M-CHAT, but not with a higher probability of subsequent ASD; specifically, paternal age equal to or greater than 35 years, mother's education up to secondary, multiple gestation, preeclampsia, short birth length and grade 2 ROP. Several previous studies indicated that those registering false positives on the M-CHAT are at risk of cognitive, sensory, and behavioral problems (Luyster et al., 2011; Moore et al., 2012), so these factors are likely to pose a higher risk of other disorders or difficulties.

The rate of positive M-CHAT-R/F screens in our study is higher than that reported by other recent cohorts of premature infants (Shuster et al., 2023). This difference may be partially explained by variations in exclusion criteria or by cultural differences influencing parental reporting and interpretation of developmental behaviors within our population. Additionally, the higher rates of suspected ASD cases observed in our cohort compared to larger population-based studies (Crump et al., 2021; Joseph et al., 2017b) likely result from our early assessment at 24 months using the ADOS-2 Toddler Module, whereas those studies relied on formal clinical diagnoses at older ages.

Some limitations of the study need to be considered when interpreting the results. Firstly, the sample size, as although the sample size calculation indicated that the number of subjects was adequate, larger samples would enhance statistical power and representativeness. Additionally, a limited number of cases hinders discussion of causal relationships and, consequently, risk factors, but it does allow for establishing positive and negative associations between diverse variables and laying a foundation for future research. Moreover, standardized cognitive, language, or motor scores were not included in the analysis. Given the neurodevelopmental vulnerability of preterm children, these scores could provide valuable insights into their developmental trajectories and potential confounding factors. Finally, it should be noted that the detection of ASD is based on a cut-off point and, as indicated by the Spanish protocol (Pallás Alonso et al., 2018), follow-up should continue until adolescence to confirm the diagnosis.

Although previous prospective studies (Joseph et al., 2017b; Shuster et al., 2023), have explored risk factors for ASD in extremely preterm infants, research on this topic remains limited, particularly regarding early identification and prospective follow-up in clinical settings. This design allows for earlier detection of warning signs, which is essential for prevention and targeted intervention programs. Lastly, the administration of the M-CHAT-R/F follow-up interview and the ADOS-2 was carried out by the same rater in all cases. While having a single examiner may limit inter-rater reliability and introduce potential biases related to examiner expectations or interpretation, it also minimizes discrepancies in scoring due to subjective differences between multiple raters. Additionally, using a single evaluator enhances family adherence to the study and facilitates coordination with other professionals involved in the child's care.

The high probability of neurodevelopmental disorders such as ASD in the very preterm population underscores the need for future prospective longitudinal studies with larger samples aimed at shedding light on these findings and elucidating modifiable associated factors in early childhood. This follow-up promotes early detection and intervention, thus improving the quality of life for individuals with ASD.

Acknowledgments The authors would like to thank the families who participated in this project. We also want to thank neuropsychologist Joan Múria for his help with the study and Stephen Kelly for language editing services.

Author Contributions All authors contributed to the study design and implementation, to the analysis of results and to the drafting of the manuscript.

Funding Open Access Funding provided by Universitat Autònoma de Barcelona.

No funding was received for conducting this study.

Declarations

Competing interests The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- American Psychiatric Association (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-5-TR). American Psychiatric Association Publishing. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- Becerra, T. A., Von Ehrenstein, O. S., Heck, J. E., Olsen, J., Arah, O. A., Jeste, S. S., Rodriguez, M., & Ritz, B. (2014). Autism spectrum disorders and race, ethnicity, and nativity: A Population-Based study. *Pediatrics*, 134(1), e63–e71. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3928>
- Beers, A. N., McBoyle, M., Kakande, E., Dar Santos, R. C., & Kozak, F. K. (2014). Autism and peripheral hearing loss: A systematic review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78(1), 96–101. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.10.063>
- Brumbaugh, J. E., Colaizy, T. T., Patel, N. M., & Klein, J. M. (2018). The changing relationship between bronchopulmonary dysplasia and cognition in very preterm infants. *Acta Paediatrica*, 107(8), 1339–1344. <https://doi.org/10.1111/apa.14219>
- Carrascosa, A., Yeste, D., Copil, A., Almar, J., Salcedo, S., & Gussinyé, M. (2004). Patrones antropométricos de Los recién nacidos pretérmino y a término (24–42 Semanas de edad gestacional) En El hospital Materno-Infantil Vall D'Hebron (Barcelona) (1997–2002). *Anales De Pediatría*, 60(5), 406–416. [https://doi.org/10.1016/S1695-4033\(04\)78299-5](https://doi.org/10.1016/S1695-4033(04)78299-5)
- Cogley, C., O'Reilly, H., Bramham, J., & Downes, M. (2021). A systematic review of the risk factors for autism spectrum disorder in children born preterm. *Child Psychiatry & Human Development*, 52(5), 841–855. <https://doi.org/10.1007/s10578-020-01071-9>
- Crump, C., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2021). Preterm or early term birth and risk of autism. *Pediatrics*, 148(3), e2020032300. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-032300>
- Curran, E. A., O'Neill, S. M., Cryan, J. F., Kenny, L. C., Dinan, T. G., Khashan, A. S., & Kearney, P. M. (2015). Research review: Birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56(5), 500–508. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12351>
- Demopoulos, C., & Lewine, J. D. (2016). Audiometric profiles in autism spectrum disorders: Does subclinical hearing loss impact communication? *Autism Research*, 9(1), 107–120. <https://doi.org/10.1002/aur.1495>
- Fairthorne, J., De Klerk, N., Leonard, H. M., Schieve, L. A., & Yeargin-Allsopp, M. (2017). Maternal Race–Ethnicity, immigrant status, country of birth, and the odds of a child with autism. *Child Neurology Open*, 4, 2329048X1668812. <https://doi.org/10.1177/2329048X16688125>
- Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., & Lang, A. G. (2009). Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*, 41(4), 1149–1160. <https://doi.org/10.3758/BRM.41.4.1149>
- Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S. L. (2009). Prenatal risk factors for autism: Comprehensive meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 195(1), 7–14. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.051672>
- Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S. L. (2011). Perinatal and neonatal risk factors for autism: A comprehensive Meta-analysis. *Pediatrics*, 128(2), 344–355. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1036>
- Getahun, D., Fasset, M., Peltier, M., Wing, D., Xiang, A., Chiu, V., & Jacobsen, S. (2017). Association of perinatal risk factors with autism spectrum disorder. *American Journal of Perinatology*, 34(03), 295–304. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597624>
- Guo, B. Q., Li, H. B., Zhai, D. S., & Yang, L. Q. (2022). Prevalence of autism spectrum disorder diagnosis by birth weight, gestational

- age, and size for gestational age: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *European Child & Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/s00787-022-02078-4>
- Guy, A., Seaton, S. E., Boyle, E. M., Draper, E. S., Field, D. J., Manktelow, B. N., Marlow, N., Smith, L. K., & Johnson, S. (2015). Infants born late/moderately preterm are at increased risk for a positive autism screen at 2 years of age. *The Journal of Pediatrics*, 166(2), 269–275.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.10.053>
- Hack, M., Taylor, H. G., Schluchter, M., Andreias, L., Drotar, D., & Klein, N. (2009). Behavioral outcomes of extremely low birth weight children at age 8 years. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 30(2), 122–130. <https://doi.org/10.1097/D9B.0b013e31819e6a16>
- Hisle-Gorman, E., Susi, A., Stokes, T., Gorman, G., Erdie-Lalena, C., & Nylund, C. M. (2018). Prenatal, perinatal, and neonatal risk factors of autism spectrum disorder. *Pediatric Research*, 84(2), 190–198. <https://doi.org/10.1038/pr.2018.23>
- Hong, J. S., Singh, V., Kalb, L., Ashkar, A., & Landa, R. (2021). Replication study of ADOS-2 toddler module cut-off scores for autism spectrum disorder classification. *Autism Research*, 14(6), 1284–1295. <https://doi.org/10.1002/aur.2496>
- 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>
- Jenabi, E., Karami, M., Khazaei, S., & Bashirian, S. (2019). The association between preeclampsia and autism spectrum disorders among children: A meta-analysis. *Korean Journal of Pediatrics*, 62(4), 126–130. <https://doi.org/10.3345/kjp.2018.07010>
- 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.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.10.041>
- Joseph, R. M., Korzeniewski, S. J., Allred, E. N., O'Shea, T. M., Heeren, T., Frazier, J. A., Ware, J., Hirtz, D., Leviton, A., Kuban, K., Ware, J., Coster, T., Henson, B., Wilson, R., McGhee, K., Lee, P., Asgarian, A., Sadhwani, A., Perrin, E., & Vogt, K. (2017a). 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.e1–304.e16
- Joseph, R. M., O'Shea, T. M., Allred, E. N., Heeren, T., Hirtz, D., Paneth, N., Leviton, A., & Kuban, K. C. K. (2017b). Prevalence and associated features of autism spectrum disorder in extremely low gestational age newborns at age 10 years. *Autism Research*, 10(2), 224–232. <https://doi.org/10.1002/aur.1644>
- Kuzniewicz, M. W., Wi, S., Qian, Y., Walsh, E. M., Armstrong, M. A., & Croen, L. A. (2014). Prevalence and neonatal factors associated with autism spectrum disorders in preterm infants. *The Journal of Pediatrics*, 164(1), 20–25. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.09.021>
- Laverty, C., Surtees, A., O'Sullivan, R., Sutherland, D., Jones, C., & Richards, C. (2021). The prevalence and profile of autism in individuals born preterm: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 13(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s11689-021-09382-1>
- Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P. C., Risi, S., Gotham, K., & Bishop, S. (2012). *Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition*. Western Psychological Services.
- Luyster, R. J., Kuban, K. C. K., O'Shea, T. M., Paneth, N., Allred, E. N., Leviton, A., & for ELGAN Study investigators. (2011). The modified checklist for autism in toddlers in extremely low gestational age newborns: Individual items associated with motor, cognitive, vision and hearing limitations. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 25(4), 366–376. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2010.01187.x>
- Ma, X., Zhang, J., Su, Y., Lu, H., Li, J., Wang, L., Shang, S., & Yue, W. (2022). Association of birth weight with risk of autism: A systematic review and meta-analysis. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 92, 101934. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2022.101934>
- Maenner, M. J., Warren, Z., Williams, A. R., Amoakohene, E., Bakian, A. V., Bilder, D. A., Durkin, M. S., Fitzgerald, R. T., Fournier, S. M., Hughes, M. M., Ladd-Acosta, C. M., McArthur, D., Pas, E. T., Salinas, A., Vehorn, A., Williams, S., Esler, A., Grzybowski, A., Hall-Lande, J., & Shaw, K. A. (2023). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 Years—Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, united States, 2020. *MMWR Surveillance Summaries*, 72(2), 1–14. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7202a1>
- Maher, G. M., O'Keeffe, G. W., Dalman, C., Kearney, P. M., McCarthy, F. P., Kenny, L. C., & Khashan, A. S. (2020). Association between preeclampsia and autism spectrum disorder: A population-based study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 61(2), 131–139. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13127>
- Marín Soro, M., Gisbert Gustems, L., Boix Alonso, H., Martínez-Maldonado, S., & Coronado Contreras, R. (2024). Longitudinal study for the early detection of autism in children with very preterm birth. *Brain & Development*, 46(10), 368–372. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2024.08.006>
- McGoldrick, E., Stewart, F., Parker, R., & Dalziel, S. R. (2020). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub4>
- Modabbernia, A., Sandin, S., Gross, R., Leonard, H., Gissler, M., Parner, E. T., Francis, R., Carter, K., Bresnahan, M., Schendel, D., Hornig, M., & Reichenberg, A. (2019). Apgar score and risk of autism. *European Journal of Epidemiology*, 34(2), 105–114. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0445-1>
- 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>
- Ocak, E., Eshraghi, R. S., Danesh, A., Mittal, R., & Eshraghi, A. A. (2018). Central auditory processing disorders in individuals with autism spectrum disorders. *Balkan Medical Journal*, 35(5), 367–372. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2018.0853>
- Pallás Alonso, C., García González, P., Jimenez Moya, A., Loureiro González, B., Martín Peinador, Y., Soriano Faura, J., Torres Valdivieso, M. J., & Galiana, G. (2018). Protocolo de Seguimiento Para El recién Nacido Menor de 1.500 g O Menor de 32 Semanas de edad Gestación. *Anales De Pediatría*, 88(4), 229.e1. 229.e10
- Pérez-Crespo, L., Prats-Urbe, A., Tobias, A., Duran-Tauleria, E., Coronado, R., Hervás, A., & Guxens, M. (2019). Temporal and geographical variability of prevalence and incidence of autism spectrum disorder diagnoses in children in Catalonia, Spain. *Autism Research*, 12(11), 1693–1705. <https://doi.org/10.1002/aur.2172>
- Pyhälä, R., Hovi, P., Lahti, M., Sammaltahti, S., Lahti, J., Heinonen, K., Pesonen, A. K., Strang-Karlsson, S., Eriksson, J. G., Andersson, S., Järvenpää, A. L., Kajantie, E., & Räikkönen, K. (2014). Very low birth weight, infant growth, and Autism-Spectrum traits in adulthood. *Pediatrics*, 134(6), 1075–1083. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1097>
- R Core Team (2022). *R: A Language and environment for statistical computing*. [Computer software]. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>

- Robins, D. L., Casagrande, K., Barton, M., Chen, C. M. A., Dumont-Mathieu, T., & Fein, D. (2014). Validation of the modified checklist for autism in toddlers, revised with Follow-up (M-CHAT-R/F). *Pediatrics*, 133(1), 37–45. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1813>
- Rydzewska, E., Hughes-McCormack, L. A., Gillberg, C., Henderson, A., MacIntyre, C., Rintoul, J., & Cooper, S. A. (2019). Prevalence of sensory impairments, physical and intellectual disabilities, and mental health in children and young people with self-proxy-reported autism: Observational study of a whole country population. *Autism*, 23(5), 1201–1209. <https://doi.org/10.1177/1362361318791279>
- Shuster, C. L., Sheinkopf, S. J., McGowan, E. C., Hofheimer, J. A., O'Shea, T. M., Carter, B. S., Helderman, J. B., Check, J., Neal, C. R., Pastyrnak, S. L., Smith, L. M., Loncar, C., Dansereau, L. M., DellaGrotta, S. A., Marsit, C., & Lester, B. M. (2023). Neurobehavioral and medical correlates of autism screening: 2-Year outcomes for infants born very preterm. *The Journal of Pediatrics*, 260, 113536. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2023.113536>
- Smith, G. C., Gutovich, J., Smyser, C., Pineda, R., Newnham, C., Tjoeng, T. H., Vavasseur, C., Wallendorf, M., Neil, J., & Inder, T. (2011). Neonatal intensive care unit stress is associated with brain development in preterm infants. *Annals of Neurology*, 70(4), 541–549. <https://doi.org/10.1002/ana.22545>
- Smith, A., Storti, S., Lukose, R., & Kulesza Jr, R. J. (2019). Structural and functional aberrations of the auditory brainstem in autism spectrum disorder. *Journal of Osteopathic Medicine*, 119(1), 41–50. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2019.007>
- Sriram, S., Schreiber, M. D., Msall, M. E., Kuban, K. C. K., Joseph, R. M., Shea, O., Allred, T. M., Leviton, E. N., & for the ELGAN Study Investigators. (2018). Cognitive development and quality of life associated with BPD in 10-Year-Olds born preterm. *Pediatrics*, 141(6), e20172719. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2719>
- Subedi, D., DeBoer, M. D., & Scharf, R. J. (2017). Developmental trajectories in children with prolonged NICU stays. *Archives of Disease in Childhood*, 102(1), 29–34. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-310777>
- Tick, B., Bolton, P., Happé, F., Rutter, M., & Rijdsdijk, F. (2016). Heritability of autism spectrum disorders: A meta-analysis of twin studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(5), 585–595. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12499>
- Ting, F. N., Kiing, J. S. H., Li, W. W., Chan, Y. H., Loo, J. H. Y., & Kang, Y. Q. (2023). Prevalence and profiles of Late-Onset hearing loss in preschool children with autism spectrum disorder who passed newborn hearing screening in a South East Asian population. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. <https://doi.org/10.1007/s10803-023-06060-0>
- Wang, C., Geng, H., Liu, W., & Zhang, G. (2017). Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine*, 96(18), e6696. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006696>
- Wieckowski, A. T., Williams, L. N., Rando, J., Lyall, K., & Robins, D. L. (2023). Sensitivity and specificity of the modified checklist for autism in toddlers (Original and Revised): A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, 177(4), 373. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.5975>
- Winkler-Schwartz, A., Garfinkle, J., & Shevell, M. I. (2014). Autism spectrum disorder in a term birth neonatal intensive care unit population. *Pediatric Neurology*, 51(6), 776–780. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.07.009>
- Yip, B. H. K., Leonard, H., Stock, S., Stoltenberg, C., Francis, R. W., Gissler, M., Gross, R., Schendel, D., & Sandin, S. (2016). Caesarean section and risk of autism across gestational age: A multinational cohort study of 5 million births. *International Journal of Epidemiology*, dyw336. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw336>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

DISCUSSIÓ

1. Detecció precoç del risc de TEA en infants molt prematurs i/o amb molt baix pes en néixer

2. Prevalença estimada de TEA en infants molt prematurs i/o amb molt baix pes en néixer

3. Associacions entre factors prenatals, perinatals i postnatals i la sospita de TEA

3.1. Factors prenatals

3.2. Factors perinatals

3.3. Factors postnatals

3.4. Diferències respecte la població general

3.5. Factors associats a un cribratge positiu però no amb TEA

4. Limitacions i línies d'investigació futures

La prematuritat severa i el baix pes en néixer s'han associat sistemàticament a una major probabilitat de TEA. Alhora, la detecció precoç ha demostrat ser molt important per la funcionalitat futura i la qualitat de vida de les persones que presenten el trastorn. Així doncs, els estudis d'aquesta tesi pretenen, d'una banda, detectar als 24 mesos els possibles casos de TEA en aquesta població especialment vulnerable i estimar-ne la prevalença, i d'altra banda, conèixer aquelles variables associades i establir si difereixen de les trobades en població general.

1. Detecció precoç del risc de TEA en infants molt prematurs i/o amb molt baix pes en néixer

L'objectiu principal d'aquesta tesi va ser el de detectar precoçment el risc de TEA en una cohort de nounats menors a 32 setmanes de gestació i/o menors als 1500 grams de pes en néixer. Tal com vam hipotetitzar, el protocol espanyol de seguiment pel recent nascut (Pallás Alonso et al., 2018) va resultar útil per assolir aquest objectiu. Mentre que l'edat mitjana de detecció de l'autisme es troba actualment al voltant dels 60 mesos (Van 'T Hof et al., 2021), en el nostre estudi vam identificar els subjectes amb una alta probabilitat de TEA abans dels 23 mesos d'EC de mitjana o, el que és el mateix, 3 anys abans del que és habitual.

Del total dels participants a l'estudi, es va completar el seguiment en un 93 % dels infants vius, complint amb l'objectiu de pèrdues acceptables del propi protocol, establert en menys d'un 10 %.

L'aplicació de l'M-CHAT-R/F al voltant dels 24 mesos d'EC va resultar una eina útil a l'hora de detectar els casos negatius, confirmats en un 94 % pel CAST als 48 mesos. Malgrat això, el fet que només un 45 % de les famílies accedissin a respondre aquesta última eina de cribratge, fa que haguem d'interpretar aquests resultats amb cautela. En canvi, més de la meitat dels casos amb cribratge positiu a l'M-CHAT-R/F van obtenir un resultat negatiu a l'ADOS-2. Aquest alt percentatge de falsos positius coincideix amb l'obtingut en altres estudis, que no obstant

indiquen que aquests infants tenen risc d'altres trastorns o dificultats cognitives, sensorials i conductuals (Luyster et al., 2011; Moore et al., 2012). Degut als dèficits cognitius, visuals, motors o auditius que acostumen a presentar els infants molt prematurs, el nombre de falsos positius amb eines de cribratge és superior en aquesta població (Gray et al., 2015).

El fet de detectar els infants amb alt risc de TEA abans dels 2 anys permet una intervenció precoç, que s'ha demostrat determinant a l'hora de millorar el funcionament d'aquests nens, especialment en els aspectes cognitiu, lingüístic i socioemocional (Okoye et al., 2023; Vivanti et al., 2014; Zwaigenbaum et al., 2015). Aquesta millora funcional sembla mantenir-se en l'adolescència i l'edat adulta (Taylor et al., 2015). Així mateix, el diagnòstic precoç redueix els nivells d'estrès i ansietat en els pares i millora el funcionament familiar (Grzadzinski et al., 2021). Finalment, la major autonomia dels individus amb TEA proporcionada per una intervenció precoç, repercuteix en un menor cost a llarg termini, associat a una menor necessitat d'intervencions intensives i serveis d'educació especial (Järbrink & Knapp, 2001).

2. Prevalença estimada de TEA en infants molt prematurs i/o amb molt baix pes en néixer

Per tal d'estimar la prevalença de TEA en el nostre estudi vam utilitzar el punt de tall del mòdul T de l'ADOS-2 establert per Hong et al. (2021), que ha demostrat una excel·lent validesa clínica. Seguint aquest mètode, un total de 24 nens presentaven una alta probabilitat de TEA, la qual cosa suposava una prevalença estimada del 18,5 %. Tal i com havíem hipotetitzat, és una prevalença molt superior a la trobada en la població general (Shaw et al., 2025). No obstant això, segueix sent significativament superior a la trobada en altres estudis centrats en població prematura (Crump et al., 2021; Joseph et al., 2017). Una possible explicació radica en què el nostre estudi es basa en la puntuació de l'ADOS-2 al voltant dels 24 mesos, mentre que els altres estudis estan basats en diagnòstics formals duts a

terme en edats més avançades. Una altra hipòtesi que explicaria aquesta elevada prevalença és que l'Hospital Vall d'Hebrón, en ser un referent en neonatologia, acull els casos més complexos i que, per tant, presenten major risc de complicacions.

De la mateixa manera, els resultats del cribratge amb l'M-CHAT-R/F, van mostrar un total de 53 casos positius, un 39,9 % del total. Aquests resultats són també significativament superiors als trobats en altres estudis utilitzant la mateixa prova (Shuster et al., 2023). En aquest cas, els criteris d'exclusió o les diferències culturals de les famílies a l'hora d'interpretar la conducta dels seus fills i filles podrien explicar parcialment aquestes diferències.

El nostre estudi també va revelar diferències per sexes, tant pel que fa a la proporció com pel que fa al fenotip. Atenent als subjectes que superen el punt de tall de TEA, la proporció nen-nena és de 1,4:1, significativament inferior a la trobada en població general (Loomes et al., 2017). Aquesta troballa és coherent amb altres estudis en població molt prematura (Joseph et al., 2017; Nagai et al., 2022). En quant al fenotip, els resultats van indicar que els nens presentaven un grau de severitat superior, ja que la majoria es trobaven al rang de preocupació més elevat, mentre que la majoria de nenes es trobaven al rang de preocupació més baix. Aquest fet també difereix de la població general, on sovint les nenes amb autisme presenten símptomes més severs que els nens (Dworzynski et al., 2012). En general, es postula que les nenes requereixen d'una major càrrega genètica per desenvolupar el trastorn, la qual cosa suposa menys incidència però major severitat (Ferri et al., 2018). Una hipòtesi que explicaria aquestes diferències és que, en el cas dels infants prematurs, els factors ambientals tenen més pes que en la població general, tot i que es requereix més investigació futura per aclarir aquest fet.

3. Associacions entre factors prenatals, perinatals i postnatals i la sospita de TEA

Les variables recollides (Taula 4), ens van permetre identificar associacions entre aquestes i una probabilitat alta de TEA (Taula 5). Els resultats obtinguts van

confirmar la hipòtesi inicial: determinats factors prenatals, perinatals i postnatals estan relacionats amb una major probabilitat de desenvolupament del TEA.

Taula 5

Variables associades a una alta probabilitat de TEA

Prenatals	Perinatals	Postnatals
Mare nascuda a l'estranger	Edat gestacional (en setmanes)	DBP
	Edat gestacional (en dies)	Pèrdua auditiva neurosensorial
	Pes en néixer extremadament baix (<750g)	Durada de l'ingrés a la UCIN (dies)
	Part per cesària ^a	ROP grau >2 ^b
	Maduració completa amb corticoides ^a	Longitud (cm) ^b
	Preeclàmpsia ^{a b}	Circumferència cranial (cm) ^b

Nota. ^a Associada a una baixa probabilitat de TEA; ^b Tendència a la significació; DBP = displàsia broncopulmonar; UCIN = unitat de cures intensives neonatals; ROP = retinopatia de la prematuritat

3.1. Factors prenatals

L'únic factor prenatal associat al risc de TEA va ser el fet que la mare hagués nascut a l'estranger. Aquesta troballa és coherent amb alguns estudis anteriors (Becerra et al., 2014; Gardener et al., 2009), tot i que altres investigacions mostren resultats contradictoris (Fairthorne et al., 2017). Les diferències regionals podrien explicar aquesta variabilitat. S'han proposat factors com la susceptibilitat a infeccions lleus o l'estrès derivat de viure l'experiència de la UCIN en un país nou com a possibles explicacions. D'altra banda, altres elements sovint relacionats amb el TEA en població general, com les tècniques de reproducció assistida o l'edat paterna avançada, no van mostrar cap associació significativa en la nostra mostra.

3.2. Factors perinatals

Tal com es preveia, l'edat gestacional baixa es va identificar com el factor perinatal més rellevant vinculat al TEA. A mesura que disminueix l'edat gestacional, ja sigui mesurada en setmanes o en dies, augmenta la probabilitat de sospita de TEA. Una metaanàlisi recent assenyala que els nadons prematurs tenen 3,3 vegades més probabilitats de desenvolupar el trastorn, tot i que no es va trobar una relació directa entre l'edat gestacional i els trets autístics (Lavery et al., 2021). Malgrat això, diversos estudis han confirmat aquesta associació (Guo et al., 2022; Hwang et al., 2013; Joseph et al., 2017; Kuzniewicz et al., 2014). Les discrepàncies podrien deure's a diferències en la manera de classificar l'edat gestacional (Cogley et al., 2021). S'ha suggerit que aquesta relació podria estar relacionada amb la vulnerabilitat del cervell immadur, la manca de factors neuroprotectors o la inestabilitat fisiològica (Joseph et al., 2017).

Tot i que el baix pes en néixer s'ha vinculat sovint amb el TEA (Gardener et al., 2011; Guo et al., 2022; Pyhälä et al., 2014; Wang et al., 2017), en el nostre estudi només es va observar una relació clara en casos de pes extremadament baix, és a dir, menor a 750 grams. Així mateix, el fet de ser petit per edat gestacional, és a dir, de tenir un pes inferior al percentil 10 al que li correspondria, no va obtenir significació. Això suggereix que, en infants prematurs, l'edat gestacional pot ser més determinant que el pes per al desenvolupament del TEA.

Pel que fa al part per cesària, es va observar una associació amb una menor probabilitat de TEA, fet que contrasta amb resultats d'altres investigacions. Una metaanàlisi àmplia va trobar una relació entre cesària i un major risc de TEA (Curran et al., 2015), però un estudi sobre població prematura no va detectar aquesta associació (Yip et al., 2016). El part per cesària acostuma a estar indicat davant de riscos associats a la prematuritat. La divergència entre els resultats del nostre estudi i altres estudis requereix una anàlisi més gran que consideri els motius clínics de la cesària i l'estat de salut del fetus i de la mare.

Un altre possible factor protector observat va ser l'administració completa de corticoides per madurar els pulmons fetals. S'ha observat que aquest tractament

redueix la mortalitat i morbiditat perinatal i es recomana l'ús sempre que hi hagi un naixement imminent abans de les 34 setmanes de gestació (Jacobsson et al., 2025). També s'ha observat que redueix el risc de retard del desenvolupament (McGoldrick et al., 2020), tot i que no s'han trobat estudis previs que el relacionin específicament amb el TEA.

La preeclàmpsia va mostrar una tendència cap a la significació com un factor associat a una menor probabilitat de TEA, fet contrari a alguns treballs previs (Jenabi et al., 2019; Maher et al., 2020; Wang et al., 2017). No obstant això, aquests estudis analitzen població general i no consideren l'edat gestacional. És possible que la relació entre preeclàmpsia i TEA es produeixi indirectament a través de la prematuritat. En la nostra mostra, formada exclusivament per infants molt prematurs, si la preeclàmpsia n'és la causa, pot ser que no hi hagi altres condicions més nocives per al fetus.

3.3. Factors postnatsals

Durant el període neonatal, es va observar una associació entre el TEA i complicacions típiques de la prematuritat, com la displàsia broncopulmonar (DBP) i la pèrdua auditiva neurosensorial. Aquestes associacions es van mantenir significatives fins i tot quan es controlava l'edat gestacional. Altres estudis ja havien descrit una connexió entre la DBP i el TEA (Hack et al., 2009) o característiques associades (Brumbaugh et al., 2018; Sriram et al., 2018). La relació entre la DBP i la inflamació sistèmica o la dependència de teràpia de ventilació en podrien ser les causes. Igualment, la relació entre pèrdua auditiva i TEA ha estat àmpliament estudiada. S'ha observat una major prevalença de pèrdua auditiva entre infants amb TEA (Demopoulos & Lewine, 2016; Ocak et al., 2018; Rydzewska et al., 2019; Ting et al., 2023), encara que una revisió anterior no va trobar dades concloents (Beers et al., 2014). La identificació d'anomalies estructurals i funcionals en el tronc cerebral auditiu de persones amb TEA podria explicar aquesta associació (A. Smith et al., 2019).

Un altre factor associat a una major probabilitat de TEA va ser la durada de l'estada a la UCIN, que ja s'havia vinculat anteriorment en altres estudis (Cook et al., 2023;

Subedi et al., 2017; Winkler-Schwartz et al., 2014). L'exposició prolongada a estressors d'aquest entorn pot alterar el cervell, tant funcionalment com estructuralment (G. C. Smith et al., 2011), afavorint així l'aparició de trastorns del neurodesenvolupament. Un dels estressors que sembla tenir més impacte és el soroll, i s'ha postulat que la reducció del soroll a la UCIN podria millorar el creixement i reduir les conseqüències adverses (Almadhoob & Ohlsson, 2020).

Finalment, una puntuació de l'Apgar inferior a 7 als 10 minuts de vida també es va associar amb una major probabilitat de TEA, fins i tot tenint en compte l'edat gestacional. La major part dels estudis han vinculat una puntuació baixa de l'Apgar als 5 minuts amb el risc de TEA (Gardener et al., 2011; Getahun et al., 2017; Modabbernia et al., 2019; Wang et al., 2017). S'ha suggerit diverses explicacions a aquesta relació, com ara que els signes de vitalitat neonatal i el TEA podrien compartir una base genètica comuna, o que complicacions en el part podrien ser un factor ambiental clau en el desenvolupament del trastorn.

Altres variables van mostrar una tendència a la significació estadística, com la longitud en néixer, el perímetre cefàlic i la presència de ROP de grau 2 o superior. La ROP s'ha associat amb el TEA, suggerint vies biològiques comunes entre trastorns visuals i problemes en el desenvolupament neurològic (Lundgren et al., 2025).

3.4. Diferències respecte la població general

Conèixer els factors específics que contribueixen a l'aparició del trastorn en la població prematura és important per oferir una atenció més personalitzada i eficaç, així com ajustar millor les estratègies de detecció precoç i intervenció.

Els nostres resultats indiquen que alguns factors vinculats al TEA en la població prematura podrien diferir dels que s'observen en la població general. Tot i que l'edat gestacional, el fet de tenir una mare nascuda a l'estranger o la presència de pèrdua auditiva van continuar mostrant-se com a elements associats, no passa el mateix amb altres variables associades freqüentment al TEA en població general, com l'edat paterna avançada, el gènere masculí o el fet de ser petit per edat gestacional.

Tampoc el pes en néixer, excepte en els casos extrems de menys de 750g. El part per cesària i l'administració completa de corticoides per a la maduració pulmonar, no només no es van relacionar amb una major probabilitat de TEA, sinó que van mostrar una associació negativa, postulant-se com a possibles factors associats a una menor probabilitat de diagnòstic de TEA. Finalment, determinats factors específics de la prematuritat, com la ROP, la DBP, una puntuació de l'Apgar baixa als 10 minuts o una estada prolongada a la UCIN, van presentar una forta associació a una major probabilitat de TEA, fins i tot controlant l'edat gestacional com a variable de confusió.

3.5. Factors associats a un cribratge positiu però no amb TEA

En el nostre estudi, algunes variables es van associar amb una major probabilitat d'obtenir un resultat positiu en el cribratge amb l'M-CHAT-R/F, però no van superar el punt de tall de TEA després de l'avaluació amb l'ADOS-2. Concretament, es tracta de l'edat paterna igual o superior als 35 anys, el nivell educatiu matern fins a secundària, la gestació múltiple i les poques hores de pell amb pell amb el nadó. Així mateix, algunes variables que només van mostrar una tendència a la significació en quant a la probabilitat de TEA, com la preecàmpsia (com a factor associat a menor incidència de TEA), la curta longitud en el naixement, o la ROP de grau 2 o superior, sí que van mostrar una associació significativa amb un cribratge positiu. Diversos estudis previs han assenyalat que els infants que obtenen falsos positius en el M-CHAT poden presentar un major risc de patir problemes cognitius, sensorials o de comportament (Luyster et al., 2011; Moore et al., 2012). Per tant, és probable que aquests factors estiguin relacionats amb un risc més elevat d'altres trastorns o dificultats.

4. Limitacions i línies d'investigació futures

Els estudis descrits en aquesta tesi són dels pocs que utilitzen un disseny longitudinal prospectiu per detectar la probabilitat de TEA i els factors associats en

una població especialment vulnerable com són els infants molt prematurs i/o de molt baix pes en néixer. Aquest disseny premet una detecció precoç dels senyals d'alarma, la qual cosa és essencial per la prevenció i intervenció en la població objectiu. No obstant això, la present tesi presenta una sèrie de limitacions que s'han de tenir en compte.

En primer lloc, tot i que el càlcul del poder estadístic indicava que la mida de la mostra era adequada, seria recomanable que futurs estudis incloguessin mostres més grans per tal de millorar la potència estadística i la representativitat. En aquest sentit, el nombre limitat de casos complica l'establiment de relacions de causalitat i, per tant, la identificació de factors de risc, malgrat sí que possibilita detectar associacions positives o negatives entre diferents variables i assentar les bases per a investigacions futures.

D'altra banda, tal com estableix el protocol de seguiment del recent nascut (Pallás Alonso et al., 2018), seria convenient dur a terme un seguiment adequat fins a l'adolescència i una avaluació diagnòstica més completa del TEA per tal de confirmar els casos. Malgrat que el punt de tall de l'ADOS-2 presenta una elevada precisió (Hong et al., 2021), existeix la possibilitat que alguns infants acabin mostrant alteracions en el neurodesenvolupament sense arribar a complir els criteris diagnòstics de TEA.

En la mateixa línia, només el 45 % de les famílies van respondre el qüestionari de seguiment dels infants als 48 mesos amb resultat negatiu en el cribratge anterior. Això podria atribuir-se al fet que els pares van experimentar alleujament i van considerar innecessari continuar amb l'estudi. De totes formes, cal tenir-ho en compte a l'hora d'interpretar els resultats.

En relació amb les variables recollides, en aquest estudi no es van incloure puntuacions estandarditzades en àmbits com la cognició, el llenguatge o la motricitat, com recomana el protocol (Pallás Alonso et al., 2018). Donada la vulnerabilitat del neurodesenvolupament pròpia dels infants prematurs, aquestes mesures podrien aportar informació rellevant sobre les trajectòries evolutives i sobre possibles variables de confusió. No obstant això, el propi protocol classifica

la recomanació amb una força de recomanació de Posicionament I, és a dir, que no es pot determinar l'equilibri entre el cost i el benefici.

Finalment, en aquest estudi, tant l'entrevista de seguiment del M-CHAT-R/F com l'aplicació de l'ADOS-2 van ser efectuades per una única persona avaluadora. Tot i que aquest plantejament pot facilitar la coordinació amb els altres professionals implicats en l'atenció de l'infant i afavorir l'adhesió i la participació de les famílies a l'estudi, també pot reduir la fiabilitat entre observadors i introduir biaixos derivats de les seves expectatives o interpretacions personals. Això podria afectar la neutralitat de l'avaluació i, en conseqüència, influir en la classificació dels casos. Per tant, malgrat els avantatges organitzatius i de seguiment, l'ús d'un únic avaluador comporta un risc metodològic que cal tenir en compte en la interpretació dels resultats.

La gran probabilitat de trastorns del neurodesenvolupament, com el TEA, en la població molt prematura i/o amb molt baix pes en néixer, posa de manifest la importància de dur a terme estudis longitudinals i prospectius amb mostres més àmplies i per un major període de seguiment. Aquests estudis haurien de permetre aprofundir en els resultats observats, afinar en les eines de diagnòstic i identificar factors associats modificables durant la primera infància, i podrien incloure biomarcadors, l'aplicació de la intel·ligència artificial o l'aprenentatge automàtic o *machine learning* (Okoye et al., 2023). Els futurs estudis en aquest camp haurien de facilitar la detecció i la intervenció precoç, aspectes clau per millorar la qualitat de vida de les persones amb TEA.

CONCLUSIONS

Conclusions

- La implementació d'un protocol de seguiment estandarditzat permet detectar precoçment els infants amb una alta probabilitat de TEA, entorn als 23 mesos d'EC, escurçant 3 anys l'edat mitjana de diagnòstic i facilitant una intervenció primerenca.
- La prevalença estimada de TEA en la mostra analitzada és del 18,5 %, molt superior a la que s'observa en la població general. El perfil per sexe mostra una distribució molt més equilibrada (1.4:1 nenes:nens) que a la població general.
- Diversos factors van mostrar associació significativa amb la sospita de TEA:
 - Prenatals: mare nascuda a l'estranger.
 - Perinatals: menor edat gestacional, pes extremadament baix, presentació no cefàlica, i absència de maduració pulmonar completa amb corticoides.
 - Postnatals: displàsia broncopulmonar, pèrdua auditiva, estada prolongada a la UCI neonatal i Apgar inferior a 7 als 10 minuts.
- Alguns factors clàssicament descrits com de risc en població general, com la cesària o l'edat paterna avançada, no van mostrar relació amb TEA en aquesta mostra o fins i tot van actuar com a possibles factors protectors, suggerint que el perfil de risc pot ser diferent en infants molt prematurs.
- L'avançada edat del pare, el baix nivell educatiu de la mare, la gestació múltiple i les poques hores de pell amb pell amb el nadó es van associar a un cribratge positiu però no van superar el punt de tall de TEA, suggerint que poden ser factors associats a altres trastorns o dificultats del neurodesenvolupament.

REFERÈNCIES

Referències

- Abrahams, B. S., & Geschwind, D. H. (2008). Advances in autism genetics: On the threshold of a new neurobiology. *Nature Reviews Genetics*, 9(5), 341–355.
<https://doi.org/10.1038/nrg2346>
- 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).
<https://doi.org/10.1542/peds.2018-0134>
- Almadhoob, A., & Ohlsson, A. (2020). Sound reduction management in the neonatal intensive care unit for preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(1).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010333.pub3>
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5-TR). American Psychiatric Association Publishing.
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- Anixt, J. S., Ehrhardt, J., & Duncan, A. (2024). Evidence-Based Interventions in Autism. *Pediatric Clinics of North America*, 71(2), 199–221.
<https://doi.org/10.1016/j.pcl.2024.01.001>
- Ayres, A. J., & Robbins, J. (with Pediatric Therapy Network). (2005). *Sensory integration and the child: Understanding hidden sensory challenges* (25th anniversary ed., rev.updated / by Pediatric Therapy Network; photographs by Shay McAtee). WPS.
- Barger, B. D., Campbell, J. M., & McDonough, J. D. (2013). Prevalence and Onset of Regression within Autism Spectrum Disorders: A Meta-analytic Review.

Referències

- Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(4), 817–828.
<https://doi.org/10.1007/s10803-012-1621-x>
- Becerra, T. A., Von Ehrenstein, O. S., Heck, J. E., Olsen, J., Arah, O. A., Jeste, S. S., Rodriguez, M., & Ritz, B. (2014). Autism Spectrum Disorders and Race, Ethnicity, and Nativity: A Population-Based Study. *Pediatrics*, 134(1), e63–e71. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3928>
- Beers, A. N., McBoyle, M., Kakande, E., Dar Santos, R. C., & Kozak, F. K. (2014). Autism and peripheral hearing loss: A systematic review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 78(1), 96–101.
<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.10.063>
- Bell, E. F., Hintz, S. R., Hansen, N. I., Bann, C. M., Wyckoff, M. H., DeMauro, S. B., Walsh, M. C., Vohr, B. R., Stoll, B. J., Carlo, W. A., Van Meurs, K. P., Rysavy, M. A., Patel, R. M., Merhar, S. L., Sánchez, P. J., Laptook, A. R., Hibbs, A. M., Cotten, C. M., D'Angio, C. T., ... Sood, B. G. (2022). Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018. *JAMA*, 327(3), 248.
<https://doi.org/10.1001/jama.2021.23580>
- Blencowe, H., Krusevec, J., De Onis, M., Black, R. E., An, X., Stevens, G. A., Borghi, E., Hayashi, C., Estevez, D., Cegolon, L., Shiekh, S., Ponce Hardy, V., Lawn, J. E., & Cousens, S. (2019). National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: A systematic analysis. *The Lancet Global Health*, 7(7), e849–e860. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(18\)30565-5](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(18)30565-5)

Referències

- Brookman-Frazee, L., Stadnick, N., Chlebowski, C., Baker-Ericzén, M., & Ganger, W. (2018). Characterizing psychiatric comorbidity in children with autism spectrum disorder receiving publicly funded mental health services. *Autism*, 22(8), 938–952. <https://doi.org/10.1177/1362361317712650>
- Brumbaugh, J. E., Colaizy, T. T., Patel, N. M., & Klein, J. M. (2018). The changing relationship between bronchopulmonary dysplasia and cognition in very preterm infants. *Acta Paediatrica*, 107(8), 1339–1344. <https://doi.org/10.1111/apa.14219>
- Carrascosa, A., Yeste, D., Copil, A., Almar, J., Salcedo, S., & Gussinyé, M. (2004). Patrones antropométricos de los recién nacidos pretérmino y a término (24–42 semanas de edad gestacional) en el Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron (Barcelona) (1997–2002). *Anales de Pediatría*, 60(5), 406–416. [https://doi.org/10.1016/S1695-4033\(04\)78299-5](https://doi.org/10.1016/S1695-4033(04)78299-5)
- Centers for Disease Control and Prevention. (2024, May 16). *Signs and Symptoms of Autism Spectrum Disorder*. Autism Spectrum Disorder (ASD). <https://www.cdc.gov/autism/signs-symptoms/index.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2025, May 27). *Data and Statistics on Autism Spectrum Disorder*. Autism Spectrum Disorder (ASD). <https://www.cdc.gov/autism/data-research/index.html>
- Cheong, J. L. Y., Burnett, A. C., Treyvaud, K., & Spittle, A. J. (2020). Early environment and long-term outcomes of preterm infants. *Journal of Neural Transmission*, 127(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02121-w>

Referències

- Cogley, C., O'Reilly, H., Bramham, J., & Downes, M. (2021). A Systematic Review of the Risk Factors for Autism Spectrum Disorder in Children Born Preterm. *Child Psychiatry & Human Development*, 52(5), 841–855. <https://doi.org/10.1007/s10578-020-01071-9>
- Cook, K. M., De Asis-Cruz, J., Kim, J.-H., Basu, S. K., Andescavage, N., Murnick, J., Spoehr, E., Liggett, M., Du Plessis, A. J., & Limperopoulos, C. (2023). Experience of early-life pain in premature infants is associated with atypical cerebellar development and later neurodevelopmental deficits. *BMC Medicine*, 21(1), 435. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03141-w>
- Crump, C., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2021). Preterm or Early Term Birth and Risk of Autism. *Pediatrics*, 148(3), e2020032300. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-032300>
- Curran, E. A., O'Neill, S. M., Cryan, J. F., Kenny, L. C., Dinan, T. G., Khashan, A. S., & Kearney, P. M. (2015). Research Review: Birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56(5), 500–508. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12351>
- Dawson, G., Rogers, S., Munson, J., Smith, M., Winter, J., Greenson, J., Donaldson, A., & Varley, J. (2010). Randomized, Controlled Trial of an Intervention for Toddlers With Autism: The Early Start Denver Model. *Pediatrics*, 125(1), e17–e23. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0958>

Referències

- Defresne, P., Cappe, E., & Willaye, E. (2023). Early detection of Autism Spectrum Disorders by primary care physicians: A report on the experience of French-speaking Belgium. *Belgian Journal of Paediatrics*, 23(1), 18–22.
- Demopoulos, C., & Lewine, J. D. (2016). Audiometric Profiles in Autism Spectrum Disorders: Does Subclinical Hearing Loss Impact Communication? *Autism Research*, 9(1), 107–120. <https://doi.org/10.1002/aur.1495>
- Di Rezze, B., Duku, E., Szatmari, P., Volden, J., Georgiades, S., Zwaigenbaum, L., Smith, I. M., Vaillancourt, T., Bennett, T. A., Elsabbagh, M., Thompson, A., Ungar, W. J., & Waddell, C. (2019). Examining Trajectories of Daily Living Skills over the Preschool Years for Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 49(11), 4390–4399. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04150-6>
- Díez López, I., Cernada, M., Galán, L., Boix, H., Ibañez, L., & Couce, M. L. (2024). Small for gestational age: Concept, diagnosis and neonatal characterization, follow-up and recommendations. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 101(2), 124–131. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2024.07.012>
- Doyle, L. W., Anderson, P. J., Battin, M., Bowen, J. R., Brown, N., Callanan, C., Campbell, C., Chandler, S., Cheong, J., Darlow, B., Davis, P. G., DePaoli, T., French, N., McPhee, A., Morris, S., O'Callaghan, M., Rieger, I., Roberts, G., Spittle, A. J., ... Woodward, L. J. (2014). Long term follow up of high risk children: Who, why and how? *BMC Pediatrics*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-279>

Referències

- Dudova, I., Kasparova, M., Markova, D., Lukaskova, J., Beranova, S., Urbanek, T., & Hrdlicka, M. (2014). Screening for autism in preterm children with extremely low and very low birth weight. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 277. <https://doi.org/10.2147/ndt.s57057>
- Dworzynski, K., Ronald, A., Bolton, P., & Happé, F. (2012). How Different Are Girls and Boys Above and Below the Diagnostic Threshold for Autism Spectrum Disorders? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(8), 788–797. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.05.018>
- Enseñat Cantallops, A. (with García Molina, A., & Roig Rovira, T.). (2015). *Neuropsicología pediátrica*. Editorial Síntesis.
- Fairthorne, J., De Klerk, N., Leonard, H. M., Schieve, L. A., & Yeargin-Allsopp, M. (2017). Maternal Race–Ethnicity, Immigrant Status, Country of Birth, and the Odds of a Child With Autism. *Child Neurology Open*, 4, 2329048X1668812. <https://doi.org/10.1177/2329048X16688125>
- Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., & Lang, A.-G. (2009). Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior Research Methods*, 41(4), 1149–1160. <https://doi.org/10.3758/BRM.41.4.1149>
- Fernández De Gamarra-Oca, L., Ojeda, N., Gómez-Gastiasoro, A., Peña, J., Ibarretxe-Bilbao, N., García-Guerrero, M. A., Loureiro, B., & Zubiaurre-Elorza, L. (2021). Long-Term Neurodevelopmental Outcomes after Moderate

Referències

- and Late Preterm Birth: A Systematic Review. *The Journal of Pediatrics*, 237, 168-176.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.06.004>
- Ferri, S. L., Abel, T., & Brodtkin, E. S. (2018). Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: A Review. *Current Psychiatry Reports*, 20(2), 9. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0874-2>
- Fuller, E. A., & Kaiser, A. P. (2020). The Effects of Early Intervention on Social Communication Outcomes for Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 50(5), 1683–1700. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-03927-z>
- Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S. L. (2009). Prenatal risk factors for autism: Comprehensive meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 195(1), 7–14. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.051672>
- Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S. L. (2011). Perinatal and Neonatal Risk Factors for Autism: A Comprehensive Meta-analysis. *Pediatrics*, 128(2), 344–355. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1036>
- Gelbar, N. W. (Ed.). (2018). *Adolescents with autism spectrum disorder: A clinical handbook*. Oxford University Press.
- Genovese, A., & Butler, M. G. (2020). Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum Disorder (ASD). *International Journal of Molecular Sciences*, 21(13), 4726. <https://doi.org/10.3390/ijms21134726>

Referències

- Getahun, D., Fassett, M., Peltier, M., Wing, D., Xiang, A., Chiu, V., & Jacobsen, S. (2017). Association of Perinatal Risk Factors with Autism Spectrum Disorder. *American Journal of Perinatology*, 34(03), 295–304. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597624>
- Gilliam, J. E. (2006). *Gilliam Autism Rating Scale, Second Edition (GARS-2) Manual*. PRO-ED.
- Gray, P. H., Edwards, D. M., O'Callaghan, M. J., & Gibbons, K. (2015). Screening for autism spectrum disorder in very preterm infants during early childhood. *Early Human Development*, 91(4), 271–276. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.02.007>
- Grzadzinski, R., Amso, D., Landa, R., Watson, L., Guralnick, M., Zwaigenbaum, L., Deák, G., Estes, A., Brian, J., Bath, K., Elison, J., Abbeduto, L., Wolff, J., & Piven, J. (2021). Pre-symptomatic intervention for autism spectrum disorder (ASD): Defining a research agenda. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s11689-021-09393-y>
- Guo, B.-Q., Li, H.-B., Zhai, D.-S., & Yang, L.-Q. (2022). Prevalence of autism spectrum disorder diagnosis by birth weight, gestational age, and size for gestational age: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *European Child & Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/s00787-022-02078-4>
- Guthrie, W., Swineford, L. B., Nottke, C., & Wetherby, A. M. (2013). Early diagnosis of autism spectrum disorder: Stability and change in clinical diagnosis and

Referències

- symptom presentation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(5), 582–590. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12008>
- Guy, A., Seaton, S. E., Boyle, E. M., Draper, E. S., Field, D. J., Manktelow, B. N., Marlow, N., Smith, L. K., & Johnson, S. (2015). Infants Born Late/Moderately Preterm Are at Increased Risk for a Positive Autism Screen at 2 Years of Age. *The Journal of Pediatrics*, 166(2), 269-275.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.10.053>
- Hack, M., Taylor, H. G., Schluchter, M., Andreias, L., Drotar, D., & Klein, N. (2009). Behavioral Outcomes of Extremely Low Birth Weight Children at Age 8 Years. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 30(2), 122–130. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e31819e6a16>
- Hernández Layna, C., Verde Cagiao, M., Vidriales Fernández, R., Plaza Sanz, M., & Gutiérrez Ruiz, C. (2021). *Recomendaciones para la detección y el diagnóstico del trastorno del espectro del autismo en niñas y mujeres*. Confederación Autismo España.
- Hisle-Gorman, E., Susi, A., Stokes, T., Gorman, G., Erdie-Lalena, C., & Nylund, C. M. (2018). Prenatal, perinatal, and neonatal risk factors of autism spectrum disorder. *Pediatric Research*, 84(2), 190–198. <https://doi.org/10.1038/pr.2018.23>
- Hong, J. S., Singh, V., Kalb, L., Ashkar, A., & Landa, R. (2021). Replication study of ADOS-2 Toddler Module cut-off scores for autism spectrum disorder

Referències

- classification. *Autism Research*, 14(6), 1284–1295.
<https://doi.org/10.1002/aur.2496>
- Howlin, P., & Magiati, I. (2017). Autism spectrum disorder: Outcomes in adulthood. *Current Opinion in Psychiatry*, 30(2), 69–76.
<https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000308>
- Hughes, M. M., Pas, E. T., Durkin, M. S., DaWalt, L. S., Bilder, D. A., Bakian, A. V., Amoakohene, E., Shaw, K. A., Patrick, M. E., Salinas, A., DiRienzo, M., Lopez, M., Williams, S., McArthur, D., Hudson, A., Ladd-Acosta, C. M., Schwenk, Y. D., Baroud, T. M., Robinson Williams, A., ... Maenner, M. J. (2024). Health Conditions, Education Services, and Transition Planning for Adolescents With Autism. *Pediatrics*, 153(4).
<https://doi.org/10.1542/peds.2023-063672>
- Hume, K., Steinbrenner, J. R., Odom, S. L., Morin, K. L., Nowell, S. W., Tomaszewski, B., Szendrey, S., McIntyre, N. S., Yücesoy-Özkan, S., & Savage, M. N. (2021). Evidence-Based Practices for Children, Youth, and Young Adults with Autism: Third Generation Review. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51(11), 4013–4032.
<https://doi.org/10.1007/s10803-020-04844-2>
- Hus, Y., & Segal, O. (2021). Challenges Surrounding the Diagnosis of Autism in Children. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 17, 3509–3529.
<https://doi.org/10.2147/ndt.s282569>

Referències

- 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>
- Hyman, S. L., Levy, S. E., Myers, S. M., COUNCIL ON CHILDREN WITH DISABILITIES, SECTION ON DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS, Kuo, D. Z., Apkon, S., Davidson, L. F., Ellerbeck, K. A., Foster, J. E. A., Noritz, G. H., Leppert, M. O., Saunders, B. S., Stille, C., Yin, L., Weitzman, C. C., Childers, D. O., Levine, J. M., Peralta-Carcelen, A. M., Poon, J. K., ... Bridgemohan, C. (2020). Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*, 145(1), e20193447. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3447>
- Instituto Nacional de Estadística. (n.d.-a). *Nacimientos por edad de la madre y peso del nacido*. INE. Retrieved 14 July 2025, from <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=31941&L=0>
- Instituto Nacional de Estadística. (n.d.-b). *Nacimientos por edad de la madre y semanas de gestación*. INE. Retrieved 14 July 2025, from <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=31958&L=0>
- Jacobsson, B., Requejo, J. H., Dey, T., Lavin, T., Mannah, M. T., Menon, R., Valencia, C., Sharma, G., Shennan, A., Shakibazadeh, E., Lumbiganon, P., Bar-Zeev, S., Steen, S., Nguku, A., Obara, H., Noguchi, L., Okong, P., Singh, S. A., Sandall, J., ... Vogel, J. P. (2025). Women's health and maternal care services: Seizing missed opportunities to prevent and manage preterm birth.

Referències

- Reproductive Health*, 22(S2), 109. <https://doi.org/10.1186/s12978-025-02034-w>
- Janvier, Y. M., Coffield, C. N., Harris, J. F., Mandell, D. S., & Cidav, Z. (2019). The Developmental Check-In: Development and initial testing of an autism screening tool targeting young children from underserved communities. *Autism*, 23(3), 689–698. <https://doi.org/10.1177/1362361318770430>
- Järbrink, K., & Knapp, M. (2001). The Economic Impact of Autism in Britain. *Autism*, 5(1), 7–22. <https://doi.org/10.1177/1362361301005001002>
- Jenabi, E., Karami, M., Khazaei, S., & Bashirian, S. (2019). The association between preeclampsia and autism spectrum disorders among children: A meta-analysis. *Korean Journal of Pediatrics*, 62(4), 126–130. <https://doi.org/10.3345/kjp.2018.07010>
- Joseph, R. M., O'Shea, T. M., Allred, E. N., Heeren, T., Hirtz, D., Paneth, N., Leviton, A., & Kuban, K. C. K. (2017). Prevalence and associated features of autism spectrum disorder in extremely low gestational age newborns at age 10 years. *Autism Research*, 10(2), 224–232. <https://doi.org/10.1002/aur.1644>
- Kolb, B., & Gibb, R. (2011). Brain plasticity and behaviour in the developing brain. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal De l'Academie Canadienne De Psychiatrie De L'enfant Et De L'adolescent*, 20(4), 265–276.
- Kuzniewicz, M. W., Wi, S., Qian, Y., Walsh, E. M., Armstrong, M. A., & Croen, L. A. (2014). Prevalence and Neonatal Factors Associated with Autism Spectrum

Referències

- Disorders in Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*, 164(1), 20–25.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.09.021>
- Laverty, C., Surtees, A., O'Sullivan, R., Sutherland, D., Jones, C., & Richards, C. (2021). The prevalence and profile of autism in individuals born preterm: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 13(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s11689-021-09382-1>
- Loomes, R., Hull, L., & Mandy, W. P. L. (2017). What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 56(6), 466–474. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013>
- Lord, C., Luyster, R. J., Gotham, K., & Guthrie, W. (2015). *ADOS-2 Escala de Observación para el Diagnóstico del Autismo—2 Manual (Parte II): Módulo T*. TEA Ediciones.
- Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P. C., Risi, S., Gotham, K., & Bishop, S. (2012). *Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition*. Western Psychological Services.
- Lundgren, P., Olsson, H. B. K., Pivodic, A., Jacobson, L., Vallin, L., Smith, L. E., Sävman, K., & Hellström, A. (2025). Increased risk of autism in extremely preterm children with a history of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatrica*, 114(6), 1161–1168. <https://doi.org/10.1111/apa.17539>
- Luyster, R. J., Kuban, K. C. K., O'Shea, T. M., Paneth, N., Allred, E. N., Leviton, A., & for ELGAN Study investigators. (2011). The Modified Checklist for Autism

Referències

- in Toddlers in extremely low gestational age newborns: Individual items associated with motor, cognitive, vision and hearing limitations. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 25(4), 366–376. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2010.01187.x>
- Maenner, M. J., Warren, Z., Williams, A. R., Amoakohene, E., Bakian, A. V., Bilder, D. A., Durkin, M. S., Fitzgerald, R. T., Furnier, S. M., Hughes, M. M., Ladd-Acosta, C. M., McArthur, D., Pas, E. T., Salinas, A., Vehorn, A., Williams, S., Esler, A., Grzybowski, A., Hall-Lande, J., ... Shaw, K. A. (2023). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *MMWR. Surveillance Summaries*, 72(2), 1–14. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7202a1>
- Maher, G. M., O’Keeffe, G. W., Dalman, C., Kearney, P. M., McCarthy, F. P., Kenny, L. C., & Khashan, A. S. (2020). Association between preeclampsia and autism spectrum disorder: A population-based study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 61(2), 131–139. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13127>
- Malow, B. A., Qian, Y., Ames, J. L., Alexeeff, S., & Croen, L. A. (2023). Health conditions in autism: Defining the trajectory from adolescence to early adulthood. *Autism Research*, 16(7), 1437–1449. <https://doi.org/10.1002/aur.2960>
- McGoldrick, E., Stewart, F., Parker, R., & Dalziel, S. R. (2020). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of

Referències

- preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(2).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub4>
- Miles, J. H. (2011). Autism spectrum disorders—A genetics review. *Genetics in Medicine*, 13(4), 278–294. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181ff67ba>
- Modabbernia, A., Sandin, S., Gross, R., Leonard, H., Gissler, M., Parner, E. T., Francis, R., Carter, K., Bresnahan, M., Schendel, D., Hornig, M., & Reichenberg, A. (2019). Apgar score and risk of autism. *European Journal of Epidemiology*, 34(2), 105–114. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0445-1>
- 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>
- Morales-Hidalgo, P., Roigé-Castellví, J., Vigil-Colet, A., & Canals Sans, J. (2017). The Childhood Autism Spectrum Test (CAST): Spanish adaptation and validation. *Autism Research*, 10(9), 1491–1498. <https://doi.org/10.1002/aur.1793>
- Nagai, Y., Mizutani, Y., Nomura, K., Uemura, O., Saitoh, S., & Iwata, O. (2022). Diagnostic rate of autism spectrum disorder in a high-survival cohort of children born very preterm: A cross-sectional study. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 82(2), 188–195. <https://doi.org/10.1002/jdn.10168>

Referències

- Napolitano, A., Schiavi, S., La Rosa, P., Rossi-Espagnet, M. C., Petrillo, S., Bottino, F., Tagliente, E., Longo, D., Lupi, E., Casula, L., Valeri, G., Piemonte, F., Trezza, V., & Vicari, S. (2022). Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: Diagnostic, Neurobiological, and Behavioral Features. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 889636. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.889636>
- Ocak, E., Eshraghi, R. S., Danesh, A., Mittal, R., & Eshraghi, A. A. (2018). Central Auditory Processing Disorders in Individuals with Autism Spectrum Disorders. *Balkan Medical Journal*, 35(5), 367–372. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.2018.0853>
- Ohuma, E. O., Moller, A.-B., Bradley, E., Chakwera, S., Hussain-Alkhateeb, L., Lewin, A., Okwaraji, Y. B., Mahanani, W. R., Johansson, E. W., Lavin, T., Fernandez, D. E., Domínguez, G. G., De Costa, A., Cresswell, J. A., Krasevec, J., Lawn, J. E., Blencowe, H., Requejo, J., & Moran, A. C. (2023). National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: A systematic analysis. *The Lancet*, 402(10409), 1261–1271. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00878-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00878-4)
- Okoye, C., Obialo-Ibeawuchi, C. M., Obajeun, O. A., Sarwar, S., Tawfik, C., Waleed, M. S., Wasim, A. U., Mohamoud, I., Afolayan, A. Y., & Mbaezue, R. N. (2023). Early Diagnosis of Autism Spectrum Disorder: A Review and Analysis of the Risks and Benefits. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.43226>
- Pallás Alonso, C., García González, P., Jimenez Moya, A., Loureiro González, B., Martín Peinador, Y., Soriano Faura, J., Torres Valdivieso, M. J., & Ginovart Galiana, G. (2018). Protocolo de seguimiento para el recién nacido menor

Referències

- de 1.500 g o menor de 32 semanas de edad gestación. *Anales de Pediatría*, 88(4), 229.e1-229.e10. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.12.010>
- Pérez-Crespo, L., Prats-Urbe, A., Tobias, A., Duran-Tauleria, E., Coronado, R., Hervás, A., & Guxens, M. (2019). Temporal and Geographical Variability of Prevalence and Incidence of Autism Spectrum Disorder Diagnoses in Children in Catalonia, Spain. *Autism Research*, 12(11), 1693–1705. <https://doi.org/10.1002/aur.2172>
- Peters-Scheffer, N., Didden, R., Korzilius, H., & Matson, J. (2012). Cost comparison of early intensive behavioral intervention and treatment as usual for children with autism spectrum disorder in the Netherlands. *Research in Developmental Disabilities*, 33(6), 1763–1772. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.04.006>
- Pyhälä, R., Hovi, P., Lahti, M., Sammallahti, S., Lahti, J., Heinonen, K., Pesonen, A.-K., Strang-Karlsson, S., Eriksson, J. G., Andersson, S., Järvenpää, A.-L., Kajantie, E., & Räikkönen, K. (2014). Very Low Birth Weight, Infant Growth, and Autism-Spectrum Traits in Adulthood. *Pediatrics*, 134(6), 1075–1083. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1097>
- R Core Team. (2022). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. [Computer software]. R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>
- Rahman, Md. M., Usman, O. L., Muniyandi, R. C., Sahran, S., Mohamed, S., & Razak, R. A. (2020). A Review of Machine Learning Methods of Feature

Referències

- Selection and Classification for Autism Spectrum Disorder. *Brain Sciences*, 10(12), 949. <https://doi.org/10.3390/brainsci10120949>
- Raju, T. N. K., Pemberton, V. L., Saigal, S., Blaisdell, C. J., Moxey-Mims, M., & Buist, S. (2017). Long-Term Healthcare Outcomes of Preterm Birth: An Executive Summary of a Conference Sponsored by the National Institutes of Health. *The Journal of Pediatrics*, 181, 309-318.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.10.015>
- Robins, D. L., Casagrande, K., Barton, M., Chen, C.-M. A., Dumont-Mathieu, T., & Fein, D. (2014). Validation of the Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised With Follow-up (M-CHAT-R/F). *Pediatrics*, 133(1), 37–45. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1813>
- Rutter, M., Bailey, A., & Lord, C. (2003). *The Social Communication Questionnaire (SCQ) Manual*. Western Psychological Services.
- Rutter, M., Le Couteur, A., & Lord, C. (2003). *Autism Diagnostic Interview–Revised (ADI-R) Manual*. Western Psychological Services.
- Rydzewska, E., Hughes-McCormack, L. A., Gillberg, C., Henderson, A., MacIntyre, C., Rintoul, J., & Cooper, S.-A. (2019). Prevalence of sensory impairments, physical and intellectual disabilities, and mental health in children and young people with self/proxy-reported autism: Observational study of a whole country population. *Autism*, 23(5), 1201–1209. <https://doi.org/10.1177/1362361318791279>

Referències

- Sauer, A. K., Stanton, J. E., Hans, S., & Grabrucker, A. M. (2021). Autism Spectrum Disorders: Etiology and Pathology. In Department of Biological Sciences, University of Limerick, Limerick, Ireland & A. M. Grabrucker (Eds.), *Autism Spectrum Disorders* (pp. 1–16). Exon Publications. <https://doi.org/10.36255/exonpublications.autismspectrumdisorders.2021.etiology>
- Schieve, L. A., Tian, L. H., Rankin, K., Kogan, M. D., Yeargin-Allsopp, M., Visser, S., & Rosenberg, D. (2016). Population impact of preterm birth and low birth weight on developmental disabilities in US children. *Annals of Epidemiology*, 26(4), 267–274. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2016.02.012>
- Schopler, E., Reichler, Robert J., & Rochen Renner, B. (1988). *The Childhood Autism Rating Scale (CARS) Manual*. Western Psychological Services.
- Scott, F. J., Baron-Cohen, S., Bolton, P., & Brayne, C. (2002). The CAST (Childhood Asperger Syndrome Test): Preliminary Development of a UK Screen for Mainstream Primary-School-Age Children. *Autism*, 6(1), 9–31. <https://doi.org/10.1177/1362361302006001003>
- Shaw, K. A., Williams, S., Patrick, M. E., Valencia-Prado, M., Durkin, M. S., Howerton, E. M., Ladd-Acosta, C. M., Pas, E. T., Bakian, A. V., Bartholomew, P., Nieves-Muñoz, N., Sidwell, K., Alford, A., Bilder, D. A., DiRienzo, M., Fitzgerald, R. T., Furnier, S. M., Hudson, A. E., Pokoski, O. M., ... Maenner, M. J. (2025). Prevalence and Early Identification of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 4 and 8 Years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 16 Sites, United States, 2022. *MMWR*.

Referències

- Surveillance Summaries*, 74(2), 1–22.
<https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7402a1>
- Shuster, C. L., Sheinkopf, S. J., McGowan, E. C., Hofheimer, J. A., O'Shea, T. M., Carter, B. S., Helderman, J. B., Check, J., Neal, C. R., Pastyrnak, S. L., Smith, L. M., Loncar, C., Dansereau, L. M., DellaGrotta, S. A., Marsit, C., & Lester, B. M. (2023). Neurobehavioral and Medical Correlates of Autism Screening: 2-Year Outcomes for Infants Born Very Preterm. *The Journal of Pediatrics*, 260, 113536. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2023.113536>
- Simons Foundation Autism Research Initiative,. (n.d.). *SFARI Gene*. Retrieved 28 June 2025, from <https://gene.sfari.org/database/gene-scoring/>
- Smith, A., Storti, S., Lukose, R., & Kulesza Jr, R. J. (2019). Structural and Functional Aberrations of the Auditory Brainstem in Autism Spectrum Disorder. *Journal of Osteopathic Medicine*, 119(1), 41–50.
<https://doi.org/10.7556/jaoa.2019.007>
- Smith, G. C., Gutovich, J., Smyser, C., Pineda, R., Newnham, C., Tjoeng, T. H., Vavasseur, C., Wallendorf, M., Neil, J., & Inder, T. (2011). Neonatal intensive care unit stress is associated with brain development in preterm infants. *Annals of Neurology*, 70(4), 541–549. <https://doi.org/10.1002/ana.22545>
- Soria, S., Leire, E., & Junqué, C. (2015). Prematuridad y bajo peso al nacer. In *Neuropsicología pediátrica*. (pp. 63–82). Editorial Síntesis.

Referències

- Sparrow, S. S., Cicchetti, D., & Balla, D. A. (2012). *Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition* [Dataset]. American Psychological Association (APA). <https://doi.org/10.1037/t15164-000>
- Sprenger, L., Bühler, E., Poustka, L., Bach, C., Heinzel-Gutenbrunner, M., Kamp-Becker, I., & Bachmann, C. (2013). Impact of ADHD symptoms on autism spectrum disorder symptom severity. *Research in Developmental Disabilities*, 34(10), 3545–3552. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.07.028>
- Sriram, S., Schreiber, M. D., Msall, M. E., Kuban, K. C. K., Joseph, R. M., O' Shea, T. M., Allred, E. N., Leviton, A., & for the ELGAN Study Investigators. (2018). Cognitive Development and Quality of Life Associated With BPD in 10-Year-Olds Born Preterm. *Pediatrics*, 141(6), e20172719. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2719>
- Stone, W. L., Coonrod, E. E., & Ousley, O. Y. (2000). Brief Report: Screening Tool for Autism in Two-Year-Olds (STAT): Development and Preliminary Data. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30(6), 607–612. <https://doi.org/10.1023/A:1005647629002>
- Subedi, D., DeBoer, M. D., & Scharf, R. J. (2017). Developmental trajectories in children with prolonged NICU stays. *Archives of Disease in Childhood*, 102(1), 29–34. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-310777>
- Taylor, J. L., Henninger, N. A., & Mailick, M. R. (2015). Longitudinal patterns of employment and postsecondary education for adults with autism and

Referències

- average-range IQ. *Autism*, 19(7), 785–793.
<https://doi.org/10.1177/1362361315585643>
- Tick, B., Bolton, P., Happé, F., Rutter, M., & Rijdsdijk, F. (2016). Heritability of autism spectrum disorders: A meta-analysis of twin studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(5), 585–595.
<https://doi.org/10.1111/jcpp.12499>
- Tinelli, M., Roddy, A., Knapp, M., Arango, C., Mendez, M. A., Cusack, J., Murphy, D., Canitano, R., Oakley, B., & Quidbach, V. (2023). Economic analysis of early intervention for autistic children: Findings from four case studies in England, Ireland, Italy, and Spain. *European Psychiatry*, 66(1), e76.
<https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.2449>
- Ting, F. N., Kiing, J. S. H., Li, W. W., Chan, Y. H., Loo, J. H. Y., & Kang, Y. Q. (2023). Prevalence and Profiles of Late-Onset Hearing Loss in Preschool Children with Autism Spectrum Disorder Who Passed Newborn Hearing Screening in a South East Asian Population. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. <https://doi.org/10.1007/s10803-023-06060-0>
- U.S. Preventive Services Task Force. (2012). *The Guide to Clinical Preventive Services 2012: Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force*. Agency for Healthcare Research and Quality (US).
- Van 'T Hof, M., Tisseur, C., Van Berckeleer-Onnes, I., Van Nieuwenhuyzen, A., Daniels, A. M., Deen, M., Hoek, H. W., & Ester, W. A. (2021). Age at autism spectrum disorder diagnosis: A systematic review and meta-analysis from

Referències

- 2012 to 2019. *Autism*, 25(4), 862–873.
<https://doi.org/10.1177/1362361320971107>
- Verhaeghe, L., Dereu, M., Warreyn, P., De Groote, I., Vanhaesebrouck, P., & Roeyers, H. (2016). Extremely Preterm Born Children at Very High Risk for Developing Autism Spectrum Disorder. *Child Psychiatry & Human Development*, 47(5), 729–739. <https://doi.org/10.1007/s10578-015-0606-3>
- Vivanti, G., Prior, M., Williams, K., & Dissanayake, C. (2014). Predictors of Outcomes in Autism Early Intervention: Why Donâ€™t We Know More? *Frontiers in Pediatrics*, 2. <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00058>
- Vivanti, G., Tao, S., Lyall, K., Robins, D. L., & Shea, L. L. (2021). The prevalence and incidence of early-onset dementia among adults with autism spectrum disorder. *Autism Research*, 14(10), 2189–2199.
<https://doi.org/10.1002/aur.2590>
- Wang, C., Geng, H., Liu, W., & Zhang, G. (2017). Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine*, 96(18), e6696.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006696>
- Wieckowski, A. T., Williams, L. N., Rando, J., Lyall, K., & Robins, D. L. (2023). Sensitivity and Specificity of the Modified Checklist for Autism in Toddlers (Original and Revised): A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, 177(4), 373. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.5975>
- Wiggins, L. D., Overwyk, K., Powell, P., Daniels, J., DiGuseppi, C., Nadler, C., Reyes, N., Barger, B., Moody, E., & Pazol, K. (2024). Changes in Autism and

Referències

- Co-Occurring Conditions from Preschool to Adolescence: Considerations for Precision Monitoring and Treatment Planning. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. <https://doi.org/10.1007/s10803-024-06550-9>
- Winkler-Schwartz, A., Garfinkle, J., & Shevell, M. I. (2014). Autism Spectrum Disorder in a Term Birth Neonatal Intensive Care Unit Population. *Pediatric Neurology*, 51(6), 776–780. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.07.009>
- Wong, C., Odom, S. L., Hume, K. A., Cox, A. W., Fetting, A., Kucharczyk, S., Brock, M. E., Plavnick, J. B., Fleury, V. P., & Schultz, T. R. (2015). Evidence-Based Practices for Children, Youth, and Young Adults with Autism Spectrum Disorder: A Comprehensive Review. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(7), 1951–1966. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2351-z>
- World Health Organization. (2016). *ICD-10: International classification of diseases (10th ed.)*. <https://icd.who.int/en/>
- World Health Organization. (2022). *ICD-11: International classification of diseases (11th revision)*. <https://icd.who.int/en/>
- Yip, B. H. K., Leonard, H., Stock, S., Stoltenberg, C., Francis, R. W., Gissler, M., Gross, R., Schendel, D., & Sandin, S. (2016). Caesarean section and risk of autism across gestational age: A multi-national cohort study of 5 million births. *International Journal of Epidemiology*, dyw336. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw336>

Referències

- Zeidan, J., Fombonne, E., Scora, J., Ibrahim, A., Durkin, M. S., Saxena, S., Yusuf, A., Shih, A., & Elsabbagh, M. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research*, 15(5), 778–790. <https://doi.org/10.1002/aur.2696>
- Zivaljevic, J., Jovandaric, M. Z., Babic, S., & Raus, M. (2024). Complications of Preterm Birth-The Importance of Care for the Outcome: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 60(6), 1014. <https://doi.org/10.3390/medicina60061014>
- Zwaigenbaum, L., Bauman, M. L., Fein, D., Pierce, K., Buie, T., Davis, P. A., Newschaffer, C., Robins, D. L., Wetherby, A., Choueiri, R., Kasari, C., Stone, W. L., Yirmiya, N., Estes, A., Hansen, R. L., McPartland, J. C., Natowicz, M. R., Carter, A., Granpeesheh, D., ... Wagner, S. (2015). Early Screening of Autism Spectrum Disorder: Recommendations for Practice and Research. *Pediatrics*, 136(Supplement_1), S41–S59. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3667D>
- Zwaigenbaum, L., Brian, J. A., & Ip, A. (2019). Early detection for autism spectrum disorder in young children. *Paediatrics & Child Health*, 24(7), 424–432. <https://doi.org/10.1093/pch/pxz119>

ANNEXOS

Annex I: Descripció de la base de dades

Annex II: Model d'informe de resultats

Annex III: M-CHAT-R/F

Annex IV: Mòdul T ADOS-2

Annex V: CAST

Annex VI: Protocol de Seguiment pel Recent Nascut

Annex VII: Classificació de la força de recomanació

Annex VIII: Comunicacions de l'estudi en congressos

Annex I: Descripció de la base de dades

Informació general

1. Títol del conjunt de dades: ASD_and_premature_study_data_Marín_Soro
2. Autoria: Marta Marín Soro

Descripció

1. Idioma del conjunt de dades: anglès
2. Resum:

El conjunt de dades es pot classificar en tres categories principals basades en el moment de la recopilació de les dades:

- Dades prenatals: ocorregudes abans del naixement.
- Dades perinatals: al voltant del moment del naixement.
- Dades postnatales: després del naixement.

Consta d'identificadors, informació demogràfica, historial mèdic, historial reproductiu, detalls del naixement, resultats i intervencions postnatales.

3. Paraules clau:

Trastorn de l'Espectre Autista; Prematur; Baix Pes en Néixer; Diagnòstic Precoç; Estudi de Seguiment; Associacions

4. Dates de recollida de les dades:

- 26-07-2019, 08-12-2020 (Dades prenatales, perinatales i postnatales)
- 01-04-2021, 01-02-2023 (M-CHAT)
- 09-09-2021, 01-02-2023 (ADOS-2)
- 09-09-2023- 30-12-2024 (CAST)

5. Data de publicació de les dades:

Maig 2024

6. Finançament rebut:

Sense finançament rebut

7. Localització geogràfica de les dades:

Barcelona, Catalunya, Espanya

La majoria de les dades estan recollides a l'Hospital de la Vall d'Hebron de Barcelona.

Informació per a l'accés

1. Llicència Creative Commons del conjunt de dades:

Llicència CC-BY

2. DOI del conjunt de dades:

10.34810/data1536

3. Publicacions relacionades:

- Marín Soro, M., Gisbert Gustemps, L., Boix Alonso, H., Martínez-Maldonado, S., & Coronado Contreras, R. (2024). Longitudinal study for the early detection of autism in children with very preterm birth. *Brain & development*, 46(10), 368–372. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2024.08.006>
- Marín Soro, M., Gisbert Gustemps, L., Boix Alonso, H., Martínez-Maldonado, S., & Coronado Contreras, R. (2025). Prenatal, Perinatal, and Postnatal Factors in a Cohort of Very Preterm and Very Low Birth Weight Toddlers with Suspected Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental*

disorders, 10.1007/s10803-025-06897-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s10803-025-06897-7>

Informació metodològica

1. Descripció dels mètodes emprats per recollir i generar les dades:

Es va utilitzar un disseny longitudinal prospectiu

Fonts i mètodes de recollida de dades:

- Entrevista amb els pares o cuidadors principals, prèvia autorització del consentiment informat.
- Informe d'alta emès per l'hospital.
- A l'edat de 24 mesos d'EC, M-CHAT-R/F.
- En els casos positius, Mòdul T de l'ADOS-2.
- Als 48 mesos, CAST, per telèfon o qüestionari de Google.

2. Mètodes de processament de les dades:

A partir de les dades recollides, es va dur a terme un procés de tractament de dades que incloïa la imputació de valors perduts per garantir la integritat i la completitud de l'anàlisi, així com la categorització d'algunes variables. Les nostres dades estaven gairebé completes, amb menys del 2,5 % de valors perduts. Per abordar-los, vam emprar estratègies d'imputació adaptades a cada tipus de variable:

- Variables demogràfiques: es van utilitzar valors medians per imputar els valors perduts, especialment en casos de famílies monoparentals.
- Variables antropomètriques i puntuacions d'Apgar: es van aplicar models de regressió lineal, informats per variables correlacionades com l'edat gestacional i el pes en néixer, per imputar els valors perduts.
- Valors de pH: es van utilitzar models de regressió, considerant variables clíniques rellevants, per imputar els valors de pH perduts.

- Altres variables: es va aplicar la imputació per mitjana, moda, valor més conservador o regressió lineal múltiple, segons fos apropiat per a cada cas.

Aquestes estratègies van permetre mantenir la qualitat de la base de dades publicada, assegurant que es pogués dur a terme una anàlisi robusta i informada.

3. Programari o instruments necessaris per interpretar les dades:

Es va utilitzar el llenguatge de programació R versió 4.2.2 (R Core Team, 2022) per a l'anàlisi estadística.

Estructura dels arxius

1. Llista d'arxius:

- `asd_premature_data_study_marin_soro`: dades sobre nens prematurs i la seva relació amb el desenvolupament de trastorns de l'espectre autista (ASD). Inclou variables mèdiques i demogràfiques rellevants per a la investigació.
- `mchat_data_study_marin_soro`: resultats del test M-CHAT.
- `ados2_data_study_marin_soro`: resultats del test ADOS-2.

2. Relació entre els arxius:

Els tres arxius estan interrelacionats per estudiar la incidència i diagnòstic de trastorns de l'espectre autista (TEA) en nens molt prematurs i/o de molt baix pes en néixer. Les dades de la prematuritat (`asd_premature_data_study_marin_soro`) es combinen amb els resultats del test M-CHAT-R/F (`mchat_data_study_marin_soro`) i del Mòdul T de l'ADOS-2 (`ados2_data_study_marin_soro`), per detectar precoçment el risc d'autisme.

3. Format dels arxius: csv

Annex II: Model d'informe de resultats



Nom i cognoms:
Data de naixement:

INFORME DE RESULTATS

En el marc de l'estudi anomenat "validació d'un protocol de seguiment del nounat per la detecció precoç del trastorn de l'espectre autista (TEA) en nens prematurs", del qual el seu fill/a en forma part, s'administren un seguit de proves els resultats de les quals es detallaran en l'apartat "avaluació". L'objectiu de l'estudi és validar un protocol de seguiment de recents nascuts molt prematurs (menors de 32 setmanes de gestació i/o menors de 1500 grams de pes en néixer) amb la finalitat de poder detectar el TEA de forma precoç.

El TEA és un trastorn del neurodesenvolupament que implica dificultat per la comunicació i la interacció social i patrons de comportament i interessos restringits i repetitius.

Els resultats de l'avaluació indiquen que el seu fill presenta POC / MODERAT / SEVER risc de patir un Trastorn de l'Espectre Autista.

El present informe només indica un rang de preocupació i en cap cas es pot interpretar com un diagnòstic definitiu. S'hauran de tenir en compte diferents aspectes de l'història mèdica del nen/a, els quals hauran de ser valorats pels especialistes corresponents. Per tant, els resultats d'aquesta avaluació només han de servir com a orientació als i a les professionals que treballen amb el seu fill/a.

· **Escala d'observació diagnòstica de l'autisme (ADOS-2)**

Es tracta d'una escala d'observació estructurada en la qual l'examinador registra les conductes oferides per l'avaluat en resposta a les pressions exercides durant l'avaluació. Ofereix una classificació amb tres rangs de preocupació: cap-poc (no TEA), moderat (TEA) i sever (autisme).

Algoritme de Correcció – Mòdul T		
	Ítem	Puntuació

Annexos

AFFECTACIÓ SOCIAL (AS)		
Comunicació		
Freqüència de vocalització espontània dirigida a altres	A2	
Assenyalar	A7	
Gestos	A8	
Interacció Social Recíproca		
Contacte visual inusual	B1	
Expressions facials dirigides a altres	B4	
Integració de la mirada i altres conductes durant les iniciacions socials	B5	
Gaudi compartit durant la interacció	B6	
Resposta al nom	B7	
Ignorar	B8	
Demandar	B9	
Mostrar	B12	
Iniciació espontània d'atenció conjunta	B13	
Resposta a l'atenció conjunta	B14	
Característiques de les iniciacions socials	B15	
Quantitat de les iniciacions socials / familiars o cuidador	B16b	
Qualitat general de la relació	B18	
Puntuació total AFFECTACIÓ SOCIAL		
COMPORTAMENT RESTRINGIT I REPETITIU (CRR)		
Comportaments restringits i repetitius		
Entonació de les vocalitzacions o verbalitzacions	A3	
Interès sensorial inusual en els materials de joc o en les persones	D1	
Moviments de les mans i dits / postura	D2	
Interès inusualment repetitiu o comportaments estereotipats	D5	
Puntuació Total COMPORTAMENT RESTRINGIT I REPETITIU		
Puntuació Total Global (AS+CRR)		

Per tant, els resultats del seu ADOS-2 indiquen el següent rang de preocupació de

Annexos

presentar el trastorn de l'espectre autista:

Rang de preocupació de TEA	
Cap - Poc (0-9)	
Lleu - moderat (10-13)	
Moderat - sever (>14)	

Els resultats de l'informe recomanen les següents intervencions:

Intervencions recomanades	
Intervenció en centres de desenvolupament i atenció precoç (CDIAP)	
Seguiment amb els professionals de referència de la Vall d'Hebron	
Seguiment i reavaluació diagnòstica en 2 anys	

Marta Marín Soro
Gustemps
Neuropsicòloga - Investigadora principal de l'estudi
l'estudi
N. col: 20081
41887

Marta.MarinS@autonoma.cat

Laura Gisbert
Psiquiatra - Codirectora de
N. col: 08-
Unitat de TEA - Consultes Externes
Psiquiatria Hospital Vall d'Hebron

Annex III: M-CHAT-R/F

Full de puntuació

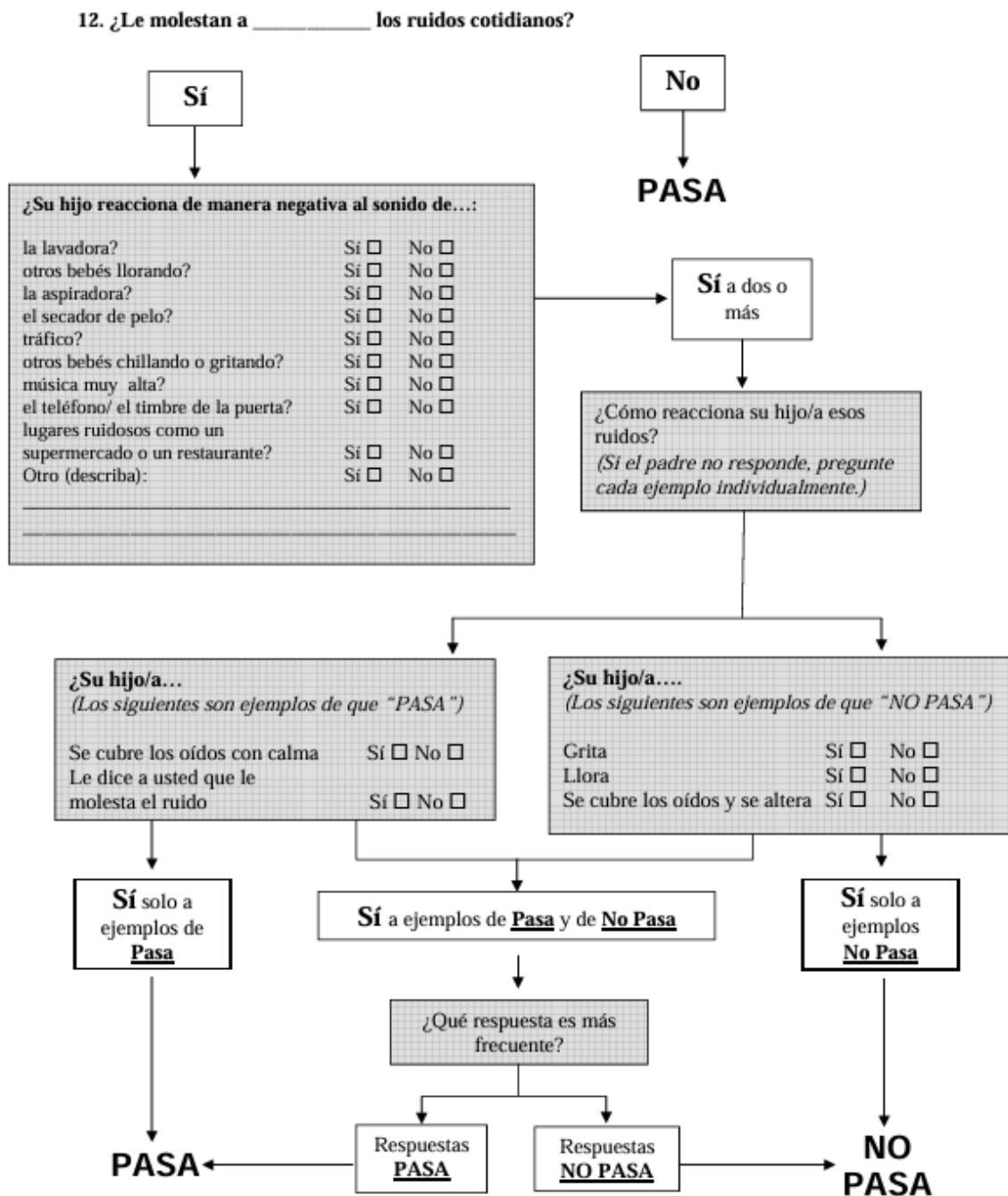
Entrevista de Seguimiento al M-CHAT-R/F™ Hoja de Puntuación

Por favor tenga en cuenta: Sí/No han sido sustituidos por Pasa/No Pasa

1. Si usted señala algo al otro lado de la habitación, ¿su hijo/a lo mira? (POR EJEMPLO, Si usted señala a un juguete, un peluche o un animal, ¿su hijo/a lo mira?)	Pasa	No Pasa
2. ¿Alguna vez se ha preguntado si su hijo/a es sordo/a?	Pasa	No Pasa
3. ¿Su hijo/a juega juegos de fantasía o imaginación? (POR EJEMPLO, "hace como que" bebe de una taza vacía, habla por teléfono o da de comer a una muñeca o peluche,...)	Pasa	No Pasa
4. ¿A su hijo le gusta subirse a cosas? (POR EJEMPLO, a una silla, escaleras, o tobogán,...)	Pasa	No Pasa
5. ¿Hace su hijo/a movimientos inusuales con sus dedos cerca de sus ojos? (POR EJEMPLO, mueve sus dedos cerca de sus ojos de manera inusual)	Pasa	No Pasa
6. ¿Su hijo/a señala con un dedo cuando quiere pedir algo o pedir ayuda? (POR EJEMPLO, señala un juguete o algo de comer que está fuera de su alcance?)	Pasa	No Pasa
7. Su hijo/a señala con un dedo cuando quiere mostrarle algo que le llama la atención? (POR EJEMPLO, señala un avión en el cielo o un camión muy grande en la calle)	Pasa	No Pasa
8. ¿Su hijo/a se interesa en otros niños? (POR EJEMPLO, mira con atención a otros niños, les sonríe o se les acerca?)	Pasa	No Pasa
9. ¿Su hijo/a le muestra cosas acercándolas o levantándolas para que usted las vea – no para pedir ayuda sino solamente para compartirlas con usted? (POR EJEMPLO, le muestra una flor o un peluche o un coche de juguete)	Pasa	No Pasa
10. ¿Su hijo/a responde cuando usted le llama por su nombre? (POR EJEMPLO, se vuelve, habla o balbucea, o deja de hacer lo que estaba haciendo para mirarle?)	Pasa	No Pasa
11. ¿Cuándo usted sonríe a su hijo/a, él o ella también le sonríe?	Pasa	No Pasa
12. ¿Le molestan a su hijo/a ruidos cotidianos? (POR EJEMPLO, la aspiradora o la música, incluso cuando está no está excesivamente alta?)	Pasa	No Pasa
13. ¿Su hijo/a camina solo?	Pasa	No Pasa
14. ¿Su hijo/a le mira a los ojos cuando usted le habla, juega con él o ella, o lo viste?	Pasa	No Pasa
15. ¿Su hijo/a imita sus movimientos? (POR EJEMPLO, decir adiós con la mano, aplaudir o algún ruido gracioso que usted haga?)	Pasa	No Pasa
16. Si usted se gira a ver algo, ¿su hijo/a trata de mirar hacia lo que usted está mirando?	Pasa	No Pasa
17. ¿Su hijo/a intenta que usted le mire/preste atención? (POR EJEMPLO, busca que usted le haga un cumplido, o le dice "mira" ó "mírame")	Pasa	No Pasa
18. ¿Su hijo/a le entiende cuando usted le dice que haga algo? (POR EJEMPLO, si usted no hace gestos, ¿su hijo/a entiende "pon el libro encima de la silla" o "tráeme la manta"?)	Pasa	No Pasa
19. Si algo nuevo pasa, ¿su hijo/a le mira para ver como usted reacciona al respecto? (POR EJEMPLO, si oye un ruido extraño o ve un juguete nuevo, ¿se gira a ver su cara?)	Pasa	No Pasa
20. Le gustan a su hijo/a los juegos de movimiento? (POR EJEMPLO, le gusta que le balancee, o que le haga "el caballito" sentándole en sus rodillas)	Pasa	No Pasa

Puntuación Total _____

Exemple d'ítem de l'entrevista de seguiment



Annex IV: Mòdul T de l'ADOS-2



Identificación: _____ Sexo: Varón ☐ Mujer ☐

Fecha de nacimiento: _____ Fecha de evaluación: _____

Edad cronológica: _____ Examinador: _____

	ALGORITMO	
	TODOS LOS NIÑOS PEQUEÑOS/NIÑOS MAYORES CON POCAS PALABRAS O NINGUNA Edad cronológica entre 12 y 20 meses o edad cronológica entre 21 y 30 meses y un código de 3 o 4 en el ítem A1 "Nivel general de lenguaje oral no ecológico"	NIÑOS MAYORES CON ALGUNAS PALABRAS Edad cronológica entre 21 y 30 meses y con un código de 0, 1 o 2 en el ítem A1 "Nivel general de lenguaje oral no ecológico"
Afectación social (AS)		
<i>Comunicación</i>		
Frecuencia de la vocalización espontánea dirigida a otros (A-2)		
Señalar (A-7)		
Gestos (A-8)		
<i>Interacción social recíproca</i>		
Contacto visual inusual* (B-1)		
Expresiones faciales dirigidas a otros (B-4)		
Integración de la mirada y otras conductas durante las iniciaciones sociales (B-5)		
Disfrute compartido durante la interacción (B-6)		
Respuesta al nombre (B-7)		
Ignorar (B-8)		
Pedir (B-9)		
Mostrar (B-12)		
Iniciación espontánea de la atención conjunta (B-13)		
Respuesta a la atención conjunta (B-14)		
Características de las iniciaciones sociales (B-15)		
Cantidad de las iniciaciones sociales/familiar o cuidador (B-16b)		
Calidad general de la relación (B-18)		
TOTAL AS		
Comportamiento restringido y repetitivo (CRR)		
<i>Comportamientos restringidos y repetitivos</i>		
Entonación de las vocalizaciones o verbalizaciones (A-3)		
Interés sensorial inusual en los materiales de juego o en las personas (D-1)		
Movimientos de manos y dedos / postura (D-2)		
Intereses inusualmente repetitivos o comportamientos estereotipados (D-5)		
TOTAL CRR		
PUNTUACIÓN TOTAL GLOBAL (AS + CRR)		

RANGO DE PREOCUPACIÓN E IMPRESIÓN CLÍNICA

Rango de preocupación: _____

Impresión clínica: _____



Copyright © 2012 by Western Psychological Services. Copyright de la edición española © 2015 by TEA Ediciones S.A.U.
Prohibida la reproducción total o parcial. Todos los derechos reservados.

Annex V: CAST

Por favor lea cuidadosamente las preguntas que a continuación se presentan y haga un círculo alrededor de la respuesta apropiada. Todas las respuestas son confidenciales

1. ¿Le resulta fácil participar en los juegos con los otros niños?	Sí	No
2. ¿Se acerca de una forma espontánea a usted para conversar?	Sí	No
3. ¿Comenzó el niño a hablar antes de cumplir los dos años?	Sí	No
4. ¿Le gustan los deportes?	Sí	No
5. ¿Da el niño importancia al hecho de llevarse bien con otros niños de la misma edad y parecer como ellos?	Sí	No
6. ¿Se da cuenta de detalles inusuales que otros niños no observan?	Sí	No
7. ¿Tiende a entender las cosas que se dicen literalmente?	Sí	No
8. A la edad de tres años, ¿pasaba mucho tiempo jugando imaginativamente juegos de ficción? Por ejemplo, imaginando que era un superhéroe, u organizando una merienda para sus muñecos de peluche.	Sí	No
9. ¿Le gusta hacer las cosas de manera repetida y de la misma forma todo el tiempo?	Sí	No
10. ¿Le resulta fácil interactuar con otros niños?	Sí	No
11. ¿Es capaz de mantener una conversación recíproca?	Sí	No
12. ¿Lee de una forma apropiada para su edad?	Sí	No
13. ¿Tiene los mismos intereses, en general, que los otros niños de su misma edad?	Sí	No
14. ¿Tiene algún interés que le mantenga ocupado durante tanto tiempo que el niño no hace otra cosa?	Sí	No
15. ¿Tiene amigos y no sólo “conocidos”?	Sí	No
16. ¿Le trae a menudo cosas en las que está interesado de mostrárselas?	Sí	No
17. ¿Le gusta bromear?	Sí	No
18. ¿Tiene alguna dificultad para entender las reglas del comportamiento educado?	Sí	No
19. ¿Parece tener una memoria excepcional para los detalles?	Sí	No
20. ¿Es la voz del niño peculiar? (demasiado adulta, aplanada y muy monótona)	Sí	No
21. ¿Es la gente importante para él?	Sí	No
22. ¿Puede vestirse él solo?	Sí	No
23. ¿Muestra una buena capacidad para esperar turnos en la conversación?	Sí	No
24. ¿Juega el niño de forma imaginativa con otros niños y participa en juegos sociales de rol?	Sí	No

Annexos

25. ¿Hace a menudo comentarios que son impertinentes, indiscretos o inapropiados socialmente?	Sí	No
26. ¿Puede contar hasta cincuenta sin saltarse números?	Sí	No
27. ¿Mantiene un contacto visual normal?	Sí	No
28. ¿Muestra algún movimiento repetitivo e inusual?	Sí	No
29. ¿Es su conducta social muy unilateral y siempre acorde a sus propias reglas y condiciones?	Sí	No
30. ¿Utiliza algunas veces los pronombres “tú” y “él/ella” en lugar de yo?	Sí	No
31. ¿Prefiere las actividades imaginativas como los juegos de ficción y los cuentos en lugar de números o listas de información?	Sí	No
32. En una conversación, ¿confunde algunas veces al interlocutor por no haber explicado el asunto del que está hablando?	Sí	No
33. ¿Puede montar en bicicleta (aunque con estabilizadoras)?	Sí	No
34. ¿Intenta imponer sus rutinas sobre sí mismo o sobre los demás de tal forma que causa problemas?	Sí	No
35. ¿Le importa al niño la opinión que el resto del grupo tenga de él?	Sí	No
36. ¿Dirige a menudo la conversación hacia sus temas de interés en lugar de continuar con lo que otra persona desea hablar?	Sí	No
37. ¿Utiliza frases inusuales o extrañas?	Sí	No
Sección de necesidades especiales Por favor, completar cuando sea apropiado	Sí	No
38. ¿Han expresado sus profesores o profesionales clínicos alguna preocupación acerca de su desarrollo?		
39. ¿Se le ha diagnosticado alguna vez de alguna de las siguientes condiciones?:		
Retraso del lenguaje	Sí	No
Hiperactividad/trastorno hiperactivo	Sí	No
Problemas de oído o visión	Sí	No
Condiciones del espectro autista, incluido el síndrome de Asperger	Sí	No
Una discapacidad física	Sí	No
Otros (especifique, por favor)	Sí	No
	Sí	No

THE CHILDHOOD AUTISM SPECTRUM TEST (CAST) F. Scott et al., 2002. Adaptació pròpia.

Annex VI: Protocol de Seguiment pel Recent Nascut



PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO PARA EL RECIÉN NACIDO menor de 1500 g o menor de 32 semanas de gestación



Con la colaboración de



Annex VII: Classificació de la força de recomanació

Per a totes les recomanacions del protocol de seguiment, s'ha utilitzat la guia de l'USPSTF, Apèndix A, on qualifica les seves recomanacions:

Grau	Definició	Suggerències per a la pràctica
A	L'USPSTF recomana el servei. Hi ha una gran certesa que el benefici net és substancial.	Oferir o proporcionar aquest servei.
B	L'USPSTF recomana el servei. Hi ha una gran certesa que el benefici net és moderat o bé hi ha una certesa moderada que el benefici net és de moderat a substancial.	Oferir o proporcionar aquest servei.
C	L'USPSTF recomana oferir o proporcionar aquest servei selectivament a pacients individuals segons el criteri professional i les preferències del pacient. Hi ha almenys una certesa moderada que el benefici net és petit.	Oferir o proporcionar aquest servei per a pacients seleccionats segons les circumstàncies individuals.
D	L'USPSTF recomana no fer aquest servei. Hi ha una certesa moderada o alta que el servei no té cap benefici net o que els perjudicis superen els beneficis.	Desaconsellar l'ús d'aquest servei
Posiciona-ment I	L'USPSTF conclou que les proves actuals són insuficients per avaluar l'equilibri entre beneficis i perjudicis del servei. Les proves són escasses, de mala qualitat o contradictòries, o no es pot determinar l'equilibri entre beneficis i perjudicis.	Llegir la secció de consideracions clíniques de la Recomanació de l'USPSTF. Si s'ofereix el servei, els pacients haurien d'entendre la incertesa sobre l'equilibri entre beneficis i perjudicis.

Extret del protocol de seguiment pel recent nascut amb pes inferior a 1500 grams o menor de 32 setmanes de gestació. A: The guide to Clinical Preventive Services 2012: recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2012. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115122/>

Annex VIII: Comunicacions de l'estudi en congressos

- Coronado Contreras, R.; Marín Soro, M.; Gisbert Gustemps, L.; (2023, 20-24 de juny). Validation Of A Newborn Follow-Up Protocol For The Early Detection Of Autism In Very Preterm Children [Comunicació Pòster]. The 15th EPNS Congress, European Paediatric Neurology Society, Praga, República Txeca.
- Marín Soro, M.; Martínez-Maldonado, S.; Gisbert Gustemps, L.; Coronado Contreras, R. (2023, 19-21 d'octubre). Aplicación y validación de un protocolo de seguimiento del neonato muy prematuro [Comunicació Pòster]. V Congresos Internacional de Autismo: Intervención educativa en los trastornos del espectro autista, Autism Friendly Environment Center (AUFREN), Murcia, Espanya.
- Marín Soro, M.; Martínez-Maldonado, S.; Gisbert Gustemps, L.; Coronado Contreras, R. (2024, 7-9 de març). Detección precoz del autismo en niños muy prematuros: diferencias de sexo [Comunicació Pòster]. XV Congreso Nacional de Neuropsicología, Federación de Asociaciones de Neuropsicología Españolas (FANPSE), Granada, Espanya.
- Marín Soro, M.; Martínez-Maldonado, S.; Gisbert Gustemps, L.; Coronado Contreras, R. (2025, 26-27 de juny). Impacte dels factors prenatals, perinatals i postnatals en el sospita de TEA en nadons molt prematurs i amb baix pes en néixer [Comunicació Pòster]. 78a Jornada de Primavera de la Societat Catalana de Neuropsicologia (SCNP): Neuropsicologia al llarg de la vida, Barcelona, Espanya.