



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid

UVa

Curso 2024-2025
Trabajo de Fin de Grado

**LA PREMATURIDAD COMO FACTOR
DE RIESGO EN EL DESARROLLO
COGNITIVO-CONDUCTUAL. REVISIÓN
SISTEMÁTICA.**

Lilia María Galache Benito-Revollo

Tutor/a: Alba Muñoz del Caz

RESUMEN

Introducción: El nacimiento prematuro (antes de las 37 semanas de gestación) es un problema global que afecta al 10% de los recién nacidos. Este conlleva un mayor riesgo de desarrollar problemas de salud, el cual aumenta proporcionalmente con el nivel de prematuridad. Los prematuros extremos (<28 semanas) son los que tienen una mayor predisposición a desarrollar comorbilidades neurológicas, cognitivas y psiquiátricas como TDAH, TEA y ansiedad, lo que define el “fenotipo conductual prematuro”. Estas alteraciones se deben a la interrupción del desarrollo cerebral en etapas cruciales, provocando diferencias estructurales y funcionales que persisten hasta la adultez, afectando la atención, el lenguaje y la cognición.

Objetivos: Analizar el impacto de la prematuridad como factor de riesgo en el desarrollo cognitivo-conductual, principalmente en el desarrollo de trastornos de ansiedad, TDAH y TEA.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de artículos publicados en PubMed.

Resultados: De los 389 artículos encontrados tras aplicar los criterios de inclusión, se incluyeron 23 estudios, evaluados mediante los Niveles de Evidencia y Grados de Recomendación del Joanna Briggs Institute (JBI) y PRISMA, CASPe y Strobe, según el tipo de estudio.

Conclusiones: La prematuridad es un factor de riesgo importante para el desarrollo cognitivo-conductual. Los prematuros se enfrentan a una mayor prevalencia de trastornos de ansiedad, TDAH y TEA, que requieren enfoques especializados de diagnóstico e intervención. Estos problemas del neurodesarrollo persisten en la adolescencia y la edad adulta, lo que resalta la necesidad de seguimiento y apoyo a largo plazo. También son importantes el cribado precoz y la intervención temprana a fin de minimizar los resultados adversos del neurodesarrollo.

Palabras clave: prematuridad, trastornos de ansiedad, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno del espectro autista.

ABSTRACT

Introduction: Preterm birth (before 37 weeks of gestation) is a global problem affecting 10% of newborns. It carries an increased risk of developing health problems, which proportionally rises with the level of prematurity. Extreme preterm infants (<28 weeks) have the greatest predisposition to develop neurological, cognitive and psychiatric comorbidities such as ADHD, ASD and anxiety, which defines the “preterm behavioural phenotype”. These alterations are due to the disruption of brain development at crucial stages, causing structural and functional differences that persist into adulthood, affecting attention, language and cognition.

Objectives: To analyse the impact of prematurity as a risk factor in cognitive-behavioural development, mainly in the development of anxiety disorders, ADHD and ASD.

Methodology: A systematic review of articles published in PubMed was performed.

Results: Of the 389 articles found after applying the inclusion criteria, 23 studies were included, evaluated using the Joanna Briggs Institute (JBI) Levels of Evidence and Grades of Recommendation as well as PRISMA, CASPe and Strobe, depending on the type of study.

Conclusions: Prematurity is an important risk factor for cognitive-behavioural development. Preterm infants face an increased prevalence of anxiety disorders, ADHD and ASD, which require specialised approaches to diagnosis and intervention. These neurodevelopmental problems persist into adolescence and adulthood, highlighting the need for long-term follow-up and support. Furthermore, early screening and early intervention are also important to minimise adverse neurodevelopmental outcomes.

Keywords: prematurity, anxiety disorders, attention deficit hyperactivity disorder, autism spectrum disorder.

Índice de contenidos

1. INTRODUCCIÓN	1
2. JUSTIFICACIÓN	4
3. HIPÓTESIS	5
4. OBJETIVOS	5
5. METODOLOGÍA	5
5.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	5
5.2. DISEÑO	6
5.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	6
5.4. ESTRATEGIA DE SELECCIÓN	7
5.5. HERRAMIENTAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	7
6. RESULTADOS	8
7. DISCUSIÓN	16
7.1. TRASTORNOS DE ANSIEDAD	16
7.2. TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH)	20
7.3. TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA)	22
7.4. ANÁLISIS DAFO	25
7.5. COMPARACIÓN CON INVESTIGACIONES ANTERIORES	25
7.6. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA	25
7.7. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	26
8. CONCLUSIONES	26
9. BIBLIOGRAFÍA	29
10. ANEXOS	33
ANEXO I. LISTA DE VERIFICACIÓN PRISMA 2020 (16).	33
ANEXO II. Herramienta de evaluación de la evidencia de revisiones sistemáticas y metaanálisis: GUÍA PRISMA (39).	42

**ANEXO III. Herramienta de evaluación de la evidencia de revisiones bibliográficas:
guía Caspe (40). 46**

**ANEXO IV. Herramienta de evaluación de la evidencia de estudios observacionales:
guía Strobe (41). 48**

Índice de tablas

Tabla 1. Esquema PICO	5
Tabla 2. Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH)	6
Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión empleados para la selección de artículos	7
Tabla 4. Principales resultados de los artículos seleccionados	9
Tabla 5. Análisis DAFO	25

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.....	8
---	---

ABREVIATURAS

RN: Recién Nacido.

RNPT: Recién Nacido Pretérmino.

EG: Edad Gestacional.

SG: Semanas de Gestación.

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad.

TEA: Trastorno del Espectro Autista.

JB: Joanna Briggs Institute.

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

1. INTRODUCCIÓN

El nacimiento prematuro, definido como el nacimiento que ocurre antes de las 37 semanas de gestación, es un problema de salud global significativo que afecta aproximadamente al 10% de los recién nacidos en todo el mundo (1,2).

Según la edad gestacional a la que se produzca el nacimiento, podemos encontrarnos con los siguientes niveles de prematuridad (2):

- Prematuro extremo: <28 SG.
- Muy prematuro: 28-32 SG.
- Prematuro entre moderado y tardío: 32-37 SG.

Los prematuros extremos son los que tienen un mayor riesgo de desarrollar problemas de salud asociados a su nacimiento temprano, pudiendo considerarse la prematuridad como un factor de riesgo de por vida para el desarrollo de diversas afecciones. Estas comorbilidades se presentan en un 77% de los adultos (de 18 a 64 años) que fueron prematuros extremos, mientras que en los que nacieron después de las 28 semanas de gestación el porcentaje baja al 45,4%. Es decir, el riesgo aumenta proporcionalmente con el nivel de prematuridad (1).

Entre las mencionadas comorbilidades se encuentran varias, siendo destacables las de índole neurológica, cognitiva, psicológica y psiquiátrica: retraso motor (tanto motor fino como motor grueso), parálisis cerebral, deterioro cognitivo, ansiedad, depresión, TDAH, TEA y tendencia a ser más tímidos y retraídos socialmente. Así, podemos considerar la existencia de un “fenotipo conductual prematuro”, concepto que destaca la coexistencia única y frecuente de estos síntomas cognitivo-conductuales basados en las diferencias en el desarrollo neurológico de los prematuros. Este concepto subraya que los problemas más comunes en el desarrollo psicológico del prematuro son el TDAH, el TEA y los trastornos de ansiedad (1,3).

Esto se debe a que el nacimiento prematuro interrumpe etapas finales cruciales del desarrollo cerebral, sentando potencialmente las bases para varias diferencias y desafíos del desarrollo neurológico.

Neurológicamente, los cerebros de los prematuros presentan diferencias estructurales y funcionales en comparación con los cerebros de los nacidos a término. Es importante destacar que los efectos de la prematuridad en el desarrollo cerebral parecen ser específicos del sexo. De esta forma, hombres y mujeres presentaron diferentes vulnerabilidades y trayectorias de neurodesarrollo que se vieron evidenciadas en estudios de neuroimagen (4).

Estas diferencias neurológicas tempranas pueden tener efectos duraderos en el desarrollo cognitivo-conductual. Los niños prematuros tienen un mayor riesgo de sufrir diversos problemas de desarrollo, como discapacidades cognitivas, conductuales y de aprendizaje. Estos a menudo experimentan dificultades de procesamiento sensorial, deterioro cognitivo (con puntuaciones de cociente intelectual más bajas y peor desempeño académico), problemas de atención (con una mayor probabilidad de diagnóstico de TDAH) y retrasos en el desarrollo del lenguaje (5).

Los avances en la atención neonatal han mejorado significativamente las tasas de supervivencia de los RNPT, pero estos siguen teniendo un mayor riesgo de sufrir una variedad de problemas cognitivos y conductuales a lo largo de su vida, incluidos el TEA, el TDAH y los trastornos de ansiedad. Estas afecciones se asocian con un desarrollo cerebral alterado, déficits en el funcionamiento ejecutivo y deterioro a largo plazo en los dominios académico, social y emocional. Incluso los individuos prematuros de bajo riesgo sin lesiones cerebrales estructurales importantes muestran déficits persistentes en áreas como la teoría de la mente y la fluidez verbal hasta la edad adulta (6,7).

Conocer las bases neurológicas del neurodesarrollo de los prematuros es esencial para comprender sus implicaciones a nivel cognitivo y conductual.

La “dismaduración” (*dysmaturation*) es un concepto clave para comprender las consecuencias neurológicas del nacimiento prematuro. Este término se refiere al proceso alterado del desarrollo cerebral que se observa en los bebés prematuros como resultado de la interrupción de procesos críticos del desarrollo que suelen ocurrir durante el tercer trimestre del embarazo. Se ha encontrado que este proceso ocurre durante un período de tiempo relativamente largo, persistiendo hasta la adolescencia. Debido a las altas tasas de supervivencia en bebés

prematurados, nos encontramos con déficits significativos en su desarrollo neurológico que afectan hasta al 50% de los muy prematurados (8).

Las consecuencias a largo plazo de la “dismaturación” cerebral en el desarrollo neurológico tienen especial relevancia, dando lugar a déficits cognitivos y motores, retrasos en el lenguaje, desafíos socioemocionales, trastornos del comportamiento, problemas de conducta (p. ej., TDAH) y dificultades académicas (8,9).

Además, es importante destacar que no solo la prematuridad influye en el neurodesarrollo, sino que también lo hacen el ambiente y los cuidados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, siendo factores cruciales la exposición al ruido y la luz, el dolor, el estrés, la separación de los padres, las estrategias de nutrición, el uso de medicamentos, etc. (9).

Por otra parte, las diferencias estructurales identificadas en los cerebros de niños prematurados de entre 9 y 10 años confirman que los efectos del nacimiento prematuro en la estructura cerebral perduran hasta bien entrada la niñez (10).

Los prematurados muestran una organización microestructural alterada en varios tractos de la sustancia blanca. Destacan las alteraciones en los tractos del sistema de activación reticular (involucrado en la excitación y la atención) y en el cuerpo calloso (los cambios en este tracto interhemisférico se asociaron con cambios en la atención) (11).

De esta forma, se ha confirmado que las anomalías de la sustancia blanca están asociadas con capacidades de atención deterioradas en niños nacidos muy prematurados (11). Esto provoca deficiencias en varios dominios de la atención, como la atención selectiva, la flexibilidad cognitiva y el control inhibitorio, demostrándose que, incluso en ausencia de complicaciones relevantes, el nacimiento prematuro puede dar lugar a alteraciones sutiles pero persistentes en el desarrollo cerebral y, por consiguiente, en diversos dominios cognitivos específicos (7,11).

Los RNPT también presentan importantes alteraciones de la conectividad cerebral asociadas a su nacimiento prematuro. Estas podrían tener implicaciones a largo plazo en su desarrollo cognitivo y conductual, ya que estos

individuos experimentan una conectividad estructural y funcional alterada debido a la interrupción de procesos críticos del desarrollo cerebral en el útero. Estas alteraciones son evidentes desde la etapa fetal hasta la infancia y la adolescencia, y tienen una relación proporcional al nivel de prematuridad (12).

Esta observación fue consistente en varios umbrales de conectividad tanto a nivel global como local, siendo los déficits persistentes incluso a la edad equivalente al término (13). Así, los individuos muy prematuros, a la edad equivalente de sus pares nacidos a término, muestran propiedades de red cerebral alteradas en comparación con estos (14).

2. JUSTIFICACIÓN

El aumento de las tasas de supervivencia de los RNPT ha dado lugar a un aumento de la población en riesgo de padecer trastornos del neurodesarrollo. Se ha demostrado que los prematuros se enfrentan a mayores riesgos de resultados adversos en el neurodesarrollo en comparación con sus pares nacidos a término.

Los estudios realizados en los últimos 5 años han demostrado de manera reiterada que el nacimiento prematuro se asocia a un mayor riesgo de padecer trastornos del neurodesarrollo, en particular TDAH, TEA y trastornos de ansiedad. Así ha surgido el concepto del “fenotipo conductual prematuro”, que sugiere un patrón único de dificultades cognitivo-conductuales y emocionales características de los prematuros, siendo el TDAH, el TEA y los trastornos de ansiedad los trastornos más frecuentes (3).

Esta revisión sistemática sintetizará diversos estudios en relación con el desarrollo cognitivo-conductual de los prematuros a fin de proporcionar una comprensión global de la relación entre la prematuridad y estos trastornos. De esta forma, podrían plantearse diversas estrategias de cribado e intervención temprana en los RNPT. Además, debido a la persistencia de estos trastornos en la adolescencia y la edad adulta, podrían plantearse estrategias de apoyo e intervención a largo plazo.

3. HIPÓTESIS

La prematuridad es un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos cognitivo-conductuales, en especial trastornos de ansiedad, TDAH y TEA.

4. OBJETIVOS

Objetivo principal: analizar el impacto de la prematuridad como factor de riesgo en el desarrollo cognitivo-conductual.

Objetivos específicos:

1. Identificar la relación entre la prematuridad y los trastornos de ansiedad.
2. Identificar la relación entre la prematuridad y el TDAH.
3. Identificar la relación entre la prematuridad y el TEA.
4. Evaluar los resultados cognitivos y conductuales a largo plazo del nacimiento prematuro, desde la infancia hasta la edad adulta.

5. METODOLOGÍA

5.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Para la realización de esta revisión sistemática se ha planteado la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el impacto de la prematuridad en el desarrollo cognitivo-conductual? Para comprobar que la pregunta de investigación es válida, se realiza el esquema PICO (tabla 1).

Tabla 1. Esquema PICO

P (paciente)	Individuos nacidos prematuramente.
I (intervención)	Prematuridad.
C (comparación)	Individuos nacidos a término.
O (resultados)	Establecer una posible relación entre el nacimiento prematuro y el desarrollo de trastornos de ansiedad, TDAH y TEA en la infancia, así como su persistencia en la edad adulta.

Fuente: creación propia.

5.2. DISEÑO

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos entre los meses de enero de y marzo de 2025. Esta incluye diferentes tipos de estudios científicos, principalmente revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios de cohortes y revisiones bibliográficas y estudios de casos y controles.

Para ello se realizaron diversas búsquedas en PubMed, base de datos a través de la cual se accedió a artículos publicados en revistas como Elsevier y Frontiers in Psychology.

5.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Para la realización de la búsqueda bibliográfica se utilizaron los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y sus equivalentes Medical Subject Headings (MeSH). Estos descriptores fueron combinados mediante los operadores booleanos AND y OR.

Tabla 2. Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH)

MeSH terms	DeCS terms
Premature Birth	Nacimiento Prematuro
Infant, Premature	Recién Nacido Prematuro
Anxiety Disorders	Trastornos de Ansiedad
Attention Deficit Disorder with Hyperactivity	Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad
Autism Spectrum Disorder	Trastorno del Espectro Autista

Fuente: creación propia.

Se emplearon las siguientes cadenas de búsqueda:

- Premature Birth OR Infant, Premature AND Anxiety Disorders
- Premature Birth OR Infant, Premature AND Attention Deficit Disorder with Hyperactivity
- Premature Birth OR Infant, Premature AND Autism Spectrum Disorder
- Nacimiento Prematuro OR Recién Nacido Prematuro AND Trastornos de Ansiedad

- Nacimiento Prematuro OR Recién Nacido Prematuro AND Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad
- Nacimiento Prematuro OR Recién Nacido Prematuro AND Trastorno del Espectro Autista

5.4. ESTRATEGIA DE SELECCIÓN

En la tabla 3 se presentan los diversos criterios de inclusión y exclusión empleados para la selección de artículos.

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión empleados para la selección de artículos

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Idioma: español o inglés.	Otros idiomas.
Año de publicación: últimos 5 años (2020-2025).	Año de publicación: anterior a 2020.
Temática: trastornos de ansiedad, TDAH y TEA.	Otros trastornos del neurodesarrollo.

Fuente: creación propia.

Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, la lectura de los títulos y resúmenes y la lectura crítica de los artículos, se descartaron todos aquellos que no fueran de interés para la elaboración de este trabajo.

5.5. HERRAMIENTAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

Para analizar los artículos incluidos en esta revisión sistemática se utilizaron los niveles de evidencia propuestos por el Joanna Briggs Institute (JBI) para evaluar la calidad de los estudios individuales (15).

Asimismo, debido a la diversidad de los artículos incluidos, se utilizaron las siguientes herramientas para la evaluación de la evidencia:

- Revisiones sistemáticas: PRISMA (Anexo II).
- Revisiones bibliográficas: CASPE (Anexo III).
- Estudios observacionales: STROBE (Anexo IV).

Además, esta revisión sistemática sigue las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). En el Anexo I, se incluye el listado de verificación PRISMA (16).

6. RESULTADOS

Se realizó una búsqueda sistemática, cuyos resultados se pueden observar en el diagrama de flujo que se muestra a continuación (figura 1).

Se identificaron 1074 artículos en PubMed. Tras aplicar el filtro de años de publicación, se reducen a 389. De esos 389, se seleccionan 38 tras la lectura del título. A su vez, de esos 38, se seleccionan 27 tras la lectura del resumen, de los cuales se incluyen 23.

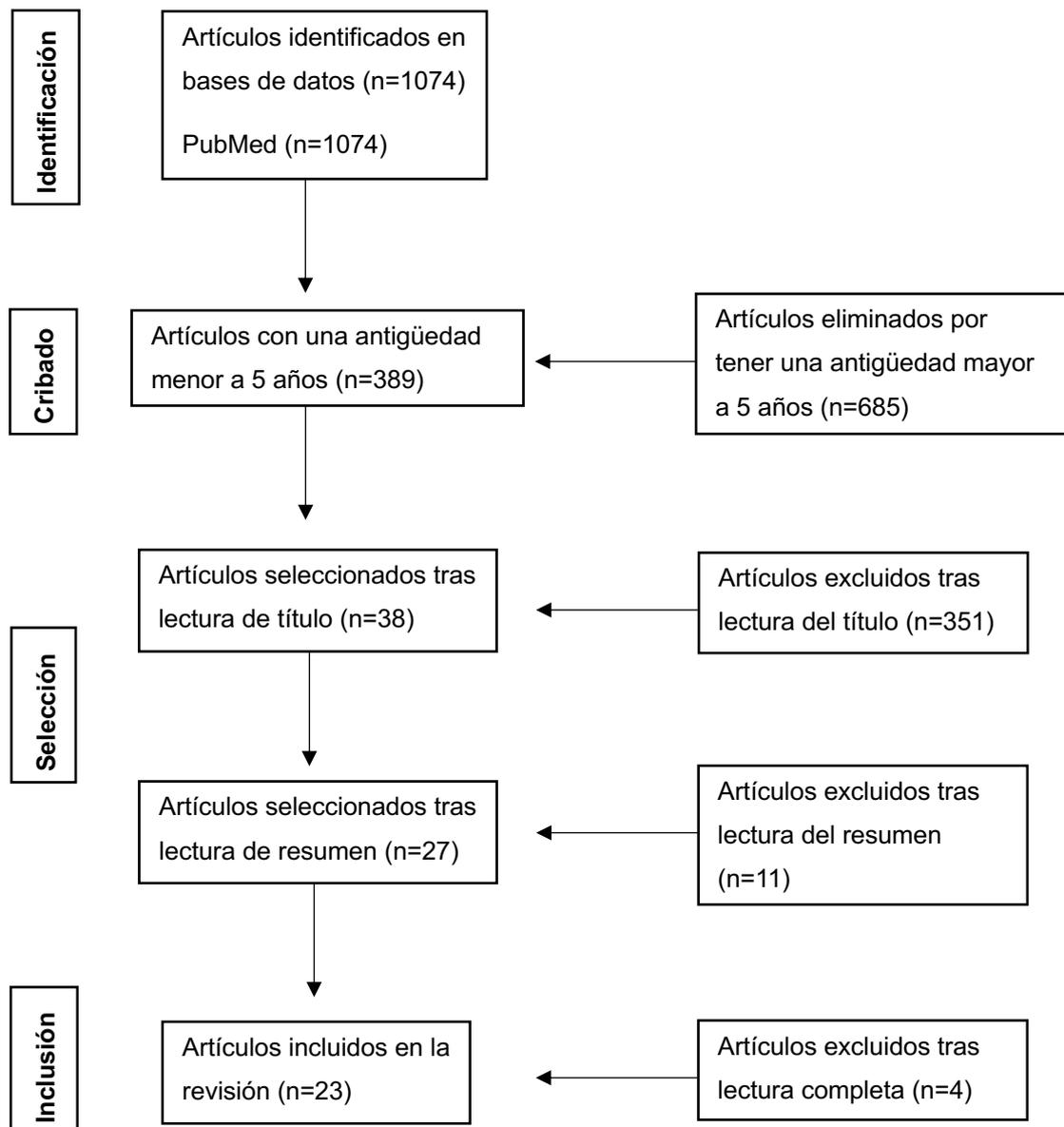


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA. Fuente: creación propia.

Después de realizar la búsqueda sistemática y la selección de artículos como se va visto anteriormente, se realizó una lectura crítica de los 23 artículos seleccionados. En la tabla 4 se presentan varios datos en relación con los artículos seleccionados: autor principal, año y país de publicación, tipo de diseño, resultados, conclusión y nivel de evidencia JBI. Esta recoge 3 revisiones bibliográficas, 2 revisiones sistemáticas, 1 metaanálisis, 2 revisiones sistemáticas con metaanálisis, 14 estudios observacionales y 1 estudio experimental.

Tabla 4. Principales resultados de los artículos seleccionados

Autor principal et al. (año, país) (referencia)	Muestra	Diseño del estudio	Resultados principales	Conclusión	Nivel de evidencia JBI
Fitzallen GC et al. (2020, Australia) (3)	Niños adolescentes prematuros.	Revisión bibliográfica.	Identifica un “fenotipo conductual prematuro” con frecuente coocurrencia de TDAH, autismo y síntomas de ansiedad.	Sugiere un seguimiento específico y la realización de intervenciones basadas en los perfiles conductuales únicos de los prematuros.	Nivel 5
Schmitz-Koep B et al. (2021, Alemania) (17)	Adultos que nacieron prematuramente.	Estudio de casos y controles con neuroimagen.	Los adultos nacidos prematuramente mostraron un volumen reducido de la amígdala en comparación con los controles nacidos a término. Esta reducción se asoció con una menor edad gestacional y un menor peso al nacer.	Sugiere que el nacimiento prematuro tiene efectos duraderos en la estructura cerebral, en particular la amígdala, y que el nacimiento prematuro puede contribuir a las diferencias en el procesamiento emocional en la edad adulta.	Nivel 3.e

Lammertink F et al. (2021, Países Bajos) (18)	Lactantes prematuros.	Revisión bibliográfica.	El nacimiento prematuro afecta la programación del desarrollo, influyendo en los mecanismos de resiliencia y vulnerabilidad.	Destaca la necesidad de intervenciones para promover la resiliencia en los bebés prematuros.	Nivel 5
Lammertink F et al. (2022, Países Bajos) (19)	Neonatos prematuros.	Estudio observacional con neuroimagen.	El estrés posnatal afecta el conectoma neonatal, lo que puede influir en los resultados a largo plazo.	Destaca la importancia de minimizar el estrés posnatal en los bebés prematuros.	Nivel 3.b
Fitzallen GC et al. (2021, Australia) (20)	Niños nacidos prematuramente.	Metaanálisis.	Los niños nacidos prematuramente tienen tasas más altas de ansiedad y trastornos depresivos en comparación con sus pares nacidos a término. Es probable que las causas sean multifactoriales, incluyendo el apoyo social y la hospitalización prolongada.	Recomienda la detección temprana y la intervención para los problemas de salud mental en los niños nacidos prematuramente.	Nivel 1.a
Moore PS et al. (2021, EE. UU.) (21)	Niños nacidos extremadamente prematuros.	Estudio de cohorte.	A los 10 años, los niños nacidos extremadamente prematuros mostraron tasas más altas de síntomas de ansiedad y depresión en comparación con sus pares nacidos a término. Factores como el funcionamiento cognitivo, la función ejecutiva y las habilidades sociales se	Recomienda realizar pruebas de detección de ansiedad y depresión en niños extremadamente prematuros, prestando atención a los factores cognitivos y sociales que pueden contribuir a estos síntomas.	Nivel 3.b

			asociaron con los síntomas de ansiedad y depresión.		
Bacchin ME et al. (2023, Italia) (22)	Adultos jóvenes nacidos prematuramente.	Estudio de cohorte.	Los adultos jóvenes nacidos prematuramente tuvieron una prevalencia más alta de trastornos del estado de ánimo y ansiedad en comparación con los controles nacidos a término.	Recomienda un seguimiento neuropsiquiátrico a largo plazo para los individuos nacidos prematuramente, que se extienda hasta la edad adulta. Sugiere el uso de entrevistas neuropsiquiátricas estructuradas para la evaluación.	Nivel 3.b
Morris AR et al. (2021, Nueva Zelanda) (23)	Niños nacidos muy prematuros.	Estudio de cohorte.	Los niños nacidos muy prematuros en riesgo de trastornos de ansiedad de aparición temprana muestran perfiles psicosociales familiares, de desarrollo neurológico y de salud mental distintos en comparación con sus pares nacidos a término.	Sugiere intervenciones tempranas específicas para los niños muy prematuros en riesgo.	Nivel 3.b
Albayrak B et al. (2023, Alemania) (24)	Adultos jóvenes nacidos muy prematuros.	Estudio de casos y controles.	Los adultos jóvenes nacidos muy prematuros mostraron niveles más altos de ansiedad en comparación con los controles nacidos a término.	Indica la necesidad de un seguimiento a largo plazo y posibles intervenciones para la ansiedad en individuos nacidos muy prematuros.	Nivel 3.e
Ståhlberg T et al. (2020, Finlandia) (25)	Niños y adolescentes que fueron prematuros.	Revisión sistemática.	El nacimiento prematuro se asoció de manera consistente con un mayor riesgo de trastornos de ansiedad en niños y adolescentes.	Destaca la importancia de la identificación temprana y la intervención en los trastornos de ansiedad en niños nacidos prematuramente o con otros	Nivel 1.a

				factores de riesgo prenatales/perinatales.	
Robinson R et al. (2023, Finlandia) (26)	Prematuros adultos.	Revisión sistemática, metaanálisis de IPD y estudio de vinculación de registros.	El nacimiento prematuro se asoció con un mayor riesgo de síntomas y diagnóstico de TDAH en la edad adulta. El efecto fue mayor en los nacidos extremadamente prematuros.	Recomienda el seguimiento y el apoyo a largo plazo para el TDAH en individuos nacidos prematuramente.	Nivel 1.a
Lingasubramanian G et al. (2022, EE. UU.) (27)	Niños nacidos a término.	Estudio de cohorte.	La edad gestacional a término se asocia con patrones de síntomas de TDAH informados por los maestros.	Sugiere considerar la edad gestacional incluso dentro del rango de término al evaluar el riesgo de TDAH.	Nivel 3.b
Tso WWY et al. (2023, Hong Kong) (28)	Niños prematuros con complicaciones postnatales.	Estudio de cohorte.	Los niños prematuros con complicaciones postnatales tenían un mayor riesgo de desarrollar TDAH en comparación con los niños prematuros sin complicaciones. La gravedad de las complicaciones postnatales se correlacionó con el riesgo de TDAH.	Sugiere la identificación precoz y el seguimiento de los niños prematuros con complicaciones postnatales para controlar el riesgo de TDAH.	Nivel 3.b
Hesselman S et al. (2020, Suecia) (29)	Mujeres con y sin TDAH.	Estudio de cohorte.	Las mujeres con TDAH tuvieron una mayor tasa de parto prematuro en comparación con las mujeres sin TDAH.	Destaca la necesidad de un seguimiento cuidadoso de las mujeres embarazadas con TDAH.	Nivel 3.b

Laverty C et al. (2021, Reino Unido) (30)	Individuos nacidos prematuramente.	Revisión sistemática y metaanálisis.	Las probabilidades de un diagnóstico de autismo fueron 3,3 veces mayores en individuos nacidos prematuramente que en la población general.	Destaca la necesidad de detección temprana e intervención para el autismo en poblaciones de prematuros.	Nivel 1.a
Cogley C et al. (2021, Irlanda) (31)	Niños nacidos prematuramente.	Revisión sistemática.	El sexo masculino, haber nacido pequeño para la edad gestacional y el deterioro cognitivo general fueron los factores de riesgo más sólidos para el autismo en niños prematuros.	Sugiere una detección dirigida del autismo en niños prematuros con los factores de riesgo identificados.	Nivel 1.b
De Oliveira Holanda NS et al. (2020, Brasil) (32)	Prematuros hospitalizados en UCIN.	Estudio transversal con herramientas de cribado.	El cribado identificó una mayor prevalencia de rasgos de TEA en niños prematuros hospitalizados en UCIN en comparación con la población general. Factores como el bajo peso al nacer y las complicaciones neonatales graves se asociaron con rasgos de TEA.	Recomienda el cribado rutinario de TEA en los niños prematuros hospitalizados en la UCIN para permitir una intervención temprana.	Nivel 4.c

Chang YS et al. (2023, Taiwán) (33)	Niños que nacieron prematuramente.	Estudio de cohorte.	El nacimiento prematuro y ser pequeño para la edad gestacional se asociaron con mayores riesgos de TEA y discapacidad intelectual. Los riesgos eran mayores para los niños extremadamente prematuros y muy pequeños para la edad gestacional.	Sugiere intervenciones específicas para los niños prematuros con alto riesgo de TEA y discapacidad intelectual en función de la edad gestacional y el peso.	Nivel 3.b
Elgen SKF et al. (2023, Noruega) (34)	Niños extremadamente prematuros.	Estudio de cohorte.	Los niños extremadamente prematuros presentaron tasas más elevadas de síntomas de autismo en comparación con sus pares nacidos a término.	Recomienda un seguimiento estrecho de los niños extremadamente prematuros para detectar signos tempranos de autismo, especialmente en aquellos con complicaciones neonatales.	Nivel 3.b
Balachandar V et al. (2022, India) (35)	Factores prenatales maternos en el TEA.	Revisión bibliográfica.	Los factores epigenéticos influenciados por las condiciones prenatales maternas pueden desempeñar un papel en el desarrollo del TEA.	Destaca la importancia de la atención prenatal para reducir potencialmente el riesgo de TEA.	Nivel 5

Hosozawa M et al. (2024, Japón) (36)	Madres con rasgos autistas.	Estudio de cohorte.	Los rasgos autistas maternos se asociaron con resultados adversos en el nacimiento, incluido el parto prematuro.	Sugiere la necesidad de apoyo adicional para las mujeres embarazadas con rasgos autistas.	Nivel 3.b
Jaini R et al. (2021, EE. UU.) (37)	Genética materna y neurodesarrollo fetal.	Estudio experimental.	La genética materna influye en el neurodesarrollo fetal y en los fenotipos posnatales con rasgos de TEA a través de la modulación de la inmunosupresión intrauterina.	Propone posibles objetivos para la intervención temprana en el riesgo de TEA.	Nivel 1.c
Xiao J et al. (2021, Dinamarca) (38)	Padres con diversas características de nacimiento.	Estudio de cohorte.	Las características de nacimiento de los padres, incluido el nacimiento prematuro, se asociaron con el riesgo de TEA en la descendencia.	Destaca los posibles efectos transgeneracionales del nacimiento prematuro en el riesgo de TEA.	Nivel 3.b

7. DISCUSIÓN

7.1. TRASTORNOS DE ANSIEDAD

El nacimiento prematuro interrumpe fases críticas del desarrollo cerebral, lo que se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de trastornos de ansiedad.

El estudio de Schmitz-Koep determina que los adultos nacidos de manera prematura presentan volúmenes reducidos de la amígdala, además de puntuaciones más altas de personalidad evitativa, lo que refleja un aumento de los rasgos de ansiedad social y los duraderos efectos de la prematuridad sobre la estructura cerebral y el neurodesarrollo (17).

Lammertink determina en su estudio que el nacimiento prematuro afecta la programación del desarrollo, influyendo en los mecanismos de resiliencia y vulnerabilidad. En este contexto, el ambiente estresante de la UCIN también podría ser un factor clave en el desarrollo posterior de trastornos de ansiedad (18).

El tercer trimestre del embarazo es un período crítico para la plasticidad cerebral, durante el cual tienen lugar procesos esenciales como la sinaptogénesis y la mielinización. Sin embargo, el nacimiento prematuro interrumpe estos eventos fundamentales, dando lugar a bebés con cerebros inmaduros y sistemas de regulación del estrés poco desarrollados (18).

Al ingresar en la UCIN, los recién nacidos prematuros enfrentan procedimientos médicos que generan un estrés posnatal significativo. Este estrés puede alterar la programación cerebral, afectando en particular al eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y al sistema nervioso autónomo. Dichos cambios neurobiológicos podrían ser marcadores de futuras patologías psicológicas y dificultades afectivas y sociales. Además, la disfunción en la regulación autónoma central se ha relacionado con trastornos psiquiátricos y dificultades en el control emocional en personas nacidas prematuramente (18).

La desregulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, en algunos casos, puede persistir hasta la edad adulta, afectando las respuestas al estrés y aumentando la vulnerabilidad a problemas de salud mental. Asimismo, el estrés

experimentado en los primeros años de vida puede inducir modificaciones epigenéticas que alteran la capacidad de respuesta al estrés y contribuyen a dificultades emocionales a largo plazo (18).

Así, el nacimiento prematuro interfiere en el desarrollo temprano de los sistemas de regulación del estrés, lo que podría derivar en problemas de salud mental persistentes, incluidos los trastornos de ansiedad.

Diversos estudios han reafirmado el impacto del estrés posnatal en los bebés prematuros, evidenciando su influencia en el desarrollo estructural del cerebro y sus posibles consecuencias a largo plazo (17,19,22,24,25).

Así lo afirma Lammertink en otro de sus estudios. Este observó que una mayor exposición al estrés durante la hospitalización se asocia con un desarrollo más lento de la conectividad estructural en los bebés prematuros, afectando a toda la red cerebral, lo que sugiere un vínculo potencial entre los cambios cerebrales tempranos inducidos por el estrés y las dificultades posteriores en la regulación emocional (19).

Otras investigaciones han proporcionado información relevante sobre el impacto de la prematuridad en el desarrollo de trastornos de ansiedad, destacando la compleja interacción entre el nacimiento prematuro, el desarrollo cerebral y los factores ambientales. Así, el nacimiento prematuro se asocia sistemáticamente con una mayor prevalencia de trastornos de ansiedad en niños y adolescentes (20–22).

El metaanálisis de Fitzallen revela que los niños nacidos prematuramente presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar ansiedad en comparación con aquellos nacidos a término. En particular, se encontró una mayor probabilidad de ansiedad (OR = 2,20), ansiedad generalizada (OR = 2,17) y fobia específica (OR = 1,93), lo que sugiere una vulnerabilidad particular de los niños prematuros a ciertos tipos de trastornos de ansiedad (20).

El estudio de Moore examina los síntomas de ansiedad en niños de 10 años nacidos extremadamente prematuros (<28 semanas de gestación). Utilizando la escala *Child Symptom Inventory-4* (Inventario de Síntomas Infantiles-4). En esta investigación se recogieron evaluaciones de ansiedad tanto de los padres como

de los profesores de 889 niños. De esta forma, se halló que el grado de prematuridad se asociaba significativamente con los informes de ansiedad tanto de los padres como de los profesores, lo que sugiere que los niños nacidos en edades gestacionales más tempranas pueden presentar un mayor riesgo de síntomas de ansiedad. Además, los resultados de este estudio también demuestran la compleja interacción de los factores biológicos, socioeconómicos y relacionados con la salud que pueden contribuir a los síntomas de ansiedad en los niños nacidos extremadamente prematuros (21).

El estudio de Bacchin se centra en los trastornos de ansiedad y del estado de ánimo en adultos jóvenes nacidos de forma prematura que tuvieron un desarrollo típico durante la infancia. Este encontró una prevalencia significativamente mayor de psicopatología, específicamente trastornos del estado de ánimo y de ansiedad diagnosticados mediante la prueba *MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview, MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional)* en el grupo de prematuros (22,5%) en comparación con el grupo de nacidos a término (4,2%). Esta diferencia siguió siendo estadísticamente significativa incluso después de tener en cuenta el historial psicológico pasado de los sujetos durante la adolescencia. En concreto, la entrevista MINI reveló que el 12% del grupo de prematuros tenía síntomas psicopatológicos por debajo del umbral, incluidos trastorno depresivo mayor, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de pánico. Además, la entrevista clínica identificó factores psicopatológicos subestimados en el pasado en el grupo de prematuros (22).

De esta forma se puede inferir que incluso los bebés prematuros que se desarrollan de forma típica durante la infancia tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos de ansiedad en la adultez temprana.

Morris identifica que, además de la ansiedad, los niños muy prematuros suelen enfrentar múltiples desafíos adicionales. Entre las comorbilidades más frecuentes se encuentran otros problemas de salud mental (OR = 11,5), las dificultades sociales (OR = 6,2), los problemas motores (OR = 4,4) y los problemas cognitivos (OR = 2,6). Esto sugiere que la ansiedad en niños prematuros rara vez ocurre de manera aislada, sino que suele estar acompañada de dificultades en distintas áreas del desarrollo. Aproximadamente la mitad de

los niños muy prematuros con trastornos de ansiedad de aparición temprana presentan comorbilidad con el TDAH. Esta alta tasa de comorbilidad resalta la complejidad del perfil de desarrollo neurológico en esta población.

Este estudio también identificó dos factores independientes fuertemente asociados con el desarrollo de trastornos de ansiedad en niños muy prematuros: la presencia de problemas de salud mental materna y las dificultades en la adaptación social infantil, lo que sugiere que el entorno familiar y social desempeñan un papel clave en la aparición y evolución de la ansiedad en estos niños. Los problemas de salud mental maternos podrían incrementar el riesgo de ansiedad en estos niños, lo que sugiere que abordar el bienestar psicológico materno podría ser un punto de intervención crucial para reducir la vulnerabilidad infantil. Respecto a las dificultades en la adaptación social, la falta de habilidades sociales podría contribuir a la persistencia de los síntomas ansiosos en prematuros (23).

Se ha demostrado que estos problemas persisten hasta la edad adulta. El estudio de Albayrak demuestra que, en los adultos jóvenes nacidos muy prematuros, los síntomas de ansiedad persisten. Estos mostraron niveles significativamente más altos de ansiedad que sus pares nacidos a término en el cuestionario DASS-21 (*Depression-Anxiety-Stress-Scale-21*, Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés), lo que confirma la mayor prevalencia de ansiedad en esta población. En cuanto a los resultados del condicionamiento del miedo, se observó que las amplitudes de la respuesta de conductancia de la piel y las calificaciones de ansiedad fueron, en general, más altas en el grupo de prematuros en comparación con el grupo de control. Esto sugiere una respuesta fisiológica y subjetiva aumentada ante el paradigma del condicionamiento del miedo, lo que podría reflejar una mayor sensibilidad a estímulos amenazantes por parte de los individuos que fueron prematuros (24).

Además, el estudio de Fitzallen encuentra que, si bien algunos síntomas de ansiedad pueden disminuir con la edad, los adultos nacidos prematuramente siguen corriendo el riesgo de presentar síntomas relacionados con la ansiedad, incluidos el comportamiento internalizador y la timidez (3).

En conclusión, la evidencia subraya la compleja relación entre la prematuridad y los trastornos de ansiedad, aumentando esta el riesgo de trastornos de ansiedad durante la infancia, la adolescencia y la edad adulta.

Finalmente, es importante destacar que, a día de hoy, a pesar de la relevancia de los trastornos de ansiedad debido a su prevalencia en la población general, no se ha realizado la suficiente investigación sobre su vinculación al nacimiento prematuro. Así lo confirma el estudio de Ståhlberg, que exploró los factores de riesgo prenatales y perinatales de los trastornos de ansiedad en niños y adolescentes. Este estudio reafirmó que un factor potencial para el desarrollo de los trastornos de ansiedad era, en efecto, el nacimiento prematuro, pero las pruebas fueron limitadas y los autores concluyeron que los factores de riesgo prenatales y perinatales de los trastornos de ansiedad seguían estando poco estudiados en comparación con otros trastornos del neurodesarrollo (25).

7.2. TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH)

Las investigaciones realizadas en los últimos 5 años han proporcionado información relevante sobre la relación entre el nacimiento prematuro y el desarrollo de TDAH (3,26–28).

Robinson determina en su estudio que los adultos nacidos prematuramente presentan un riesgo relativo un 26% mayor de recibir un diagnóstico de TDAH en comparación con sus pares nacidos a término. Este aumento del riesgo pareció estar estrechamente relacionado con el grado de prematuridad, ya que se observó que el riesgo de diagnóstico de TDAH disminuía a medida que aumentaba la EG y el peso al nacer. Esto sugiere una correlación significativa entre la inmadurez neurológica en el momento del nacimiento y la vulnerabilidad al desarrollo de TDAH (26).

El estudio de Robinson concluye que, aunque es posible que estos adultos no presenten niveles más elevados de síntomas de TDAH, su riesgo de recibir un diagnóstico de TDAH en la edad adulta es mayor, siendo las probabilidades más elevadas para los que presentaron un nacimiento extremadamente prematuro. Esto refleja la compleja relación entre el nacimiento prematuro y el TDAH (26).

Así, una edad gestacional más temprana se asocia con un mayor riesgo de presentar síntomas de TDAH. Lingasubramanian determina en su estudio que cada semana adicional de gestación se relaciona con una reducción en la presencia de estos síntomas, incluso en bebés nacidos a término (37-41 SG). En concreto, cada semana adicional de edad gestacional se asoció con una disminución del 6% en los síntomas de hiperactividad y del 5% en los síntomas de falta de atención y problemas cognitivos. Esto refuerza la idea de que el desarrollo neurológico durante las últimas semanas de gestación desempeña un papel crucial en la maduración de las funciones atencionales y el control de la impulsividad (27).

Fitzallen determina en su estudio que el “fenotipo conductual” de los prematuros se caracteriza por una mayor prevalencia del subtipo inatento del TDAH, en contraste con los subtipos hiperactivo-impulsivo o combinado, que son más comunes en la población general. También determinó que, si bien la prematuridad es un factor de riesgo para cualquier subtipo de TDAH, los niños prematuros con TDAH tienden a mostrar menos conductas hiperactivas e impulsivas en comparación con sus pares nacidos a término, y también tienden a mostrar una menor comorbilidad con trastornos negativista desafiante o de conducta. Esta diferencia en el patrón de comorbilidades sugiere un perfil conductual distinto en los niños prematuros (3).

Fitzallen concluye que, en estos casos, el TDAH está más estrechamente relacionado con factores médicos, como complicaciones durante el nacimiento o la presencia de lesiones o anomalías cerebrales, en lugar de estar vinculado a factores sociales, que suelen tener un papel más relevante en los individuos nacidos a término con TDAH, lo que sugiere una etiología diferenciada para el TDAH en niños nacidos prematuramente (3).

Otro estudio investigó la asociación entre el nacimiento prematuro, las complicaciones posnatales y el riesgo de desarrollar TDAH en niños. Tso reafirmó en su estudio que los niños nacidos prematuramente tienen un mayor riesgo de TDAH en comparación con sus pares nacidos a término y que el riesgo de TDAH aumenta con el grado de prematuridad, pero también asoció el desarrollo de TDAH con las complicaciones posnatales de los prematuros. Entre

ellas, la patología respiratoria precoz y la retinopatía del prematuro fueron predictores significativos del TDAH tras controlar otros factores (28).

El TDAH que presentan los prematuros también persiste en la edad adulta.

Además, Hesselman encontró que las mujeres con TDAH tenían un mayor riesgo de parto prematuro, concretamente del 17%, lo que podría sugerir un posible ciclo intergeneracional entre el TDAH y el nacimiento prematuro (29).

7.3. TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA)

La relación entre el nacimiento prematuro y el TEA ha sido objeto de investigaciones recientes. Estas han demostrado de manera consistente una asociación significativa entre el nacimiento prematuro y un mayor riesgo de desarrollo de TEA. Laverty demuestra en su estudio que las probabilidades de desarrollar este trastorno son 3,3 veces mayores en los prematuros en comparación con la población general. (30) Además, Fitzallen determina que estas probabilidades son mayores cuanto mayor es el grado de prematuridad (3).

Asimismo, Cogley determina en su estudio que hay varios factores específicos que contribuyen al aumento del riesgo de TEA en bebés prematuros: el sexo masculino, haber nacido pequeño para la edad gestacional y el deterioro cognitivo general fueron determinados como factores significativos (31).

Fitzallen apunta en su estudio que los niños nacidos de forma prematura presentan una mayor tendencia a presentar conductas internalizantes y dificultades emocionales. Este patrón se asocia con tasas más altas de problemas sociales y síntomas sugestivos de TEA. Los síntomas de TEA en esta población suelen manifestarse a través de dificultades concretas, lo que contrasta con las dificultades más generalizadas que se observan típicamente en casos de TEA en la población general. Esto sugiere un perfil de afectación particular vinculado al nacimiento prematuro. Asimismo, los niños prematuros están en riesgo de presentar una variedad de problemas sociales y comunicativos que son característicos del TEA (3).

El estudio de de Oliveira identificó los riesgos de desarrollar TEA en niños nacidos prematuramente que estaban hospitalizados en la UCIN. Para ello, se

les aplicó la herramienta de cribado M-CHAT (*Modified Checklist for Autism in Toddlers*, lista de comprobación modificada para el autismo en niños pequeños) a lactantes de entre 18 y 24 meses de edad. Los resultados mostraron que el 50% de la muestra presentaba signos tempranos de TEA según el cribado M-CHAT (32).

Chang examina en su estudio la relación entre la edad gestacional, el bajo peso para la edad gestacional y el riesgo de TEA y discapacidad intelectual. Este halló que una menor edad gestacional se asociaba con mayores probabilidades de TEA con discapacidad intelectual. Los nacimientos extremadamente prematuros (EG < 28 semanas) presentaban el mayor riesgo, con una odds ratio ajustada (ORa) de 4,26 en comparación con los nacidos a término. El riesgo disminuía a medida que aumentaba la edad gestacional, pero seguía siendo elevado para todas las categorías de prematuros. Además, el grado de bajo peso para la edad gestacional se asoció a un mayor riesgo de TEA y discapacidad intelectual (33).

De esta forma se concluyó que, tanto la menor edad gestacional como el grado de bajo peso para la edad gestacional están relacionados con una mayor susceptibilidad de padecer TEA, con o sin discapacidad intelectual concurrente (33).

El estudio de Elgen investiga la prevalencia y los posibles antecedentes de los síntomas del TEA entre los niños nacidos extremadamente prematuros en comparación con un grupo de nacidos a término. Esto se hizo a través del *Autism Spectrum Screening Questionnaire* (ASSQ, Cuestionario de Detección del Espectro Autista) (34).

Este estudio halló que los niños extremadamente prematuros tenían puntuaciones medias y puntuaciones combinadas significativamente más altas en dificultades sociales, conductas repetitivas y problemas de comunicación. Aproximadamente el 18,3% de los niños extremadamente prematuros presentaban puntuaciones altas en síntomas de TEA, en comparación con el 3,4% de los niños nacidos a término. Los cocientes de probabilidades de que los niños extremadamente prematuros presentaran estos síntomas fueron notablemente superiores, en concreto 3,2 para las dificultades sociales y 6,4 para los comportamientos repetitivos (34).

Así podemos concluir que los niños extremadamente prematuros presentan un mayor riesgo de dificultades sociales, conductas repetitivas y problemas de comunicación asociados al TEA.

Por otra parte, Balachandar determina en su estudio que factores maternos como la edad, la obesidad, los desequilibrios hormonales y la calidad de los nutrientes en la dieta pueden influir en las modificaciones epigenéticas del feto en desarrollo, lo que podría contribuir potencialmente al riesgo de TEA. Por ejemplo, el estrés materno durante el embarazo, especialmente entre las semanas 25 y 28 de gestación, se ha asociado con un mayor riesgo y gravedad del TEA en la descendencia (35).

Los estudios recientes han revelado una relación compleja entre los rasgos autistas maternos y el riesgo de tener un hijo prematuro con TEA (36–38).

Hosozawa encuentra en su estudio que niveles más altos de rasgos autistas maternos se asociaron con un mayor riesgo de parto prematuro, particularmente muy prematuro (36). Esta observación es relevante ya que, como se ha mencionado anteriormente, el nacimiento prematuro en sí mismo es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de TEA.

Asimismo, Jaini determina en su estudio que la genética materna también puede desempeñar un papel en la modulación de la inflamación intrauterina, que se ha relacionado tanto con el nacimiento prematuro como con el desarrollo de TEA (37).

Esto sugiere una posible vía genética que conecta los rasgos autistas maternos, el parto prematuro y el riesgo de TEA en la descendencia. Así, la combinación de los rasgos autistas maternos y el parto prematuro podría tener un efecto acumulativo en el riesgo de TEA.

Xiao determina en su estudio que los hijos de padres con características de nacimiento adversas (prematuridad o bajo peso al nacer) tuvieron un riesgo entre un 31 y un 43% mayor de TEA. Concretamente, los hijos de padres que nacieron muy prematuros tienen un riesgo de casi el doble de desarrollar TEA (38). Esto refuerza la existencia de un posible ciclo intergeneracional entre el parto prematuro y el riesgo de TEA.

7.4. ANÁLISIS DAFO

En la realización de este estudio, se han encontrado diversas debilidades, fortalezas, amenazas y oportunidades. Estas se detallan en la tabla 5.

Tabla 5. Análisis DAFO

DEBILIDADES <ul style="list-style-type: none">- Existe un posible sesgo de publicación que podría favorecer los resultados positivos.- La heterogeneidad en los diseños de los estudios y en las medidas de resultado puede limitar la comparabilidad.	FORTALEZAS <ul style="list-style-type: none">- Análisis exhaustivo de la literatura publicada en los últimos 5 años.- Enfoque en los principales posibles resultados adversos del neurodesarrollo (trastornos de ansiedad, TDAH y TEA).- Inclusión de estudios de individuos de diferentes edades nacidos en SG diferentes.
AMENAZAS <ul style="list-style-type: none">- Los rápidos avances en la atención neonatal podrían limitar la extrapolabilidad de los estudios en un futuro.- La evolución de los criterios diagnósticos de los trastornos del neurodesarrollo podría afectar a las comparaciones a largo plazo.- Los factores socioeconómicos que influyen en el acceso a la atención y el seguimiento podrían sesgar los resultados.	OPORTUNIDADES <ul style="list-style-type: none">- Integración de los hallazgos en las guías de práctica clínica.- Desarrollo de estrategias de intervención específicas basadas en los factores de riesgo identificados.- Exploración de posibles factores de protección en el neurodesarrollo de los prematuros.

7.5. COMPARACIÓN CON INVESTIGACIONES ANTERIORES

Los estudios realizados en los últimos 5 años han reforzado las conclusiones de los estudios anteriores sobre el mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo en individuos prematuros.

7.6. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA

- **Mejora de los protocolos de cribado:** la correlación entre la edad gestacional y los resultados del neurodesarrollo sugiere la necesidad de

desarrollar protocolos de cribado adaptados en función de la edad gestacional al nacer.

- **Estrategias de intervención temprana:** los enfoques de intervención temprana específicos en los problemas del neurodesarrollo de los prematuros podrían favorecer su pronóstico a largo plazo.
- **Seguimiento a largo plazo:** dada la persistencia de los problemas de neurodesarrollo en la adolescencia y la edad adulta, es crucial ampliar el seguimiento y los servicios de apoyo a los prematuros.
- **Mejora de las redes de apoyo sociales, psicológicas y psiquiátricas:** debido a la prevalencia y persistencia de los trastornos del neurodesarrollo en los prematuros, es fundamental ampliar la asistencia social, psicológica y psiquiátrica que se les ofrece a lo largo de su vida. Además, ya que la salud mental materna parece tener un impacto considerable sobre el neurodesarrollo de los prematuros, deberían ampliarse también las redes de apoyo dirigidas a las madres.

7.7. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Desarrollo y validación de nuevas herramientas de cribado y evaluación adaptadas a las poblaciones de prematuros.
- Desarrollo y evaluación de nuevas estrategias de intervención dirigidas a vías específicas del neurodesarrollo de los prematuros.
- Estudios longitudinales de seguimiento de los resultados del neurodesarrollo de los prematuros desde la infancia hasta la edad adulta.
- Exploración de los factores ambientales y sociales vinculados al desarrollo de trastornos cognitivo-conductuales en prematuros.
- Exploración del posible ciclo intergeneracional vinculado al desarrollo de trastornos cognitivo-conductuales en prematuros y a la prematuridad.
- Ampliar las líneas de investigación sobre la relación entre la prematuridad y el desarrollo de trastornos de ansiedad.

8. CONCLUSIONES

La prematuridad es un factor de riesgo significativo para el desarrollo cognitivo-conductual, existiendo una clara correlación entre la edad gestacional y los

resultados en el neurodesarrollo: cuanto mayor es el grado de prematuridad, mayor es el riesgo de presentar trastornos del neurodesarrollo.

En este contexto, la prevalencia de trastornos del neurodesarrollo, en particular de trastornos de ansiedad, TDAH y TEA, es significativamente mayor en poblaciones de prematuros, concretamente con un OR = 2,2 para ansiedad, un riesgo relativo un 26% mayor para TDAH y un OR = 3,3 para TEA.

Además, las presentaciones únicas de los trastornos del neurodesarrollo en poblaciones de prematuros requieren enfoques de diagnóstico e intervención adaptados a sus necesidades específicas. Por ejemplo, estos presentan una mayor prevalencia del subtipo inatento del TDAH sin comorbilidad con el trastorno negativista desafiante, a diferencia de la población general, lo que podría requerir un enfoque de intervención adaptado al perfil del individuo.

En cuanto a la presentación única y al desarrollo general de los trastornos de ansiedad en prematuros, sería necesario ampliar las líneas de investigación, ya que no hay resultados concluyentes sobre la diferencia de estos respecto a la población general más allá de la mayor prevalencia que estos individuos presentan.

Por otra parte, respecto al TEA, se deberían implementar herramientas de cribado más precisas y adaptadas a los prematuros, ya que estos tienden a mostrar conductas internalizantes y un mayor retraimiento social, lo que podría sesgar el diagnóstico de dicho trastorno, ya que las características encontradas podrían tratarse de rasgos subclínicos en lugar de clínicos, lo que daría lugar a cierto riesgo de sobrediagnóstico.

Las consecuencias cognitivo-conductuales del nacimiento prematuro persisten a largo plazo, extendiéndose hasta la adolescencia y la edad adulta. Estas repercusiones impactan en el rendimiento académico, el funcionamiento social y la salud mental, lo que subraya la importancia de un seguimiento prolongado y la implementación de servicios de apoyo adecuados.

En este sentido, el cribado precoz y las estrategias de intervención temprana parecen ser prometedoras para minimizar los riesgos asociados al

neurodesarrollo. Sin embargo, su eficacia a largo plazo necesitaría ser evaluada de forma exhaustiva.

Finalmente, las técnicas avanzadas de neuroimagen han mejorado las capacidades predictivas para identificar a los recién nacidos prematuros con mayor riesgo de desarrollar alteraciones del neurodesarrollo, lo que podría facilitar la implementación de intervenciones más tempranas y específicas, optimizando así los resultados a largo plazo. Por ello, este tipo de estudios, en conjunto con otras herramientas, podrían resultar de gran utilidad en el cribado precoz y la consiguiente intervención temprana.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Morniroli D, Tiraferri V, Maiocco G, De Rose DU, Cresi F, Coscia A, et al. Beyond survival: the lasting effects of premature birth. *Front Pediatr*. 2023 Jul 7;11.
2. Quinn JA, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C, Mallett-Moore T, et al. Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*. 2016 Dec 1;34(49):6047–56.
3. Fitzallen GC, Taylor HG, Bora S. What Do We Know About the Preterm Behavioral Phenotype? A Narrative Review. Vol. 11, *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Media S.A.; 2020.
4. Benavides A, Metzger A, Tereshchenko A, Conrad A, Bell EF, Spencer J, et al. Sex-specific alterations in preterm brain. *Pediatr Res*. 2019 Jan 1;85(1):55–62.
5. Gómez CC, Maya AM, González AC. The very premature newborn: Difficulties in the school. *Enfermería Global*. 2019;18(3):554–66.
6. Cheong JLY, Mainzer RM, Doyle LW, Olsen JE, Ellis R, FitzGerald TL, et al. Neurodevelopment at Age 9 Years Among Children Born at 32 to 36 Weeks' Gestation. *JAMA Netw Open*. 2024 Nov 4;7(11):e2445629.
7. Fernández de Gamarra-Oca L, Ojeda N, Ontañón JM, Loureiro-Gonzalez B, Gómez-Gastiasoro A, Peña J, et al. Long-term brain structural and cognitive outcomes in a low-risk preterm-born sample. *Sci Rep*. 2024 Dec 1;14(1).
8. Volpe JJ. Dysmaturation of Premature Brain: Importance, Cellular Mechanisms, and Potential Interventions. Vol. 95, *Pediatric Neurology*. Elsevier Inc.; 2019. p. 42–66.
9. Inder TE, Volpe JJ, Anderson PJ. Defining the Neurologic Consequences of Preterm Birth. *New England Journal of Medicine*. 2023 Aug 3;389(5):441–53.
10. Nath N, Beltrano W, Haynes L, Dewey D, Bray S. Long-Term Effects of Preterm Birth on Children's Brain Structure: An Analysis of the Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) Study. *eNeuro*. 2023 Jun 1;10(6).
11. Murray AL, Thompson DK, Pascoe L, Leemans A, Inder TE, Doyle LW, et al. White matter abnormalities and impaired attention abilities in children born very preterm. *Neuroimage*. 2016 Jan 1;124:75–84.
12. Eyre M, Fitzgibbon SP, Ciarrusta J, Cordero-Grande L, Price AN, Poppe T, et al. The Developing Human Connectome Project: Typical and disrupted perinatal functional connectivity. *Brain*. 2021 Jul 1;144(7):2199–213.

13. López-Guerrero N, Alcauter S. Developmental Trajectories and Differences in Functional Brain Network Properties of Preterm and At-Term Neonates. *Hum Brain Mapp.* 2025 Jan 1;46(1).
14. Sa de Almeida J, Meskaldji DE, Loukas S, Lordier L, Gui L, Lazeyras F, et al. Preterm birth leads to impaired rich-club organization and fronto-paralimbic/limbic structural connectivity in newborns. *Neuroimage.* 2021 Jan 15;225.
15. JBI Levels of Evidence. 2013.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, *The BMJ.* BMJ Publishing Group; 2021.
17. Schmitz-Koep B, Zimmermann J, Menegaux A, Nuttall R, Bäuml JG, Schneider SC, et al. Decreased amygdala volume in adults after premature birth. *Sci Rep.* 2021 Mar 8;11(1):5403.
18. Lammertink F, Vinkers CH, Tataranno ML, Benders MJNL. Premature Birth and Developmental Programming: Mechanisms of Resilience and Vulnerability. Vol. 11, *Frontiers in Psychiatry.* Frontiers Media S.A.; 2021.
19. Lammertink F, Benders MJNL, Hermans EJ, Tataranno ML, Dudink J, Vinkers CH, et al. Vulnerability of the Neonatal Connectome following Postnatal Stress. *Journal of Neuroscience.* 2022 Nov 30;42(48):8948–59.
20. Fitzallen GC, Sagar YK, Taylor HG, Bora S. Anxiety and Depressive Disorders in Children Born Preterm: A Meta-Analysis. Vol. 42, *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics.* Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. 154–62.
21. Moore PS, Mokrova I, Frazier JA, Joseph RM, Santos HP, Dvir Y, et al. Anxiety and Depression Correlates at Age 10 in Children Born Extremely Preterm. *J Pediatr Psychol.* 2021 May 1;46(4):422–32.
22. Bacchin ME, Vitaliti G, Malaventura C, Meggiolaro S, Zanardo V, Ballardini E, et al. Mood and anxiety spectrum disorders detected by neuropsychiatric interviews in young adults born preterm: A prospective cohort study. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2023 Jul 1;45:57–60.
23. Morris AR, Bora S, Austin NC, Woodward LJ. Mental health, neurodevelopmental, and family psychosocial profiles of children born very preterm at risk of an early-onset anxiety disorder. *Dev Med Child Neurol.* 2021 Aug 1;63(8):954–62.
24. Albayrak B, Jablonski L, Felderhoff-Mueser U, Huening BM, Ernst TM, Timmann D, et al. Fear conditioning is preserved in very preterm-born young adults despite increased anxiety levels. *Sci Rep.* 2023 Dec 1;13(1).

25. Ståhlberg T, Khanal P, Chudal R, Luntamo T, Kronström K, Sourander A. Prenatal and perinatal risk factors for anxiety disorders among children and adolescents: A systematic review. Vol. 277, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V.; 2020. p. 85–93.
26. Robinson R, Girchenko P, Pulakka A, Heinonen K, Lähdepuro A, Lahti-Pulkkinen M, et al. ADHD symptoms and diagnosis in adult preterms: systematic review, IPD meta-analysis, and register-linkage study. *Pediatr Res*. 2023 Apr 1;93(5):1399–409.
27. Lingasubramanian G, Corman H, Noonan K, Reichman NE. Gestational Age at Term and Teacher-Reported Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Symptom Patterns. *Journal of Pediatrics*. 2022 Dec 1;251:120-126.e4.
28. Tso WWY, Ho FKW, Coghill D, Lee TMC, Wang Y, Lee SL, et al. Preterm postnatal complications and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2023 Mar 1;65(3):358–66.
29. Hesselman S, Wikman A, Skoglund C, Kopp Kallner H, Skalkidou A, Sundström-Poromaa I, et al. Association of maternal attention deficit hyperactivity disorder and preterm birth: a cohort study. *BJOG*. 2020 Nov 1;127(12):1480–7.
30. 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 Dec 1;13(1).
31. Cogley C, O'Reilly H, Bramham J, Downes M. A Systematic Review of the Risk Factors for Autism Spectrum Disorder in Children Born Preterm. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2021 Oct 1;52(5):841–55.
32. De Oliveira Holanda NS, Da Costa LDO, Santos Sampaio SS, Da Fonseca Filho GG, Bezerra RB, Azevedo IG, et al. Screening for autism spectrum disorder in premature subjects hospitalized in a neonatal intensive care unit. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Oct 2;17(20):1–8.
33. Chang YS, Chen LW, Yu T, Lin SH, Kuo PL. Preterm birth and weight-for-gestational age for risks of autism spectrum disorder and intellectual disability: A nationwide population-based cohort study. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2023 Jun 1;122(6):493–504.
34. Elgen SKF, Røiseland MA, Bircow EI, Vollsæter M, Hysing M. Symptoms and antecedents of autism in children born extremely premature: a national population-based study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2023 Sep 1;32(9):1579–88.
35. Balachandar V, Mahalaxmi I, Neethu R, Arul N, Abhilash VG. New insights into epigenetics as an influencer: An associative study between maternal prenatal factors in Autism Spectrum Disorder (ASD). Vol. 2, *Neurology Perspectives*. Spanish Society of Neurology; 2022. p. 78–86.

36. Hosozawa M, Cable N, Ikehara S, Aochi Y, Tanigawa K, Baba S, et al. Maternal Autistic Traits and Adverse Birth Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2024;E2352809.
37. Jaini R, Wolf MR, Yu Q, King AT, Frazier TW, Eng C. Maternal genetics influences fetal neurodevelopment and postnatal autism spectrum disorder-like phenotype by modulating in-utero immunosuppression. *Transl Psychiatry*. 2021 Jun 1;11(1).
38. Xiao J, Gao Y, Yu Y, Toft G, Zhang Y, Luo J, et al. Associations of parental birth characteristics with autism spectrum disorder (ASD) risk in their offspring: a population-based multigenerational cohort study in Denmark. *Int J Epidemiol*. 2021 Apr 1;50(2):485–95.
39. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010 Oct;135(11):507–11.
40. Cabello JB por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender una Revisión Sistemática. CASPe Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica Alicante: CASPe. 2015;Cuaderno I:13–7.
41. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Peter I, Go C, et al. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales (The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology [STROBE] statement: guidelines for reporting observational studies) [Internet]. Vol. 22, *Gac Sanit*. 2008. Available from: <http://www.epidem.com/>

10. ANEXOS

ANEXO I. LISTA DE VERIFICACIÓN PRISMA 2020 (16).

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
TÍTULO			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	Portada
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020.	✓
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	4
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	5
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	7
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	6

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	6
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	8
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	No procede.
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	No procede.
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la	No procede.

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
		intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (<i>missing</i>) o incierta.	
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	No se realizó.
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	No procede.
	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5).	8
Métodos de síntesis	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	No procede.
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	No se realizó.
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha	

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
		realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	No se realizó.
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	No procede.
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	No procede.
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	No se realizó.
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	No procede.
RESULTADOS			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo.	8
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	No se realizó.

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	9
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	No se realizó.
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	Tabla 4
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	No se realizó.
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	No se realizó.
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	No se realizó.
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	No se realizó.

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	No se realizó.
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	No se realizó.
DISCUSIÓN			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	25
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	No se realizó.
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	No se realizó.
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	26
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	No procede.
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	No procede.

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	No procede.
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	No procede.
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	No procede.
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	No procede.

LISTA DE VERIFICACIÓN PRISMA 2020 PARA RESÚMENES ESTRUCTURADOS.

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación
TÍTULO		
Título	1	Identifique el informe o publicación como una revisión sistemática.
ANTECEDENTES		
Objetivos	2	Proporcione una declaración explícita de los principales objetivos o preguntas que aborda la revisión.
MÉTODOS		
Criterios de elegibilidad	3	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión.
Fuentes de información	4	Especifique las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos, registros) utilizadas para identificar los estudios y la fecha de la última búsqueda en cada una de estas fuentes.
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	5	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos.
Síntesis de los resultados	6	Especifique los métodos utilizados para presentar y sintetizar los resultados.
RESULTADOS		
Estudios incluidos	7	Proporcione el número total de estudios incluidos y de participantes y resuma las características relevantes de los estudios.
Síntesis de los resultados	8	Presente los resultados de los desenlaces principales e indique, preferiblemente, el número de estudios incluidos y los participantes en cada uno de ellos. Si se ha realizado un metanálisis, indique el estimador de resumen y el intervalo de

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación
		confianza o de credibilidad. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto (por ejemplo, qué grupo se ha visto favorecido).
DISCUSIÓN		
Limitaciones de la evidencia	9	Proporcione un breve resumen de las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión (por ejemplo, riesgo de sesgo, inconsistencia –heterogeneidad– e imprecisión).
Interpretación	10	Proporcione una interpretación general de los resultados y sus implicaciones importantes.
OTROS		
Financiación	11	Especifique la fuente principal de financiación de la revisión.
Registro	12	Proporcione el nombre y el número de registro.

ANEXO II. Herramienta de evaluación de la evidencia de revisiones sistemáticas y metaanálisis: GUÍA PRISMA (39).

GUÍA PRISMA		
Sección/Tema	Número del ítem	Ítem
Título		
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.
Resumen		
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.
Introducción		
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de los que ya se conoce sobre el tema
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desean contestar con relación a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).
Métodos		
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios y de las características utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.

Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados, de tal forma que pueda ser reproducible.
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios.
Proceso de extracción de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, cuando esto es posible, incluyendo medidas de consistencia para cada metaanálisis.
Riesgo de sesgos entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa.
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis, en el caso de que se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.
Resultados		
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y

		detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos.
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados.
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado en cada estudio (beneficios o daños), presentar a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (<i>forest plot</i>).
Síntesis de los resultados	21	Presentar los resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado.
Discusión		
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave.
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados y de la revisión
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación.
Financiación		
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos, así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.

REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS	ITEMS DE PRISMA																											TOTAL
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	
Fitzallen GC et al, 2021 (20)	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	25																		
Ståhlberg T et al, 2020 (25)	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	23										
Robinson R et al, 2023 (26)	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	25																		
Laverty C et al, 2021 (30)	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	25																		
Cogley C et al, 2021 (31)	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	23										

ANEXO III. Herramienta de evaluación de la evidencia de revisiones bibliográficas: guía Caspe (40).

GUÍA CASPE			
A. ¿Los resultados de la revisión son válidos?			
	SI	NO SÉ	NO
1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?			
2. ¿Buscaron los autores tipos de artículos adecuados?			
3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?			
4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?			
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?			
B. ¿Cuáles son los resultados?			
	SI	NO SÉ	NO
6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?			
7. ¿Cuál es la precisión del resultado/s?			
C. ¿Son los resultados aplicables en tu medio?			
	SÍ	NO SÉ	NO
8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?			
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?			
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes? Aunque no esté planteado explícitamente en la revisión, ¿qué opinas?			

REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS	ITEMS GUÍA CASPE										TOTAL
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Fitzallen GC et al, 2020 (3)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Ver tabla 4	No sé	Sí	Sí	Sí	8
Lammertink F et al, 2021 (18)	Sí	Sí	Sí	No sé	Sí		No sé	Sí	Sí	Sí	7
Balachandar V et al, 2022 (35)	Sí	Sí	Sí	No sé	No sé		No sé	Sí	Sí	Sí	6

ANEXO IV. Herramienta de evaluación de la evidencia de estudios observacionales: guía Strobe (41).

GUÍA STROBE		
	Ítem	Recomendación
Título y resumen	1	(a) Indique en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual. (b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado.
Introducción		
Contexto/Fundamentos	2	Explique las razones y el fundamento científico de la investigación que se comunica.
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada.
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio.
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluidos los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos.
Participantes	6	(a) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes (b) Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin

		exposición Estudios de casos y controles: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso
Variables	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos
Fuentes de datos/medidas	8	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida.
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgos.
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral.
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué.
Métodos estadísticos	12	<p>(a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión.</p> <p>(b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones</p> <p>(c) Explique el tratamiento de los datos ausentes (<i>missing data</i>)</p> <p>(d) Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo</p> <p>(e) Describa los análisis de sensibilidad</p>

Resultados		
Participantes	13	<p>(a) Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados.</p> <p>(b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase</p> <p>(c) Considere el uso de un diagrama de flujo.</p>
Datos descriptivos	14	<p>(a) Describa las características de los participantes en el estudio y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión</p> <p>(b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés</p> <p>(c) Estudios de cohortes: resuma el período de seguimiento</p>
Datos de las variables de resultado	15	Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo de resultado. Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición Estudios transversales: describa el número de eventos, resultados, o bien proporcione medidas resumen.
Resultados principales	16	<p>(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión. Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos.</p> <p>(b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos.</p>

		(c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un periodo de tiempo relevante.
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)
Discusión		
Resultados clave	18	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio.
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes.
Generabilidad	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa).
Otra información		
Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo

GUÍA STROBE																							
Autor y año/ Ítem	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Total
Schmitz-Koep B et al, 2021 (17)	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	18									
Lammertink F et al, 2022 (19)	No	Sí	No	Sí	No	No	No	Sí	17														
Moore PS et al., 2021 (21)	Sí	No	Sí	No	Sí	20																	
Bacchin ME et al, 2023 (22)	Sí	No	No	Sí	20																		
Morris AR et al, 2021 (23)	Sí	No	Sí	No	No	Sí	19																
Albayrak B et al., 2023 (24)	Sí	No	Sí	No	No	No	Sí	18															
Lingasubramani an G et al, 2022 (27)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	19							
Tso WWY et al, 2023 (28)	Sí	No	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	17								
Hesselman S et al, 2020 (29)	Sí	No	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	17								
De Oliveira et al, 2020 (32)	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	17										

Chang YS et al, 2023 (33)	Sí	No	Sí	Sí	No	No	Sí	19															
Elgen SKF et al, 2023 (34)	Sí	No	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	17								
Hosozawa M et al, 2024 (36)	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	20															
Xiao J et al, 2021 (38)	Sí	No	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	17								