UNIVERSIDAD EUROPEA DE VALENCIA
Facultad de Ciencias de la Salud
Grado en Biotecnología
Trabajo Fin de Grado
Curso 2025-2026

Microbiota, metabolitos y neurodesarrollo tras amenaza de parto prematuro: estudio longitudinal a los 6 y 12 meses

Autor

Calero Lagos, Zaira

Tutor

Interno: Dr. Piñeiro Ramos, José David

Externo: Dra. García Blanco, Ana

Valencia, 2026

Microbiota, metabolitos y neurodesarrollo tras amenaza de parto prematuro: estudio longitudinal a los 6 y 12 meses

Trabajo Final de Grado, presentado por:

Calero Lagos, Zaira

Tutorizado por:

Interno: Dr. Piñeiro Ramos, José David

Externo: Dra. García Blanco, Ana

GRADO EN BIOTECNOLOGÍA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD EUROPEA DE VALENCIA

VALENCIA

CURSO 2025-2026

Índice de contenidos

1 INTRODUCCIÓN 1

1.1 DIAGNÓSTICO DE APP Y CLASIFICACIÓN DE LOS NP 1
1.2 RELACIÓN ENTRE APP Y PREVALENCIA DEL TEA EN ESTUDIOS PREVIOS 2
1.3 EJE INTESTINO-CEREBRO Y DESARROLLO DEL TEA 3
1.4 DESARROLLO DE LA MICROBIOTA 5
1.5 RELEVANCIA DEL ESTUDIO 5

2 HIPÓTESIS 7

2.1 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS 7

3 OBJETIVO GENERAL 7

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 7

4 METODOLOGÍA 8

4.1 RECOLECCIÓN DE MUESTRAS 8

4.2 EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DE LOS PACIENTES 8

4.3 ANÁLISIS DE MUESTRAS 9

4.3.1 Recogida y almacenaje de muestras 9

4.4 MATERIALES Y REACTIVOS 9

4.5 TRATAMIENTO Y ANÁLISIS DE MUESTRAS 9

4.6 ANÁLISIS METABÓLICO DE SCFA Y BCAA 10

4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO 11

4.8 DECLARACIÓN DEL USO RESPONSABLE DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL 12

5 RESULTADOS 13

5.1 RESULTADOS VARIABLES BIOLÓGICAS AGRUPADAS A LOS 6 MESES 13

5.2 RESULTADOS VARIABLES BIOLÓGICAS AGRUPADAS A LOS 12 MESES 16

5.3 RESULTADOS VARIACIÓN SCFA Y BCAA ENTRE TIEMPOS 18

5.4 RESULTADOS VARIACIÓN MICROBIOTA ENTRE TIEMPOS 20

5.5 RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE CORRELACIÓN VARIABLES PSICOLÓGICAS 22

5.5.1 Análisis de la evaluación CSBS 22
5.5.2 Análisis de la evaluación ASQ-3 23

6 DISCUSIÓN 25

7 CONCLUSIONES 27

8 BIBLIOGRAFÍA 28

9 ANEXOS 34

Listado de Figuras

APP	Amenaza de Parto Prematuro
ASQ-3	*Ages & Stages Questionnaires-Third. edition*
BCAA	*Branched-chain Amino Acids*
CSBS	*Communication and Symbolic Behaviour Scales*
DAMP	*Damage-associated molecular patterns*
FDR	*False Discovery Rate*
HDAC	*Histone deacetylases*
IBQ-R	*Infant Behavior Questionnaire – Revised*
IS	*Internal Standard*
MLM	Modelo Lineal Mixto
ND	Neurodesarrollo
NP	Nacimiento prematuro
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAMP	*Pathogen-associated molecular patterns*
PCF	*Propyl Chloroformate*
SCFA	*Short Chain Fatty Acids*
TDAH	Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad
TEA	Trastorno del Espectro Autista

Listado de Figuras

Figura 1. Esquema ilustrativo sobre cómo las APP impactan sobre el neurodesarrollo del infante con una manifestación que evoluciona en las distintas etapas de su vida. Figura de elaboración propia adaptada de Campos-Berga et al. (2025). 2

Figura 2. Representación del eje intestino-cerebro y comparación entre un desarrollo de colonización adecuado y un desarrollo atípico. Ilustración realizada por elaboración propia utilizando Biorender. 4

Figura 3. Esquema representativo de la metodología utilizada para el análisis de SCFA y BCAA con las muestras de heces. Esquema realizado por elaboración propia utilizando Biorender. 10

Figura 4. Matriz de correlación de Spearman entre taxones de *Bifidobacterium* y perfiles de SCFA/BCAA en el grupo APP durante el periodo T3 (6 meses). Los coeficientes de correlación presentan una escala de color (Azul -1; Rojo 1), los asteriscos indican nivel de significancia. Gráfico de elaboración propia utilizando R. 13

Figura 5. Matriz de correlación de Spearman entre taxones de *Bifidobacterium* y perfiles de SCFA/BCAA en el grupo control durante el periodo T3 (6 meses). Los coeficientes de correlación presentan una escala de color (Azul -1; Rojo 1), los asteriscos indican nivel de significancia. Gráfico de elaboración propia utilizando R. 14

Figura 6. Matriz de correlación de Spearman entre taxones de *Bifidobacterium* y perfiles de SCFA/BCAA en el grupo APP durante el periodo T4 (12 meses). Los coeficientes de correlación presentan una escala de color (Azul -1; Rojo 1), los asteriscos indican nivel de significancia. Gráfico de elaboración propia utilizando R. 16

Figura 7. Matriz de correlación de Spearman entre taxones de *Bifidobacterium* y perfiles de SCFA/BCAA en el grupo control durante el periodo T4 (12 meses). Los coeficientes de correlación presentan una escala de color (Azul -1; Rojo 1), los asteriscos indican nivel de significancia. Gráfico de elaboración propia utilizando R. 17

Figura 8. Medias marginales estimadas de la concentración (µmol/g heces) de los SCFA y BCAA en los puntos temporales T3 (6 meses) y T4 (12 meses). Se muestra el análisis de perfiles comparando el grupo APP frente al grupo control. 19

Figura 9. Medias marginales estimadas de la abundancia relativa (%) de *Bifidobacterium* spp. en los puntos temporales T3 (6 meses) y T4 (12 meses). Se muestra el análisis de perfiles comparando el grupo APP frente al grupo control. 21

Figura 10. Gráfico de medias marginales estimadas respecto a la probabilidad de presentar un valor de riesgo en el área de comunicación del ASQ-3 con relación a la abundancia relativa (%) de *B. animalis* subsp. *animalis* 24

Figura 11. Gráfico de medias marginales estimadas respecto a la probabilidad de presentar un valor de riesgo en el área de motricidad gruesa del ASQ-3 con relación a la abundancia relativa (%) de *B. adolescentis* 24

Universidad Europea

Listado de Tablas

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión de la cohorte PeriSTRESS. Tabla de elaboración propia. 8

Tabla 2. Número de muestras pertenecientes a los periodos T3 y T4. Tabla de elaboración propia. 12

Tabla 3. Prueba U de Mann-Whitney para concentración (µmol/g heces) de las muestras de SCFA y BCAA para los tiempos T3 (6 meses) y T4 (12 meses). Los p-valores ajustados (FDR) se calcularon de forma independiente para cada periodo (T3 y T4) utilizando el método de Benjamini-Hochberg, los asteriscos indican nivel de significancia. Tabla de elaboración propia utilizando Jamovi. 18

Tabla 4. Prueba U de Mann-Whitney de la abundancia relativa (%) de las muestras de microbiota para los tiempos T3 (6 meses) y T4 (12 meses). Los p-valores ajustados (FDR) se calcularon de forma independiente para cada periodo (T3 y T4) utilizando el método de Benjamini-Hochberg, los asteriscos indican nivel de significancia. Tabla de elaboración propia utilizando Jamovi. 20

Tabla 5. Estadísticos descriptivos de las puntuaciones obtenidas en la escala. Se muestran las frecuencias y porcentajes para las dimensiones evaluadas para el cuestionario CSBS. Elaboración propia utilizando Jamovi. 22

Tabla 6. Estadísticos descriptivos de las puntuaciones obtenidas en la escala. Se muestran las frecuencias y porcentajes de las áreas evaluadas para el cuestionario ASQ-3. Tabla de elaboración propia utilizando Jamovi. 23

Resumen

El neurodesarrollo en infantes se ve modulado por múltiples condiciones biológicas, entre las que destaca la microbiota intestinal, estrechamente asociada con el eje intestino-cerebro, una red de comunicación bidireccional mediada por metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta, y aminoácidos de cadena ramificada. El nacimiento tras una amenaza de parto prematuro puede inducir una maduración atípica de esta microbiota, lo que se ha asociado con un incremento en la prevalencia del trastorno del espectro autista.

El presente trabajo aborda cómo las variaciones microbiológicas y metabólicas pueden diferir entre niños nacidos tras una amenaza de parto prematuro en comparación con un grupo control, respecto a los 6 y 12 meses. Para ello, se realizaron análisis de correlación entre estas variables biológicas, para posteriormente realizar un estudio individualizado. Finalmente, se integraron las posibles variaciones psicológicas asociadas a problemas en el neurodesarrollo y la detección de síntomas asociados al trastorno del espectro autista.

Los análisis mostraron cómo en el caso de los neonatos prematuros, existe una menor conectividad entre las variables biológicas. En el resto de las evaluaciones se pudo observar cómo diferentes compuestos presentaban tendencias diferenciadas. En el ámbito psicológico se encontraron ciertas especies bacterianas significativas cómo factores protectores, pero no se evidenciaron diferencias entre el tipo de muestra, sexo o edad gestacional.

En conclusión, los resultados sugieren una diferencia entre ambos grupos, siendo esta más relevante al elaborar una correlación, pudiendo perderse la fuerza de efecto al eliminar variables, siendo este un factor relevante para estudios futuros.

Palabras clave: eje intestino-cerebro, amenaza de parto prematuro, neurodesarrollo, ácidos grasos de cadena corta, aminoácidos de cadena ramificada, *Bifidobacterium* spp.

Abstract

Neurodevelopment in infants is modulated by multiple biological conditions, most notably the gut microbiota, which is closely linked with the gut-brain axis, a bidirectional communication network mediated by metabolites, particularly short-chain fatty acids and branched-chain amino acids.

Current evidence suggests that microbiota profiles may influence several processes involved in early neuropsychological development, which can be altered in preterm births due to atypical microbiota maturation. This could partly explain the increased prevalence of autism spectrum disorder in preterm births.

The present study explores how microbiological and metabolic variations may differ between children born after threatened preterm labor and a control group at 6 and 12 months of age. The study was conducted through correlation analyses between biological variables, followed by assessments of each factor. Finally, psychological variables associated with neurodevelopment outcomes and autism spectrum disorder symptoms were also included.

The analyses showed that preterm infants presented lower connectivity between biological variables. In the remaining evaluations, different compounds showed distinct trends. Regarding the psychological analysis, certain species were identified as potential protective factors; however, no differences were observed according to sample type, sex, or gestational age.

Overall, the results suggest differences between both groups, which become more evident when performing correlation analyses. This indicates that effect sizes may be reduced when variables are analyzed individually or removed from the model, which should be considered in future studies.

Keywords: gut-brain axis, threatened preterm labor, neurodevelopment, short-chain fatty acids, branched-chain amino acids, *Bifidobacterium* spp.

1 Introducción

La Amenaza de Parto Prematuro (APP) se caracteriza por la presencia de contracciones uterinas regulares y dolorosas (Campos-Berga et al., 2025), además de cambios cervicales que pueden derivar en un nacimiento prematuro o pretérmino (NP) si no se trata adecuadamente. Estos NP han aumentado en los últimos años, afectando, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a más de 10 millones de personas (Bradley et al., 2025), siendo una de las principales causas de muerte en menores de 5 años.

Gracias a los avances en el campo de la neonatología, las tasas de supervivencia tras el NP han aumentado en los últimos años. Sin embargo, como consecuencia de esto, se ha detectado también un aumento de los casos de trastornos de neurodesarrollo (ND) destacando principalmente el Trastorno del Espectro Autista (TEA) (Song, 2023). Así pues, la detección temprana de esta población de riesgo de niños nacidos tras una APP puede generar nuevas vías de diagnóstico e intervención precoz de este tipo de trastornos (Botelho et al., 2024).

El TEA es una condición caracterizada principalmente por la presencia de problemas en la interacción social, y patrones de comportamiento, intereses y actividades restringidos y repetitivos; sumados a alteraciones sensoriales como la hiperreactividad e hiporreactividad (Tafolla et al., 2025). Esta condición se manifiesta durante la niñez y se mantiene durante el desarrollo de la persona que la presenta (Leisman & Melillo, 2025), afectando a su funcionamiento durante toda su trayectoria vital. Afecta a 61,8 millones de personas en todo el mundo, (Santomauro et al., 2025) y su prevalencia es 4 veces mayor en hombres que en mujeres (Botelho et al., 2024).

Para su diagnóstico, además de la vertiente clínica —que requiere profesionales especializados y el uso de diversos cuestionarios que analizan el comportamiento de los infantes en distintas etapas de desarrollo—, existen distintos tipos de pruebas a nivel biológico. Entre estas destacan el análisis por resonancia magnética, que permite apreciar los cambios morfológicos a nivel cerebral, o el análisis de fluidos como la sangre o la saliva (Frye et al., 2019). Además, recientemente han surgido nuevos biomarcadores asociados a la microbiota, destacando el género *Bifidobacterium* por su actividad protectora; estas bacterias pueden actuar conjuntamente sobre la producción de diferentes metabolitos, como el ácido acético, un ácido graso de cadena corta (del inglés, Short Chain Fatty Acid, SCFA) (Taniya et al., 2022).

1.1 Diagnóstico de APP y clasificación de los NP

La detección de la APP se puede realizar mediante biomarcadores con el objetivo de prevenir el NP a través del tratamiento médico. Asimismo, existen otros factores que pueden favorecer el diagnóstico temprano, como la historia clínica, ya que el hecho de haber tenido un NP previo aumenta las probabilidades de que se repita el suceso. No obstante, en casos de gestantes asintomáticas, sin un historial médico-obstétrico relevante o antecedentes familiares, la detección de las APP puede resultar más compleja (Branch et al., 2020).

Además, la evolución del embarazo y la aparición de complicaciones, como la diabetes gestacional, pueden suponer un riesgo (Tan et al., 2025). A ello se le suma el incremento de marcadores metabólicos, como el ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido caproico y ácido heptanoico, siendo todos estos SCFA (Hur et al., 2024). Simultáneamente, la presencia de otros factores como polimorfismos en genes específicos (Kadivnik et al., 2024) junto con factores ambientales y sociales también aumenta el riesgo (Campos-Berga et al., 2025; Chen et al., 2022; Williams et al., 2025).

El desarrollo de las APP se asocia a la aparición de Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (del inglés, *pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs) en el caso de la presencia de infección, y Patrones Moleculares Asociados al Daño (del inglés, *damage-associated molecular patterns*, DAMPs) asociados a otros factores modulables por efectos sociales o ambientales (Habelrih et al., 2024). Tanto los PAMPs como los DAMPs activan la señalización celular inflamatoria mediada por los receptores tipo Toll, lo que genera nuevos mediadores proinflamatorios asociados al riesgo de presentar una APP.

Asimismo, los NP pueden clasificarse según la edad gestacional (Mead et al., 2023; Beernink et al., 2023), dividiéndose en: extremadamente tempranos (<28 semanas), muy tempranos (28-32 semanas) o tardíos (32-36+6 semanas de gestación). En estos grupos, existe una relación inversamente proporcional entre el tiempo de gestación y la presencia de problemas en el ND y otras afecciones psicomotoras (Campos-Berga et al., 2025).

Esta asociación también se ha observado en análisis proteómicos en madres realizados en otros estudios (Paquette et al., 2023), donde se ha evidenciado un aumento de señales cuanto más pronto se producía el parto. Por otro lado, el riesgo que los NP presentan aumenta cuando el peso del neonato es inferior a los 1500 gramos; asociándose a daños como déficits cognitivos, sordera grave, problemas de visión y alteraciones a nivel psicomotor (Lugli et al., 2020).

1.2 Relación entre APP y prevalencia del TEA en estudios previos

Las APP desencadenan reacciones inflamatorias en el cuerpo de la madre, produciendo cambios fisiológicos que pueden alterar el proceso de la gestación. Diversos estudios longitudinales (Campos-Berga et al., 2022; Navalón et al., 2024; Ghosn et al., 2022) han determinado la posible relación entre el NP junto con otros problemas durante el embarazo y la presencia de sintomatología propia del TEA (**Figura 1**).

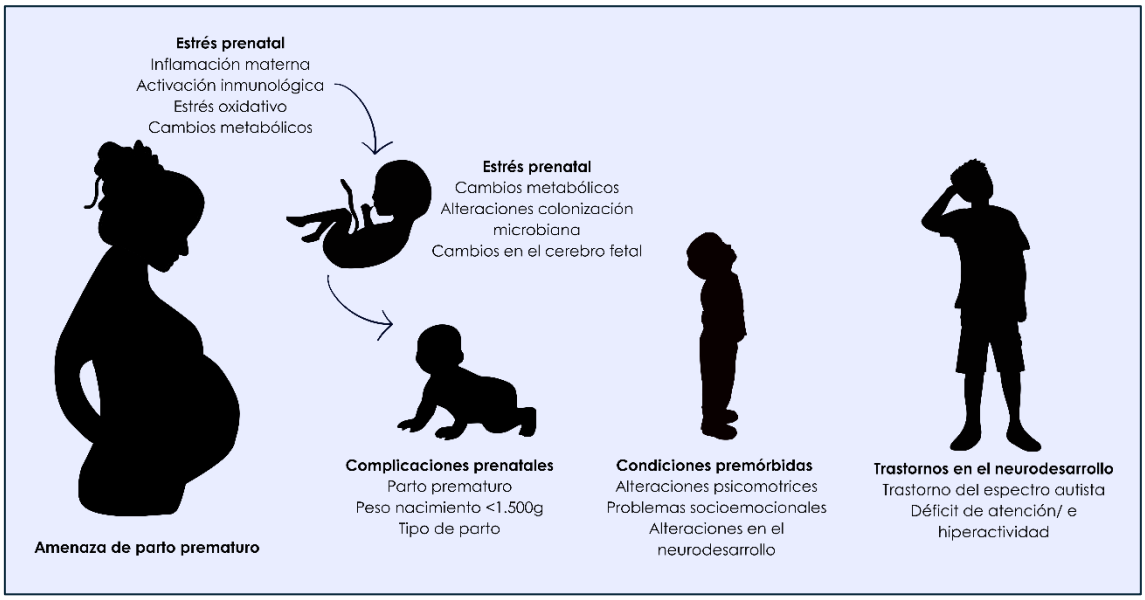


Figura 1. Esquema ilustrativo sobre cómo las APP impactan sobre el neurodesarrollo del infante con una manifestación que evoluciona en las distintas etapas de su vida. Figura de elaboración propia adaptada de Campos-Berga et al. (2025).

Para comprender esta relación, es importante destacar que parte de la etiología asociada a la APP se relaciona con la activación de rutas inflamatorias en la madre durante el embarazo. Estas, a su vez, se han relacionado con la presencia de TEA durante el desarrollo del infante. Esta activación de la inflamación materna se caracteriza por la activación de componentes del

sistema inmunitario, como anticuerpos, microglía y citoquinas, que se encargan de desencadenar una respuesta inmunológica y pueden interferir con el ND del neonato (Mohebalizadeh et al., 2024).

Concretamente, Campos-Berga et al. (2022) concluyeron que, tras una APP, tanto los niños nacidos de forma prematura como los que habían nacido a término, presentaban una mayor alteración en el ND a los 6 meses de edad corregida. En cuanto a la sintomatología, obtuvieron una puntuación inferior respecto al control en las áreas del temperamento, evaluadas mediante el IBQ-T (del inglés, Infant Behaviour Questionnaire-Revised) y desarrollo psicomotor, evaluadas mediante el ASQ-3 (del inglés, Ages & Stages Questionnaires). Estos resultados sugieren que el estrés que sufre la madre durante el ingreso por APP puede tener un impacto directo sobre la sintomatología que desarrolla la descendencia.

En este contexto de detección de alteraciones tempranas del desarrollo, también destaca el CSBS (del inglés, *Communication and Symbolic Behaviour Scale*) de Wetherby et al. (2002). Este cuestionario está diseñado para evaluar habilidades comunicativas tempranas, previas a la aparición del habla. Para ello se basa en el análisis de diferentes predictores, como el uso de la mirada u objetos, o la comprensión de palabras. Lo que lo convierte en una herramienta de cribado de amplio espectro, altamente relacionada con la detección del TEA (Dudova et al., 2014), y que sirve de base para los estudios longitudinales.

En esta misma línea, Ghosn et al. (2022) evaluaron la trayectoria de niños nacidos tras una APP desde los 6 hasta los 30 meses, para detectar la presencia de síntomas asociados al TEA. En este periodo, se observó que los lactantes que a los 6 meses presentaban un peor rendimiento en las áreas de comunicación y resolución de problemas, tenían un mayor riesgo de presentar síntomas asociados al TEA, así como dificultades para comunicarse. Además, el estudio destacó de manera significativa que los altos niveles de ansiedad materna tras el diagnóstico de APP se asocian a la presencia de TEA en el desarrollo del niño.

Complementariamente, en un estudio posterior con los niños evaluados a los 30 meses de edad corregida, se evidenció cómo los prematuros muy tempranos presentan dificultades para la resolución de problemas, así como un peor desempeño de la motricidad gruesa, respecto al grupo control (Campos-Berga et al., 2025).

El estudio de Navalón et al. (2024) propuso un seguimiento longitudinal hasta los 6 años de edad, con el objetivo de evaluar el impacto del NP sobre el ND. Aunque los autores consideraron que un entorno socio-familiar favorable podía modificar el ND del niño, en comparación con el grupo control, se evidenció que el NP afectaba negativamente al ND, lo que sugiere que el NP puede dejar secuelas persistentes en los primeros años de vida.

Otros estudios, como Peltier et al.(2025) y Yang et al. (2025), consideran el NP como un factor de riesgo relevante para el diagnóstico del TEA. En dichas investigaciones se excluyó a madres con patologías asociadas al ND como el TEA o la depresión posparto para evitar falsos positivos asociados a las APP. Finalmente, cabe destacar que aunque la prevalencia del TEA se asocie 4 veces más a hombres que a mujeres, la presencia de una APP incrementa la incidencia de trastorno independientemente del sexo, con una asociación acentuada en mujeres (Yang et al., 2025).

1.3 Eje intestino-cerebro y desarrollo del TEA

El eje intestino-cerebro constituye una vía de comunicación bidireccional que vincula la aparición de trastornos del ND, como el TEA, con la microbiota. Según la composición de la

microbiota, se ha visto que puede incrementar el riesgo de presentar TEA además de modificar la intensidad de los síntomas en el paciente (Młynarska et al., 2025; Taniya et al., 2022).

El microbioma se compone de entre 10^{13} y 10^{14} microorganismos; dentro de este, se estima que hay de 300 a 1000 especies de bacterias distintas (Yang et al., 2025). En este ecosistema, la disminución de bacterias asociadas a una microbiota saludable, como las *Bifidobacterium* , se asocia a la aparición de síntomas asociados al TEA por su relación con el GABA, que es uno de los principales neurotransmisores inhibitorios del sistema nervioso central. Este neurotransmisor participa en la regulación neurológica y puede verse influido por metabolitos generados, por bacterias como *Lactobacillus brevis* y *Bifidobacterium dentium* .

Asimismo, se deben tener en cuenta los metabolitos que estas bacterias pueden producir. Entre los más estudiados por su implicación fisiopatológica con el autismo están los SCFA. Uno de los más destacados es el ácido butírico, relacionado con la regulación de las histonas deacetilasas (del inglés, *histone deacetylases*, HDACs), generando su inhibición (Taniya et al., 2022).

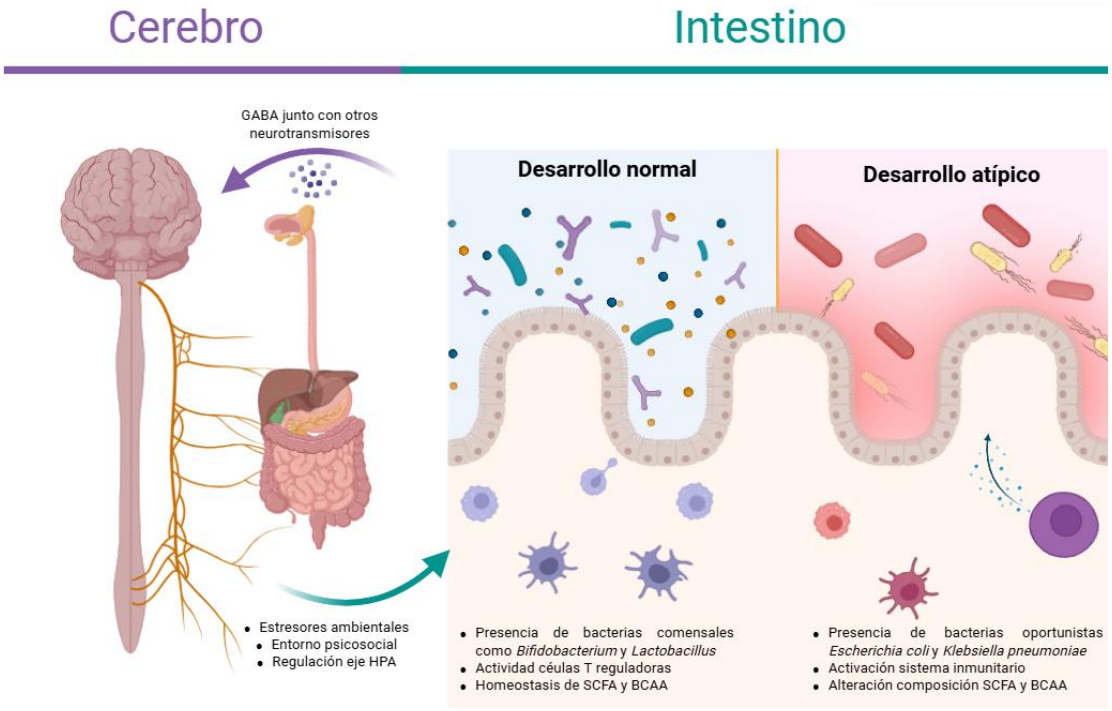


Figura 2. Representación del eje intestino-cerebro y comparación entre un desarrollo de colonización adecuado y un desarrollo atípico. Ilustración realizada por elaboración propia utilizando Biorender.

Estos SCFA, principalmente el acetato, propionato y butirato, se producen en el colón mediante la fermentación bacteriana mediante alimentos ricos en fibra. A su vez, estos metabolitos participan en la modulación de las células T reguladoras, encargadas de mantener la homeostasis inmunológica; viéndose el carácter bidireccional del eje, como se puede ver en la **Figura 2**. Además, estos compuestos presentan una producción endógena limitada, presentando una dependencia de la microbiota, convirtiéndolos en metabolitos esenciales (Ramos-Garcia et al., 2022). Asimismo, su presencia ejerce un efecto protector, con el desarrollo de cepas beneficiosas como las bifidobacterias, no solo por su metabolismo, sino también por presentar un efecto protector frente a patógenos (Zheng et al., 2013).

También destacan otros metabolitos, en este caso derivados de Aminoácidos de Cadena Ramificada (del inglés, *Branched-chain Amino Acids*, BCAA), grupo compuesto por los aminoácidos esenciales: leucina, isoleucina y valina (Taniya et al., 2022) los cuales actúan como transmisores para el cerebro y órganos periféricos (Zheng et al., 2013). Estudios previos han destacado un aumento de estos en sangre en pacientes con TEA siendo este independiente del sexo, la edad o el índice de masa corporal que presente el paciente (Gao et al., 2024). Esta alteración se asocia a cómo son capaces de actuar sobre el sistema nervioso y la relación que presenta la ruta de señalización mTORC1, activada por leucina o isoleucina principalmente (Li et al., 2026; Ramos-Garcia et al., 2022).

1.4 Desarrollo de la microbiota

La composición de la microbiota del feto comienza a definirse durante la gestación, estando estrechamente asociada al microbioma que presenta la madre. En el momento del parto, se ve enriquecida de forma distinta según la vía de nacimiento: el parto vaginal aporta una microbiota rica en *Lactobacillus*, propia del microbioma vaginal; mientras que, en el caso de las cesáreas, hay contacto con microorganismos de la piel y del ambiente, lo que puede ralentizar la maduración de la microbiota intestinal (Taniya et al., 2022).

Durante la infancia, la microbiota va evolucionando hasta que se estabiliza entre los 2 y 3 años de vida, viéndose alterada en los casos de NP. Estudios sobre la colonización tras el nacimiento, han detectado que esta alteración puede favorecer la disbiosis en el tracto gastrointestinal, lo que aumenta la probabilidad de infecciones por microorganismos oportunistas, como *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli* (Khan et al., 2023).

Asimismo, la disbiosis puede aumentar la permeabilidad intestinal, permitiendo que compuestos microbianos, como los lipopolisacáridos, entren en el torrente sanguíneo y causen una respuesta inflamatoria cuando son detectados por el sistema inmunitario (Młynarska et al., 2025). Estas respuestas inflamatorias pueden dar lugar a alteraciones en el neurodesarrollo debido a su asociación con los cambios epigenéticos inducidos por el estrés celular, lo que ya se asociaba a la prevalencia del TEA tras las APP durante la gestación (Leisman & Melillo, 2025).

Por último, uno de los factores que pueden verse relacionados con el eje intestino-cerebro es la epigenética, que se define como modificaciones genéticas dinámicas que alteran la expresión genética sin modificar la secuencia del ADN (Tremblay & Jiang, 2019). En modelos animales, se ha evidenciado que, al administrarles microbiota de pacientes con TEA, estos han experimentado cambios en los mecanismos epigenéticos, incluyendo cambios de expresión génica y splicing alternativo en comparación con los controles (Sharon et al., 2019).

La epigenética también se ha vinculado a los SCFA, especialmente el ácido butírico, pudiendo inducir modificaciones epigenéticas mediante la inhibición de histonas deacetilasas (Taniya et al., 2022). No obstante, según la evidencia actual, también puede estar asociado al control de las metilaciones del DNA y la modificación de la expresión de distintos miRNAs (Yang et al., 2025). Otros SCFA, como el ácido propiónico y el ácido acético, también pueden modular las HDACs e influir en el correcto funcionamiento de distintos sistemas (Stilling et al., 2014).

1.5 Relevancia del estudio

Con todo esto, y a pesar de que se ha evidenciado cómo el estrés materno durante el segundo y tercer trimestre de embarazo puede aumentar el desarrollo de TEA en la descendencia (Frye et al., 2019), la caracterización de esta relación en neonatos resulta compleja debido a la alta variabilidad del desarrollo postnatal (Navalón et al., 2024; Hodge et al., 2024).

No obstante, la actual carencia de biomarcadores fiables que integren estas variables constituye un punto de partida para investigar la etiología de la afección.

Identificar una correlación entre el estrés de la APP y el diagnóstico del TEA puede servir para el estudio de su causa, que sugiere una etiología de origen prenatal. Investigaciones previas con iPSC y muestras de cerebro post mortem indican que el TEA puede originarse durante el desarrollo intrauterino (Courchesne et al., 2019), coincidiendo con la colonización microbiana prenatal que se produce en la placenta y el líquido amniótico, siendo el periodo gestacional y postnatal de gran relevancia para su desarrollo (Taniya et al., 2022).

Sin embargo, en la literatura se indica que hay un vacío debido a la escasez de investigaciones longitudinales capaces de analizar una correlación a largo plazo entre los biomarcadores asociados a la APP (Navalón et al., 2024). Además, el estudio de estos biomarcadores se dificulta por la complejidad de su estudio, que aumenta debido a la falta de protocolos no invasivos que permitan la obtención de muestras.

Por ello, con este estudio se busca obtener un modelo de biomarcadores que permita detectar cómo influyen de forma temprana las APP en distintas áreas asociadas a procesos de ND y, por tanto, relacionadas con la presencia de síntomas asociados al TEA. Al identificar cómo estos parámetros cambian en el tiempo, sirviendo como herramienta predictiva, se establecen nuevas líneas de diagnóstico que faciliten el tratamiento y la gestión médica de los pacientes, mediante un análisis integral que busque comprender cómo se produce esta condición en los primeros meses de vida.

Asimismo, se pretende poder aportar resultados relevantes relacionados con el Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) 3 – Salud y Bienestar. Según la Organización de las Naciones Unidas (ONU), concretamente el punto 3.4 cuya meta busca que para 2030 se reduzca en un tercio la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles mediante la prevención y el tratamiento y promover la salud mental y el bienestar.

2 Hipótesis

Los perfiles de microbiota intestinal y la concentración de SCFA y BCAA durante el primer año de vida difieren entre neonatos nacidos tras una APP y controles sanos, y estas diferencias se asocian con alteraciones en el ND evaluado mediante las escalas ASQ-3 y CSBS.

2.1 Hipótesis específicas

1. La abundancia relativa de Bifidobacterium spp. y las concentraciones de SCFA/BCAA presentarán diferencias significativas entre niños nacidos tras una APP y controles a los 6 y 12 meses de edad corregida.

2. La correlación entre los perfiles de microbiota y los niveles de SCFA/BCAA será menos intensa en el grupo APP que en el grupo control, reflejando una posible desregulación del eje microbiota-metabolito tras la APP.

3. Determinadas especies de *Bifidobacterium* y SCFA/BCAA se asociarán de forma significativa con el rendimiento en los dominios del ASQ-3 y del CSBS, pudiendo actuar como factores de riesgo o protección para el neurodesarrollo.

3 Objetivo general

Evaluar si los perfiles de microbiota intestinal y las concentraciones de SCFA y BCAA en el primer año de vida difieren entre niños nacidos tras una APP y controles, y analizar su asociación con el neurodesarrollo infantil medido mediante las escalas ASQ-3 y CSBS.

3.1 Objetivos específicos

1. Describir y comparar los perfiles de abundancia relativa de *Bifidobacterium spp.* y las concentraciones de SCFA/BCAA en heces entre niños nacidos tras una APP y controles a los 6 y 12 meses de edad corregida.

2. Analizar las correlaciones entre los perfiles de microbiota y los niveles de SCFA/BCAA en cada grupo, evaluando si la relación entre ambos bloques de variables biológicas difiere entre APP y controles.

3. Evaluar, mediante regresión logística lineal y binomial, la asociación entre los perfiles biológicos (microbiota y SCFA/BCAA) y el riesgo de presentar alteraciones en cada dominio del ASQ-3 y del CSBS, ajustando por edad gestacional y sexo, mediante un análisis exploratorio.

4 Metodología

En este apartado se van a especificar los diferentes procesos llevados a cabo para la recolección de muestras, su preparación y su posterior análisis longitudinal.

4.1 Recolección de muestras

Las muestras analizadas en el presente trabajo pertenecen a la cohorte PeriSTRESS compuesta por una N=288 (APP = 184 y controles = 104) (ver **Tabla 1** para criterios de inclusión y exclusión de la muestra) que ha sido evaluada en distintos tiempos: T0, reclutamiento tras diagnóstico de APP; T1, 24-48h tras nacimiento; T2, 40 semanas de edad corregida; T3, 6 meses de edad corregida; T4, 12 meses de edad corregida; T6, 24 meses de edad corregida. Durante estos tiempos, se obtuvieron muestras de heces, tanto de las madres como de los hijos, así como datos de evaluaciones del neurodesarrollo. Al tratarse de un estudio longitudinal de una cohorte sin solución de continuidad, parte de las muestras a analizar ya había sido obtenida y analizada en estudios previos. Para el estudio se tendrán en cuenta únicamente las muestras de heces de los neonatos extraídas en los periodos T3 y T4.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión de la cohorte PeriSTRESS. Tabla de elaboración propia.

	Criterios de inclusión	**Criterios de exclusión**
Diagnóstico embarazo	APP entre las semanas 23 y 34 APP idiopática o PPROM secundaria	APP iatrogénica derivado en una enfermedad médica mayor
Síntomas	Contracciones uterinas y cambios en el tamaño cervical (longitud <25mm)	Complicaciones obstétricas graves (dilatación cervical >4 cm, desprendimiento de placenta, restricción del crecimiento intrauterino, parto obstruido, preeclampsia y signos clínicos de infección)
Diagnósticos previos/antecedentes familiares		Barreras del lenguaje significativas de los padres Antecedentes de afecciones médicas graves y/o discapacidad funcional Diagnóstico actual de un trastorno psiquiátrico en ambos padres, riesgo de abuso o dependencia de sustancias y consumo de tabaco
Otros		Nacidos a término con hemorragia intraventricular severa (grado III o IV) Con malformaciones congénitas, cromosomopatía, discapacidades posnatales graves o trastornos neurológicos.

4.2 Evaluación neuropsicológica de los pacientes

Una vez producido el parto, los pacientes se clasificaron nuevamente según el momento de parto pudiendo ser: “Extremadamente Tempranos”, “Muy Tempranos”, “Tardíos” y “Nacidos a Término”.

Durante el periodo T3 se utilizó el CSBS de Wetherby et al. (2002), cuestionario asociado al diagnóstico del autismo diseñado para evaluar la comunicación social y el desarrollo simbólico en niños de entre 6 y 24 meses. Se centra en tres bloques: compuesto social (uso de gestos, o miradas), compuesto del habla (capacidad de producir sonidos y uso de palabras) y compuesto

simbólico (comprensión y uso de objetos). El CSBS consta de dos posibles respuestas, siendo estas: “no preocupante” y “preocupante”.

Además de este, se utilizó el ASQ-3, comentado previamente, donde se evalúan 5 parámetros: comunicación (comprensión y expresión), motricidad gruesa (movimientos amplios), motricidad fina (coordinación y destrezas), resolución de problemas (capacidad cognitiva para afrontar obstáculos) y el personal-social (habilidades personales y sociales y autonomía) (Squires et al., 2009). Este cuestionario evalúa la evolución en distintas áreas del desarrollo, clasificándose en “por encima de la media”, “en la media” o “por debajo de la media”, requiriendo estas dos últimas monitorización.

4.3 Análisis de muestras

Para evaluar la posible correlación entre las APP y la presencia de problemas en el ND, se analizaron las muestras de heces recogidas en las evaluaciones, con el objetivo de encontrar biomarcadores que ayuden a identificar trayectorias del neurodesarrollo.

4.3.1 Recogida y almacenaje de muestras

En el análisis de SCFA y BCAAs las muestras se han obtenido tras la visita de los pacientes al hospital. En este proceso se siguió el protocolo descrito previamente en Ramos-Garcia et al. (2023). Para obtener las muestras de heces, estas se recogían directamente del pañal mediante pinzas estériles y se pasaban a dos eppendorfs diferentes, uno vacío para el análisis de SCFA y BCAA, y otro con un estabilizador fijado con etanol/EDTA para poder analizar su microbiota mediante vías externas. Tras esto, las muestras eran etiquetadas con el código del participante y el tiempo para refrigerarse a -80°C. En este proceso también se podía aprovechar para recoger muestras de orina mediante discos de algodón estériles.

4.4 Materiales y reactivos

Para el análisis de SCFA y BCAA se adquirieron de Sigma-Aldrich Química SL (Madrid, España) los siguientes reactivos: hidróxido de sodio de grado certificado ACS, propanol (ProOH) de grado HPLC, piridina (Py), cloroformato de propilo (del inglés, *Propyl Chloroformate*, PCF), y n-hexano. Los SCFA (ácido acético (≥99,8%), propiónico (≥99,5%), 2-metilbutírico (≥98%), butírico (≥99%), valérico (≥99%), isovalérico (≥99%) caproico (≥99%), heptanoico (≥99%)) y BCAA (valina (≥99,5%), leucina (≥99,5%), isoleucina (≥99%).

Las soluciones estándar y las muestras se prepararon utilizando agua ultrapura (sistema Q-POD®, Merck KGaA, Alemania). Para el análisis en CG-MS, se utilizaron los isótopos estables de cada SCFA y BCAA estudiados (ácido acético-d4, ácido propiónico-d2, ácido 2-metilbutírico-d3, ácido butírico-d2, ácido valérico-d9, ácido caproico-d3, ácido heptanoico-d7, valina-d8 y leucina-d10) siguiendo el protocolo de Zheng et al. (2013). Para el tratamiento de las muestras también se utilizó como IS (del inglés, Internal Standard) el ácido cropico-d3 (56µM) en una solución acuosa de NaOH 0,005M.

4.5 Tratamiento y análisis de muestras

Las muestras extraídas se prepararon para analizarse en el espectrómetro GC-MS. En primer lugar, se realizaron las curvas de calibración con los diferentes metabolitos. Para ello se preparó una disolución de BCAA en un matraz aforado de 25mL, y otra con SCFAs, en un matraz

de 5mL ajustando la cantidad según el metabolito añadido. Ambas disoluciones se mezclaron para obtener la mezcla concentrada. Además de la curva, se hizo el control de calidad añadiendo una alícuota de cada muestra en un único eppenforf para obtener un promedio de los metabolitos presentes.

Posteriormente se procedió a la preparación de las muestras. En el caso de las heces, se necesitaba un pretratamiento, para ello se recogían 100 mg de estas y se mezclaban junto con 1mL de NaOH (0.005 M + 56µM M Ácido Caproico-d3 estándar interno). Se agitó a 4°C durante 10 min y se centrifugó por 20 min a 12.000 g. Tras esto, se extrajeron 500 µL de sobrenadante y se transfirieron a un nuevo eppendorf con 300 µL de agua ultrapura.

Tras este paso, se llevó a cabo la reacción de derivatización de un solo paso, siguiendo el mismo protocolo para todas las muestras. Este paso consistió en una esterificación mediante el PCF, paso que optimizó la cromatografía de las muestras, mejorando la ionización de estas y sus propiedades físico-químicas, además de la volatilidad de estas.

Se añadieron 500 µL de 1-propanol/piridina (3:2) y 100 µL de PCF a los eppenforf con las muestras. Estas se agitaron en vórtex durante 5 segundos y se ultrasonicaron por 1 minuto; para favorecer el escape del vapor, los tubos permanecieron abiertos. La solución resultante se transfirió con una pipeta Pasteur a tubos eppendorf de 2mL.

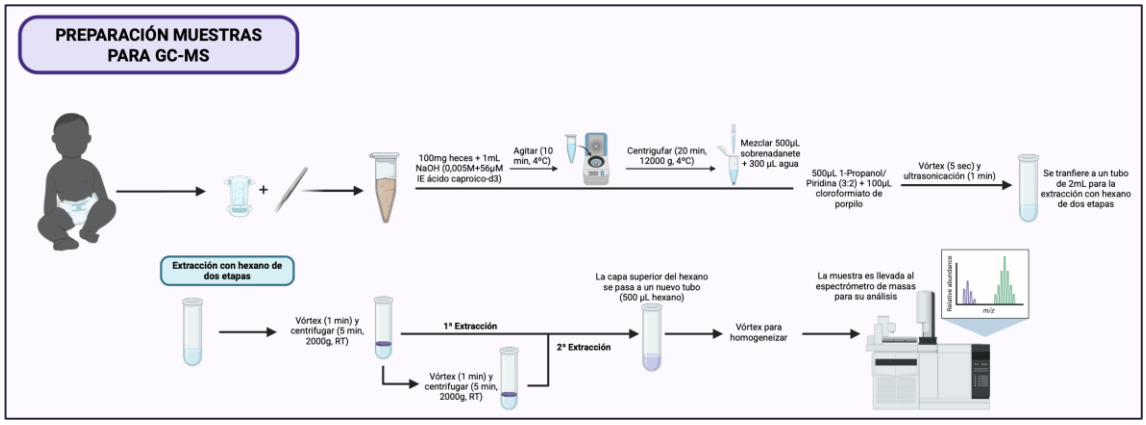


Figura 3. Esquema representativo de la metodología utilizada para el análisis de SCFA y BCAA con las muestras de heces. Esquema realizado por elaboración propia utilizando Biorender.

Finalmente, se realizó la extracción en dos etapas con el hexano. Para ello, se añadieron 300 µL de hexano, se agitó en vórtex durante un minuto y se centrifugó 5 min a 2000 g, tras esto, se recolectó la capa superior del hexano en un nuevo eppendorf; después se hizo la segunda extracción añadiendo 200 µL de hexano al tubo original, nuevamente se agitó en vórtex y se centrifugó con las mismas condiciones. Se volvió a recolectar la capa superior y se pasó al eppendorf utilizado previamente, con el objetivo de conseguir un volumen de 500 µL. Se homogeneizó con el vórtex por última vez y se transfirió al GC-MS para el análisis (protocolo ilustrado en la **Figura 3**).

4.6 Análisis metabólico de SCFA y BCAA

Las muestras se procesaron en un espectrómetro de masas con cromatografía de gases (GC-QqTOF-MS) siguiendo el protocolo estandarizado de Zheng et al. (2013). Para ello, los metabolitos se separaron utilizando una columna HP-5ms (30 m × 250 µm i.d., 0.25 µm *film thickness*, Agilent J & W Scientific, Folsom, CA). Se inyectó 1 µL en modo *Split* 10:1, con un tiempo de retraso del solvente de 2.2 min.

La temperatura de inicio fue de 50 °C durante 2 min; tras esto, se aumentó hasta los 70 °C, (a razón de 10 °C min^{-1}), luego subió a 85 °C (2 °C min^{-1}), siguió a 110 °C (5 °C min^{-1}), y finalmente se llegó a 290 °C (30 °C min^{-1}) y se mantuvo durante 8 min. Se utilizó una inyección de helio con un flujo constante por la columna de 1 mL min^{-1}. Las temperaturas del inyector, la línea de transferencia y la fuente de iones por impacto electrónico se fijaron en 260, 290 y 230 °C. La energía de los electrones fue de −70 eV, y los datos del espectro de masas se recopilaron en modo de barrido completo (*m/z* 30–600).

4.7 Análisis estadístico

Una vez obtenido el perfil metabólico de las muestras mediante GC-MS, estas se analizaron para observar la tendencia de los datos. Se utilizaron datos longitudinales extraídos previamente, en los que también se encontraban datos sobre la microbiota intestinal, en los que se estudió la abundancia relativa (%) de muestras de heces de nacidos tras APP y controles para hallar posibles conexiones relevantes en relación con el eje intestino-cerebro. En el caso de las muestras identificadas como <LOQ, se imputó el valor mínimo detectado de cada metabolito entre $\sqrt{2}$ (Hornung & Reed, 1990).

Para el análisis estadístico se empleó Jamovi (versión 2.7.4; The Jamovi project, 2025), junto con R (versión 4.4.3; R Core Team, 2025) utilizando el paquete ggplot2 (Wickham, 2011), stringr (Wickham, 2025) y dplyr (Wickham et al., 2026) para la visualización de los resultados. El análisis se dividió en diferentes bloques, evaluando de forma detallada cada apartado. Inicialmente, se analizaron los datos de microbiota-metabolismo mediante la generación de matrices de correlación, buscando posibles diferencias entre APP y controles; para esto se utilizó el coeficiente de Spearman debido a la diferencia de varianzas entre muestras. Previamente, los predictores biológicos se transformaron a puntuaciones z (media 0, DE 1) por lo que los OR representan el cambio en Odds por cada incremento de 1 DE en la concentración/abundancia del compuesto.

Tras esto, se analizaron los datos de BCAA y SCFA en los distintos periodos del estudio de forma descriptiva, buscando posibles diferencias entre grupos mediante el uso de U de Mann-Whitney, tras realizar la prueba de Levene y ver la diferencia de varianzas. Este procedimiento se repitió con las muestras de microbiota previamente analizadas, usando la misma prueba.

Asimismo, al tratarse de un estudio dividido en dos tiempos, el número de pacientes varió a lo largo del tiempo; debido a esto, surgieron pérdidas de seguimiento y la participación intermitente durante los distintos tiempos. Por ello, los análisis se realizaron mediante el análisis de Modelo Lineal Mixto (MLM), donde se escogieron las variables biológicas junto con el tipo de muestra. También se consideraron los distintos tipos de microbiota y perfiles metabólicos según el momento del parto y el sexo para las evaluaciones psicológicas CSBS y ASQ-3.Tras realizar estas pruebas, se aplicó la tasa de falso descubrimiento (del inglés, *False Discovery Rate*, FDR) mediante el método de Benjamini-Hochberg (Benjamini & Hochberg, 1995).

Teniendo en cuenta la complejidad de cada estudio, se complicó tener el mismo número de muestras tanto de microbiota como de ácidos para el grupo control. Para mejorar la comprensión acerca del resto de resultados; se acompaña la **Tabla 2**. En esta tabla se puede observar que hubo una reducción respecto a T3. Aun así, el número de datos entre microbiota y metabolismo no se diferencia demasiado.

Es por ello por lo que parte de las pruebas utilizaron grupos que no coincidían entre ellos, pero aumentaban el número de datos para realizar un análisis más enriquecido.

Tabla 2. Número de muestras pertenecientes a los periodos T3 y T4. Tabla de elaboración propia.

Valores repetidos para T3 y T4	**SCFA y BCAA (µmol/g heces)**		**Microbiota (%)**	
	APP	Control	APP	Control
	45	11	49	17

4.8 Declaración del uso responsable de la Inteligencia Artificial

Durante el proceso de elaboración de este trabajo se utilizaron herramientas de Inteligencia Artificial para el apoyo en la tarea de redacción y corrección. Sin embargo, la elaboración y revisión de este corresponden íntegramente al estudiante.

5 RESULTADOS

En este apartado se recogen los múltiples resultados obtenidos tras la investigación realizada con las muestras de los neonatos en los periodos T3 y T4.

5.1 Resultados variables biológicas agrupadas a los 6 meses

Con el propósito de exportar el comportamiento y las interacciones de los datos, se construyeron matrices de correlación representadas mediante *heatmaps*, para conseguir una visión más general. Esto se hizo comparando APP y controles en ambos tiempos (ver **Anexo 1** y **Anexo 2**).

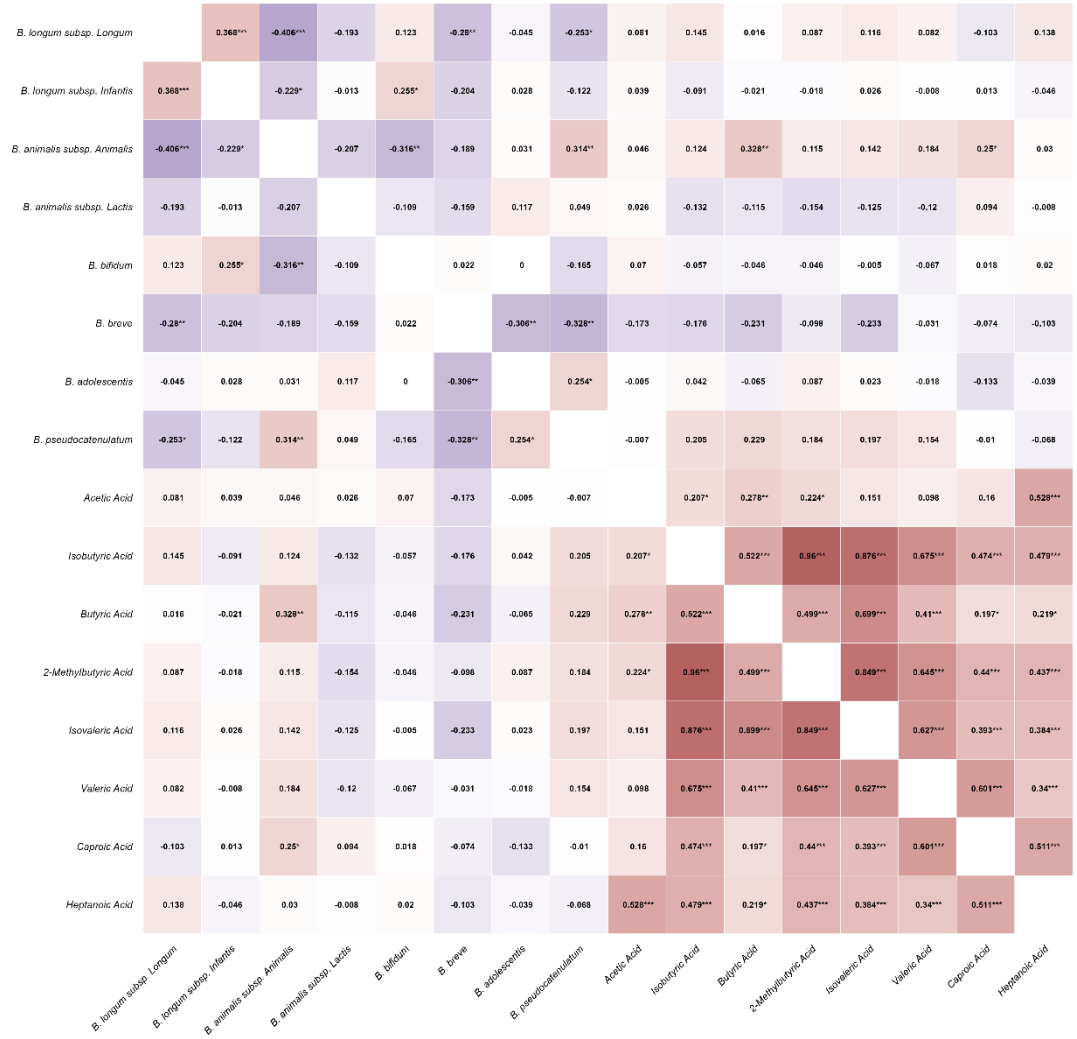


Figura 4. Matriz de correlación de Spearman entre taxones de *Bifidobacterium* y perfiles de SCFA/BCAA en el grupo APP durante el periodo T3 (6 meses). Los coeficientes de correlación presentan una escala de color (Azul -1; Rojo 1), los asteriscos indican nivel de significancia. Gráfico de elaboración propia utilizando R.

En el grupo de APP (**Figura 5**), se observa una atenuación en la modulación de la microbiota y el perfil metabólico. La única asociación entre dominios se observó entre la *B. animalis* subsp. *animalis* con ácido butírico ($p < 0.01$) y el ácido caproico ($p < 0.05$).

Esta bacteria, junto con *B. longum* subsp. *longum* y *B. pseudocatenulatum* presentan una tendencia positiva hacia los ácidos, mientras que otras como B. breve, y *B. animalis* subsp. *lactis* presenta una tendencia negativa respecto a estos.

Por otro lado, en el grupo de los ácidos, se puede ver cómo el ácido isovalérico, 2-metilbutírico y el isobutírico presentan una gran correlación con el resto de ácidos ($p < 0.005$), mostrando valores significativos para la mayoría de estos, siendo la correlación positiva. Esta conexión se intensifica entre ellos, llegando a correlaciones cercanas a 1..

En el caso de las bacterias, esto sucede principalmente con valores negativos y de forma más leve, no percibiéndose bacterias que destaquen por influir en la gran mayoría. Dentro de estas, *B. longum* subsp. *longum,* es la que presenta relaciones más significativas, principalmente con tendencias negativas sobre *B. longum* subsp. *animalis* ($p < 0.05$), *B. breve* ($p < 0.01$) y *B. pseudocatenulatum* ($p < 0.05$); sobre *B. longum* subsp. *infantis*, se genera una correlación significativa positiva de $p < 0.005$.

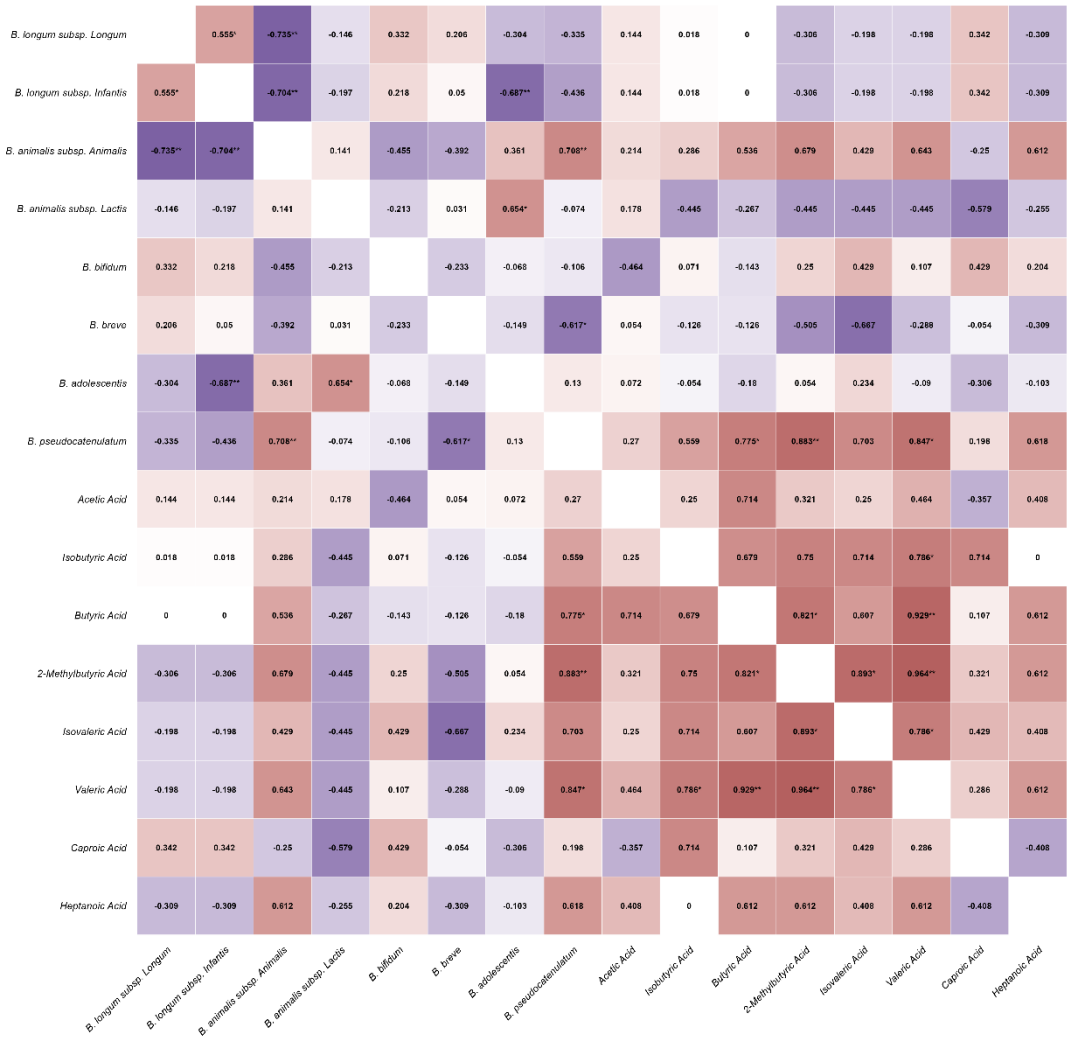


Figura 5. Matriz de correlación de Spearman entre taxones de *Bifidobacterium* y perfiles de SCFA/BCAA en el grupo control durante el periodo T3 (6 meses). Los coeficientes de correlación presentan una escala de color (Azul -1; Rojo 1), los asteriscos indican nivel de significancia. Gráfico de elaboración propia utilizando R.

Al comparar ambos gráficos, se puede apreciar cómo en el caso de los controles, las correlaciones parecen más intensas que en los casos de APP, lo que puede indicar una desregulación del funcionamiento del eje intestino-cerebro, que sí se presenta en personas nacidas sin la amenaza de APP.

Para los controles (**Figura 5**), donde se aprecia una mayor correlación positiva es con la *B. pseudocatenulatum*, que presenta valores significativos ($p < 0.05$) con el ácido butírico, ácido 2-metilbutírico y ácido valérico.

De forma más específica, en el conjunto de ácidos grasos, destacó nuevamente el ácido 2-metilbutírico, con respecto al ácido butírico y valérico, disminuyendo la intensidad entre el isovalérico e isobutírico. Estos habían perdido la intensidad de correlación con el resto de ácidos, como el ácido caproico, heptanoico y acético; que no presentaban valores significativos.

Pasando al conjunto de bacterias, la *B. longum* subsp. *longum* alcanzó valores de correlación positiva con relación a *B. longum* subsp. *infantis* ($p < 0.05$) y negativa con *B. animalis* subsp. *animalis* ($p < 0.01$) presentando una significancia mayor que la observada en los casos de APP.

En cuanto al resto de bacterias, *B. animalis* subsp. *animalis* presentó una correlación negativa respecto a *B. longum* subsp. *infantis* y positiva para *B. pseudocatenulatum*, ambas de $p < 0.01$. Esta última presentaba a su vez una correlación negativa respecto a B. breve ($p < 0.05$).

Otra asociación positiva fue la observada entre *B. animalis* subsp. *animalis* y *B. adolescentis* ($p < 0.01$). En conjunto, todas estas asociaciones acabaron siendo superiores a las vistas en los casos de APP.

5.2 Resultados variables biológicas agrupadas a los 12 meses

Durante el periodo T4, el grupo de APP (**Figura 6**), mostró una correlación negativa ($p < 0.01$) entre los niveles de ácido butírico y *B. bifidum* y *B. breve*; esta última también presenta una correlación positiva respecto a *B.pseudocatenulatum* ($p < 0.05$). El ácido valérico, que antes no presentaba valores significativos, presenta una correlación negativa respecto a B. breve ($p < 0.01$).

En cuanto al conjunto de ácidos, se ve una alta correlación positiva entre ellos, obteniendo para la mayoría de los valores una $p < 0.005$. Nuevamente destacan en ácido isobutírico, ácido 2-metilbutírico y ácido isovalérico por una fuerte colinealidad, superior a 0,95.

En el caso de las bacterias, al igual que a los 6 meses, no se ven asociaciones relevantes, excepto para *B. breve*, que presenta una correlación positiva para *B. bifidum*, y negativa para *B. animalis* subsp. *lactis* ($p < 0.001$) y *B. pseudocatenulatum* ($p < 0.01$).

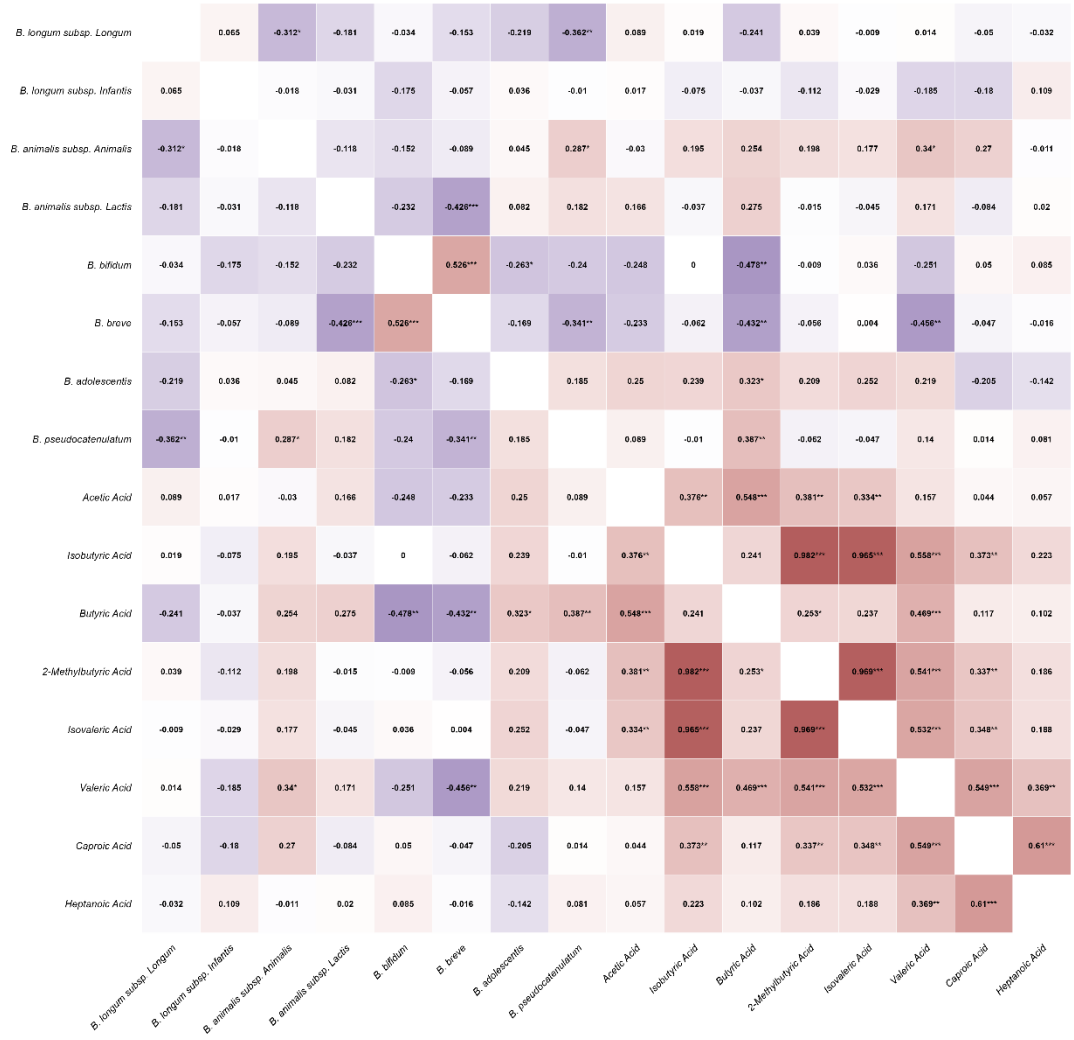


Figura 6. Matriz de correlación de Spearman entre taxones de *Bifidobacterium* y perfiles de SCFA/BCAA en el grupo APP durante el periodo T4 (12 meses). Los coeficientes de correlación presentan una escala de color (Azul -1; Rojo 1), los asteriscos indican nivel de significancia. Gráfico de elaboración propia utilizando R.

De manera análoga a lo observado en T3, el grupo control (**Figura 7**), presentó una interacción más densa y significativa entre sus variables. Dentro de esta, destacan asociaciones como la correlación positiva entre *B. longum* subsp. *infantis* y el ácido caproico, así como para *B. animalis* subsp. *lactis* con el ácido isovalérico y ácido 2-metilbutírico. Por el contrario, *B. adolescentis* presenta una correlación negativa con el ácido isobutírico. Todas estas correlaciones fueron de $p < 0,05$.

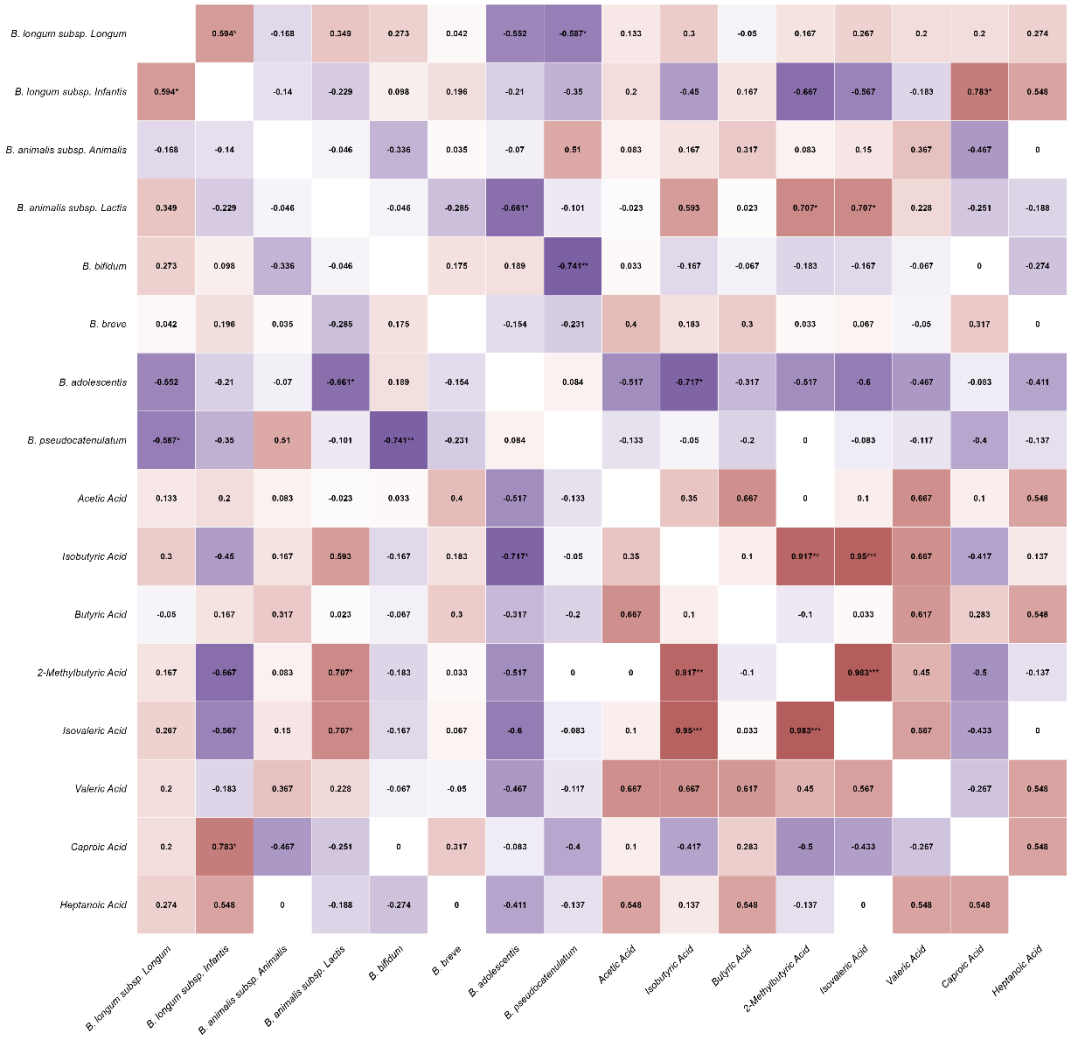


Figura 7. Matriz de correlación de Spearman entre taxones de *Bifidobacterium* y perfiles de SCFA/BCAA en el grupo control durante el periodo T4 (12 meses). Los coeficientes de correlación presentan una escala de color (Azul -1; Rojo 1), los asteriscos indican nivel de significancia. Gráfico de elaboración propia utilizando R.

Respecto a los ácidos, se observa una correlación positiva entre el ácido isobutírico, 2-metilbutírico y el isovalérico ($p < 0.005$). No se detectan más correlaciones significativas entre el resto, pero sí que se puede ver que hay una tendencia positiva en la mayoría de ellos.

La microbiota presenta conexiones negativas más intensas entre *B. pseudocatenulatum* y *B. bifidum* respecto a T3 ($p < 0.01$). Otras correlaciones negativas aparecieron entre *B. adolescentis* y *B. animalis* subsp. lactis; y entre *B. pseudocatenulatum* y *B. longum* subsp. longum ($p < 0.05$). Esta última, presentaba una correlación positiva para *B. longum* subsp. infantis ($p < 0.05$).

5.3 Resultados variación SCFA y BCAA entre tiempos

En la siguiente parte del análisis se buscó ver qué tan significativos eran los metabolitos estudiados en los diferentes grupos de pacientes; para ello, se realizó un análisis no paramétrico U de Mann-Whitney (ver **Tabla 3**)

En esta se puede ver cómo, exceptuando algunos ácidos, la mayoría de estos no son significativos. Para T3 y T4 el ácido caproico presenta una significancia alta, lo mismo le pasó al ácido heptanoico durante el periodo T3, manteniéndose tras la corrección. Esto podría indicar que, en comparación con pruebas anteriores, existen factores que modulan estos compuestos y favorecen la aparición de correlaciones significativas en los periodos estudiados. Como consecuencia, no se identificaron diferencias significativas para los ácidos isobutírico, 2-metilbutírico e isovalérico en el análisis univariante.

Tabla 3. Prueba U de Mann-Whitney para concentración (µmol/g heces) de las muestras de SCFA y BCAA para los tiempos T3 (6 meses) y T4 (12 meses). Los p-valores ajustados (FDR) se calcularon de forma independiente para cada periodo (T3 y T4) utilizando el método de Benjamini-Hochberg, los asteriscos indican nivel de significancia. Tabla de elaboración propia utilizando Jamovi.

SCFA Y BCAA	Tiempo	Estadística	P	q	FDR
Ácido Acético	T3	267	.299	.797	.797
	T4	203	.192	.768	.482
Ácido Isobutírico	T3	302	.550	1	.797
	T4	228	.383	.613	.482
Ácido Butírico	T3	308	.601	.9616	.962
	T4	276	.966	.966	.966
Ácido 2-metilbutírico	T3	341	.910	.910	.904
	T4	232	.422	.482	.482
Ácido Isovalérico	T3	329	.791	.904	.885
	T4	224	.346	.923	.482
Ácido Valérico	T3	315	.664	.885	.885
	T4	225	.355	.710	.482
Ácido Caproico	T3	108	**.002*** **	.016	.016
	T4	118	**.005*** **	.040	.040
Ácido Heptanoico	T3	123	**.003*** **	.012	.012
	T4	241	.387	.516	.482

Nota. $H_a\ \mu_{APP} \neq \mu_{Control}$

Se debe tener en cuenta que esta prueba se hace de forma individual, ya que la misma no permite analizar los compuestos de forma global, por lo que posteriormente, se hizo un MLM para poder evaluar las variables como grupo, tratando de gestionar el número de muestras que han cambiado entre periodos.

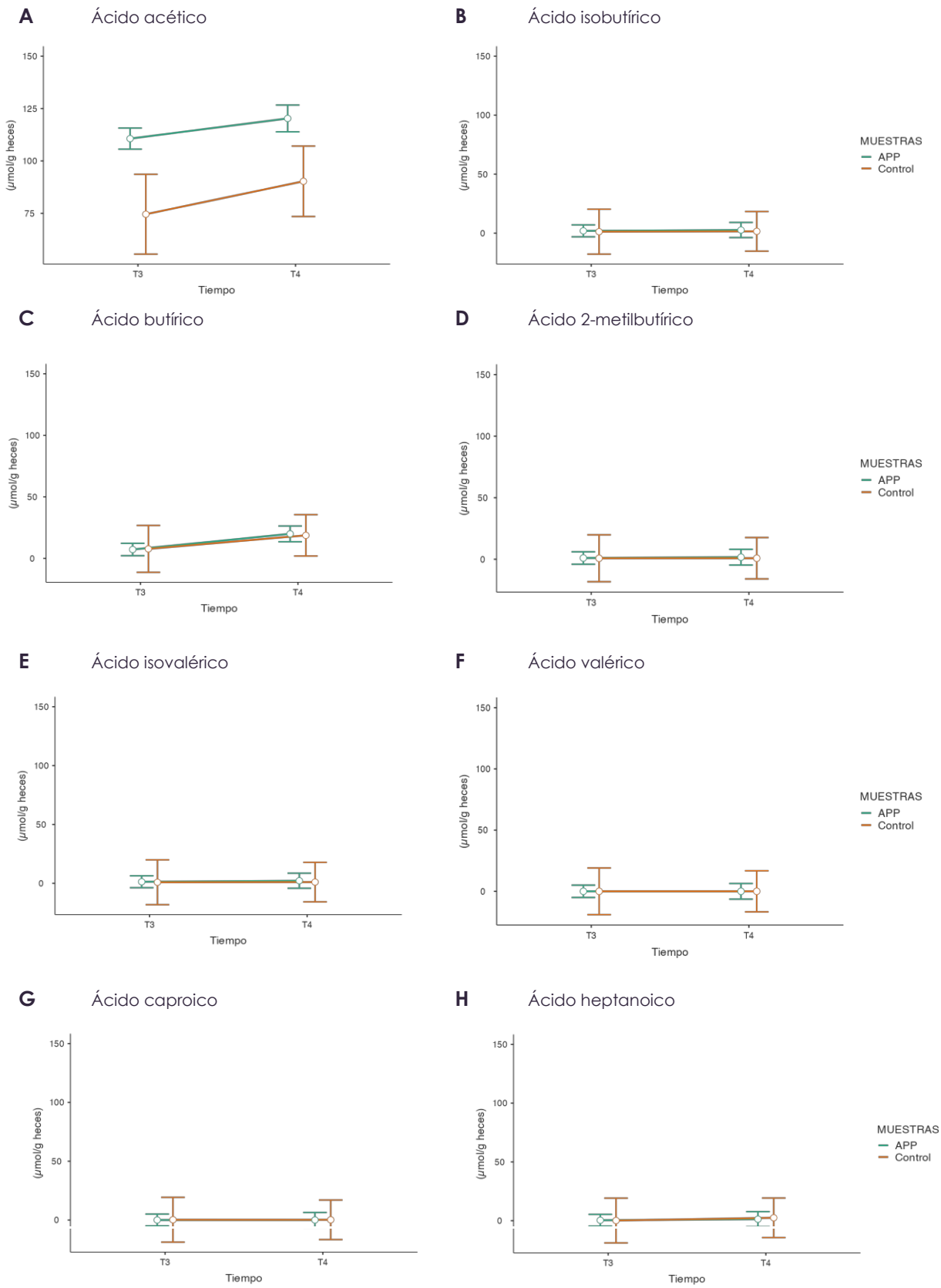


Figura 8. Medias marginales estimadas de la concentración (µmol/g heces) de los SCFA y BCAA en los puntos temporales T3 (6 meses) y T4 (12 meses). Se muestra el análisis de perfiles comparando el grupo APP frente al grupo control.

En la **Figura 8A,** se observa que el ácido acético presenta una mayor diferencia durante los dos periodos; sus niveles son superiores en los casos de APP, en comparación con los

controles en ambos tiempos. Otra cosa que se puede destacar es cómo en el caso del ácido butírico (**Figura 8C**) ambos aumentan a los 12 meses. El análisis sugiere una tendencia a presentar un incremento superior en el caso de APP entre los tiempos T3 y T4. No obstante, el ácido caproico (**Figura 8G**) y heptanoico (**Figura 8H**), no presentan una diferencia clara entre controles y APP, a pesar de haber sido significativos en la prueba anterior.

5.4 Resultados variación microbiota entre tiempos

En el caso de la microbiota se siguió el mismo procedimiento, con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Analizando los resultados (**Tabla 4**), en esta se ve cómo no hay ninguna bacteria que sea significativa de forma individual para todos los periodos, a diferencia de lo que sucedía en el caso de los metabolitos, donde el ácido caproico sí que se mantenía.

Tabla 4. Prueba U de Mann-Whitney de la abundancia relativa (%) de las muestras de microbiota para los tiempos T3 (6 meses) y T4 (12 meses). Los p-valores ajustados (FDR) se calcularon de forma independiente para cada periodo (T3 y T4) utilizando el método de Benjamini-Hochberg, los asteriscos indican nivel de significancia. Tabla de elaboración propia utilizando Jamovi.

Microorganismos	**Tiempo**	**Estadística**	**P**	**q**	**FDR**
B. longum subsp. *longum*	T3	409	.050	.200	.200
	T4	347	.502	1	.923
B. longum subsp. *infantis*	T3	468	.167	.334	.334
	T4	347	.502	1	.923
B. animalis subsp. *animalis*	T3	576	.746	.853	.853
	T4	389	.923	.923	.923
B. animalis subsp. *lactis*	T3	569	.660	1	.853
	T4	342	.377	1	.923
B. bifidum	T3	320	**.005*****	.040	.040
	T4	361	.633	1	.923
B. breve	T3	566	.676	.901	.853
	T4	378	.808	1	.923
B. adolescentis	T3	600	.933	.933	.993
	T4	386	.890	1	.923
B. pseudocatenulatum	T3	452	.121	.323	.323
	T4	302	.195	1	.923

Nota. $H_a\ \mu_{APP} \neq \mu_{Control}$

En este caso, la mayoría de las bacterias no fue significativa; las únicas que presentaron valores de p=0,05 o inferiores fueron *B. longum* subsp. *longum* y *B. bifidum*, que solo lo hicieron durante el periodo T3. No obstante, *B. bifidum* fue la única que presentó relevancia tras la corrección.

Además de esto, se quería comprobar su actividad global, viendo cómo se comportaban en cada periodo. En estos resultados (ver **Figura 9**) se puede ver cómo en la mayoría de los datos hay una tendencia inversa entre tiempos y abundancias. Esto se ve más claramente en la **Figura 9G**, donde se evalúa la *B. adolescentis*, que sigue una tendencia contraria al control. Esta bacteria no resultó significativa para la prueba anterior.

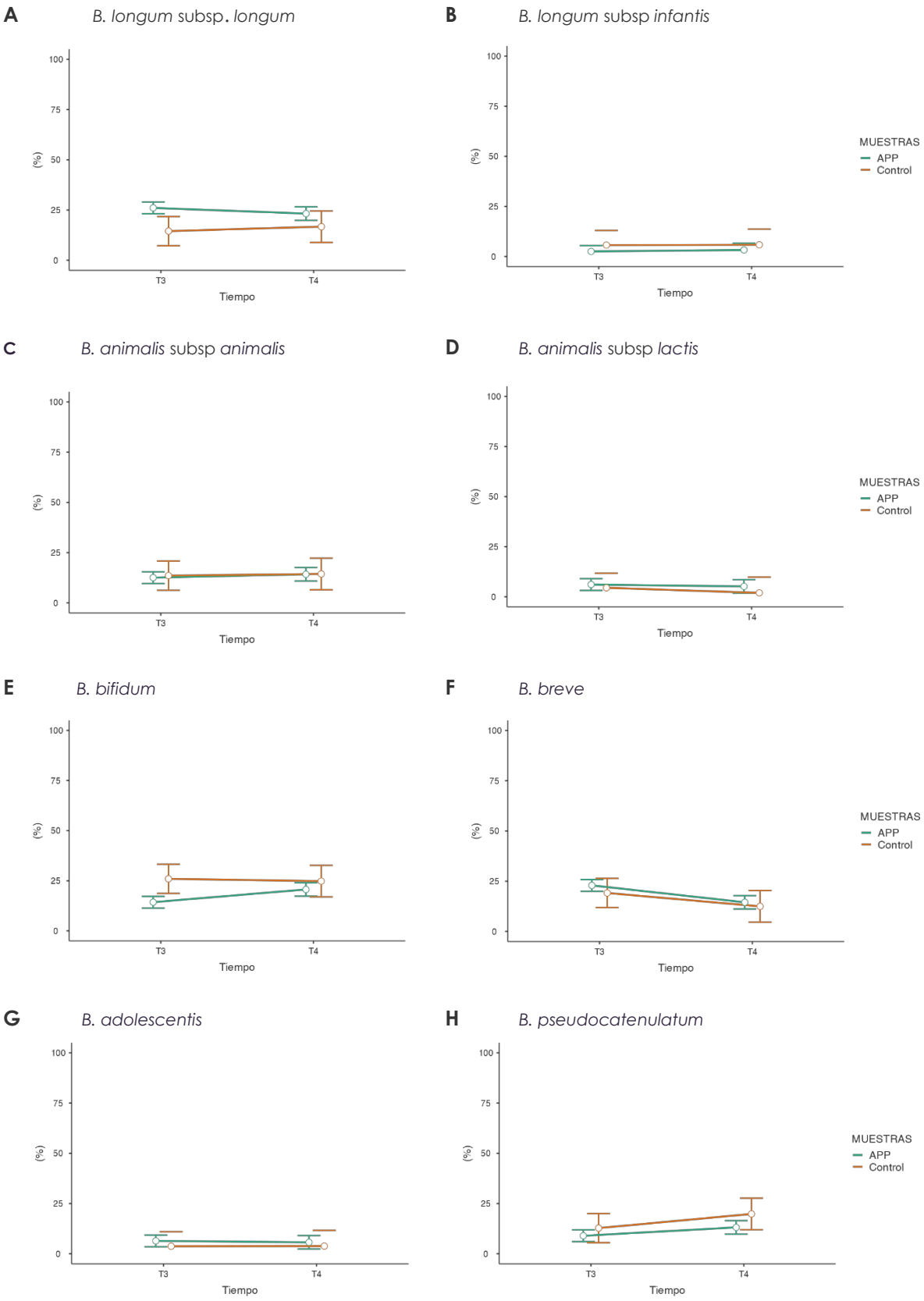


Figura 9. Medias marginales estimadas de la abundancia relativa (%) de *Bifidobacterium* spp. en los puntos temporales T3 (6 meses) y T4 (12 meses). Se muestra el análisis de perfiles comparando el grupo APP frente al grupo control.

Otra muestra donde se ve una relación opuesta es la **Figura 9F**, que corresponde a *B. breve,* donde, al comparar los tiempos, el grupo control disminuye respecto al tiempo y en los casos de APP aumenta.

5.5 Resultados del análisis de correlación variables psicológicas

Otra parte del análisis se compone de cómo las variables biológicas pueden utilizarse como biomarcadores asociados a trastornos del neurodesarrollo. Durante el periodo de recolección de muestras se recopilaron datos asociados al infante y a los padres.

Cabe destacar que, para la evaluación de variables psicológicas, se mantuvieron todas las variables biológicas anteriores, debido a la posible relación observada en la evaluación de los pacientes, independientemente de que se tratasen de APP o controles, ya que también se quería verificar la posible relación entre el microbioma y afecciones psicológicas.

Las evaluaciones realizadas en neonatos se focalizan en el periodo T3, donde los niños pueden llegar a tener comportamientos medibles que sean útiles para las pruebas; entre estos destacan el CSBS y el ASQ-3.

5.5.1 Análisis de la evaluación CSBS

Previamente, antes de realizar la regresión lineal, se realizó un descriptivo de frecuencias (**Tabla 5**), observando que además de la muestra inicial (n=43 para microbiota, n=52 para metabolismo), esta había variado respecto al área del cuestionario, lo que dificultó el estudio. Según las puntuaciones obtenidas, se clasificaban en “no preocupante” o “preocupante”.

Tabla 5. Estadísticos descriptivos de las puntuaciones obtenidas en la escala. Se muestran las frecuencias y porcentajes para las dimensiones evaluadas para el cuestionario CSBS. Elaboración propia utilizando Jamovi.

Frecuencias CSB	**APP**		**Control**	
	No preocupante	Preocupante	No preocupante	Preocupante
Comunicación	50 (94.3%)	3 (5.7%)	6 (75.0%)	2 (25.0%)
Expresión	43 (81.1%)	10 (18.9%)	8 (100%)	0 (0.0%)
Simbólica	40 (75.5%)	13 (24.5%)	5 (62.5%)	3 (37.5%)

En el ámbito de la microbiota *B. longum* subsp. *infantis* (ver **Anexo 5**), mostró una asociación significativa con la dimensión simbólica (E=0,739; $p < 0.05$), siendo el hallazgo más robusto en el estudio (R^2=0,401) que sugiere una asociación biológica relevante que requiere ser validada en cohortes de mayor tamaño muestral para superar la corrección FDR. Sin embargo, aunque fuese de forma no significativa, para el resto de variables presentaba un estimador negativo; por ello, esta variable podría necesitar un número mayor de muestras para poder aumentar la potencia estadística.

En cuanto a los metabolitos, se observaron asociaciones significativas de una menor magnitud para el ácido heptanoico (E=0,822), presentando también una influencia protectora para la dimensión simbólica (ver **Anexo 6**). Aun así, este modelo no presentaba tanta sensibilidad como el anterior (R^2=0,198) y tampoco superó el ajuste FDR.

5.5.2 Análisis de la evaluación ASQ-3

En el caso del ASQ-3, se evaluaron los parámetros de comunicación, motricidad gruesa, motricidad fina, resolución de problemas y el aspecto personal-social mediante la dicotomización de la variable, separándola en “Desarrollo normal” o “Requiere monitorización”.

Debido a la limitación del tamaño muestral, y cómo estos variaron entre cuestionarios (ver **Tabla 6**), no fue posible construir un modelo multivariable que incluyera simultáneamente todos los predictores biológicos significativos en los análisis univariantes. Siguiendo la regla de 10 eventos por predictor (Peduzzi et al., 1996), el número de eventos disponibles limita el modelo a un máximo de 1-2 predictores además de las covariables.

Por ello, se optó por modelos separados que incluyeran un predictor biológico junto con grupo, edad gestacional y sexo como covariables. Para estas segmentaciones, se tuvo en cuenta no añadir juntas aquellas variables que presentaban multicolinealidad, como era el caso del ácido isobutírico, del ácido 2-metilbutírico y del ácido isovalérico.

Tabla 6. Estadísticos descriptivos de las puntuaciones obtenidas en la escala. Se muestran las frecuencias y porcentajes de las áreas evaluadas para el cuestionario ASQ-3. Tabla de elaboración propia utilizando Jamovi.

Frecuencias ASQ-3	**APP**		**Control**		**Test Fisher**
	Normal	Monitorización	Normal	Monitorización	p
Comunicación	42 (73.7%)	15 (26.3%)	6 (85.7%)	1(14.3%)	.669
Motricidad Gruesa	35 (61.4%)	22 (38.6%)	4 (57.1%)	3 (42.9%)	1
Motricidad Fina	46 (80.7%)	11 (19.3%)	5 (71.4%)	2 (28.6%)	.623
Resolución de Problemas	51 (89.5%)	6 (10.5%)	5 (71.4%)	2 (28.6%)	.209
Personal-social	50 (92.6%)	4 (7.4%)	6 (60.0%)	4 (40.0%)	0.016

Tras la evaluación, solo aparecieron valores significativos para las bacterias, aunque estas no superasen el ajuste FDR. En el área de comunicación (ver **Anexo 7**), donde se presentó un gran valor predictivo (AUC=0.87), *B. animalis* subsp. *animalis* ($p < 0.05$), siendo un factor protector leve ($OR = 0.078$). Aunque no se superase el ajuste, puede tratarse de una tendencia, ya que, como se puede apreciar en la **Figura 10**, una vez que empieza a aumentar, disminuye la probabilidad de presentar un valor de riesgo.

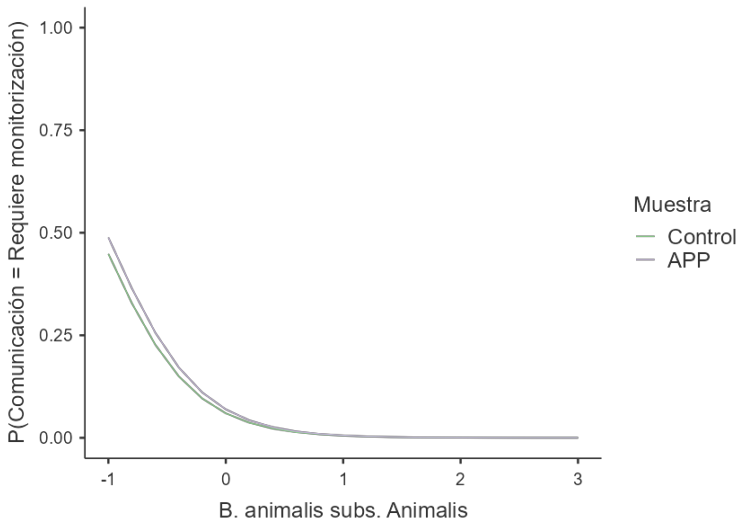


Figura 10. Gráfico de medias marginales estimadas respecto a la probabilidad de presentar un valor de riesgo en el área de comunicación del ASQ-3 con relación a la abundancia relativa (%) de *B. animalis* subsp. *animalis*

En la otra área de motricidad gruesa (ver **Anexo 8**), donde AUC=0.824, apareció como significativa *B. adolescentis* ($p < 0.05$), nuevamente como factor protector ($OR = 0.197$). En este caso, se puede ver en la **Figura 11** que tanto para APP como para el grupo control, su disminución supone un riesgo, siendo más elevado en el caso de APP.

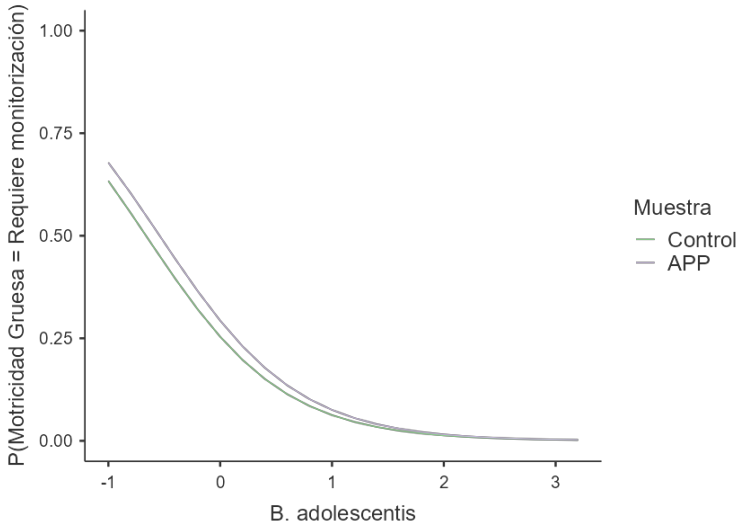


Figura 11. Gráfico de medias marginales estimadas respecto a la probabilidad de presentar un valor de riesgo en el área de motricidad gruesa del ASQ-3 con relación a la abundancia relativa (%) de *B. adolescentis*

No se identificaron valores significativos en cuanto a grupo, edad gestacional y sexo. Este hallazgo sugiere que, a pesar de ser peor en APP, la disminución de estos factores supone un riesgo en el desarrollo para ambos grupos, independientemente de otros factores.

En conjunto, aunque no se obtuvieron diferencias globales entre grupos en las escalas de CSBS y ASQ-3, sí se identificaron patrones de asociación entre determinados compuestos biológicos. Asimismo, los resultados previos evidencian interacciones diferenciales entre grupos y compuestos, lo que respalda la posible implicación de la composición metabólica y microbiana en la modulación del eje intestino-cerebro.

6 DISCUSIÓN

El presente estudio analizó las diferencias en la microbiota intestinal, metabolitos y variables clínicas entre niños nacidos tras una APP y un grupo control, en dos momentos de desarrollo (6 y 12 meses). Los resultados sugieren una diferencia entre ambos grupos, principalmente en cómo se comportan las variables biológicas de forma conjunta.

En el grupo control se observó una mayor correlación entre microbiota y metabolitos, principalmente entre *B. animalis* subsp. *infantis* y el ácido caproico, lo que podría reflejar una mayor integridad funcional del eje intestino-cerebro. Este hallazgo revela que en los casos de neonatos a término, se observa una mayor conexión entre la microbiota y los metabolitos, lo que se ha descrito en artículos previos (Jabbari Shiadeh et al., 2025; Ramos-Garcia et al., 2022; Taniya et al., 2022).

Un parto prematuro puede causar una disbiosis, evitando el correcto funcionamiento y desarrollo de la microbiota (Baucells et al., 2023; Khan et al., 2023), viéndose esta reflejada en el *heatmap*, donde en el caso de APP las correlaciones no son tan intensas entre ácidos y bacterias. Los que sí se vieron más asociados son el ácido isobutírico, ácido 2-metilbutírico y ácido isovalérico, que en el caso de APP presentaron una multicolinealidad superior respecto al control. En la literatura previa, autores como Wang et al. (2012) determinaron que los niños con TEA, presentaban concentraciones significativamente superiores de ácido isobutírico e isovalérico en comparación con el grupo control, vinculando la posible relación entre las APP y el TEA.

Por el contrario, en el caso de los análisis individuales durante los 6 y 12 meses, no se encontraron diferencias significativas entre grupos tras la corrección FDR. La ausencia de diferencias tanto para los metabolitos como para las bacterias indica que los perfiles individuales de cada compuesto pueden no ser suficientes para establecer diferencias entre grupos, siendo más valiosa la variable conjunta.

Para los datos sobre SCFA y BCAA, el ácido caproico resultó ser el más significativo para ambos periodos. Su función biológica no se conoce completamente, pero se ha visto aumentada en casos de madres con APP (Hur et al., 2024). La persistencia de esta significancia en ambos periodos posiciona al ácido caproico como posible biomarcador robusto que se mantiene con el desarrollo del infante.

En el caso de la microbiota, estudios previos han detectado que las *Bifidobacterium* spp., a partir de los 6 meses, disminuyen con la ingesta de alimentos sólidos (Bloemendaal et al., 2026), pudiendo generar esto la no significancia entre grupos para los tiempos T3 y T4. Siendo *B. bifidum* la única que fue significativa antes de T4.

En las evaluaciones psicológicas, para el CSBS, que se centra en realizar el diagnóstico de TEA evaluando la comunicación social y desarrollo simbólico. No se han encontrado estudios recientes con variables biológicas, pero en este análisis destacó *B. longum* subsp. *infantis* mostró una asociación con la dimensión simbólica, lo que podría indicar una posible implicación en el desarrollo comunicativo ya asociada previamente a efectos protectores respecto al desarrollo cognitivo. (Liu et al., 2025). Para esta variable también destacó el ácido heptanoico, siendo otro factor protector, este hallazgo podría indicar una relevancia para el desarrollo del neonato.

En cuanto al ASQ-3, para la variable de comunicación, la bacteria *B. animalis* subsp. *animalis* se presentaba como factor protector respecto al OR tras la normalización, sugiriendo que su aumento supone una mejora en el desarrollo del infante para esta evaluación. Respecto a esta cepa no se ha encontrado literatura previa, pero sí que se ha visto que *B. animalis* subsp.

lactis usada como probiótico en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi, no presentó diferencia respecto al grupo control para el ASQ-3 (Kong et al., 2021). Este resultado podría indicar diferencias funcionales entre subespecies.

Otras bacterias como *B. longum* subsp. *longum*, que no ha resultado significativa en las evaluaciones, sí ha mostrado efectos beneficiosos en adultos con relación a su estado psicológico (Boehme et al., 2023). En el caso de los prematuros, los probióticos no han influido de manera negativa en el neurodesarrollo (Athalye-Jape et al., 2026).

Por ello, una de las principales limitaciones del estudio, reflejada en los resultados, es el tamaño muestral. Esta limitación se observó tanto en las muestras de microbiota como en las muestras de control, donde se evidenció una disminución en T4. Esta es una limitación frecuente debido al tipo de población con la que se trabaja (Navalón et al., 2024).

Otra de las limitaciones se debe a la variabilidad de resultados, debido a las limitaciones estadísticas, la gran mayoría de resultados, exceptuando los *heatmap*s, no presentaban un gran número de diferencias significativas. Además de que, en su mayoría, los valores relevantes no coincidían entre pruebas. Respecto al tema del análisis estadístico, diferentes covariables clínicas quedaron excluidas, como el tipo de parto o el uso de antibióticos durante el embarazo, pudiendo ser estas relevantes para el estudio.

Aun así, debe considerarse que se trata de una población especialmente vulnerable, lo que limita el número de muestras y complica su seguimiento. Por ello, el hallazgo de asociaciones entre las variables biológicas a pesar de los diferentes problemas amplía el conocimiento desde una perspectiva biológica, que también puede permitir una mayor comprensión en el futuro.

En este contexto, el grupo de investigación continúa desarrollando esta línea, ampliando el análisis a nuevos biomarcadores e incorporando múltiples variables que permitan profundizar en la relación entre la amenaza de parto prematuro y posibles alteraciones en el neurodesarrollo.

7 CONCLUSIONES

Tras la evaluación de los datos longitudinales en las distintas etapas del desarrollo, se han podido elaborar diferentes asociaciones entre las variables biológicas, concretamente, los datos de microbiota y metabolismo. La principal asociación es que sí que hay una diferencia entre los casos control y APP para los perfiles de microbiota y metabolitos, siendo esta la principal hipótesis.

1. Los perfiles de microbiota y SCFA/BCAA difieren entre niños nacidos tras una APP y controles, especialmente en el ácido caproico, que mostró diferencias en los dos periodos analizados.

2. La correlación entre microbiota y metabolitos es menos intensa en el grupo APP, lo que sugiere una desregulación de la interacción microbiota-metabolito.

3. Determinadas bifidobacterias (*B. animalis* subsp. *animalis*, *B. adolescentis y B. longum* subsp. *infantis*) se asociaron con un menor riesgo de alteraciones en dominios específicos del ASQ-3 y del CSBS, apuntando a un posible efecto protector.

En conjunto, los resultados respaldan la existencia de una relación entre los perfiles biológicos tempranos y el neurodesarrollo en niños prematuros, y abren vías para la identificación de biomarcadores y estrategias de intervención temprana.

8 BIBLIOGRAFÍA

Athalye-Jape, **G**., Rath, C., Esvaran, M., Jacques, A., & Patole, S. (2026). *School-Age Neurodevelopmental and Atopy Outcomes in Extremely Preterm Infants: Follow-Up from the Single Versus Triple-Strain Bifidobacterium Randomized Controlled Trial*. *Nutrients*.

Baucells, **B. J**., Sebastiani, G., Herrero-Aizpurua, L., Andreu-Fernández, V., Navarro-Tapia, E., García-Algar, O., & Figueras-Aloy, J. (2023). *Effectiveness of a probiotic combination on the neurodevelopment of the very premature infant*. *Scientific Reports*.

Beernink, **R. H. J**., Schuitemaker, J. H. N., Zwertbroek, E. F., Scherjon, S. A., & Cremers, T. I. F. H. (2023). *Early pregnancy biomarker discovery study for spontaneous preterm birth*. *Placenta*.

Benjamini, Y., & **Hochberg, Y. (1995).** Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 57(1), 289-300.

Bloemendaal, **M**., Mulder, D., Gudden, J., Heikamp-de Jong, I., Ioannou, A., Belzer, C., Emile Natasha, E., Edwin Thanarajah, S., Aatsinki, A.-K., Gelder, M. M. H. J. van, & Arias Vasquez, A. (2026). *Development of the gut microbiota throughout the first year of life and its association with socio-emotional development into childhood*. *Developmental Neuroscience*.

Boehme, **M.**, Rémond-Derbez, N., Lerond, C., Lavalle, L., Keddani, S., Steinmann, M., Rytz, A., Dalile, B., Verbeke, K., Oudenhove, L. Van, Steiner, P., Berger, B., Vicario, M., Bergonzelli, G., Colombo Mottaz, S., & Hudry, J. (2023). *Bifidobacterium longum subsp. longum Reduces Perceived Psychological Stress in Healthy Adults: An Exploratory Clinical Trial*. *Nutrients*.

Botelho, **R. M.**, Silva, A. L. M., & Borbely, A. U. (2024). *The Autism Spectrum Disorder and Its Possible Origins in Pregnancy*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*.

Bradley, **E.**, Blencowe, H., Moller, A. B., Okwaraji, Y. B., Sadler, F., Gruending, A., Moran, A. C., Requejo, J., Ohuma, E. O., & Lawn, J. E. (2025). *Born too soon: global epidemiology of preterm birth and drivers for change*. *Reproductive Health* .

Branch, **D. W.**, Vanburen, J. M., Porter, T. F., Holmgren, C., Holubkov, R., Page, K., Burchard, J., Lam, G. K., & Esplin, M. S. (2020). *Prediction and Prevention of Preterm Birth: A Prospective, Randomized Intervention Trial*. *American Journal of Perinatology*.

Campos-Berga, **L.**, Moreno-Giménez, A., Almansa, B., Ghosn, F., Buesa, J., Lizarán, M., Diago, V., Vento, M., & García-Blanco, A. (2025). *Psychomotor development, emotional regulation, and executive functions in 2-years-old children after threatened preterm labour: a prospective cohort study*. *European Child and Adolescent Psychiatry*.

Campos-Berga, **L.**, Moreno-Giménez, A., Sahuquillo-Leal, R., Hervás, D., Diago, V., Navalón, P., Vento, M., & García-Blanco, A. (2022). *Emotional regulation and psychomotor development after threatening preterm labor: a prospective study*. *European Child and Adolescent Psychiatry*.

Chen, **Y.**, He, B., Liu, Y., Aung, M. T., Rosario-Pabón, Z., Vélez-Vega, C. M., Alshawabkeh, A., Cordero, J. F., Meeker, J. D., & Garmire, L. X. (2022). *Maternal plasma lipids are involved in the pathogenesis of preterm birth*. *GigaScience*.

Courchesne, **E.**, Pramparo, T., Gazestani, V. H., Lombardo, M. V., Pierce, K., & Lewis, N. E. (2019). *The ASD Living Biology: from cell proliferation to clinical phenotype*. *Molecular Psychiatry*.

Dudova, **I.**, Markova, D., Kasparova, M., Zemankova, J., Beranova, S., Urbanek, T., & Hrdlicka, M. (2014). *Comparison of three screening tests for autism in preterm children with birth weights less than 1,500 grams*. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*.

Frye, **R. E.**, Vassall, S., Kaur, G., Lewis, C., Karim, M., & Rossignol, D. (2019). *Emerging biomarkers in autism spectrum disorder: a systematic review*. *Annals of Translational Medicine*.

Gao, **Q.**, Bi, D., Li, B., Ni, M., Pang, D., Li, X., Zhang, X., Xu, Y., Zhao, Q., & Zhu, C. (2024). *The Association Between Branched-Chain Amino Acid Concentrations and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Preschool-Aged Children*. *Molecular Neurobiology*.

Ghosn, **F.**, Navalón, P., Pina-Camacho, L., Almansa, B., Sahuquillo-Leal, R., Moreno-Giménez, A., Diago, V., Vento, M., & García-Blanco, A. (2022). *Early signs of autism in infants whose mothers suffered from a threatened preterm labour: a 30-month prospective follow-up study*. *European Child and Adolescent Psychiatry*.

Habelrih, **T.**, Augustin, T. L., Mauffette-Whyte, F., Ferri, B., Côté, F., Gallant, M., Chemtob, S., Habelrih, T., Augustin, T. L., Mauffette-Whyte, F., Ferri, B., Sawaya, K., Côté, F., Gallant, M., Chemtob, S., Sawaya, K., & Olson, D. M. (2024). *Inflammatory mechanisms of preterm labor and emerging anti-inflammatory interventions*. *Cytokine and Growth Factor Reviews*.

Hodge, **K. M**., Burt, A. A., Camerota, M., Carter, B. S., Check, J., Conneely, K. N., Helderman, J., Hofheimer, J. A., Hüls, A., McGowan, E. C., Neal, C. R., Pastyrnak, S. L., Smith, L. M., DellaGrotta, S. A., Dansereau, L. M., O'Shea, T. M., Marsit, C. J., Lester, B. M., & Everson, T. M. (2024). *Epigenetic associations with neonatal age in infants born very preterm, particularly among genes involved in neurodevelopment*. *Scientific Reports*.

Hornung, **R. W.** & **Reed**, **L. D.** (1990). *Estimation of Average Concentration in the Presence of Nondetectable Values*. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*.

Hur, **Y. M.**, Kwon, E. J., You, Y. A., Park, S., Kim, S. M., Lee, G., Go, Y. Y., & Kim, Y. J. (2024). *Identification of Short-Chain Fatty Acids for Predicting Preterm Birth in Cervicovaginal Fluid Using Mass Spectrometry*. *International Journal of Molecular Sciences*.

Jabbari Shiadeh, **S. M.**, Chan, W. K., Rasmusson, S., Hassan, N., Joca, S., Westberg, L., Elfvin, A., Mallard, C., & Ardalan, M. (2025). *Bidirectional crosstalk between the gut microbiota and cellular compartments of brain: Implications for neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders*. *Translational Psychiatry*.

Kadivnik, **M.**, Plečko, D., Kralik, K., Arvaj, N., & Wagner, J. (2024). *Role of IL-6, IL-10 and TNFα Gene Variants in Preterm Birth*. *Journal of Clinical Medicine*.

Khan, **A.**, Mi, H., Gao, F., Hu, Q., Gu, X., Ma, F., Qu, L. H., Li, S., Dai, Y., & Hao, H. (2023). *Dynamic changes of the gut microbial colonization in preterm infants with different time points after birth*. *Frontiers in Microbiology*.

Kong, **X. J.**, Wan, G., Tian, R., Liu, S., Liu, K., Clairmont, C., Lin, X., Zhang, X., Sherman, H., Zhu, J., Wang, Y., Fong, M., Li, A., Wang, B. K., Wang, J., Liu, J., Yu, Z., Shen, C., Cui, X., Cao, H., Du, T., & Cao, X. (2021). *The Effects of Probiotic Supplementation on Anthropometric Growth and Gut Microbiota Composition in Patients With Prader-Willi Syndrome: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Trial*. *Frontiers in Nutrition*.

Leisman, **G.** & **Melillo**, **R.** (2025). *Autism Spectrum Disorder: What Do We Know and Where Do We Go?*. *Brain Sciences*.

Li, **J.**, **Wang**, **Y**., Bi, L., Yang, X., Yang, Y., Zhang, Q., Mei, X., Dang, W., Feng, G., Zhang, X., & Zhou, R. (2026). *Association and predictive value of blood branched-chain and excitatory amino acids with autism spectrum disorder severity*. *BMC Pediatrics*.

Liu, **C.**, Lu, Q., Xi, Q., Xiao, S., Du, J., Qin, R., Wang, J., Xu, B., Han, X., Zhou, K., Tao, S., Lv, H., Jiang, Y., Jiang, T., Ye, K., Jin, G., Ma, H., Xia, Y., Shen, H., Liu, X., Lin, Y., & Hu, Z. (2025). *Varying Bifidobacterium species in the maternal-infant gut microbiota correlate with distinct early neurodevelopmental outcomes*. *Journal of Genetics and Genomics*.

Lugli, **L**., Pugliese, M., Plessi, C., Berardi, A., Guidotti, I., Ancora, G., Grandi, S., Gargano, G., Braibanti, S., Sandri, F., Soffritti, S., Ballardini, E., Arena, V., Stella, M., Perrone, S., Moretti, S., Rizzo, V., Ferrari, F., Picciolini, O., Bellù, R., Turoli, D., Corvaglia, L. T., Garani, G., Paoletti, V., Biasucci, G., Biasini, A., Benenati, B., Stagi, P., Magnani, C., Dallaglio, S., Muttini, E. D. C., Roversi, M. F., Bedetti, L., Lucaccioni, L., Bertoncelli, N., & Boncompagni, A. (2020). *Neuroprem: The Neuro-developmental outcome of very low birth weight infants in an Italian region*. *Italian Journal of Pediatrics*.

Mead, **E. C**., Wang, C. A., Phung, J., Fu, J. Y., Williams, S. M., Merialdi, M., Jacobsson, B., Lye, S., Menon, R., & Pennell, C. E. (2023). *The Role of Genetics in Preterm Birth*. *Reproductive Sciences*.

Młynarska, **E**., Barszcz, E., Budny, E., Gajewska, A., Kopeć, K., Wasiak, J., Rysz, J., & Franczyk, B. (2025). *The Gut–Brain–Microbiota Connection and Its Role in Autism Spectrum Disorders*. *Nutrients* .

Mohebalizadeh, **M**., Babapour, G., Maleki Aghdam, M., Mohammadi, T., Jafari, R., & Shafiei-Irannejad, V. (2024). *Role of Maternal Immune Factors in Neuroimmunology of Brain Development*. *Molecular Neurobiology*.

Navalón, **P**., Merchan-Naranjo, J., Ghosn, F., Almansa, B., Chafer-Pericas, C., González-Peñas, J., Rodríguez-Toscano, E., Zeballos, S., Arriaga, M., Castro Castro, P., Blanco Bravo, D., Vento, M., Pina-Camacho, L., & García-Blanco, A. (2024). *Study of the pathophysiological mechanisms associated with the onset and course of neurodevelopmental disorders in preterm infants (the PeriSTRESS-PremTEA study): Rationale, objectives, design and sample description*. *Spanish Journal of Psychiatry and Mental Health*.

Paquette, **A. G**., MacDonald, J., Bammler, T., Day, D. B., Loftus, C. T., Buth, E., Mason, W. A., Bush, N. R., Lewinn, K. Z., Marsit, C., Litch, J. A., Gravett, M., Enquobahrie, D. A., & Sathyanarayana, S. (2023). *Placental transcriptomic signatures of spontaneous preterm birth*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.

Peduzzi, **P.**, Concato, J., Kemper, E., Holford, T. R., & Feinstem, A. R. (1996). *A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis*. *Journal of Clinical Epidemiology*.

Peltier, **M. R.**, Fassett, M. J., Khadka, N., Yeh, M., Chiu, V. Y., Oyelese, Y., Wells, M., & Getahun, D. (2025). *Impact of Preterm Birth Subtype on Risk of Diagnosis of Autism Spectrum Disorders in the Offspring*. *Journal of Autism and Developmental Disorders*.

Ramos-Garcia, V., Ten-Doménech, I., Moreno-Giménez, A., Campos-Berga, L., Parra-Llorca, A., Ramón-Beltrán, A., Vaya, M. J., Mohareb, F., Molitor, C., Refinetti, P., Silva, A., Rodrigues, L. A., Rezzi, S., Hodgson, A. C. C., Canarelli, S., Bathrellou, E., Mamalaki, E., Karipidou, M., Poulimeneas, D., Yannakoulia, M., Akhgar, C. K., Schwaighofer, A., Lendl, B., Karrer, J., Migliorelli, D., Generelli, S., Gormaz, M., Vasileiadis, M., Kuligowski, J., & Vento, M. (2023). *Fact-based nutrition for infants and lactating mothers—The NUTRISHIELD study*. *Frontiers in Pediatrics*.

Ramos-Garcia, **V**., Ten-Doménech, I., Moreno-Giménez, A., Campos-Berga, L., Parra-Llorca, A., Solaz-García, Á., Lara-Cantón, I., Pinilla-Gonzalez, A., Gormaz, M., Vento, M., Kuligowski, J., & Quintás, G. (2022). *GC-MS analysis of short chain fatty acids and branched chain amino acids in urine and faeces samples from newborns and lactating mothers*. *Clinica Chimica Acta*.

Santomauro, **D. F**., Erskine, H. E., Mantilla Herrera, A. M., Miller, P. A., Shadid, J., Hagins, H., Addo, I. Y., Adnani, Q. E. S., Ahinkorah, B. O., Ahmed, A., Alhalaiqa, F. N., Ali, M. U., Al-Marwani, S., Almazan, J. U., Almustanyir, S., Alvi, F. J., Amer, Y. S. A. D., Ameyaw, E. K., Amiri, S., Andrei, C. L., Angappan, D., Antony, C. M., Aravkin, A. Y., Ashraf, T., Ayuso-Mateos, J. L., Barrow, A., Batra, K., Bemanalizadeh, M., Bhagavathula, A. S., Bhaskar, S., Bhatti, J. S. S., Bolla, S. R., Britton, G., Castaldelli-Maia, J. M., Catalá-López, F., Caye, A., Chattu, V. K., Chong, Y. Y., Ciobanu, L. G., Cortese, S., Cruz-Martins, N., Dachew, B. A., Dai, X., Darwish, A. H., Dashti, M., la Torre-Luque, A. de, Diaz, D., Ding, D. D., Dy, A. B. C., Dziedzic, A. M., Ebrahimi Meimand, S., Meligy, O. A. A. El, Sayed, I. El, Elgar, F. J., Fagbamigbe, A. F., Faris, P. S., Faro, A., Ferreira, N., Filip, I., Fischer, F., Gandhi, A. P., Ganesan, B., Gebregergis, M. W., Gebrehiwot, M., Ghaderi Yazdi, B., Ghasemi, M. R., Ghasemzadeh, A., Gunturu, S., Gupta, V. B., Gupta, V. K., Halim, S. A., Hall, B. J., Han, F., Haro, J. M., Hasaballah, A. I., Hay, S. I., Hedley, D., Helfer, B., Hossain, M. M., Hwang, B. F., Ibrahim, U. I., Ilaghi, M., Islam, M. R., Islam, S. M. S., Iyer, M., Jaggi, K., Jahrami, H., Jamshidi, E., Khaleghi, A., Khan, A. A., Khan, M. J., Khidri, F. F., Kim, K., Koh, H. Y., Kumar, M., Landires, I., Le, L. K. D., Lee, S. W., Li, Z., Lim, S. S., Martinez-Raga, J., Marzo, R. R., Matthew, I. L., Maugeri, A., Mestrovic, T., Mitchell, P. B., Mohammed, S., Mokdad, A. H., Monasta, L., Montazeri, F., Mrejen, M., Mughal, F., Murray, C. J. L., Myung, W., Nauman, J., Newton, C. R. J., Nguyen, H. L. T., Nri-Ezedi, C. A., Nwatah, V. E., Oladunjoye, A. O., Olufadewa, I. I., Ordak, M., Otstavnov, N., Palma-Alvarez, R. F., Parikh, R. R., Park, S., Pasovic, M., Patel, J., Pereira, M., Pereira, M. O., Phillips, M. R., Polanczyk, G. V., Pourfridoni, M., Puvvula, J., Radfar, A., Rahim, F., Rahman, M., Rahman, M. A., Rahmani, A. M., Rahmati, M., Ratan, Z. A., Rhee, T. G., Ronfani, L., Roy, P., Saddik, B. A., Saghazadeh, A., Sakshaug, J. W., Salehi, S., Samuel, V. P., Sankararaman, S., Saravanan, A., Satpathy, M., Schumacher, A. E., Schwebel, D. C., Šekerija, M., Shafiee, A., Shahabi, S., Shamim, M. A., Silva, J. P., Solomon, Y., Sumpaico-Tanchanco, L. B. C., Swain, C. K., Tabarés-Seisdedos, R., Temsah, M. H., Tromans, S. J., Tzivian, L., Varma, R. P., Vinueza Veloz, A. F., Vinueza Veloz, M. F., Walde, M. T., Waqas, M., Wickramasinghe, N. D., Yesodharan, R., Yon, D. K., Youm, Y., Zaman, B. A., Zeng, Y., Zielińska, M., Whiteford, H. A., Brugha, T., Scott, J. G., Vos, T., & Ferrari, A. J. (2025). *The global epidemiology and*

health burden of the autism spectrum: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Psychiatry*.

Sharon, G., Cruz, N. J., Kang, D. W., Gandal, M. J., Wang, B., Kim, Y. M., Zink, E. M., Casey, C. P., Taylor, B. C., Lane, C. J., Bramer, L. M., Isern, N. G., Hoyt, D. W., Noecker, C., Sweredoski, M. J., Moradian, A., Borenstein, E., Jansson, J. K., Knight, R., Metz, T. O., Lois, C., Geschwind, D. H., Krajmalnik-Brown, R., & Mazmanian, S. K. (2019). *Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice*. *Cell*.

Song, **I. G.** (2023). *Neurodevelopmental outcomes of preterm infants*. *Clinical and Experimental Pediatrics*.

Squires, **J**., Bricker, D., Clifford, J., Murphy, K., Hoselton, R., Potter, L., Mounts, L., & Farrell, J. (2009). *Ages & Stages Questionnaires ® A Parent-Completed Child Monitoring System THIRD EDITION*.

Stilling, R. M., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes, Brain and Behavior*, *13*(1), 69–86.

Tafolla, **M**., Singer, H., & Lord, C. (2025). *Autism Spectrum Disorder Across the Lifespan*. *Annual Review of Clinical Psychology Downloaded from www.annualreviews.org. Guest*.

Tan, **S.**, Wang, Y., Tang, C., Li, S., & Mei, J. (2025). *Mediating role of preterm birth in the relationship between maternal disease and infant development*. *BMC Pregnancy and Childbirth*.

Taniya, **M. A**., Chung, H. J., Mamun, A. Al, Alam, S., Aziz, M. A., Emon, N. U., Islam, M. M., Hong, S. T. shool, Podder, B. R., Ara Mimi, A., Aktar Suchi, S., & Xiao, J. (2022). *Role of Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder and Its Therapeutic Regulation*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*.

The jamovi (2024). *The Jamovi Project (Version 2.5) [Computer Software]. Retrieved from https://www.jamovi.org*.

The R Core Team (2025). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. *R Foundation for Statistical Computing*.

Tremblay, **M. W.** & **Jiang**, **Y. H.** (2019). *DNA methylation and susceptibility to autism spectrum disorder*. *Annual Review of Medicine*.

Wang, **L.**, Christophersen, C. T., Sorich, M. J., Gerber, J. P., Angley, M. T., & Conlon, M. A. (2012). *Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder*. *Digestive Diseases and Sciences*.

Wetherby, **A. M.**, Allen, L., Cleary, J., Kublin, K., & Goldstein, H. (2002). *Validity and Reliability of the Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile With Very Young Children*. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*.

Wickham, **H.** (2011). *ggplot2*. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics*.

Wickham, **H.** (2025). *stringr: Simple, Consistent Wrappers for Common String Operations*.

Wickham, **H.**, François, R., Henry, L., Müller, K., & Vaughan, D. (2026). *dplyr: A Grammar of Data Manipulation*.

Williams, **S. M**., Rosenblatt, K. P., Reznik, S., Misra, D. P., Siricilla, S., Gomez-Lopez, N., Taylor, B. D., Adams Waldorf, K. M., & Menon, R. (2025). *Defining knowledge gaps in preterm birth research: Can biomarkers fill the gaps?*. *Frontiers in Medicine*.

Yang, **R.**, Xu, Y., Zhu, F., Ma, X., Fan, T., & Wang, H. L. (2025). *Gut microbiome, a potential modulator of neuroepigenome*. *Journal of Nutritional Biochemistry*.

Zheng, **X.**, Qiu, Y., Zhong, W., Baxter, S., Su, M., Li, Q., Xie, G., Ore, B. M., Qiao, S., Spencer, M. D., Zeisel, S. H., Zhou, Z., Zhao, A., & Jia, W. (2013). *A targeted metabolomic protocol for short-chain fatty acids and branched-chain amino acids*. *Metabolomics*.

9 ANEXOS

Anexo 1. Matriz de correlación de Spearman de APP a los 6 meses. Los coeficientes de correlación presentan una escala de color (Azul -1; Rojo 1), los asteriscos indican nivel de significancia. Tabla de elaboración propia utilizando Jamovi.

			Spearman's rho	p	Effect size (Fisher's z)	SE Effect size
B. longum subsp. *longum*	-	*B. longum* subsp. *infantis*	0.368***	< .001	0.386	0.112
B. longum subsp. *longum*	-	*B. animalis* subsp. *animalis*	-0.406***	< .001	-0.431	0.112
B. longum subsp. *longum*	-	*B. animalis* subsp. *lactis*	-0.193	.073	-0.196	0.110
B. longum subsp. *longum*	-	*B. bifidum*	0.123	.257	0.123	0.110
B. longum subsp. *longum*	-	*B. breve*	-0.280**	.009	-0.288	0.111
B. longum subsp. *longum*	-	*B. adolescentis*	-0.045	.678	-0.045	0.109
B. longum subsp. *longum*	-	*B. pseudocatenulatum*	-0.253*	.018	-0.259	0.111
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Acético	0.081	.501	0.081	0.121
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Isobutírico	0.145	.227	0.146	0.122
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Butírico	0.016	.895	0.016	0.121
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido 2-metilbutírico	0.087	.469	0.088	0.121
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Isovalérico	0.116	.337	0.116	0.121
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Valérico	0.082	.494	0.083	0.121
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Caproico	-0.103	.394	-0.103	0.121
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Heptanoico	0.138	.250	0.139	0.122
B. longum subsp. *infantis*	-	*B. animalis* subsp. *animalis*	-0.229*	.033	-0.233	0.110
B. longum subsp. *infantis*	-	*B. animalis* subsp. *lactis*	-0.013	.907	-0.013	0.109
B. longum subsp. *infantis*	-	*B. bifidum*	0.255*	.017	0.261	0.111
B. longum subsp. *infantis*	-	*B. breve*	-0.204	.058	-0.207	0.110
B. longum subsp. *infantis*	-	*B. adolescentis*	0.028	.798	0.028	0.109
B. longum subsp. *infantis*	-	*B. pseudocatenulatum*	-0.122	.259	-0.123	0.110
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Acético	0.039	.749	0.039	0.121
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Isobutírico	-0.091	.451	-0.091	0.121
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Butírico	-0.021	.862	-0.021	0.121
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido 2-metilbutírico	-0.018	.880	-0.018	0.121

			Spearman's rho	p	Effect size (Fisher's z)	SE Effect size
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Isovalérico	0.026	.826	0.026	0.121
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Valérico	-0.008	.944	-0.008	0.120
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Caproico	0.013	.916	0.013	0.121
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Heptanoico	-0.046	.702	-0.046	0.121
B. animalis subsp. *animalis*	-	*B. animalis* subsp. *lactis*	-0.207	.055	-0.210	0.110
B. animalis subsp. *animalis*	-	*B. bifidum*	-0.316**	.003	-0.327	0.111
B. animalis subsp. *animalis*	-	*B. breve*	-0.189	.080	-0.191	0.110
B. animalis subsp. *animalis*	-	*B. adolescentis*	0.031	.774	0.031	0.109
B. animalis subsp. *animalis*	-	*B. pseudocatenulatum*	0.314**	.003	0.325	0.111
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Acético	0.046	.701	0.046	0.121
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Isobutírico	0.124	.302	0.125	0.122
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Butírico	0.328**	.005	0.340	0.124
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido 2-metilbutírico	0.115	.341	0.115	0.121
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Isovalérico	0.142	.238	0.143	0.122
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Valérico	0.184	.125	0.186	0.122
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Caproico	0.250*	.036	0.255	0.123
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Heptanoico	0.030	.802	0.030	0.121
B. animalis subsp. *lactis*	-	*B. bifidum*	-0.109	.313	-0.110	0.109
B. animalis subsp. *lactis*	-	*B. breve*	-0.159	.140	-0.161	0.110
B. animalis subsp. *lactis*	-	*B. adolescentis*	0.117	.279	0.118	0.109
B. animalis subsp. *lactis*	-	*B. pseudocatenulatum*	0.049	.655	0.049	0.109
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Acético	0.026	.828	0.026	0.121
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Isobutírico	-0.132	.271	-0.133	0.122
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Butírico	-0.115	.338	-0.116	0.121
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido 2-metilbutírico	-0.154	.200	-0.155	0.122
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Isovalérico	-0.125	.297	-0.126	0.122
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Valérico	-0.120	.318	-0.121	0.122
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Caproico	0.094	.436	0.094	0.121

			Spearman's rho	p	Effect size (Fisher's z)	SE Effect size
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Heptanoico	-0.008	.945	-0.008	0.120
B. bifidum	-	*B. breve*	0.022	.836	0.022	0.109
B. bifidum	-	*B. adolescentis*	-5.947×10-5	1.000	-5.947×10-5	0.108
B. bifidum	-	*B. pseudocatenulatum*	-0.165	.127	-0.167	0.110
B. bifidum	-	Ácido Acético	0.070	.561	0.070	0.121
B. bifidum	-	Ácido Isobutírico	-0.057	.634	-0.058	0.121
B. bifidum	-	Ácido Butírico	-0.046	.706	-0.046	0.121
B. bifidum	-	Ácido 2-metilbutírico	-0.046	.704	-0.046	0.121
B. bifidum	-	Ácido Isovalérico	-0.005	.968	-0.005	0.120
B. bifidum	-	Ácido Valérico	-0.067	.579	-0.067	0.121
B. bifidum	-	Ácido Caproico	0.018	.882	0.018	0.121
B. bifidum	-	Ácido Heptanoico	0.020	.872	0.020	0.121
B. breve	-	*B. adolescentis*	-0.306**	.004	-0.316	0.111
B. breve	-	*B. pseudocatenulatum*	-0.328**	.002	-0.340	0.111
B. breve	-	Ácido Acético	-0.173	.150	-0.174	0.122
B. breve	-	Ácido Isobutírico	-0.176	.143	-0.178	0.122
B. breve	-	Ácido Butírico	-0.231	.052	-0.236	0.123
B. breve	-	Ácido 2-metilbutírico	-0.098	.414	-0.099	0.121
B. breve	-	Ácido Isovalérico	-0.233	.050	-0.237	0.123
B. breve	-	Ácido Valérico	-0.031	.800	-0.031	0.121
B. breve	-	Ácido Caproico	-0.074	.538	-0.074	0.121
B. breve	-	Ácido Heptanoico	-0.103	.392	-0.103	0.121
B. adolescentis	-	*B. pseudocatenulatum*	0.254*	.017	0.260	0.111
B. adolescentis	-	Ácido Acético	-0.005	.965	-0.005	0.120
B. adolescentis	-	Ácido Isobutírico	0.042	.729	0.042	0.121
B. adolescentis	-	Ácido Butírico	-0.065	.593	-0.065	0.121
B. adolescentis	-	Ácido 2-metilbutírico	0.087	.470	0.087	0.121
B. adolescentis	-	Ácido Isovalérico	0.023	.846	0.023	0.121
B. adolescentis	-	Ácido Valérico	-0.018	.882	-0.018	0.121
B. adolescentis	-	Ácido Caproico	-0.133	.271	-0.133	0.122
B. adolescentis	-	Ácido Heptanoico	-0.039	.748	-0.039	0.121
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Acético	-0.007	.955	-0.007	0.120
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Isobutírico	0.205	.086	0.208	0.122
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Butírico	0.229	.055	0.233	0.123
B. pseudocatenulatum	-	Ácido 2-metilbutírico	0.184	.125	0.186	0.122
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Isovalérico	0.197	.100	0.199	0.122
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Valérico	0.154	.200	0.155	0.122
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Caproico	-0.010	.936	-0.010	0.120
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Heptanoico	-0.068	.571	-0.068	0.121
Ácido Acético	-	Ácido Isobutírico	0.207*	.039	0.210	0.103
Ácido Acético	-	Ácido Butírico	0.278**	.005	0.286	0.103

			Spearman's rho	p	Effect size (Fisher's z)	SE Effect size
Ácido Acético	-	Ácido 2-metilbutírico	0.224*	.025	0.228	0.103
Ácido Acético	-	Ácido Isovalérico	0.151	.134	0.152	0.102
Ácido Acético	-	Ácido Valérico	0.098	.332	0.098	0.102
Ácido Acético	-	Ácido Caproico	0.160	.112	0.161	0.102
Ácido Acético	-	Ácido Heptanoico	0.528***	< .001	0.587	0.106
Ácido Isobutírico	-	Ácido Butírico	0.522***	< .001	0.579	0.106
Ácido Isobutírico	-	Ácido 2-metilbutírico	0.960***	< .001	1.941	0.115
Ácido Isobutírico	-	Ácido Isovalérico	0.876***	< .001	1.357	0.111
Ácido Isobutírico	-	Ácido Valérico	0.675***	< .001	0.819	0.107
Ácido Isobutírico	-	Ácido Caproico	0.474***	< .001	0.516	0.105
Ácido Isobutírico	-	Ácido Heptanoico	0.479***	< .001	0.522	0.105
Ácido Butírico	-	Ácido 2-metilbutírico	0.499***	< .001	0.548	0.105
Ácido Butírico	-	Ácido Isovalérico	0.699***	< .001	0.866	0.108
Ácido Butírico	-	Ácido Valérico	0.410***	< .001	0.436	0.104
Ácido Butírico	-	Ácido Caproico	0.197*	.049	0.200	0.103
Ácido Butírico	-	Ácido Heptanoico	0.219*	.029	0.222	0.103
Ácido 2-metilbutírico	-	Ácido Isovalérico	0.849***	< .001	1.254	0.111
Ácido 2-metilbutírico	-	Ácido Valérico	0.645***	< .001	0.766	0.107
Ácido 2-metilbutírico	-	Ácido Caproico	0.440***	< .001	0.472	0.105
Ácido 2-metilbutírico	-	Ácido Heptanoico	0.437***	< .001	0.468	0.105
Ácido Isovalérico	-	Ácido Valérico	0.627***	< .001	0.736	0.107
Ácido Isovalérico	-	Ácido Caproico	0.393***	< .001	0.416	0.104
Ácido Isovalérico	-	Ácido Heptanoico	0.384***	< .001	0.404	0.104
Ácido Valérico	-	Ácido Caproico	0.601***	< .001	0.695	0.106
Ácido Valérico	-	Ácido Heptanoico	0.340***	< .001	0.354	0.104
Ácido Caproico	-	Ácido Heptanoico	0.511***	< .001	0.564	0.105

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Anexo 2. Matriz de correlación de Spearman del grupo control a los 6 meses. T Los coeficientes de correlación presentan una escala de color (Azul -1; Rojo 1), los asteriscos indican nivel de significancia. Tabla de elaboración propia utilizando Jamovi.

			Spearman's rho	p	Effect size (Fisher's z)	SE Effect size
B. longum subsp. *longum*	-	*B. longum* subsp. *infantis*	0.555*	.039	0.626	0.300
B. longum subsp. *longum*	-	*B. animalis* subsp. *animalis*	-0.735**	.003	-0.939	0.306
B. longum subsp. *longum*	-	*B. animalis* subsp. *lactis*	-0.146	.618	-0.147	0.291
B. longum subsp. *longum*	-	*B. bifidum*	0.332	.246	0.345	0.295
B. longum subsp. *longum*	-	*B. breve*	0.206	.480	0.209	0.293
B. longum subsp. *longum*	-	*B. adolescentis*	-0.304	.291	-0.314	0.295
B. longum subsp. *longum*	-	*B. pseudocatenulatum*	-0.335	.242	-0.348	0.295
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Acético	0.144	.758	0.145	0.451
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Isobutírico	0.018	.969	0.018	0.448
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Butírico	0.000	1.000	0.000	0.447
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido 2-metilbutírico	-0.306	.504	-0.316	0.455
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Isovalérico	-0.198	.670	-0.201	0.452
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Valérico	-0.198	.670	-0.201	0.452
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Caproico	0.342	.452	0.357	0.456
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Heptanoico	-0.309	.500	-0.319	0.455
B. longum subsp. *infantis*	-	*B. animalis* subsp. *animalis*	-0.704**	.005	-0.875	0.305
B. longum subsp. *infantis*	-	*B. animalis* subsp. *lactis*	-0.197	.499	-0.200	0.292
B. longum subsp. *infantis*	-	*B. bifidum*	0.218	.454	0.221	0.293
B. longum subsp. *infantis*	-	*B. breve*	0.050	.866	0.050	0.290
B. longum subsp. *infantis*	-	*B. adolescentis*	-0.687**	.007	-0.843	0.304
B. longum subsp. *infantis*	-	*B. pseudocatenulatum*	-0.436	.119	-0.467	0.297
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Acético	0.144	.758	0.145	0.451
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Isobutírico	0.018	.969	0.018	0.448
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Butírico	0.000	1.000	0.000	0.447
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido 2-metilbutírico	-0.306	.504	-0.316	0.455
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Isovalérico	-0.198	.670	-0.201	0.452

				Spearman's rho	p	Effect size (Fisher's z)	SE Effect size
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Valérico	-0.198	.670	-0.201	0.452
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Caproico	0.342	.452	0.357	0.456
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Heptanoico	-0.309	.500	-0.319	0.455
B. animalis subsp. *animalis*	-	*B. animalis* subsp. *lactis*	0.141	.631	0.142	0.291
B. animalis subsp. *animalis*	-	*B. bifidum*	-0.455	.104	-0.491	0.298
B. animalis subsp. *animalis*	-	*B. breve*	-0.392	.166	-0.414	0.296
B. animalis subsp. *animalis*	-	*B. adolescentis*	0.361	.205	0.378	0.296
B. animalis subsp. *animalis*	-	*B. pseudocatenulatum*	0.708**	.005	0.884	0.305
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Acético	0.214	.662	0.218	0.452
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Isobutírico	0.286	.556	0.294	0.454
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Butírico	0.536	.236	0.598	0.461
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido 2-metilbutírico	0.679	.110	0.826	0.466
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Isovalérico	0.429	.354	0.458	0.458
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Valérico	0.643	.139	0.763	0.465
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Caproico	-0.250	.595	-0.255	0.453
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Heptanoico	0.612	.144	0.713	0.464
B. animalis subsp. *lactis*	-	*B. bifidum*	-0.213	.466	-0.216	0.293
B. animalis subsp. *lactis*	-	*B. breve*	0.031	.917	0.031	0.289
B. animalis subsp. *lactis*	-	*B. adolescentis*	0.654*	.011	0.782	0.303
B. animalis subsp. *lactis*	-	*B. pseudocatenulatum*	-0.074	.801	-0.074	0.290
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Acético	0.178	.702	0.180	0.451
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Isobutírico	-0.445	.317	-0.479	0.458
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Butírico	-0.267	.562	-0.274	0.454
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido 2-metilbutírico	-0.445	.317	-0.479	0.458
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Isovalérico	-0.445	.317	-0.479	0.458
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Valérico	-0.445	.317	-0.479	0.458
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Caproico	-0.579	.173	-0.661	0.463
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Heptanoico	-0.255	.582	-0.260	0.453

			Spearman's rho	p	Effect size (Fisher's z)	SE Effect size
B. bifidum	-	*B. breve*	-0.233	.422	-0.238	0.293
B. bifidum	-	*B. adolescentis*	-0.068	.817	-0.068	0.290
B. bifidum	-	*B. pseudocatenulatum*	-0.106	.719	-0.106	0.291
B. bifidum	-	Ácido Acético	-0.464	.302	-0.503	0.459
B. bifidum	-	Ácido Isobutírico	0.071	.906	0.072	0.449
B. bifidum	-	Ácido Butírico	-0.143	.783	-0.144	0.451
B. bifidum	-	Ácido 2-metilbutírico	0.250	.595	0.255	0.453
B. bifidum	-	Ácido Isovalérico	0.429	.354	0.458	0.458
B. bifidum	-	Ácido Valérico	0.107	.840	0.108	0.450
B. bifidum	-	Ácido Caproico	0.429	.354	0.458	0.458
B. bifidum	-	Ácido Heptanoico	0.204	.661	0.207	0.452
B. breve	-	*B. adolescentis*	-0.149	.612	-0.150	0.291
B. breve	-	*B. pseudocatenulatum*	-0.617*	.019	-0.720	0.302
B. breve	-	Ácido Acético	0.054	.908	0.054	0.448
B. breve	-	Ácido Isobutírico	-0.126	.788	-0.127	0.450
B. breve	-	Ácido Butírico	-0.126	.788	-0.127	0.450
B. breve	-	Ácido 2-metilbutírico	-0.505	.248	-0.555	0.460
B. breve	-	Ácido Isovalérico	-0.667	.102	-0.805	0.466
B. breve	-	Ácido Valérico	-0.288	.531	-0.297	0.454
B. breve	-	Ácido Caproico	-0.054	.908	-0.054	0.448
B. breve	-	Ácido Heptanoico	-0.309	.500	-0.319	0.455
B. adolescentis	-	*B. pseudocatenulatum*	0.130	.658	0.131	0.291
B. adolescentis	-	Ácido Acético	0.072	.878	0.072	0.449
B. adolescentis	-	Ácido Isobutírico	-0.054	.908	-0.054	0.448
B. adolescentis	-	Ácido Butírico	-0.180	.699	-0.182	0.451
B. adolescentis	-	Ácido 2-metilbutírico	0.054	.908	0.054	0.448
B. adolescentis	-	Ácido Isovalérico	0.234	.613	0.239	0.453
B. adolescentis	-	Ácido Valérico	-0.090	.848	-0.090	0.449
B. adolescentis	-	Ácido Caproico	-0.306	.504	-0.316	0.455
B. adolescentis	-	Ácido Heptanoico	-0.103	.826	-0.103	0.450
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Acético	0.270	.558	0.277	0.454
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Isobutírico	0.559	.192	0.631	0.462
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Butírico	0.775*	.041	1.032	0.471
B. pseudocatenulatum	-	Ácido 2-metilbutírico	0.883**	.008	1.389	0.479
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Isovalérico	0.703	.078	0.873	0.467
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Valérico	0.847*	.016	1.245	0.476
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Caproico	0.198	.670	0.201	0.452
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Heptanoico	0.618	.139	0.722	0.464
Ácido Acético	-	Ácido Isobutírico	0.250	.595	0.255	0.453
Ácido Acético	-	Ácido Butírico	0.714	.088	0.896	0.468
Ácido Acético	-	Ácido 2-metilbutírico	0.321	.498	0.333	0.455

			Spearman's rho	p	Effect size (Fisher's z)	SE Effect size
Ácido Acético	-	Ácido Isovalérico	0.250	.595	0.255	0.453
Ácido Acético	-	Ácido Valérico	0.464	.302	0.503	0.459
Ácido Acético	-	Ácido Caproico	-0.357	.444	-0.374	0.456
Ácido Acético	-	Ácido Heptanoico	0.408	.363	0.434	0.457
Ácido Isobutírico	-	Ácido Butírico	0.679	.110	0.826	0.466
Ácido Isobutírico	-	Ácido 2-metilbutírico	0.750	.066	0.973	0.470
Ácido Isobutírico	-	Ácido Isovalérico	0.714	.088	0.896	0.468
Ácido Isobutírico	-	Ácido Valérico	0.786*	.048	1.060	0.472
Ácido Isobutírico	-	Ácido Caproico	0.714	.088	0.896	0.468
Ácido Isobutírico	-	Ácido Heptanoico	0.000	1.000	0.000	0.447
Ácido Butírico	-	Ácido 2-metilbutírico	0.821*	.034	1.161	0.474
Ácido Butírico	-	Ácido Isovalérico	0.607	.167	0.704	0.464
Ácido Butírico	-	Ácido Valérico	0.929**	.007	1.648	0.485
Ácido Butírico	-	Ácido Caproico	0.107	.840	0.108	0.450
Ácido Butírico	-	Ácido Heptanoico	0.612	.144	0.713	0.464
Ácido 2-metilbutírico	-	Ácido Isovalérico	0.893*	.012	1.436	0.480
Ácido 2-metilbutírico	-	Ácido Valérico	0.964**	.003	2.004	0.492
Ácido 2-metilbutírico	-	Ácido Caproico	0.321	.498	0.333	0.455
Ácido 2-metilbutírico	-	Ácido Heptanoico	0.612	.144	0.713	0.464
Ácido Isovalérico	-	Ácido Valérico	0.786*	.048	1.060	0.472
Ácido Isovalérico	-	Ácido Caproico	0.429	.354	0.458	0.458
Ácido Isovalérico	-	Ácido Heptanoico	0.408	.363	0.434	0.457
Ácido Valérico	-	Ácido Caproico	0.286	.556	0.294	0.454
Ácido Valérico	-	Ácido Heptanoico	0.612	.144	0.713	0.464
Ácido Caproico	-	Ácido Heptanoico	-0.408	.363	-0.434	0.457

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Anexo 3. Matriz de correlación de Spearman de APP control a los 12 meses. Los coeficientes de correlación presentan una escala de color (Azul -1; Rojo 1), los asteriscos indican nivel de significancia. Tabla de elaboración propia utilizando Jamovi.

			Spearman's rho	p	Effect size (Fisher's z)	SE Effect size
B. longum subsp. *longum*	-	*B. longum* subsp. *infantis*	0.065	.607	0.065	0.126
B. longum subsp. *longum*	-	*B. animalis* subsp. *animalis*	-0.312*	.011	-0.323	0.128
B. longum subsp. *longum*	-	*B. animalis* subsp. *lactis*	-0.181	.147	-0.183	0.127
B. longum subsp. *longum*	-	*B. bifidum*	-0.034	.789	-0.034	0.125
B. longum subsp. *longum*	-	*B. breve*	-0.153	.220	-0.154	0.126
B. longum subsp. *longum*	-	*B. adolescentis*	-0.219	.077	-0.222	0.127
B. longum subsp. *longum*	-	*B. pseudocatenulatum*	-0.362**	.003	-0.379	0.129
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Acético	0.089	.565	0.089	0.155
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Isobutírico	0.019	.901	0.019	0.155
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Butírico	-0.241	.115	-0.246	0.157
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido 2-metilbutírico	0.039	.803	0.039	0.155
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Isovalérico	-0.009	.953	-0.009	0.154
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Valérico	0.014	.928	0.014	0.154
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Caproico	-0.050	.745	-0.050	0.155
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Heptanoico	-0.032	.838	-0.032	0.155
B. longum subsp. *infantis*	-	*B. animalis* subsp. *animalis*	-0.018	.886	-0.018	0.125
B. longum subsp. *infantis*	-	*B. animalis* subsp. *lactis*	-0.031	.805	-0.031	0.125
B. longum subsp. *infantis*	-	*B. bifidum*	-0.175	.160	-0.177	0.127
B. longum subsp. *infantis*	-	*B. breve*	-0.057	.649	-0.057	0.126
B. longum subsp. *infantis*	-	*B. adolescentis*	0.036	.771	0.036	0.125
B. longum subsp. *infantis*	-	*B. pseudocatenulatum*	-0.010	.938	-0.010	0.125
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Acético	0.017	.914	0.017	0.154
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Isobutírico	-0.075	.627	-0.075	0.155
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Butírico	-0.037	.813	-0.037	0.155
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido 2-metilbutírico	-0.112	.471	-0.112	0.156
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Isovalérico	-0.029	.850	-0.029	0.155
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Valérico	-0.185	.230	-0.187	0.156

				Spearman's rho	p	Effect size (Fisher's z)	SE Effect size
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Caproico	-0.180	.244	-0.181	0.156
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Heptanoico	0.109	.481	0.109	0.156
B. animalis subsp. *animalis*	-	*B. animalis* subsp. *lactis*	-0.118	.344	-0.119	0.126
B. animalis subsp. *animalis*	-	*B. bifidum*	-0.152	.224	-0.153	0.126
B. animalis subsp. *animalis*	-	*B. breve*	-0.089	.476	-0.090	0.126
B. animalis subsp. *animalis*	-	*B. adolescentis*	0.045	.722	0.045	0.125
B. animalis subsp. *animalis*	-	*B. pseudocatenulatum*	0.287*	.019	0.295	0.128
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Acético	-0.030	.846	-0.030	0.155
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Isobutírico	0.195	.205	0.198	0.157
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Butírico	0.254	.096	0.259	0.157
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido 2-metilbutírico	0.198	.197	0.201	0.157
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Isovalérico	0.177	.251	0.179	0.156
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Valérico	0.340*	.024	0.355	0.158
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Caproico	0.270	.077	0.277	0.158
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Heptanoico	-0.011	.944	-0.011	0.154
B. animalis subsp. *lactis*	-	*B. bifidum*	-0.232	.061	-0.237	0.127
B. animalis subsp. *lactis*	-	*B. breve*	-0.426***	< .001	-0.455	0.129
B. animalis subsp. *lactis*	-	*B. adolescentis*	0.082	.511	0.082	0.126
B. animalis subsp. *lactis*	-	*B. pseudocatenulatum*	0.182	.144	0.184	0.127
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Acético	0.166	.283	0.167	0.156
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Isobutírico	-0.037	.812	-0.037	0.155
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Butírico	0.275	.071	0.283	0.158
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido 2-metilbutírico	-0.015	.925	-0.015	0.154
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Isovalérico	-0.045	.773	-0.045	0.155
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Valérico	0.171	.267	0.173	0.156
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Caproico	-0.084	.590	-0.084	0.155
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Heptanoico	0.020	.900	0.020	0.155
B. bifidum	-	*B. breve*	0.526***	< .001	0.585	0.131
B. bifidum	-	*B. adolescentis*	-0.263*	.033	-0.269	0.128

			Spearman's rho	p	Effect size (Fisher's z)	SE Effect size
B. bifidum	-	*B. pseudocatenulatum*	-0.240	.052	-0.245	0.127
B. bifidum	-	Ácido Acético	-0.248	.105	-0.253	0.157
B. bifidum	-	Ácido Isobutírico	9.867×10-4	.995	9.867×10-4	0.154
B. bifidum	-	Ácido Butírico	-0.478**	.001	-0.521	0.160
B. bifidum	-	Ácido 2-metilbutírico	-0.009	.951	-0.009	0.154
B. bifidum	-	Ácido Isovalérico	0.036	.815	0.036	0.155
B. bifidum	-	Ácido Valérico	-0.251	.100	-0.257	0.157
B. bifidum	-	Ácido Caproico	0.050	.748	0.050	0.155
B. bifidum	-	Ácido Heptanoico	0.085	.581	0.086	0.155
B. breve	-	*B. adolescentis*	-0.169	.176	-0.170	0.127
B. breve	-	*B. pseudocatenulatum*	-0.341**	.005	-0.356	0.128
B. breve	-	Ácido Acético	-0.233	.127	-0.238	0.157
B. breve	-	Ácido Isobutírico	-0.062	.687	-0.062	0.155
B. breve	-	Ácido Butírico	-0.432**	.004	-0.463	0.160
B. breve	-	Ácido 2-metilbutírico	-0.056	.718	-0.056	0.155
B. breve	-	Ácido Isovalérico	0.004	.979	0.004	0.154
B. breve	-	Ácido Valérico	-0.456**	.002	-0.492	0.160
B. breve	-	Ácido Caproico	-0.047	.760	-0.047	0.155
B. breve	-	Ácido Heptanoico	-0.016	.919	-0.016	0.154
B. adolescentis	-	*B. pseudocatenulatum*	0.185	.137	0.187	0.127
B. adolescentis	-	Ácido Acético	0.250	.101	0.256	0.157
B. adolescentis	-	Ácido Isobutírico	0.239	.118	0.244	0.157
B. adolescentis	-	Ácido Butírico	0.323*	.033	0.335	0.158
B. adolescentis	-	Ácido 2-metilbutírico	0.209	.173	0.212	0.157
B. adolescentis	-	Ácido Isovalérico	0.252	.098	0.258	0.157
B. adolescentis	-	Ácido Valérico	0.219	.152	0.223	0.157
B. adolescentis	-	Ácido Caproico	-0.205	.182	-0.208	0.157
B. adolescentis	-	Ácido Heptanoico	-0.142	.357	-0.143	0.156
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Acético	0.089	.564	0.090	0.155
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Isobutírico	-0.010	.949	-0.010	0.154
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Butírico	0.387**	.010	0.408	0.159
B. pseudocatenulatum	-	Ácido 2-metilbutírico	-0.062	.691	-0.062	0.155
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Isovalérico	-0.047	.762	-0.047	0.155
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Valérico	0.140	.365	0.141	0.156
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Caproico	0.014	.929	0.014	0.154
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Heptanoico	0.081	.601	0.081	0.155
Ácido Acético	-	Ácido Isobutírico	0.376**	.003	0.396	0.133
Ácido Acético	-	Ácido Butírico	0.548***	< .001	0.616	0.135
Ácido Acético	-	Ácido 2-metilbutírico	0.381**	.002	0.401	0.133
Ácido Acético	-	Ácido Isovalérico	0.334**	.008	0.347	0.133
Ácido Acético	-	Ácido Valérico	0.157	.223	0.158	0.131

			Spearman's rho	p	Effect size (Fisher's z)	SE Effect size
Ácido Acético	-	Ácido Caproico	0.044	.734	0.044	0.130
Ácido Acético	-	Ácido Heptanoico	0.057	.660	0.057	0.130
Ácido Isobutírico	-	Ácido Butírico	0.241	.059	0.246	0.132
Ácido Isobutírico	-	Ácido 2-metilbutírico	0.982***	< .001	2.339	0.151
Ácido Isobutírico	-	Ácido Isovalérico	0.965***	< .001	2.019	0.148
Ácido Isobutírico	-	Ácido Valérico	0.558***	< .001	0.630	0.135
Ácido Isobutírico	-	Ácido Caproico	0.373**	.003	0.392	0.133
Ácido Isobutírico	-	Ácido Heptanoico	0.223	.081	0.227	0.131
Ácido Butírico	-	Ácido 2-metilbutírico	0.253*	.048	0.258	0.132
Ácido Butírico	-	Ácido Isovalérico	0.237	.064	0.241	0.131
Ácido Butírico	-	Ácido Valérico	0.469***	< .001	0.509	0.134
Ácido Butírico	-	Ácido Caproico	0.117	.365	0.118	0.130
Ácido Butírico	-	Ácido Heptanoico	0.102	.428	0.103	0.130
Ácido 2-metilbutírico	-	Ácido Isovalérico	0.969***	< .001	2.070	0.148
Ácido 2-metilbutírico	-	Ácido Valérico	0.541***	< .001	0.606	0.135
Ácido 2-metilbutírico	-	Ácido Caproico	0.337**	.007	0.351	0.133
Ácido 2-metilbutírico	-	Ácido Heptanoico	0.186	.147	0.189	0.131
Ácido Isovalérico	-	Ácido Valérico	0.532***	< .001	0.593	0.135
Ácido Isovalérico	-	Ácido Caproico	0.348**	.006	0.363	0.133
Ácido Isovalérico	-	Ácido Heptanoico	0.188	.144	0.190	0.131
Ácido Valérico	-	Ácido Caproico	0.549***	< .001	0.616	0.135
Ácido Valérico	-	Ácido Heptanoico	0.369**	.003	0.387	0.133
Ácido Caproico	-	Ácido Heptanoico	0.610***	< .001	0.708	0.136

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Anexo 4. Matriz de correlación de Spearman del grupo control a los 12 meses. Los coeficientes de correlación presentan una escala de color (Azul -1; Rojo 1), los asteriscos indican nivel de significancia. Tabla de elaboración propia utilizando Jamovi.

			Spearman's rho	p	Effect size (Fisher's z)	SE Effect size
B. longum subsp. *longum*	-	*B. longum* subsp. *infantis*	0.594*	.046	0.684	0.330
B. longum subsp. *longum*	-	*B. animalis* subsp. *animalis*	-0.168	.604	-0.169	0.320
B. longum subsp. *longum*	-	*B. animalis* subsp. *lactis*	0.349	.266	0.364	0.323
B. longum subsp. *longum*	-	*B. bifidum*	0.273	.391	0.280	0.322
B. longum subsp. *longum*	-	*B. breve*	0.042	.904	0.042	0.317
B. longum subsp. *longum*	-	*B. adolescentis*	-0.552	.067	-0.622	0.328
B. longum subsp. *longum*	-	*B. pseudocatenulatum*	-0.587*	.049	-0.674	0.329
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Acético	0.133	.744	0.134	0.381
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Isobutírico	0.300	.437	0.310	0.385
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Butírico	-0.050	.912	-0.050	0.379
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido 2-metilbutírico	0.167	.678	0.168	0.382
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Isovalérico	0.267	.493	0.273	0.384
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Valérico	0.200	.613	0.203	0.382
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Caproico	0.200	.613	0.203	0.382
B. longum subsp. *longum*	-	Ácido Heptanoico	0.274	.476	0.281	0.384
B. longum subsp. *infantis*	-	*B. animalis* subsp. *animalis*	-0.140	.667	-0.141	0.319
B. longum subsp. *infantis*	-	*B. animalis* subsp. *lactis*	-0.229	.473	-0.234	0.321
B. longum subsp. *infantis*	-	*B. bifidum*	0.098	.766	0.098	0.318
B. longum subsp. *infantis*	-	*B. breve*	0.196	.543	0.198	0.320
B. longum subsp. *infantis*	-	*B. adolescentis*	-0.210	.514	-0.213	0.320
B. longum subsp. *infantis*	-	*B. pseudocatenulatum*	-0.350	.266	-0.365	0.323
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Acético	0.200	.613	0.203	0.382
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Isobutírico	-0.450	.230	-0.485	0.389
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Butírico	0.167	.678	0.168	0.382
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido 2-metilbutírico	-0.667	.059	-0.805	0.395
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Isovalérico	-0.567	.121	-0.643	0.392

				Spearman's rho	p	Effect size (Fisher's z)	SE Effect size
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Valérico	-0.183	.644	-0.185	0.382
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Caproico	0.783*	.017	1.054	0.401
B. longum subsp. *infantis*	-	Ácido Heptanoico	0.548	.127	0.615	0.391
B. animalis subsp. *animalis*	-	*B. animalis* subsp. *lactis*	-0.046	.887	-0.046	0.317
B. animalis subsp. *animalis*	-	*B. bifidum*	-0.336	.287	-0.349	0.323
B. animalis subsp. *animalis*	-	*B. breve*	0.035	.921	0.035	0.317
B. animalis subsp. *animalis*	-	*B. adolescentis*	-0.070	.834	-0.070	0.318
B. animalis subsp. *animalis*	-	*B. pseudocatenulatum*	0.510	.094	0.563	0.327
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Acético	0.083	.843	0.084	0.380
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Isobutírico	0.167	.678	0.168	0.382
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Butírico	0.317	.410	0.328	0.385
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido 2-metilbutírico	0.083	.843	0.084	0.380
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Isovalérico	0.150	.708	0.151	0.381
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Valérico	0.367	.336	0.385	0.386
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Caproico	-0.467	.213	-0.506	0.389
B. animalis subsp. *animalis*	-	Ácido Heptanoico	0.000	1.000	0.000	0.378
B. animalis subsp. *lactis*	-	*B. bifidum*	-0.046	.887	-0.046	0.317
B. animalis subsp. *lactis*	-	*B. breve*	-0.285	.370	-0.293	0.322
B. animalis subsp. *lactis*	-	*B. adolescentis*	-0.661*	.019	-0.794	0.332
B. animalis subsp. *lactis*	-	*B. pseudocatenulatum*	-0.101	.755	-0.101	0.318
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Acético	-0.023	.954	-0.023	0.378
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Isobutírico	0.593	.092	0.683	0.393
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Butírico	0.023	.954	0.023	0.378
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido 2-metilbutírico	0.707*	.033	0.882	0.397
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Isovalérico	0.707*	.033	0.882	0.397
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Valérico	0.228	.555	0.232	0.383
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Caproico	-0.251	.515	-0.257	0.384
B. animalis subsp. *lactis*	-	Ácido Heptanoico	-0.188	.629	-0.190	0.382

			Spearman's rho	p	Effect size (Fisher's z)	SE Effect size
B. bifidum	-	*B. breve*	0.175	.588	0.177	0.320
B. bifidum	-	*B. adolescentis*	0.189	.558	0.191	0.320
B. bifidum	-	*B. pseudocatenulatum*	-0.741**	.008	-0.953	0.335
B. bifidum	-	Ácido Acético	0.033	.948	0.033	0.379
B. bifidum	-	Ácido Isobutírico	-0.167	.678	-0.168	0.382
B. bifidum	-	Ácido Butírico	-0.067	.880	-0.067	0.379
B. bifidum	-	Ácido 2-metilbutírico	-0.183	.644	-0.185	0.382
B. bifidum	-	Ácido Isovalérico	-0.167	.678	-0.168	0.382
B. bifidum	-	Ácido Valérico	-0.067	.880	-0.067	0.379
B. bifidum	-	Ácido Caproico	0.000	1.000	0.000	0.378
B. bifidum	-	Ácido Heptanoico	-0.274	.476	-0.281	0.384
B. breve	-	*B. adolescentis*	-0.154	.635	-0.155	0.319
B. breve	-	*B. pseudocatenulatum*	-0.231	.471	-0.235	0.321
B. breve	-	Ácido Acético	0.400	.291	0.424	0.387
B. breve	-	Ácido Isobutírico	0.183	.644	0.185	0.382
B. breve	-	Ácido Butírico	0.300	.437	0.310	0.385
B. breve	-	Ácido 2-metilbutírico	0.033	.948	0.033	0.379
B. breve	-	Ácido Isovalérico	0.067	.880	0.067	0.379
B. breve	-	Ácido Valérico	-0.050	.912	-0.050	0.379
B. breve	-	Ácido Caproico	0.317	.410	0.328	0.385
B. breve	-	Ácido Heptanoico	0.000	1.000	0.000	0.378
B. adolescentis	-	*B. pseudocatenulatum*	0.084	.800	0.084	0.318
B. adolescentis	-	Ácido Acético	-0.517	.162	-0.572	0.390
B. adolescentis	-	Ácido Isobutírico	-0.717*	.037	-0.901	0.397
B. adolescentis	-	Ácido Butírico	-0.317	.410	-0.328	0.385
B. adolescentis	-	Ácido 2-metilbutírico	-0.517	.162	-0.572	0.390
B. adolescentis	-	Ácido Isovalérico	-0.600	.097	-0.693	0.393
B. adolescentis	-	Ácido Valérico	-0.467	.213	-0.506	0.389
B. adolescentis	-	Ácido Caproico	-0.083	.843	-0.084	0.380
B. adolescentis	-	Ácido Heptanoico	-0.411	.272	-0.437	0.387
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Acético	-0.133	.744	-0.134	0.381
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Isobutírico	-0.050	.912	-0.050	0.379
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Butírico	-0.200	.613	-0.203	0.382
B. pseudocatenulatum	-	Ácido 2-metilbutírico	0.000	1.000	0.000	0.378
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Isovalérico	-0.083	.843	-0.084	0.380
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Valérico	-0.117	.776	-0.117	0.381
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Caproico	-0.400	.291	-0.424	0.387
B. pseudocatenulatum	-	Ácido Heptanoico	-0.137	.725	-0.138	0.381
Ácido Acético	-	Ácido Isobutírico	0.350	.359	0.365	0.386
Ácido Acético	-	Ácido Butírico	0.667	.059	0.805	0.395
Ácido Acético	-	Ácido 2-metilbutírico	0.000	1.000	0.000	0.378

			Spearman's rho	p	Effect size (Fisher's z)	SE Effect size
Ácido Acético	-	Ácido Isovalérico	0.100	.810	0.100	0.380
Ácido Acético	-	Ácido Valérico	0.667	.059	0.805	0.395
Ácido Acético	-	Ácido Caproico	0.100	.810	0.100	0.380
Ácido Acético	-	Ácido Heptanoico	0.548	.127	0.615	0.391
Ácido Isobutírico	-	Ácido Butírico	0.100	.810	0.100	0.380
Ácido Isobutírico	-	Ácido 2-metilbutírico	0.917**	.001	1.568	0.411
Ácido Isobutírico	-	Ácido Isovalérico	0.950***	< .001	1.832	0.416
Ácido Isobutírico	-	Ácido Valérico	0.667	.059	0.805	0.395
Ácido Isobutírico	-	Ácido Caproico	-0.417	.270	-0.444	0.388
Ácido Isobutírico	-	Ácido Heptanoico	0.137	.725	0.138	0.381
Ácido Butírico	-	Ácido 2-metilbutírico	-0.100	.810	-0.100	0.380
Ácido Butírico	-	Ácido Isovalérico	0.033	.948	0.033	0.379
Ácido Butírico	-	Ácido Valérico	0.617	.086	0.720	0.394
Ácido Butírico	-	Ácido Caproico	0.283	.463	0.291	0.384
Ácido Butírico	-	Ácido Heptanoico	0.548	.127	0.615	0.391
Ácido 2-metilbutírico	-	Ácido Isovalérico	0.983***	< .001	2.390	0.427
Ácido 2-metilbutírico	-	Ácido Valérico	0.450	.230	0.485	0.389
Ácido 2-metilbutírico	-	Ácido Caproico	-0.500	.178	-0.549	0.390
Ácido 2-metilbutírico	-	Ácido Heptanoico	-0.137	.725	-0.138	0.381
Ácido Isovalérico	-	Ácido Valérico	0.567	.121	0.643	0.392
Ácido Isovalérico	-	Ácido Caproico	-0.433	.250	-0.464	0.388
Ácido Isovalérico	-	Ácido Heptanoico	0.000	1.000	0.000	0.378
Ácido Valérico	-	Ácido Caproico	-0.267	.493	-0.273	0.384
Ácido Valérico	-	Ácido Heptanoico	0.548	.127	0.615	0.391
Ácido Caproico	-	Ácido Heptanoico	0.548	.127	0.615	0.391

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Anexo 5. Regresión Lineal CSBS – *B. bifidum*. con el método de Benjamini-Hochberg, los asteriscos indican nivel de significancia. Tabla de elaboración propia utilizando Jamovi.

Medidas de Ajuste del Modelo

Modelo	R	R^2
1	0.634	0.401

Nota. Models estimated using sample size of N=43

Coeficientes del Modelo - *B. bifidum*

Predictor	Estimador	EE	t	p	q	FDR
Constante[a]	0.3073	0.383	0.8026	.428		
Muestra:						
APP – Control	-0.7780	0.464	-1.6757	.103	.275	.275
Dimensión Comunicación:						
Preocupante – No Preocupante	0.5475	0.436	1.2550	.218	.436	.403
Dimensión Expresión:						
Preocupante – No Preocupante	-0.8789	0.496	-1.7710	.086	.344	.276
Dimensión Simbólica:						
No Preocupante – Preocupante	0.7390	0.330	2.2368	.032	.256	.256
Prematuro:						
Prem.Tardío (32-37) – A término (>=37)	-0.4585	0.393	-1.1658	.252	.403	.403
GranPrem (28-32) – A término (>=37)	0.0679	0.500	0.1358	.893	1	.931
ExtremPrem (<28) – A término (>=37)	-0.0433	0.496	-0.0873	.931	.931	.931
Sexo:						
Mujer – Hombre	-0.1298	0.302	-0.4302	.670	.893	.893

[a] Representa el nivel de referencia

Anexo 6. Regresión Lineal CSBS - Ácido heptanoico con el método de Benjamini-Hochberg, los asteriscos indican nivel de significancia. Tabla de elaboración propia utilizando Jamovi.

Medidas de Ajuste del Modelo

Modelo	R	R^2
1	0.445	0.198

Nota. Models estimated using sample size of N=52

Coeficientes del Modelo - Ácido Heptanoico

Predictor	Estimador	EE	t	p	q	FDR
Constante[a]	-1.2432	0.520	-2.3894	.021		
Muestra:						
APP – Control	0.4945	0.615	0.8038	.426	1,136	.944
Dimensión Comunicación:						
Preocupante – No Preocupante	0.0353	0.501	0.0705	.944	.944	.944
Dimensión Expresión:						
Preocupante – No Preocupante	0.4906	0.411	1.1928	.239	.956	.944
Dimensión Simbólica:						
No Preocupante – Preocupante	0.8225	0.335	2.4579	.018	.144	.144
Prematuro:						
Prem.Tardío (32-37) – A término (>=37)	0.3142	0.448	0.7013	.487	.974	.944
GranPrem (28-32) – A término (>=37)	0.1802	0.471	0.3830	.704	1,126	.944
ExtremPrem (<28) – A término (>=37)	-0.0906	0.529	-0.1711	.865	1,153	.944
Sexo:						
Mujer – Hombre	-0.0246	0.321	-0.0768	.939	1,073	.944

[a] Representa el nivel de referencia

Anexo 7. Regresión logística binomial – ASQ-3 Comunicación con el método de Benjamini-Hochberg, los asteriscos indican nivel de significancia. Tabla de elaboración propia utilizando Jamovi.

Medidas de Ajuste del Modelo				**Medidas Predictivas**
Modelo	Desvianza	AIC	R^2_{McF}	AUC
1	36.1	56.1	0.287	0.870

Nota. Models estimated using sample size of N=46 — El punto de corte es 0.5

Coeficientes del Modelo - Comunicación

								Intervalo de Confianza al 95%	
Predictor	Estimador	EE	Z	p	q	FDR	Razón de Odds	Más bajo	Superior
Constante	-3.381	1.637	-2.0654	.039			0.0340	0.00138	0.841
B. longum subsp. *longum*	0.237	0.453	0.5232	.601	.751	.751	1.2675	0.52151	3.081
B. longum subsp. *infantis*	-1.913	1.900	-1.0069	.314	1	.657	0.1476	0.00356	6.117
B. animalis subsp. *animalis*	-2.549	1.184	-2.1531	.031	.310	.310	0.0782	0.00768	0.796
B. animalis subsp. *lactis*	-0.443	0.478	-0.9271	.354	885	.657	0.6420	0.25159	1.638
Prematuro:									
Prem.Tardío (32-37) – A término (>=37)	1.296	1.299	0.9978	.318	1	.657	3.6539	0.28662	46.580
GranPrem (28-32) – A término (>=37)	-0.840	1.510	-0.5560	.578	.826	.751	0.4319	0.02239	8.330
ExtremPrem (<28) – A término (>=37)	0.554	1.491	0.3717	.710	.751	.751	1.7405	0.09371	32.326
Muestra:									
APP – Control	0.161	1.643	0.0978	.922	.922	.922	1.1743	0.04692	29.393
Sexo:									
Mujer – Hombre	0.779	0.914	0.8521	.394	.657	.657	2.1786	0.36332	13.064

Nota. Los estimadores representan el log Odds de "Comunicación = Requiere monitorización" vs. "Comunicación = Desarrollo normal"

Anexo 8. Regresión logística binomial – ASQ-3 Motricidad Gruesa con el método de Benjamini-Hochberg, los asteriscos indican nivel de significancia. Tabla de elaboración propia utilizando Jamovi.

Medidas de Ajuste del Modelo				**Medidas Predictivas**
Modelo	Desvianza	AIC	R^2_{McF}	AUC
1	44.7	64.7	0.262	0.824

Nota. Models estimated using sample size of N=46 El punto de corte es 0.5

Coeficientes del Modelo - Motricidad Gruesa

								Intervalo de Confianza al 95%	
Predictor	Estimador	EE	Z	p	q	FDR	Razón de Odds	Más bajo	Superior
Constante	-2.029	1.272	-1.596	.111			0.131	0.0109	1.590
B. bifidum	0.748	0.497	1.506	.132	.410	.297	2.114	0.7981	5.598
B. breve	-0.129	0.459	-0.281	.779	.876	.876	0.879	0.3574	2.161
B. adolescentis	-1.626	0.808	-2.013	.044	.396	.297	0.197	0.0404	0.958
B. pseudocatenulatum	-0.959	0.604	-1.587	.113	.339	.297	0.383	0.1172	1.253
Prematuro:									
Prem.Tardío (32-37) – A término (>=37)	0.917	1.144	0.802	.423	.761	.876	2.502	0.2660	23.539
GranPrem (28-32) – A término (>=37)	0.412	1.209	0.341	.733	1	.876	1.510	0.1412	16.149
ExtremPrem (<28) – A término (>=37)	-0.439	1.305	-0.336	.737	.948	.876	0.645	0.0500	8.315
Muestra:									
APP – Control	0.198	1.390	0.142	.887	.887	.887	1.219	0.0799	18.589
Sexo:									
Mujer – Hombre	1.380	0.816	1.692	.091	.410	.297	3.977	0.8037	19.674

Nota. Los estimadores representan el log Odds de "Motricidad Gruesa = Requiere monitorización" vs. "Motricidad Gruesa = Desarrollo normal"

Anexo 9. Declaración de transparencia ética sobre el uso de herramientas de IA

En la elaboración del presente trabajo se ha recurrido a herramientas de IA, para optimizar el proceso de búsqueda y redacción del contenido. Estas herramientas han resultado de gran apoyo para garantizar la calidad y precisión de la información.

Redacción académica:

- Herramienta: Gemini (versión 1.5 Pro)
- Funciones: mejora de redacción
- Prompt utilizado: “Mejora la redacción del siguiente texto manteniendo su contenido original y ofreciendo sugerencias de mejora. Mantén el lenguaje científico y claro, para aportar mayor coherencia y cohesión”

Gestión de referencias:

- Herramienta: Mendeley
- Funciones: almacenamiento, organización y generación de citas siguiendo el formato APA 7 edición.