

## TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA Y PREMATURIDAD: HACIA UN PROGRAMA DE CRIBADO PROSPECTIVO

Aránzazu Hernández Fabián<sup>2,3</sup>, Ricardo Canal Bedia<sup>1,2</sup>, María Magán Maganto<sup>1,2</sup>, Gonzalo de la Fuente<sup>2,3</sup>, Irene Ruíz-Ayúcar de la Vega<sup>2,3</sup>, Álvaro Bejarano Martín<sup>1,2</sup>, Clara Janicel Fernández<sup>1,2</sup>, Cristina Jenaro Río<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Instituto Universitario de Integración en la Comunidad (INICO), Universidad de Salamanca, Facultad de Educación, Salamanca, España

<sup>2</sup> Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, Salamanca, España

<sup>3</sup> Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

### Introducción

Aunque existe suficiente evidencia de la contribución genética en la patogénesis del autismo [1] la exposición prenatal/perinatal a situaciones adversas podría ser crucial para el autismo [2,3]. Estudios recientes sugieren prevalencia más alta de síntomas de TEA en recién nacidos pretérmino (RNPT) o con bajo peso al nacer (BPN). Los estudios que utilizan herramientas específicas para TEA estiman prevalencias de 1,8%-8% en niños con muy baja edad gestacional o muy BPN [4-6], y de 1%-5% en niños con BPN [7]. La relación prematuridad-TEA ha sido estudiada en niños con TEA que fueron prematuros; y con estudios prospectivos que buscan alteraciones tempranas [8].

La mejora en la detección y el conocimiento de síntomas de TEA, ayudará a determinar el fenotipo conductual en RNPT/BPN, a establecer la prevalencia específicos en este colectivo y a diseñar intervenciones individualizadas, antes de un diagnóstico de TEA. La relevancia de estas acciones justifica estudios longitudinales para definir herramientas de cribado, que permitan identificar desviaciones evolutivas. Esas herramientas complementarían el uso del M-CHAT -*Modified Checklist for Autism in Toddlers*- [9,10], M-CHAT-R -*Modified Checklist for Autism in Toddlers-Revised with Follow-Up*- [11], Q-CHAT -*Quantitative-Checklist for Autism in Toddlers* [12], que parecen incapaces de discriminar precozmente TEA de otras alteraciones en prematuros.

La diversidad metodológica y terminológica conducen a dificultades para comprender la relación TEA-prematuridad. La mayoría de los estudios solo identifican la gran prematuridad como factor de riesgo, lo que no está tan claro en prematuros moderados o tardíos [14]. Según diversos estudios la incidencia de TEA esta inversamente relacionada con la edad gestacional. Pero la discapacidad intelectual podría constituir un factor de confusión en prematuros. La mayoría de los estudios señalan más riesgo de TEA, con independencia de la misma.

Diversos estudios muestran más falsos positivos en prematuros [6,13]. Los realizados con M-CHAT constatan gran prevalencia de prematuros positivos de TEA [7,13,19,20], pero hay gran disparidad entre investigaciones. Las diferencias en prevalencia podrían explicarse por las diferentes edades gestacionales, por problemas sensoriales, motores o trastornos distintos a TEA, y por incapacidad de las herramientas para discriminar [19,20].

Se han desarrollado herramientas para la vigilancia continuada del desarrollo de la comunicación social, lo que permite identificar con más precisión signos de TEA, entre 12-24 meses. El *Social Attention and Communication Study* [30] sirve para observar conductas socio-comunicativas entre 12-24 meses. Su sensibilidad es de 69-83.8%, especificidad de 99.9% y estabilidad de diagnóstico de TEA a 48 meses de 85.5% [31]. Otra herramienta, también observacional es el *Autism Observation Scale for Infants* [32]. Yaari et al [33], la aplicaron en prematuros, identificando una tasa de riesgo de 8-9%, que según los autores reflejan signos tempranos del *fenotipo evolutivo pretérmino*. Es probable, que el fenotipo conductual del prematuro [34] tenga signos de TEA distintos, o que presente síntomas solapados con los de TEA [33]. La observación clínica continua es una alternativa en nuestro entorno asistencial [35].

La Sociedad Española de Neonatología ha publicado el protocolo de seguimiento del recién nacido <1500g ó < 32 semanas de gestación [27]. Constituye un marco para integrar el cribado longitudinal, en el seguimiento del RNPT, igual que el programa de Salud Infantil en AP supuso el contexto de aplicación del cribado con M-CHAT, en Castilla y León [10]. Este protocolo y sus visitas programadas, sería el marco para la herramienta observacional, a partir de 6 meses de edad corregida.

La relación TEA-prematuridad es compleja. Los problemas de salud en los primeros años, frecuentes en prematuros y la asociación con otros problemas, causan gran interferencia en la interpretación de signos de TEA. A pesar de la variabilidad en prevalencia de TEA, los prematuros son un grupo de riesgo, que muestra características diferenciadoras y en el que las herramientas de cribado actuales, pueden no ser fieles. Se sospecha que la trayectoria del desarrollo socio-comunicativo y conductual difiere de lo esperado si el nacimiento hubiera sido a término. Probablemente es erróneo suponer que los RNPT, van a tener los mismos hitos evolutivos que los nacidos a término, pero más tardíamente. Por tanto, no sería suficiente aplicar las herramientas disponibles de cribado considerando sólo la edad corregida. Además, es necesario conocer mejor la trayectoria evolutiva específica en los RNPT y riesgo de TEA, como sucede en niños con TEA no prematuros [36]. Se precisan estudios longitudinales en los RNPT, para comprender mejor sus procesos neuroevolutivos y desarrollar procedimientos adecuados de identificación para la vigilancia del desarrollo.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The familial risk of autism. *JAMA*. 2014; 311: 1770-7.
2. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Dora. Z, ed. Medicine*. 2017; 96: 6696.
3. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*. 2011; 128: 344–355.
4. Hack M, Taylor HG, Schluchter M, Andreias L, Drotar D, Klein N. Behavioral outcomes of extremely low birth weight children at age 8 years. *J Dev Behav Pediatr*. 2009; 30: 122–30.
5. Johnson S, Hollis C, Kochhar P, Hennessy E, Wolke D, Marlow N. Autism spectrum disorders in extremely preterm children. *J Pediatr*. 2010; 156: 525–527.
6. Limperopoulos C, Bassan H, Sullivan NR, et al. Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics*. 2008; 121: 758–65
7. Pinto-Martin JA, Levy SE, Feldman JF, Lorenz JM, Paneth N, & Whitaker, A. H. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in Adolescents Born Weighing <2000 Grams. *Pediatrics*. 2011; 128: 883-91.
8. Crais ER, Watson LR. Challenges and opportunities in early identification and intervention for children at-risk for autism spectrum disorders. *Int J Speech Lang Pathol*. 2014; 16: 23-9.
9. 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.
10. García Primo P, Santos Borbujo J, Martín Cilleros MV, Martínez Velarte M, Lleras Muñoz S, Posada de la Paz M, et al. Programa de detección precoz de trastornos generalizados del desarrollo en las áreas de salud de Salamanca y Zamora. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 80: 285-92.
11. Robins DL, Casagrande K, Barton M, Chen CM, 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.
12. Allison C, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Charman T, Richler J, Pasco G, Brayne C. The Q-CHAT (Quantitative CHECKlist for Autism in Toddlers): a normally distributed quantitative measure of autistic traits at 18-24 months of age: preliminary report. *J Autism Dev Disord*. 2008; 38: 1414-25.
13. Moore T, Johnson S, Hennessy E, Marlow N. Screening for autism in extremely pre-term infants: problems in interpretation. *Dev Med Child Neurol*. 2012; 54: 514–20
14. Engle W, Kay M, Tomasheck C. “Late-preterm” infants: a population at risk. *Pediatrics*. 2007; 120: 1390-401
15. Wilkerson DS, Volpe AG, Dean RS, Titus JB. Perinatal complications as predictors of infantile autism. *Int J Neurosci*. 2002; 112: 1085-98.
16. Moster D, Lie RT, Markestad TN. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *Engl J Med* 2008; 359: 262–73.

17. Kasari C. Assessing change in early intervention programs for children with autism. *J Autism Dev Disord* 2002; 32: 447–61.
18. Howard JS, Sparkman CR, Cohen HG, Green G, Stanislaw H. A comparison of intensive behavior analytic and eclectic treatments for young children with autism. *Res Dev Disabil* 2005; 26: 359–83
19. Dudova I, Markova D, Kasparova M, Zemankova J, Beranova, S., Urbanek T, et al. Comparison of three screening tests for autism in preterm children with birth weights less than 1,500 grams. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014; 10: 2201-8.
20. 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: 269-75.
21. Kuban KCK, O'Shea TM, Allred EN, Tager-Flusberg H, Goldstein DJ, Leviton A. Positive screening on the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) in extremely low gestational age newborns. *J Pediatr*. 2009; 154: 535–40.
22. Wong HS, Huertas-Ceballos A, Cowan FM, Modi N; Medicines for Neonates Investigator. Evaluation of early childhood social-communication difficulties in children born preterm using the Quantitative Checklist for Autism in Toddler Group. *J Pediatr*. 2014; 164: 26-33.
23. Pritchard MA, de Dassel T, Beller E, Bogossian F, Johnston L, Paynter J, Russo S, Scott J. Autism in Toddlers Born Very Preterm. *Pediatrics*. 2016; 137: e20151949
24. Boone KM, Brown AK, Keim SA. Screening Accuracy of the Brief Infant Toddler Social-Emotional Assessment to Identify Autism Spectrum Disorder in Toddlers Born at Less Than 30 Weeks' Gestation. *Child Psychiatry Hum Dev*. (2017). DOI: 10.1007/s10578-017-0768-2
25. Kim SH, Joseph RM, Frazier JA, O'Shea TM, Chawarska K, Allred EN, et al. Predictive Validity of the Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CHAT) Born Very Preterm. *J Pediatr* 2016; 178:101-7.
26. 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
27. Grupo de Seguimiento de la SENEo. Protocolo de seguimiento para el recién nacido menor de 1500 g o menor de 32 semanas de gestación. Madrid: Sociedad Española de Neonatología; 2017
28. Barbaro J, Dissanayake C. Early markers of autism spectrum disorders in infants and toddlers prospectively identified in the Social Attention and Communication Study. *Autism*. 2013; 17: 64-86.
29. Dietz C, Swinkels S, van Daalen E, et al. (2006) Screening for autistic spectrum disorder in children aged 14 to 15 months. II: population screening with the Early Screening of Autistic Traits Questionnaire (ESAT). Design and general findings. *J Autism Dev Disord*. 2006; 36: 713-22
30. Barbaro J, Dissanayake C. J Prospective identification of autism spectrum disorders in infancy and toddlerhood using developmental surveillance: the social attention and communication study. *Dev Behav Pediatr*. 2010; 31: 376-85

31. Barbaro J, Dissanayake C. Diagnostic stability of autism spectrum disorder in toddlers prospectively identified in a community-based setting: Behavioural characteristics and predictors of change over time. *Autism*. 2017; 21: 830-840.
32. Bryson SE, Zwaigenbaum L, McDermott C, Rombough V, Brian J. The Autism Observation Scale for Infants: scale development and reliability data. *J Autism Dev Disord*. 2008; 38: 731-8
33. Yaari M, Yitzhak N, Harel A, Friedlander E, Bar-Oz B, Eventov-Friedman S, et al. Stability of early risk assessment for autism spectrum disorder in preterm infants. *Autism*. 2016; 20: 856-67.
34. Johnson S and Marlow N (2011) Preterm birth and childhood psychiatric disorders. *Pediatr Res*. 2011; 69: 11-18
35. Barbaro J, y Halder S. Early Identification of Autism Spectrum Disorder: Current Challenges and Future Global Directions. *Curr Dev Disord Rep* 2016; 3: 67-74.
36. Landa RJ, Gross AL, Stuart EA, Bauman M. Latent class analysis of early developmental trajectory in baby siblings of children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012; 53: 986–96.