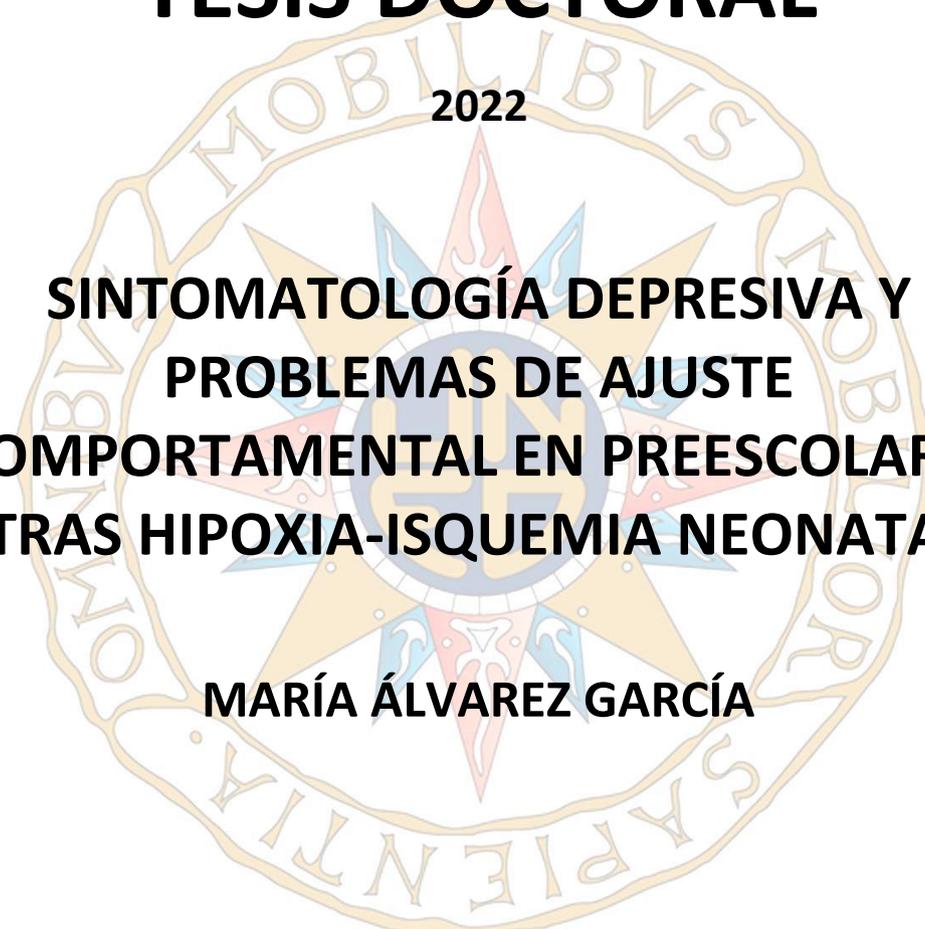


TESIS DOCTORAL

2022



SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA Y PROBLEMAS DE AJUSTE COMPORTAMENTAL EN PREESCOLARES TRAS HIPOXIA-ISQUEMIA NEONATAL

MARÍA ÁLVAREZ GARCÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN PSICOLOGÍA DE LA SALUD

Tesis Doctoral dirigida por:

DRA. PURIFICACIÓN SIERRA GARCÍA¹

DRA. ISABEL CUÉLLAR FLORES²

DR. JOSÉ MARTÍNEZ ORGADO³

1. Departamento de Psicología Evolutiva y de la Educación, Facultad de Psicología de la UNED, Madrid, España.

2. Servicio de Neonatología del Hospital Clínico San Carlos-IdISSC, Madrid, España.

3. Responsable del Servicio de Neonatología del Hospital Clínico San Carlos-IdISSC, Madrid, España.

TESIS DOCTORAL

2022

SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA Y PROBLEMAS DE AJUSTE COMPORTAMENTAL EN PREESCOLARES TRAS HIPOXIA-ISQUEMIA NEONATAL

Tesis presentada por **María Álvarez García**, Licenciada en Psicología por la Universidad Autónoma de Madrid y Especialista en Psicología Clínica, para optar al Título de Doctora por la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Nacional de Educación a Distancia en el Programa de Doctorado en Psicología de la Salud.

Tesis Doctoral dirigida por:

Dra. Purificación Sierra García¹

Dra. Isabel Cuéllar Flores²

Dr. José Martínez Orgado³

1. Departamento de Psicología Evolutiva y de la Educación, Facultad de Psicología de la UNED, Madrid, España.

2. Servicio de Neonatología del Hospital Clínico San Carlos-IdISSC, Madrid, España.

3. Responsable del Servicio de Neonatología del Hospital Clínico San Carlos-IdISSC, Madrid, España.

A mis padres,

y a todos aquellos que generosamente han sostenido la ausencia.

Este trabajo no podría estar completo sin dar las gracias a todos aquellos que han colaborado para que este proyecto fuese posible.

En primer lugar, gracias a mis directores, por confiar en mí y haber orientado y apoyado mi trabajo. Gracias por compartir vuestro conocimiento y vuestra experiencia. Gracias al Dr. Martínez Orgado: tus ideas, tu pasión y el compromiso por atender adecuadamente a tus pequeños-grandes pacientes han hecho posible que este trabajo haya nacido. Gracias a la Dra. Sierra García: por tu inestimable ayuda para organizar mi cabeza una y otra vez y ser un sostén inquebrantable ante el desfallecimiento en los peores momentos. Siempre presente, disponible, colaboradora y dispuesta. Gracias a la Dra. Cuéllar Flores: fuiste el germen de esta posibilidad, y desde tu generosidad y admirable capacidad, conseguiste que fuese realidad. Ya eras inspiración antes de este trabajo, y ahora soy incluso más consciente de la gran persona y profesional que eres independientemente del ámbito que abordes. Tu conocimiento y tu paciencia han salvado este proyecto de sus distintas vicisitudes; y tu acompañamiento siempre ha sido la balsa que podía comprender, acompañar y recoger. Gracias a los tres, habéis sido el equipo adecuado para esta aventura.

Gracias a la Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED) y al Hospital Clínico San Carlos (HCSC) y a todos los profesionales que trabajan en dichas instituciones, haciendo posible sacar adelante proyectos que ayudan a avanzar y crear una sociedad más amable y respetuosa, además de hacer posibles los sueños.

Gracias a todos los niños, niñas y familias participantes en las investigaciones. Pacientemente compartisteis horas y horas conmigo, dando sentido al esfuerzo. He aprendido mucho con todos vosotros. Y no dejaré de sorprenderme vuestra solidaridad y colaboración desinteresada ante una llamada intempestiva de una desconocida pidiendo colaboración. No voy a olvidar que además me hayáis regalado ese trocito amable del ser humano, y espero con este trabajo poder devolveros al menos una pequeña parte de vuestra contribución.

Gracias a mis padres, por estar siempre ahí, apoyando mis esfuerzos y locuras. Siempre los pilares que me sostenéis en el avance, siendo también la red sobre la que caer. Respetando, cuidando y alimentando cada día. Nada hubiese sido posible sin vosotros. En realidad, este trabajo os representa.

Gracias a mi familia y amigos, gracias por la comprensión, la paciencia y el respeto. Saber que ibais a seguir ahí a pesar de la ausencia me ha permitido seguir.

Con nombre propio doy las gracias a Milagros García Villamor, por comprender y acompañarme en los momentos más difíciles. Las confianzas y tu interés y cuidado, real y honesto, han sido imprescindibles para mantener el sentido. Gracias a Javier Pío Gutiérrez por ser el hilo conductor incansable del día a día. Gracias por tu humor, paciencia, respeto y tu estar incondicional. Gracias a Xavier I. Lind Domènech: este trabajo no hubiese empezado ni terminado sin ti. Gracias por estar seguro de que podía hacerlo, por alentar en los momentos difíciles, por aguantar la espera, por el reconocimiento y por la celebración en los momentos de respiro. Este trabajo también lleva mucho de ti y de lo crecido juntos.

Ha sido un privilegio para mí compartir este camino con vosotros. Gracias a todos.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	9
ABREVIATURAS.....	14
INTRODUCCIÓN.....	15
CAPÍTULO 1. CONCEPTUALIZACIÓN DEL DAÑO CEREBRAL POR HIPOXIA-ISQUEMIA EN LOS NEONATOS	17
1.1 Epidemiología del daño cerebral por hipoxia-isquemia en los neonatos.....	17
1.2 El daño hipóxico-isquémico neonatal y la hipotermia terapéutica	18
1.3 Impacto de la hipoxia-isquemia neonatal en el neurodesarrollo	19
CAPÍTULO 2. IMPACTO DE LA HIPOXIA-ISQUEMIA NEONATAL EN EL AJUSTE EMOCIONAL Y COMPORTAMENTAL DE LOS NIÑOS: REVISIÓN DE ESTUDIOS	23
2.1 Relevancia del estudio de los aspectos emocionales y comportamentales en etapas tempranas del desarrollo.....	23
2.2 Impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre los problemas de tipo internalizado.....	27
2.2.1 Impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre la ansiedad.....	28
2.2.2 Impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre los síntomas depresivos.....	29
2.3 Impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre los problemas de manifestación externalizada (problemas de conducta)	30
2.3.1 Impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre la agresividad.....	32
2.3.2 Impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre la hiperactividad	33
2.3.3 Impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre los problemas de atención.....	34
2.4 Impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre el ámbito socioemocional y los problemas sociales.....	34
2.5 Impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre el ajuste comportamental de manera global	36
2.6 Impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre la presencia de psicopatología.....	37
2.7 Conclusiones sobre el análisis del impacto global de la hipoxia-isquemia neonatal.....	39
CAPÍTULO 3. DEPRESIÓN TRAS ACCIDENTE CEREBROVASCULAR (DEPRESIÓN POST-ICTUS). INVESTIGACIÓN CON ADULTOS.....	40
3.1 Epidemiología de la depresión post-ictus en adultos	40
3.2 Características de la depresión post-ictus en adultos	41
3.3 Diagnóstico diferencial de la depresión post-ictus en adultos respecto a otros cuadros psicopatológicos.....	42
3.3.1 Diagnóstico diferencial con el Trastorno de adaptación con ánimo deprimido	42
3.3.2 Diagnóstico diferencial con los Trastornos relacionados con traumas y factores de estrés	43

3.4 Comorbilidad de la depresión post-ictus en adultos respecto a otros cuadros psicopatológicos.....	43
3.5 Impacto de la depresión post-ictus en adultos en los procesos de recuperación.....	44
3.6 Conclusiones sobre la depresión post-ictus en adultos	44
3.7 Relación entre el daño hipóxico-isquémico y la sintomatología depresiva a partir del estudio de la depresión post-ictus en adultos	45
3.8 Relación entre la depresión post-ictus en adultos y la sintomatología depresiva en la infancia tras un evento hipóxico-isquémico neonatal	46
CAPÍTULO 4. SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA EN LA INFANCIA.....	48
4.1. Características de la psicopatología infantil	49
4.1.1 <i>Depresión en la infancia</i>	50
4.2 Dificultades en la evaluación de la psicopatología infantil	53
CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES DEL APARTADO TEÓRICO	56
5.1 Relevancia de la adecuada comprensión y evaluación de la influencia de la hipoxia-isquemia sobre la sintomatología depresiva en la infancia	56
CAPÍTULO 6. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	59
6.1 Justificación de los estudios realizados	59
6.2 Objetivos de los estudios	61
6.3 Hipótesis.....	62
CAPÍTULO 7. MÉTODO	63
7.1 Diseño	63
7.2 Variables	65
7.3 Participantes	66
7.3.1 <i>Procedimiento de selección de los grupos de participantes</i>	66
7.3.2 <i>Grupos de participantes del Estudio 1 (evaluación inicial de los casos de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal)</i>	68
7.3.3 <i>Grupos de participantes del Estudio piloto de ampliación (casos de accidente cerebrovascular perinatal)</i>	68
7.3.4 <i>Grupos de participantes del Estudio 2 (evaluación de seguimiento de los casos de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal)</i>	69
7.4 Instrumentos	70
7.4.1 <i>PRESS: Preschool Symptom Self-Report</i>	71
7.4.2 <i>CBCL: Child Behavior Checklist</i>	73

7.4.2.1 CBCL 1.5-5	74
7.4.2.2 CBCL 6-18	76
7.4.3 K-SADS-PL-5: <i>Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime versión DSM-5</i>	77
7.4.4 CGAS: <i>Escala Global de Evaluación para Niños</i>	81
7.4.5 ASQ-3: <i>Ages and Stages Questionnaires, tercera edición</i>	82
7.4.6 RIST: <i>Reynolds Intellectual Screening Test</i>	84
7.4.7 MADRS: <i>Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg</i>	86
7.4.8 PCRI: <i>Parent Child Relationship Inventory</i>	87
7.4.9 <i>Cuestionarios ad hoc y datos recogidos de la Historia Clínica</i>	88
7.5 Procedimiento	90
7.6 Análisis estadísticos	92

CAPÍTULO 8. RESULTADOS SOBRE EL IMPACTO DE LA HIPOXIA-ISQUEMIA NEONATAL SOBRE LA SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA Y EL AJUSTE COMPORTAMENTAL EN NIÑOS DE ENTRE 3 HASTA 6 AÑOS

8.1 Resultados del Estudio 1: Evaluación inicial de los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal	94
8.1.1 <i>Descripción de los grupos de participantes: perfil clínico y sociodemográfico</i>	95
8.1.2 <i>Evaluación del desarrollo</i>	96
8.1.3 <i>Evaluación emocional y del comportamiento</i>	97
8.1.4 <i>Evaluación de la crianza</i>	99
8.1.5 <i>Factores asociados con los síntomas emocionales observados en los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal</i>	100
8.2 Estudio Piloto de ampliación sobre los casos de hipoxia-isquemia por accidente cerebrovascular perinatal.....	101
8.2.1 <i>Descripción de los grupos de participantes: perfil clínico y sociodemográfico</i>	101
8.2.2 <i>Evaluación del desarrollo</i>	103
8.2.3 <i>Evaluación emocional y del comportamiento</i>	104
8.2.4 <i>Evaluación de la crianza</i>	106
8.2.5 <i>Factores asociados con los síntomas emocionales observados en los niños que sufrieron un accidente cerebrovascular perinatal</i>	107

CAPÍTULO 9. RESULTADOS DEL ESTUDIO 2: ESTABILIDAD DEL IMPACTO DE LA HIPOXIA-ISQUEMIA NEONATAL SOBRE LA SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA Y EL AJUSTE COMPORTAMENTAL (EVALUACIÓN DE SEGUIMIENTO DE LOS CASOS DE ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA NEONATAL, 2 AÑOS DESPUÉS).....

9.1 Resultados del Estudio 2: evaluación de seguimiento de los casos de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal	109
9.1.1 Análisis comparativo de las características de los casos participantes y no participantes en el seguimiento	109
9.1.2 Descripción de los grupos de participantes (casos y controles): perfil clínico y sociodemográfico	112
9.1.3 Evaluación cognitiva y funcional	113
9.1.4 Evaluación emocional y del comportamiento	115
9.1.5 Evaluación de la crianza	120
9.1.6 Factores asociados con los síntomas emocionales observados en los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal en el estudio de seguimiento ..	121
9.1.7 Relación entre la evaluación emocional y del comportamiento en el estudio 1 (evaluación inicial) y la evaluación emocional y del comportamiento en el estudio de seguimiento	122
9.2 Tabla resumen de los resultados principales	123
CAPÍTULO 10. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN GENERAL	125
10.1 Conclusiones generales de los estudios	125
10.2 Discusión general	127
10.2.1 Repercusiones negativas del desajuste emocional y comportamental observado tras la hipoxia-isquemia neonatal	131
10.2.2 Necesidad de intervención tras una evaluación adecuada	133
10.3 Limitaciones de los estudios y líneas futuras de investigación	135
10.4 Aplicaciones prácticas de los resultados de esta investigación	136
REFERENCIAS	139
ÍNDICE DE TABLAS	173
ÍNDICE DE FIGURAS	178
ANEXO 1. Documento de Resolución Favorable del Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos	181
ANEXO 2. Documento de Resolución Favorable del Comité de Ética de la UNED	182
ANEXO 3. Artículo publicado con los resultados del Estudio 1	183

ABREVIATURAS

ACVP: Accidente Cerebrovascular Perinatal

ASQ-3: Ages & Stages Questionnaires, tercera edición

CBCL: Child Behavior Checklist (listado de conductas del niño)

CD: Cociente de Desarrollo

CGAS: Escala Global de Evaluación para Niños

CI: Cociente de Inteligencia

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición

DSM-5: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición

DC:0-5: Clasificación diagnóstica de la salud mental y los trastornos del desarrollo de la primera infancia (entre 0-5 años)

EHIN: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal

HT: Hipotermia Terapéutica

K-SADS-PL-5: entrevista diagnóstica Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime, versión DSM-5

MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg)

PC: Parálisis Cerebral

PCRI: Parent Child Relationship Inventory (Inventario de Relaciones entre padres e hijos)

PRESS: Preschool Symptom Self-Report (autoinforme de síntomas depresivos en preescolares)

RIST: Reynolds Intellectual Screening Test (Test de Inteligencia Breve de Reynolds)

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

INTRODUCCIÓN

Existen pocas investigaciones sobre el impacto que tiene la hipoxia-isquemia neonatal en el desarrollo emocional y comportamental de los niños que la han sufrido. En concreto, apenas un par de estudios han tratado de evaluar los aspectos relacionados con el estado de ánimo de esta población, y ninguno ha tenido como objetivo explorar la sintomatología depresiva en estos niños y el modo particular en que ésta se manifiesta en las etapas tempranas del desarrollo. Tomando en consideración que en la población adulta se ha reportado que alrededor de un tercio de los pacientes que sufren un evento hipóxico-isquémico en forma de accidente cerebrovascular (o ictus) desarrolla una depresión que no parece estar directamente relacionada con las pérdidas funcionales o cognitivas tras el daño, ni con la experiencia traumática de la vivencia en sí misma, cabe plantearse si un fenómeno similar pudiese tener lugar también en los neonatos que han sufrido una lesión de las mismas características.

La sintomatología depresiva en estos adultos que han sufrido un ictus se ha observado en los estudios como una variable que afecta negativamente a la posibilidad de involucración de estos pacientes en los procesos de recuperación, por lo que se ha generado una alarma y una necesidad de abordaje de esta realidad. Si dicho fenómeno también tiene lugar en los niños, su efecto podría tener incluso más repercusiones puesto que sus estructuras cerebrales y los procesos psicológicos asociados a las mismas, se encuentran aún en proceso de desarrollo y sus secuelas podrían extenderse a lo largo de toda la vida, afectando al proceso de desarrollo en sí mismo.

Debido a la falta de investigación en este ámbito, el objetivo de esta tesis es conocer el impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre el ajuste emocional y comportamental en niños de edad preescolar que sufrieron un daño cerebral por hipoxia-

isquemia neonatal (en concreto, una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal de severidad moderada-grave o un accidente cerebrovascular perinatal).

Para abordar el objetivo propuesto, la tesis se ha planteado en dos apartados:

- En primer lugar, una revisión teórica sobre la información existente acerca del impacto de la hipoxia-isquemia neonatal en los aspectos emocionales y comportamentales en estos niños; los estudios que ponen de relieve el impacto de la hipoxia-isquemia en forma de depresión en los adultos que han sufrido un accidente cerebrovascular y, finalmente, una revisión acerca de las características propias de la sintomatología depresiva en la etapa preescolar y el modo más apropiado de evaluarla.
- Un segundo apartado empírico donde se describen las investigaciones que hemos llevado a cabo para poner a prueba las hipótesis sobre el impacto de la hipoxia-isquemia neonatal en el ajuste emocional y comportamental de estos niños en la etapa preescolar.

APARTADO TEÓRICO

CAPÍTULO 1. CONCEPTUALIZACIÓN DEL DAÑO CEREBRAL POR HIPOXIA-ISQUEMIA EN LOS NEONATOS

La hipoxia-isquemia hace referencia a un evento en el funcionamiento del organismo que produce un fracaso energético a nivel celular (asociado a la falta de oxígeno y la puesta en marcha de rutas metabólicas alternativas que generan cantidades inferiores de energía), que lleva a lesiones en los tejidos del organismo, lo cual puede provocar daños en el sistema nervioso de diversa gravedad. Este tipo de daño puede asociarse tanto a casos de daño cerebral difuso (asociado a la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal), como a casos de daño cerebral focal (como sucede en los accidentes cerebrovasculares perinatales).

1.1 Epidemiología del daño cerebral por hipoxia-isquemia en los neonatos

Los estudios que analizan la información epidemiológica sobre los eventos hipóxico-isquémicos en neonatos, abordan esta realidad por separado, encontrándose estudios que aportan datos sobre los casos que han sufrido accidentes cerebrovasculares y otros estudios que analizan los casos de encefalopatía hipóxico-isquémica.

Respecto a los datos sobre accidentes cerebrovasculares perinatales, las cifras encontradas en la literatura varían y son difíciles de acotar porque muchos de estos infartos pasan desapercibidos o son asintomáticos y no se detectan hasta tiempo después cuando una discapacidad lleva a la realización de pruebas de neuroimagen (Nelson y Lynch, 2004). Así, se ha reportado una prevalencia del infarto arterial isquémico perinatal de entre 1 de cada 2500 a 1 de cada 5000 recién nacidos (Cheong y Cowan, 2009; Dunbar y Kirton, 2019; Lynch y Nelson, 2001; Martínez-Biarge et al., 2019).

Respecto a la encefalopatía hipóxico-isquémica, la información epidemiológica se ve afectada por la variedad de criterios definitorios para acercarse a la realidad de este síndrome a lo largo de las pasadas décadas, observándose cifras dispares entre los estudios. La tasa referida a la incidencia de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal varía en los estudios en cifras que oscilan entre 1–8 por 1000 nacidos vivos. En los países en vías de desarrollo la incidencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal es más alta (pudiendo llegar a 10–20 por 1000 nacidos vivos), debido posiblemente a la dificultad de acceder a medios que permitan manejar los casos de riesgo (Moral et al., 2019; Nuñez et al., 2018). A. C. Lee et al. (2013) en una revisión de estudios entre 1980–2013, que incluye países de Europa y Estados Unidos, observan una incidencia de encefalopatía neonatal de 1.6 por 1000 nacidos vivos atribuyendo una proporción de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal moderada-grave del 60%.

En España, las cifras de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal reportadas son similares: 1 de cada 1000 nacidos vivos a término presentan este diagnóstico (Arnaez et al., 2018). Siendo la incidencia de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal moderada-grave de .77 por cada 1000 recién nacidos vivos, manteniéndose homogénea entre las distintas Comunidades Autónomas españolas (Arnaez et al., 2018) y resultando un valor similar a otros países de Europa (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido, 2015).

1.2 El daño hipóxico-isquémico neonatal y la hipotermia terapéutica

La hipoxia-isquemia activa en el organismo una cascada de eventos fisiológicos compensatorios del daño acontecido cuyas repercusiones se mantienen a lo largo del tiempo. Debido a ello, el daño cerebral asociado a los eventos hipóxico-isquémicos ha de entenderse como un proceso multifactorial (Moral et al., 2019) y dinámico que evoluciona (Wassink et al., 2018), y que en el caso de los niños puede constituirse como un proceso que afecte a su neurodesarrollo más allá del momento del daño agudo (Novak et al., 2018).

En los últimos años, la hipotermia terapéutica se ha establecido como el tratamiento de elección en los casos de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal moderada-grave (Arnaez et al., 2020). Se trata de un procedimiento de enfriamiento corporal protocolizado con el objetivo de ralentizar los efectos deletéreos que la

hipoxia-isquemia pone en marcha a nivel fisiológico, buscando una acción neuroprotectora (García-Alix et al., 2020; Torres et al., 2019).

A pesar de este efecto neuroprotector de la hipotermia terapéutica, este procedimiento no está establecido como un tratamiento de elección para otras situaciones de daño hipóxico-isquémico como los accidentes cerebrovasculares perinatales. Estas reservas para su extensión a otros cuadros se relacionan con la falta de estudios suficientes que avalen su seguridad frente a los posibles riesgos asociados a su utilización. En lo referente a los accidentes cerebrovasculares, existe algún estudio, en fase preclínica, que está tratando de conocer los posibles efectos de la hipotermia terapéutica en dichos casos con resultados prometedores en los modelos animales (Chevin et al., 2020) y revisiones que tratan de arrojar información sobre la posibilidad de combinar la hipotermia terapéutica con otras terapias coadyuvantes en los infartos (Han et al., 2015; Harris et al., 2012), pero por el momento no se constituye como tratamiento indicado para los mismos.

1.3 Impacto de la hipoxia-isquemia neonatal en el neurodesarrollo

De entre los desenlaces a los que puede llevar la agresión hipóxico-isquémica, la muerte y la discapacidad grave (parálisis cerebral, déficits sensoriales como ceguera o sordera neurosensorial, retraso en el desarrollo grave, discapacidad intelectual grave, epilepsia o microcefalia) son los de mayor severidad. Es sobre estos desenlaces más graves sobre los que la hipotermia terapéutica ha mostrado eficacia, al aumentar las posibilidades de supervivencia con mayor calidad de vida (Azzopardi et al., 2009; Eicher et al., 2005; Gluckman et al., 2005; S. E. Jacobs et al., 2011; Shankaran et al., 2005; Simbruner et al., 2010; Zhou et al., 2010).

Existen numerosas investigaciones que profundizan en el efecto de la hipoxia-isquemia neonatal en relación a los desenlaces de muerte y discapacidad grave (Azzopardi et al., 2014; Caspar-Teuscher et al., 2019; Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido, 2015; Härtel et al., 2004; Kirton y Deveber, 2013; Lynch y Nelson, 2001; Marlow et al., 2005; Martínez-Biarge et al., 2019; Natarajan et al., 2016; Rattani et al., 2019; Robertson, 2003; Shankaran, 2014; Shankaran et al., 2012; Stiles et al., 2009) y la capacidad de la hipotermia terapéutica para reducirlos en los casos de encefalopatía

hipóxico-isquémica neonatal (Azzopardi et al., 2014; Edwards et al., 2010; Guillet et al., 2012; Schulzke et al., 2007; Shah et al., 2007; Shah et al., 2010; Shankaran et al., 2012; Tagin et al., 2012), por lo que se trata de un ámbito de estudio ya explorado.

Además de estas graves repercusiones, la hipoxia-isquemia también impacta en el neurodesarrollo de los niños que no alcanzan un grado tan elevado de discapacidad. Así, se han realizado múltiples estudios sobre la repercusión de la hipoxia-isquemia neonatal en el desarrollo cognitivo en distintas etapas del desarrollo de niños afectados por hipoxia-isquemia neonatal que no sufren de parálisis cerebral ni de discapacidad grave en ningún ámbito (en la Tabla 1 se indican algunas revisiones que recogen múltiples estudios que abordan esta cuestión).

Tabla 1

*Revisiones sobre el impacto de la hipoxia-isquemia neonatal en los **procesos cognitivos** en la infancia, según diagnóstico*

Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal	B. L. Lee y Glass, 2021 Schreglmann et al., 2020 Magai et al., 2020 Mwaniki et al., 2012 Conway et al., 2018 Natarajan et al., 2016 Pappas y Korzeniewski, 2016 Shankaran, 2014 de Haan et al., 2006 Rennie et al., 2007 Pin et al., 2009 Armstrong-Wells et al., 2010 de Vries y Jongmans, 2010
Accidentes Cerebrovasculares Perinatales	Martinez-Biarge et al., 2019 Dunbar y Kirton, 2019 Dunbar y Kirton, 2018 Kirton y Deveber, 2013

Los datos aportados por estos estudios sostienen la presencia de afectación cognitiva en los casos que han sufrido un daño cerebral por hipoxia-isquemia neonatal, incluso en aquellos diagnosticados como leves. Se trata de una afectación que se ha observado mínima, pero persistente, en los casos más leves, y más evidente a medida que el daño cerebral es de mayor gravedad. Los resultados van en la misma dirección para los distintos procesos cognitivos, pero destaca especialmente el impacto negativo que la hipoxia-isquemia tiene sobre el lenguaje. A continuación se presenta una tabla resumen sobre los resultados observados del impacto de la hipoxia-isquemia neonatal en la función cognitiva (Tabla 2).

Tabla 2

Tabla resumen del impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre la **función cognitiva**

Función cognitiva evaluada mediante escalas estandarizadas	Primera infancia (0-3 años): Cociente de Desarrollo (CD)	IMPACTO NEGATIVO Puntuaciones menores que los pares. (Dixon et al., 2002; McLinden et al., 2007; Sreenan et al., 2000; Revisiones: Martínez-Biarge et al., 2019; Murias et al., 2014).
	A partir de los 3 años: Cociente Intelectual (CI)	IMPACTO NEGATIVO en algunos estudios, con peores puntuaciones que los pares (Chabrier et al., 2016; van Kooij et al., 2010; Korkman et al., 1996; Murray et al., 2016; Odd et al., 2009; Robertson, 2003; Revisiones: Martínez-Biarge et al., 2019; Murias et al., 2014), especialmente en los casos de más gravedad (Annink et al., 2021; Marlow et al., 2005; Murray et al., 2016; Robertson y Finer, 1985; Robertson et al., 1989).
Procesos relacionados con la función cognitiva	Velocidad de Procesamiento	IMPACTO NEGATIVO Puntuaciones más bajas que los controles. (Annink et al., 2021; Gosar et al., 2020; Lee-Kelland et al., 2020).
Funciones cognitivas superiores	Atención	IMPACTO NEGATIVO Peor rendimiento que los controles. (Mañeru et al., 2001; Marlow et al., 2005; Tonks et al., 2019; Viggedal et al., 2002).
	Funciones ejecutivas (y capacidad de inhibición)	IMPACTO NEGATIVO Mayor riesgo de alteraciones (Bosenbark et al., 2017; Goodman, 1998; Hayes et al., 2018; Kolk et al., 2001; Sreenan et al., 2000; Viggedal et al., 2002; Westmacott et al., 2010); en algunos casos, sutiles pero persistentes (Mañeru et al., 2001).
	Memoria	IMPACTO NEGATIVO Algunos estudios encuentran peor rendimiento en los procesos de aprendizaje de nueva información (van Handel et al., 2012; Marlow et al., 2005; Mañeru et al., 2001; Murray et al., 2016) en comparación con los controles, pero otros no (Gadian et al., 2000; Handley-Derry et al., 1997). Peor rendimiento tanto en memoria inmediata como demorada, independientemente de la modalidad del material a recordar (van Handel et al., 2012; Mañeru et al., 2001) salvo Gadian et al. (2000), que observan un peor rendimiento en la memoria demorada pero no en la inmediata.
	Lenguaje	IMPACTO NEGATIVO Peor rendimiento en lenguaje evaluado como capacidad general en pruebas estandarizadas. Peor rendimiento en pruebas de comprensión verbal (Edmonds et al., 2020; Lee-Kelland et al., 2020; Odd et al., 2011; Robertson y Finer, 1985; Robertson et al., 1989; Viggedal et al., 2002). Peor rendimiento en lenguaje expresivo (Chin et al., 2019; Robertson y Finer, 1985).
Función cognitiva evaluada a través del rendimiento académico	Lectura	IMPACTO NEGATIVO Peor rendimiento frente a los controles y retraso en este ámbito (Moster et al., 2002; Odd et al., 2011; Robertson, 2003; Robertson et al., 1989).
	Ortografía y gramática	IMPACTO NEGATIVO Robertson et al. (1989) encuentran retraso en estos ámbitos escolares en los niños que sufrieron EHIN.
	Aritmética	IMPACTO NEGATIVO Peor rendimiento frente a los controles y retraso en este ámbito (Moster et al., 2002; Robertson, 2003; Robertson et al., 1989).
	Necesidad de apoyos escolares	IMPACTO NEGATIVO Se observa más necesidad de apoyos escolares (Moster et al., 2002; Odd et al., 2011; Revisión: Härtel et al., 2004).

Nota. EHIN: Encefalopatía hipóxico-isquémica.

No resulta sorprendente que las repercusiones cognitivas del impacto de la hipoxia-isquemia neonatal hayan concitado un elevado grado de interés entre los investigadores puesto que el desarrollo cognitivo y la evolución de los procesos cognitivos ha sido un campo de investigación tradicional en la psicología. Sin embargo, durante las últimas décadas se ha vivido un creciente interés por el estudio y conocimiento del ámbito emocional. La maduración cerebral y el desarrollo cognitivo del niño van también asociados al desarrollo de los aspectos emocionales. Dichos aspectos emocionales resultan fundamentales para que tenga lugar un ajuste adecuado del niño a su ambiente social y pueda preservarse su salud mental.

Por ello, consideramos que el impacto de la hipoxia-isquemia neonatal no puede ser comprendido plenamente sin abarcar también los aspectos emocionales y de ajuste comportamental de estos niños. Sin embargo; como veremos, hay poca investigación al respecto.

Pero existe además otro motivo que justifica la relevancia del estudio de los aspectos emocionales y comportamentales en estos casos, y es la creciente evidencia encontrada acerca de la aparición de sintomatología depresiva en adultos que han sufrido un evento hipóxico-isquémico.

Debido a estas razones, en los próximos capítulos se revisan las investigaciones que han abordado ambas cuestiones: el impacto de la hipoxia-isquemia neonatal en el ajuste emocional y comportamental de los niños (capítulo 2) y la depresión tras el accidente cerebrovascular en los adultos (capítulo 3).

CAPÍTULO 2. IMPACTO DE LA HIPOXIA-ISQUEMIA NEONATAL EN EL AJUSTE EMOCIONAL Y COMPORTAMENTAL DE LOS NIÑOS: REVISIÓN DE ESTUDIOS

2.1 Relevancia del estudio de los aspectos emocionales y comportamentales en etapas tempranas del desarrollo

Como se ha expuesto en el capítulo anterior, existe bastante investigación sobre el impacto que la hipoxia-isquemia neonatal tiene sobre el desarrollo cognitivo de los niños. Sin embargo; apenas unos pocos estudios abordan otros aspectos psicológicos, como el desarrollo socioemocional y el ajuste comportamental en esta población. Estos aspectos emocionales y conductuales son relevantes para el ajuste psicológico del niño a medida que crece, puesto que son fundamentales para la adecuada comprensión y actuación sobre uno mismo y la adaptación al entorno. Se manifiestan principalmente en la capacidad para regularse emocionalmente y en las relaciones que el niño puede establecer con iguales y adultos. Esta capacidad de regulación y de organización de la conducta se va desarrollando y complejizando a medida que el niño madura, pudiendo responder de manera adaptativa y flexible al entorno emocional y social según su momento de desarrollo.

La experiencia emocional está sustentada en un sustrato biológico (como puede observarse, por ejemplo, en la relación de determinados neurotransmisores, como la serotonina, con los estados de ánimo), en procesos cognitivos y en las vivencias relacionales del niño con sus figuras de apego. Así, para la regulación emocional es necesaria la habilidad de aumentar y reducir la activación emocional que se experimenta, y esta regulación es inicialmente conseguida gracias a la relación con las personas que cuidan del niño. A medida que avanza el desarrollo, el niño irá desarrollando estrategias de afrontamiento propias para aumentar o reducir esta activación a partir de lo aprendido con estas figuras de cuidado, sus avances cognitivos y el funcionamiento de su organismo.

Si, como se ha mencionado previamente, el neurodesarrollo del niño se ve afectado negativamente por la hipoxia-isquemia desde el inicio de su vida, cabe plantearse que pueda existir una repercusión a nivel socioemocional por el modo en que

el niño puede organizar su conducta y sus experiencias para afrontar las demandas del entorno. Sin embargo; pocos estudios han abordado esta cuestión, especialmente en las etapas más tempranas del desarrollo. Así, la mayor parte de los estudios han sido realizados con población en etapa escolar. Además, muchos de ellos cuentan con limitaciones metodológicas (ausencia de grupos control que permitan comparar los resultados de forma adecuada) y limitaciones para extrapolar sus resultados a la situación actual, puesto que se refieren a muestras antiguas que no recibieron los estándares actuales de tratamiento (hipotermia terapéutica en los casos de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal moderada-grave).

Abordar el estudio de estos aspectos emocionales y comportamentales en una etapa temprana del desarrollo permite conocer los efectos de la hipoxia-isquemia justo en el momento en que se están desarrollando estas capacidades, abriendo así la posibilidad de intervenir antes de que se establezca una patología emocional o comportamental.

En este capítulo se presentan los resultados de los escasos estudios realizados sobre el impacto de la hipoxia-isquemia neonatal en el ajuste emocional y comportamental de los niños. Se trata de estudios dispares que conceptualizan estas cuestiones emocionales y comportamentales de forma distinta, lo cual lleva a la utilización de instrumentos de evaluación diversos que dificultan la comparación entre estudios. Para facilitar la exposición y comprensión de los resultados aportados por estas investigaciones, éstos se han agrupado por epígrafes que tratan de unificar las informaciones reportadas sobre un mismo ámbito.

Estos epígrafes se han organizado partiendo de una diferenciación entre dos tipos de repercusiones: los problemas de manifestación internalizada (típicamente identificados con los “problemas emocionales”, una forma de expresión inhibida que no resulta fácilmente observable desde fuera) y los problemas de manifestación externalizada (habitualmente identificados como “problemas de conducta” y que se pueden identificar desde la observación externa más claramente). Fuera de esta diferenciación se reportan los estudios que han abordado las posibles dificultades a nivel social como una posible combinación de aspectos emocionales y conductuales, y que se describen posteriormente. Finalmente, se realiza un análisis desde la presencia de problemas psicológicos y comportamentales de manera global, valorando también la

presencia de psicopatología conceptualizada desde las definiciones de los manuales de clasificación diagnóstica.

Para facilitar la comprensión, a continuación se presenta una tabla resumen con las conclusiones más relevantes de cada uno de los epígrafes de este capítulo, facilitando también una visión global de la estructura de los aspectos revisados (Tabla 3).

Tabla 3

Tabla resumen del impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre el **desarrollo socioemocional y el ajuste comportamental: revisión de estudios**

Problemas de manifestación internalizada ("problemas emocionales")	Ansiedad	IMPACTO NEGATIVO Más síntomas de ansiedad que los controles. (Edmonds et al., 2020; van Handel et al., 2010; Hayes et al., 2018; Revisión: Härtel et al., 2004).
	Síntomas depresivos	IMPACTO NEGATIVO Datos escasos, algunos estudios sugieren posible presencia de más síntomas depresivos frente a los controles (Elbers et al., 2014; Hayes et al., 2018; Kirton y Deveber, 2013).
Problemas de manifestación externalizada ("problemas de conducta")	Agresividad	IMPACTO NEGATIVO Datos escasos, algunos estudios sugieren porcentajes elevados de este tipo de conductas en los casos de mayor gravedad (Hayes et al., 2018).
	Hiperactividad	IMPACTO NEGATIVO Datos escasos, riesgo incrementado de presentar problemas en este ámbito (Lee-Kelland et al., 2020; Marlow et al., 2005; Revisión: Härtel et al., 2004).
	Problemas de atención en su vertiente conductual	IMPACTO NEGATIVO Datos escasos. Mayor presencia de problemas en este ámbito (Bosenbark et al., 2017; Goodman, 1998; van Handel et al., 2010; Kolk et al., 2001; Lindström et al., 2006; Westmacott et al., 2010).
Ámbito socioemocional y los problemas sociales	Conducta prosocial, procesamiento de emociones asociadas a caras, comunicación social	IMPACTO NEGATIVO Datos escasos. Peores resultados en estos ámbitos (Marlow et al., 2005; Stiles et al., 2009; Revisión: Martínez-Biarge et al., 2019).
Ajuste comportamental evaluado de manera global	Problemas internalizados (de manera global) (CBCL)	IMPACTO NEGATIVO Datos escasos. Mayor presencia de problemas (Edmonds et al., 2020; van Handel et al., 2010).
	Problemas externalizados (de manera global) (CBCL)	IMPACTO NEGATIVO Datos escasos. Mayor presencia de problemas (Hayes et al., 2018).
	Total problemas (CBCL)	IMPACTO NEGATIVO Datos escasos. Mayor presencia de problemas (Edmonds et al., 2020; Hayes et al., 2018).
Psicopatología	Evaluada mediante instrumentos psicométricos	IMPACTO NEGATIVO Mayor presencia de psicopatología (van Handel et al., 2010; Lee-Kelland et al., 2020).
	Evaluada mediante criterios de los manuales diagnósticos de trastornos mentales	IMPACTO NEGATIVO Algunos estudios encuentran mayor presencia de diagnósticos psicopatológicos (Badawi et al., 2006; Hayes et al., 2018), pero otros no (van Handel et al., 2010).

Nota. CBCL: Child Behavior Checklist.

2.2 Impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre los problemas de tipo internalizado

Resulta difícil sacar conclusiones respecto al impacto de la hipoxia-isquemia neonatal en el ámbito de los problemas internalizados por la escasez de estudios y las diferencias que existen entre los que sí han abordado esta cuestión. Por ello, a continuación se describen los resultados y algunas observaciones sobre estos estudios, pudiendo remitirse a la Tabla 4 para conocer los datos cuantitativos reportados por los mismos.

Tabla 4

Revisión de resultados reportados sobre **Problemas emocionales** medidos con distintas pruebas, ordenados por edad de evaluación

Año	Referencia	Edad	Test	Grupo	Problemas emocionales			Ansiedad			Depresión (manifestación internalizada)			Emocionalmente reactivo (CBCL 1.5-5)		
					M	dt / rg	Sig	M	dt / rg	Sig	M	dt / rg	Sig	M	dt / rg	Sig
2020	Edmonds et al.	2 años	CBCL 1.5-5	EHIN Total	.	.	.	2.1	2.7	.	1.2	2.1	ns	2.1	2.7	ns
				EHIN no SNM	.	.	.	1.8	2.3	.	0.9	1.5	.	1.7	2.1	.
				EHIN + SNM	.	.	.	4.4	4.1	*	1.7	2.7	.	4.8	4.9	.
2018	Hayes et al.	3-8 años	CBCL 1.5-5	EHIN Total	.	.	.	% en rango clínico			% en rango clínico			% en rango clínico		
				EHIN leve	.	.	.	10.2%			11.9%			12.5%		
				EHIN mod	.	.	.	4.90%			4.90%			9.70%		
												*				
2020	Lee-Kelland et al.	6-8 años	SDQ	EHIN Control	2.0	1-4.5	*
					0.5	0-2.7
2005	Marlow et al.	6-9 años	SDQ padres	EN mod	2.0	2-3	ns
				EN grav	2.0	1-4	
				Control	1.0	0.5-2	
2005	Marlow et al.	6-9 años	SDQ profesores	EN mod	1.0	0-2
				EN grav	3.0	2-6	*	
				Control	0.0	0-3.7	
2010	van Handel et al.	9-10 años	CBCL padres	EHIN leve	.	.	.	PT= 56.8	8.6	.	PT= 56.2	6.4
				EHIN mod	.	.	.	54.0	5.0	.	56.3	6.9	.	.	.	
				Control	.	.	.	53.9	5.7	.	53.9	5.2	.	.	.	
2010	van Handel et al.	9-10 años	TRF	EHIN leve	.	.	.	PT= 55.7	7.0	.	PT= 55.8	7.8
				EHIN mod	.	.	.	56.5	6.6	*	55.9	6.2	.	.	.	
				Control	.	.	.	52.9	4.9	.	53.6	5.3	.	.	.	

Nota. *Diferencia significativa según el estudio. Sombreados los estudios cuyas muestras recibieron Hipotermia Terapéutica.

CBCL: Child Behavior Checklist; Dt: desviación típica; EHIN: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal; EN: Encefalopatía Neonatal; Grav.: grave; HT: Hipotermia Terapéutica; M: Media; Mod.: moderada; ns: no significativo; PT: Puntuación T; rg: Rango; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; SNM: Signos Neurológicos Menores; TRF: Teacher's Report Form.

Los problemas emocionales, conceptualizados de manera general bajo este nombre y evaluados a partir de la concepción que hace el instrumento Strengths and

Difficulties Questionnaire (SDQ), han sido observados en dos estudios: Lee-Kelland et al. (2020) y Marlow et al. (2005). Ambos estudios encuentran una mayor presencia de problemas emocionales en la etapa escolar en los niños que sufrieron una hipoxia-isquemia neonatal en comparación con los controles (aunque Marlow et al., 2005, solo encuentran esa diferencia significativa en los casos que sufrieron un daño cerebral grave y cuando los datos son reportados por los profesores).

Los escasos estudios llevados a cabo sobre esta cuestión en muestras que recibieron hipotermia terapéutica, encontraron que a pesar del tratamiento, los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal presentaban más problemas emocionales que los controles (Lee-Kelland et al., 2020). Este resultado podría sugerir un efecto limitado de la hipotermia terapéutica sobre la posibilidad de presentar problemas emocionales.

Desglosando el término de “problemas emocionales” en aspectos que pueden incluirse dentro de este tipo de problemas internalizados, encontramos estudios que han evaluado: la ansiedad y los síntomas depresivos (entendidos desde su manifestación internalizada). A continuación se revisan las investigaciones que aportan datos sobre cada uno de estos ámbitos.

2.2.1 Impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre la ansiedad

Varios estudios reportan que los niños que sufrieron una hipoxia-isquemia neonatal presentan más síntomas de ansiedad que los controles.

Tanto Edmonds et al. (2020) como van Handel et al. (2010) encuentran puntuaciones en ansiedad más elevadas en los casos que han sufrido una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, especialmente en los de mayor gravedad. En esta misma línea, Hayes et al. (2018) reportan que en los niños de entre 3-8 años que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal evaluados en su muestra, un 10.2% presentaban puntuaciones que alcanzaban el rango clínico en ansiedad. Esta cifra aumentaba en los casos de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal moderada, donde el 22.2% alcanzaba el rango clínico (Tabla 4). En los casos de accidentes cerebrovasculares infantiles, también se ha observado un mayor riesgo de problemas asociados a ansiedad y miedos (Härtel et al., 2004).

2.2.2 Impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre los síntomas depresivos

En esta revisión solo se han encontrado tres estudios que evalúan los síntomas depresivos en los niños que han sufrido una hipoxia-isquemia neonatal. Son investigaciones que evalúan esta sintomatología de manera indirecta a través de subescalas incluidas en instrumentos de evaluación más generales de la conducta infantil (Tabla 4).

Entre estos estudios, solo uno de ellos (van Handel et al., 2010) cuenta con grupo control para comparar los resultados. Así, van Handel et al. (2010) no encuentran diferencias en estas puntuaciones en los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal respecto a sus pares en la etapa escolar.

Edmonds et al. (2020) realizan una comparación dentro del grupo de niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, diferenciando entre aquellos que mostraban signos neurológicos menores y aquellos que no los presentaban, no observando diferencias entre ellos. Sin embargo, este estudio no cuenta con un grupo de controles sanos que permita conocer el posible impacto de la hipoxia isquemia neonatal en este aspecto.

Por su parte, el estudio de Hayes et al. (2018) encuentra que en los niños de entre 3-8 años que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal evaluados en su muestra, un 11.9% presentaban puntuaciones que alcanzaban el rango clínico en sintomatología depresiva. Tomando en consideración solo los casos de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal moderada, el 27.8% de los niños evaluados alcanzaba el rango clínico. Los autores de este estudio reportan que esta cifra supone una diferencia significativa respecto a las puntuaciones de la población normativa, por lo que concluyen una mayor presencia de sintomatología depresiva en los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal moderada.

Ferriero et al. (2019) y Kirton y Deveber (2013) resaltan también la escasez de investigación en estos aspectos emocionales en los niños que han sufrido un accidente cerebrovascular perinatal. Kirton y Deveber (2013) sugieren que dicha ausencia de estudios no permite la comprobación empírica de la observación cualitativa de la presencia de mayor sintomatología ansiosa y depresiva en los niños que han sufrido una hipoxia-isquemia. Esta observación cualitativa podría sustentarse también por datos como los reportados por Elbers et al. (2014) donde el 35% de los adultos que habían

sufrido un accidente cerebrovascular arterial durante la infancia reportaban síntomas de ansiedad y depresión.

2.3 Impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre los problemas de manifestación externalizada (problemas de conducta)

Al igual que en el caso de los problemas internalizados, resulta difícil sacar conclusiones sobre el impacto de la hipoxia-isquemia neonatal en los aspectos emocionales manifestados mediante problemas externalizados debido a la escasez de estudios y las diferencias que existen entre los realizados. A continuación se describen los resultados y algunas observaciones sobre estos estudios, pudiendo remitirse a la Tabla 5 para conocer los datos cuantitativos reportados por los mismos.

Tabla 5

Revisión de resultados reportados sobre **Problemas de conducta** medidos con distintas pruebas, ordenados por edad de evaluación

Año	Referencia	Edad	Test	Grupo	Problemas de conducta			Agresividad			Hiperactividad			Problemas de atención			
					M	dt / rg	Sig	M	dt / rg	Sig	M	dt / rg	Sig	M	dt / rg	Sig	
2020	Edmonds et al.	2 años	CBCL 1.5-5	EHIN Total EHIN no SNM EHIN + SNM	.	.	.	10.1 9.4 15.8	8.5 8.2 10	ns	.	.	.	2.8 2.5 3.9	2.7 2.7 3.2	ns	
2018	Hayes et al.	3-8 años	CBCL 1.5-5	EHIN Total EHIN leve EHIN mod	.	.	.	% en rango clínico 6.80% 0.00% 22.2%			.	.	.	% en rango clínico 5.10% 2.40% 11.2%			ns
2018	Hayes et al.	3-8 años	BRIEF padres	EHIN Total	16
			BRIEF profesores	EHIN Total	25
2020	Lee-Kelland et al.	6-8 años	SDQ	EHIN Control	4.0 3.0	2-6 1-5	*	.	.	.	2 1	1-3 0-2	*
2005	Marlow et al.	6-9 años	SDQ padres	EN mod EN grav Control	1.0 2.0 1.0	0-3 1-4 0-2	ns	.	.	.	4 6.5 3	2-5 3-10 2-4	*
2005	Marlow et al.	6-9 años	SDQ profesores	EN mod EN grav Control	0.0 1.0 0.0	0-1 0-3 0-1	*	.	.	.	3 6 2	1-7 2-9 0-5	*
2010	van Handel et al.	9-10 años	CBCL padres	EHIN leve EHIN mod Control	.	.	.	PT= 54.7 56.3 53.1	6.6 8.6 5.7	ns	.	.	.	PT= 55.9 57.7 54.0	6.9 10.3 5.9	ns	
2010	van Handel et al.	9-10 años	TRF	EHIN leve EHIN mod Control	PT= 53.9 54.9 51.6	6.8 5.2 2.7	*	

Nota. *Diferencia significativa según el estudio. Sombreados los estudios cuyas muestras recibieron Hipotermia Terapéutica.

BRIEF: Evaluación conductual de la función ejecutiva; CBCL: Child Behavior Checklist; Dt: desviación típica; EHIN: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal; EN: Encefalopatía Neonatal; Grav.: grave; HT: Hipotermia Terapéutica; M: Media; Mod.: moderada; ns: no significativo; PT: Puntuación T; rg: Rango; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; SNM: Signos Neurológicos Menores; TRF: Teacher's Report Form.

De nuevo, los problemas de conducta, conceptualizados de manera global bajo esta designación y evaluados mediante el instrumento Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ), han sido observados en dos estudios: Lee-Kelland et al. (2020) y Marlow et al. (2005). Al igual que en el caso de los problemas emocionales de manifestación internalizada, ambos estudios encuentran una mayor presencia de problemas de conducta en la etapa escolar en los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal en comparación con los controles (aunque Marlow et al., 2005, solo encuentran esa diferencia significativa cuando los datos son reportados por los profesores).

En los casos que sufrieron un accidente cerebrovascular perinatal, también se ha reportado un riesgo incrementado de presentar problemas de conducta (Daseking et al., 2008; Goodman, 1998; Goodman, R. y Graham, 1996; Goodman y Yude, 1997; Harbert et al., 2012; Härtel et al., 2004; Laucht et al., 2000), observándose alteraciones comportamentales en el 11% de los casos en el estudio poblacional de J. Lee et al., 2005.

Los efectos del tratamiento con hipotermia terapéutica sobre los problemas de conducta son contradictorios. Así, algunos de ellos encuentran que a pesar del tratamiento, los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal presentan más problemas conductuales que los controles (Lee-Kelland et al., 2020), lo que podría sugerir, de nuevo, un efecto limitado de la hipotermia terapéutica sobre este aspecto. Sin embargo; Pappas et al. (2015) encuentran una ligera disminución en la presencia de problemas de conducta en los niños tratados con hipotermia terapéutica. Así, en niños evaluados a los 18 meses, observaron problemas de conducta en un 21% de los niños tratados con hipotermia frente al 32% de los niños que no recibieron este tratamiento pero tenían el mismo diagnóstico. Y esta misma tendencia se observó al volver a evaluar a los niños en la etapa escolar, presentando problemas de conducta el 7% de los tratados con hipotermia y el 9% de los que no recibieron dicho tratamiento.

Desglosando el término de problemas conductuales en aspectos que pueden incluirse dentro de este tipo de problemas de manifestación externalizada, encontramos estudios que han evaluado: la agresividad, la hiperactividad y los problemas de atención. A continuación se revisan las investigaciones que aportan datos sobre cada uno de estos ámbitos.

2.3.1 Impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre la agresividad

En esta revisión, de nuevo, solo se han encontrado tres estudios que evalúan la agresividad en los niños que han sufrido una hipoxia-isquemia neonatal. Son investigaciones que evalúan esta sintomatología de manera indirecta a través de subescalas incluidas en instrumentos de evaluación más generales de la conducta infantil (Tabla 5).

Entre estos estudios, solo uno de ellos cuenta con grupo control para comparar los resultados. En este caso, van Handel et al. (2010) no encuentran diferencias en estas

puntuaciones en los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal respecto a sus pares en la etapa escolar. Por otro lado, el estudio de Hayes et al. (2018) encuentra que en los niños de entre 3-8 años que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal evaluados en su muestra, un 6.80% presentaban puntuaciones que alcanzaban el rango clínico en conducta agresiva. Observando solo los casos de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal moderada, el 22.2% de los niños evaluados alcanzaba el rango clínico. Esta cifra suponía una diferencia significativa respecto a las puntuaciones de la población normativa, concluyendo los autores una mayor presencia de conducta agresiva en los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal moderada.

2.3.2 Impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre la hiperactividad

En la literatura revisada, los estudios que analizan el impacto de la hipoxia-isquemia sobre la hiperactividad, observan repetidamente un riesgo incrementado de presentar problemas en este ámbito. Esto se ha observado tanto en los casos que han sufrido una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, como en los accidentes cerebrovasculares en esta misma etapa.

En los estudios que abordan muestras que han sufrido una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, tanto Lee-Kelland et al. (2020) como Marlow et al. (2005), observan peores puntuaciones en este ámbito en los casos respecto a los controles.

Respecto al impacto de los accidentes cerebrovasculares en la etapa perinatal sobre la hiperactividad, la revisión de Härtel et al. (2004) refiere que la literatura revisada informa de mayor riesgo de hiperactividad en estos niños. Muchos de estos estudios, reportan estos datos mezclados con los resultados observados en el ámbito de los problemas atencionales, como se verá en el próximo apartado.

De nuevo, Lee-Kelland et al. (2020) observa que la afectación producida por la hipoxia-isquemia sobre la hiperactividad se mantiene a pesar de recibir tratamiento con hipotermia terapéutica (Tabla 5).

2.3.3 Impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre los problemas de atención

Solo algunos de los estudios que han abordado la cuestión de los problemas de atención en su vertiente más conductual, cuentan con un grupo control que permite comparar los resultados. De entre ellos, van Handel et al. (2010) reportan una mayor presencia de problemas de atención en niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, especialmente en los casos de mayor gravedad y cuando la información es aportada por los profesores (Tabla 5). En etapas posteriores, Lindström et al. (2006) también encuentran más problemas de conducta y de atención en una muestra de casos de entre 15-19 años, en comparación con sus hermanos.

Esta tendencia a presentar más problemas de atención también se ha observado en los casos de accidente cerebrovascular perinatal (Bosenbark et al., 2017; Goodman, 1998; Kolk et al., 2001; Westmacott et al., 2010).

2.4 Impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre el ámbito socioemocional y los problemas sociales

Los pocos estudios que han abordado el ámbito social del desarrollo emocional, utilizan distintos conceptos e instrumentos para evaluarlo, reportando resultados diversos. Puede verse un resumen de los mismos en la Tabla 6.

Tabla 6

Revisión de resultados reportados sobre **Problemas sociales** medidos con distintas pruebas, ordenados por edad de evaluación

Año	Referencia	Edad	Test	Grupo	Desarrollo socioemocional			Problemas sociales			Conducta prosocial			Retraso en desarrollo socioemocional	
					M	dt / rg	Sig	M	dt / rg	Sig	M	dt / rg	Sig	%	Sig
2004	Barnett et al.	1-2 años	Griffiths Escala Personal-social	EN 1 año EN 2 años	103 107	14 14
2015	Zubcevic et al.	2 años	ASQ-3 Escala Personal-social	EHIN HT	21.4	.
2020	Lee-Kelland et al.	6-8 años	SDQ	EHIN Control	.	.	.	0 0	0-2 0-1	ns	0-2.5 0-1	7-10 8-10	ns	.	.
1994	Yudkin et al.	5 años	Griffiths Escala Personal-social	Asfixia	107	8.6
2005	Marlow et al.	6-9 años	SDQ padres	EN mod EN grav Control	.	.	.	1.0 1.0 1.0	0-3 0-3 0-2	ns	8.0 8.5 8.0	6-10 7-10 6-9	ns	.	.
2005	Marlow et al.	6-9 años	SDQ profesores	EN mod EN grav Control	.	.	.	1.0 2.0 1.0	0-3 1-5 0-3	ns	7.0 6.0 8.0	5-9 3-7 5-10	*	.	.
2010	van Handel et al.	9-10 años	CBCL padres	EHIN leve EHIN mod Control	.	.	.	PT= 56.0 56.6 53.4	6.7 8.4 5.2	ns
2010	van Handel et al.	9-10 años	TRF	EHIN leve EHIN mod Control	.	.	.	PT= 55.6 57.6 52.1	7.8 7.5 4.5	ns

Nota. *Diferencia significativa según el estudio. Sombreados los estudios cuyas muestras recibieron Hipotermia Terapéutica.

ASQ-3: Ages & Stages Questionnaires, tercera edición; CBCL: Child Behavior Checklist; Dt: desviación típica; EHIN: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal; EN: Encefalopatía Neonatal; Grav.: grave; HT: Hipotermia Terapéutica; M: Media; Mod.: moderada; ns: no significativo; PT: Puntuación T; rg: Rango; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; SNM: Signos Neurológicos Menores; TRF: Teacher's Report Form.

Entre dichos estudios, cabe destacar que Marlow et al. (2005) encuentran que los niños que sufrieron una encefalopatía grave presentan más dificultades en *conducta prosocial* en comparación a los controles. Algunas de estas dificultades podrían estar asociadas a problemas en el procesamiento emocional (por ejemplo, Stiles et al. (2009) encuentran problemas en el procesamiento de las emociones asociadas a caras tras un accidente cerebrovascular perinatal), que llevarían a desajustes en la comunicación social (Martinez-Biarge et al., 2019).

2.5 Impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre el ajuste comportamental de manera global

Abordando las cuestiones comportamentales de manera más global (Tabla 7), los estudios reportan un impacto negativo de la hipoxia-isquemia neonatal tanto a nivel de problemas internalizados (Edmonds et al., 2020; van Handel et al., 2010) como externalizados (Hayes et al., 2018). Esto sugiere una mayor presencia de problemas emocionales y de ajuste comportamental de manera general en estos niños (Edmonds et al., 2020; Hayes et al., 2018).

Tabla 7

Revisión de resultados reportados sobre **Problemas Internalizados, Problemas Externalizados y Total Problemas medidos con CBCL**; y presencia de Psicopatología, medida con distintos instrumentos, ordenados por edad de evaluación

Año	Referencia	Edad	Test	Grupo	Problemas Internalizados (CBCL)			Problemas externalizados (CBCL)			Total Problemas (CBCL)			Presencia de Psicopatología						
					M	dt / rg	Sig	M	dt / rg	Sig	M	dt / rg	Sig	M	dt / rg	Sig				
2021	Danguedan et al.	18-36 meses	CBCL 1.5-5	EHIN Total	PT=			PT=												
					44	8		43	8											
					42	8		42	7											
					48	6		45	11											
					% en rango clínico EHIN Total			% en rango clínico EHIN Total												
					8%			0%												
2020	Edmonds et al.	2 años	CBCL 1.5-5	EHIN Total	PD=			PD=		ns	PD=									
					7.3	7.5		13.1	10.		33.4	28.6								
					5.9	6.1	*	12	9		29.1	26.4	*							
					14.4	11.9		20.3	10.4		56.7	37.3								
2020	Dekkers et al.	2-5 años	CBCL 1.5-5	EHIN 2 años	PT=			PT=			PT=									
					47.0	9.2		53.4	9.4		49.3	8.1								
					55.8	10.7		53.6	7.4		54.3	9.5								
					% en rango clínico			% en rango clínico			% en rango clínico									
					13.6%			6.70%			11.8%									
					7.30%			0.00%			4.90%					*				
					27.8%			22.2%			27.8%					*				
2020	Lee-Kelland et al.	6-8 años	SDQ	EHIN Control											12	6-13	*			
															6	2-10				
2010	van Handel et al.	9-10 años	CBCL padres	EHIN leve	PT=		ns	PT=		ns	PT=									
					53.7	11		49.1	11		52.5	12	ns	15	13	*				
					51.2	12		51.1	12		52.3	12		19	18	*				
					48.7	10		47.1	11		47.0	12		9	9					
2010	van Handel et al.	9-10 años	TRF	EHIN leve	PT=			PT=		ns	PT=									
					53.1	11		50.4	11		51.4	12	p=							
					53.2	10		53.0	9		54.6	8	.05							
					48.0	8	*	48.7	7		46.7	8								

Nota. *Diferencia significativa según el estudio. **Sombreados** los estudios cuyas muestras recibieron Hipotermia Terapéutica.

Dt: desviación típica; CBCL: Child Behavior Checklist; CSBQ: Children's Social Behavior Questionnaire; EHIN: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal; Grav.: grave; HT: Hipotermia Terapéutica; M: Media; Mod.: moderada; MRI: Magnetic Resonance Imaging; ns: no significativo; PT: Puntuación T; rg: Rango; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; SNM: Signos Neurológicos Menores; TRF: Teacher's Report Form.

2.6 Impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre la presencia de psicopatología

Al observarse una mayor presencia de problemas socioemocionales y de ajuste comportamental en los niños que sufrieron una hipoxia-isquemia neonatal, cabe plantearse si esto se refleja también en una mayor presencia de psicopatología.

La presencia de psicopatología puede evaluarse a partir de instrumentos psicométricos y también mediante la observación de si se cumplen los criterios que definen la psicopatología según los manuales diagnósticos.

Lee-Kelland et al. (2020) (utilizando como instrumento psicométrico el SDQ: *Strengths and Difficulties Questionnaire*) y van Handel et al. (2010) (utilizando el CSBQ: *Children's Social Behavior Questionnaire*) encuentran una mayor presencia de psicopatología medida por estos instrumentos en niños que han sufrido una hipoxia-isquemia neonatal.

Aunque los estudios no siempre encuentran que estas observaciones de la evaluación psicométrica se reflejen en mayor presencia de trastornos mentales según los criterios de los manuales diagnósticos (van Handel et al., 2010); otros sí encuentran que en estos niños hay mayor frecuencia de diagnósticos psicopatológicos como trastornos de ansiedad (Hayes et al., 2018), trastornos disruptivos-oposicionistas (Hayes et al., 2018), trastorno obsesivo-compulsivo (Hayes et al., 2018), diagnóstico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Hayes et al., 2018) o diagnósticos dentro del espectro autista (Badawi et al., 2006) (Tabla 8).

Tabla 8

Presencia de **algún diagnóstico psicopatológico (DSM-IV)** en casos que sufrieron una hipoxia-isquemia neonatal, ordenados por edad de evaluación

Año	Referencia	Edad	Test	Grupo	Diagnóstico de ansiedad		Diagnóstico de trastorno afectivo		Diagnóstico de trastorno disruptivo - oposicionista		Diagnóstico de TDAH		Diagnóstico de TEA		Diagnóstico de TOC	
					%	Sig	%	Sig	%	Sig	%	Sig	%	Sig	%	Sig
2006	Badawi et al.	5 años	Observación clínica	EN Control	5	*	.	.	
2018	Hayes et al.	3-8 años	CBCL 1.5-5 (% en rango clínico)	EHIN Total	10		8	ns	1.7		8.1	12	ns	10		
				EHIN leve	4.9		2		0		0	6		0		
				EHIN mod	22	*	22		5.6	*	16.7	*	33		22	*
2010	van Handel et al.	9-10 años	DISC-IV	EHIN leve	13	ns	0	ns	13	ns	10	ns
				EHIN mod	19		2		15		15					
				Control	11		0		5.7		13					

Nota. *Diferencia significativa según el estudio.

CBCL: Child Behavior Checklist; DISC-IV: Diagnostic Interview Schedule for Children-IV; EHIN: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal; EN: Encefalopatía Neonatal; Mod.: moderada; ns: no significativo; TDAH: Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad; TEA: Trastorno del Espectro Autista; TOC: Trastorno Obsesivo Compulsivo.

2.7 Conclusiones sobre el análisis del impacto global de la hipoxia-isquemia neonatal

Con los datos reportados en estos capítulos, puede observarse que la hipoxia-isquemia neonatal tiene un impacto negativo sobre el funcionamiento y el desarrollo del organismo a distintos niveles, lo que influye en el adecuado desarrollo cognitivo y socioemocional de los niños que la han sufrido. Las secuelas observadas en estos distintos ámbitos se manifiestan en un amplio rango de gravedad, variando entre situaciones de gran discapacidad a situaciones de aparente normalidad (pero con afectación mantenida).

La investigación sobre todas estas repercusiones ha tenido un camino de varias décadas de evolución, en el cual los propios criterios diagnósticos y conceptos relacionados con la hipoxia-isquemia han ido modificándose para conformar un campo cada vez más claro y unificado sobre esta patología y su afectación. Sin embargo; aún son muchas las lagunas de conocimiento, como en lo referente a las repercusiones que la hipoxia-isquemia neonatal tiene sobre aspectos emocionales y el ajuste comportamental. Existe una falta de datos especialmente para las nuevas poblaciones de casos que han recibido como nuevo tratamiento de elección la hipotermia terapéutica. Es por ello que las investigaciones que se plantean en esta tesis pretenden ofrecer más datos sobre estas cuestiones.

En lo referente a los aspectos emocionales tras la hipoxia-isquemia, cabe destacar que sí se ha realizado investigación en los adultos, en concreto en relación a la sintomatología depresiva. Se trata de una sintomatología que aparece frecuentemente en los adultos que han sufrido un accidente cerebrovascular. Debido a ello, a continuación se explica este efecto observado en adultos como una manera de ofrecer un marco comprensivo para enmarcar el estudio de si se observa o no este efecto también en la población infantil.

CAPÍTULO 3. DEPRESIÓN TRAS ACCIDENTE CEREBROVASCULAR (DEPRESIÓN POST-ICTUS). INVESTIGACIÓN CON ADULTOS

En las investigaciones sobre el impacto de la hipoxia-isquemia se ha observado que un elevado porcentaje de adultos que han sufrido un accidente cerebrovascular presenta síntomas depresivos. Habitualmente se cifra el porcentaje de depresión en la población de supervivientes de estos infartos en la etapa adulta en torno a un tercio de la misma (Das y G. K., 2018; Villa et al., 2018).

Se trata de una de las secuelas de los accidentes cerebrovasculares que más necesidad de investigación ha despertado en los últimos tiempos, no solo por su elevada frecuencia, sino también por el impacto negativo secundario que parece tener sobre la tasa de mortalidad, el peor rendimiento cognitivo, la peor calidad de vida y el menor beneficio de los procesos de rehabilitación posteriores (Medeiros et al., 2020). Por todo ello, es una realidad que ha adquirido una denominación propia, tanto en el mundo anglosajón, conocida como *post-stroke depression*, como en el ámbito de habla hispana, donde se ha denominado *depresión post-ictus* (Espárrago Llorca et al., 2015).

Conocer los datos reportados sobre esta cuestión resulta relevante para ahondar en el conocimiento existente sobre el impacto de la hipoxia-isquemia en los procesos emocionales.

3.1 Epidemiología de la depresión post-ictus en adultos

Los estudios estiman una prevalencia de la depresión post-ictus en adultos que varía entre el 18–33% (Medeiros et al., 2020), o incluso entre el 25–79% (Hadidi et al., 2017). Esta variabilidad está asociada a: cifras dispares reportadas entre los distintos contextos de estudio (estudios poblacionales, en población hospitalaria o en rehabilitación), a distintos momentos temporales de evaluación tras el infarto (siendo más elevadas las tasas de depresión el primer año tras el accidente cerebrovascular), y a los diferentes instrumentos de evaluación empleados. De entre los pacientes con depresión tras un accidente cerebrovascular se han reportado cifras entre 10–25% de

pacientes que alcanzan síntomas de depresión mayor, y entre 10–40% de pacientes con síntomas de depresión leve (Wang et al., 2019).

3.2 Características de la depresión post-ictus en adultos

La sintomatología depresiva post-ictus se ha asociado a conductas de bajo nivel de actividad, retraimiento, irritabilidad, pérdida de apetito y de peso, dificultades para dormir, malestar generalizado, autovaloración negativa y sentimientos de desesperanza y atención disminuida entre otros (Wang et al., 2019). No toda la sintomatología depresiva observada llega siempre a cumplir criterios para depresión mayor, observándose también otros síntomas depresivos más leves pero persistentes (distimia) o que no llegan a alcanzar la gravedad o frecuencia para un trastorno depresivo mayor, pero que también son importantes, y no todos los estudios los han tenido en cuenta. Así, Mitchell et al. (2017) encuentran en su metaanálisis que la depresión menor estaba presente en un 13.1% de los afectados por accidente cerebrovascular, aumentando a un 16.7% en contextos de rehabilitación; y que el 3.1% presentaba distimia (entendida como sintomatología de carácter leve pero persistente).

Para unificar las características de este síndrome depresivo y facilitar la comparación entre investigaciones, los estudios tienden a emplear como definición del cuadro, los criterios diagnósticos para el *Trastorno depresivo debido a otra afección médica (accidente cerebrovascular)*, del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su 5ª Edición (DSM-5) (American Psychiatric Association, 2013).

Este diagnóstico se basa en cinco criterios: A) presencia persistente de síntomas depresivos como ánimo deprimido o anhedonia; B) estos síntomas depresivos son consecuencia fisiopatológica del accidente cerebrovascular; C) los síntomas no se explican mejor por otro trastorno mental; D) los síntomas no ocurren solo durante el transcurso de un delirium; y E) los síntomas causan malestar significativo o deterioro en la funcionalidad. Pueden aplicarse además especificadores que determinan si los síntomas alcanzan o no la gravedad de un trastorno depresivo mayor.

Según el propio DSM-5, el inicio de la depresión tras un accidente cerebrovascular se ha observado tanto con un inicio agudo (a los pocos días tras el

infarto) como con un inicio posterior (a las semanas o meses siguientes); y los episodios han mostrado una duración media de entre 9 y 11 meses.

Respecto al criterio B (referente a que los síntomas depresivos son consecuencia fisiopatológica del accidente cerebrovascular) cabe destacar que, aunque existen algunas asociaciones y correlatos fisiopatológicos estudiados, no se han demostrado mecanismos causales que puedan explicar plenamente la etiología de la depresión tras un accidente cerebrovascular. Debido a esto, se permite cumplir este criterio si la alteración del ánimo ocurre, se exagera o remite, al menos, asociada temporalmente a la afectación orgánica. Por ello, se hace relevante en este punto hacer un adecuado diagnóstico diferencial con otros cuadros psicopatológicos.

3.3 Diagnóstico diferencial de la depresión post-ictus en adultos respecto a otros cuadros psicopatológicos

3.3.1 Diagnóstico diferencial con el Trastorno de adaptación con ánimo deprimido

En las primeras fases tras el accidente cerebrovascular, algunos pacientes hablan de la sensación de sentirse atrapados en su nueva situación vital: no pudiendo expresarse como antes, con dificultades de memoria, y con sensación de pérdida en el reconocimiento de uno mismo. Todas estas vivencias, asociadas a las pérdidas funcionales, la experimentación de una situación de peligro para la vida, y el cambio en la percepción de la calidad de la propia salud y de las expectativas vitales, pueden desencadenar síntomas depresivos temporales que podrían encuadrarse en un proceso adaptativo (Kouwenhoven et al. 2011; Kouwenhoven et al, 2012). Mitchell et al. (2017) encuentran en su metaanálisis una prevalencia del 6.9% del trastorno de adaptación en pacientes tras un accidente cerebrovascular.

La diferencia entre la depresión post-ictus y el trastorno de adaptación con ánimo deprimido radica en que el diagnóstico de depresión como tal implica síntomas de mayor intensidad y número, así como una generalización del cuadro que necesitará más tiempo para su resolución que los procesos adaptativos.

3.3.2 Diagnóstico diferencial con los Trastornos relacionados con traumas y factores de estrés

Un accidente cerebrovascular supone un acontecimiento vital estresante que pone a la persona en contacto con una experiencia en la que su vida está en riesgo. Debido a ello, dicha experiencia puede constituirse como una vivencia traumática en sí misma.

El estrés asociado a esta vivencia puede llevar al desarrollo de síntomas temporales de ansiedad, que podrían encuadrarse dentro de un proceso adaptativo. Si la intensidad y la duración de las reacciones a esta vivencia son mayores, pueden aparecer síntomas de ansiedad y de estrés postraumático.

La prevalencia del trastorno de estrés postraumático tras un accidente cerebrovascular no está muy estudiada, pero se han reportado cifras entre el 4–37%, superior a la prevalencia en la población general (Garton et al., 2017); y respecto a la ansiedad se ha reportado una prevalencia entre el 9.4–36.7% (Almhdawi et al., 2021).

Todos estos síntomas asociados a trauma y estrés pueden dar lugar a cuadros cuyos síntomas podrían confundirse con la depresión. Sin embargo; la principal diferencia estaría asociada a la cualidad de la sintomatología, no observándose en la depresión algunos de los síntomas propios del trastorno de estrés postraumático como la presencia de síntomas intrusivos involuntarios recurrentes (en la depresión se observa más bien rumiación sobre la vivencia) o la tendencia a la evitación de estímulos asociados al evento traumático.

3.4 Comorbilidad de la depresión post-ictus en adultos respecto a otros cuadros psicopatológicos

Stein et al. (2018) analizan la comorbilidad de sintomatología ansiosa, depresiva y de trastorno de estrés postraumático en pacientes que sufrieron un accidente cerebrovascular en la edad adulta, encontrando que estos distintos síntomas tienden a coexistir en al menos un 39% de la muestra analizada. Esta comorbilidad es elevada (Mitchell et al., 2017) y se asocia a peores desenlaces con peor calidad de vida y adaptación funcional (Goldfinger et al., 2014). Haciendo un análisis más detallado por sintomatología, en esa misma muestra (Stein et al., 2018), el 11% de los pacientes

cumplía criterios para trastorno de estrés postraumático, el 13% presentaba síntomas de ansiedad y el 20% presentaba síntomas depresivos. Esta superposición de síntomas, en ocasiones, puede dificultar un diagnóstico claro de la depresión post-ictus.

En cualquier caso, consistentemente, se puede ver que en los distintos estudios, el porcentaje de síntomas depresivos tiende a ser superior respecto a otros tipos de sintomatología. Por ejemplo, Almhdawi et al. (2021) también encuentran en su estudio que tras el accidente cerebrovascular, el 52.9% de los pacientes presentaba ansiedad, el 68% síntomas asociados a estrés y el 74.5% síntomas depresivos.

Cabe destacar también como elemento diferenciador que, los estudios sostienen que la sintomatología depresiva se mantiene de manera más persistente en el tiempo, llegando en algunos estudios a ser diagnosticados de depresión persistente el 80% de los pacientes observados (Paolucci et al., 2006).

3.5 Impacto de la depresión post-ictus en adultos en los procesos de recuperación

Los síntomas depresivos se han visto además como significativamente asociados con la discontinuidad en los seguimientos de las intervenciones de rehabilitación (Almhdawi et al., 2021). Esta observación es una de la más relevantes, puesto que recuperarse de un accidente cerebrovascular es un proceso largo y complejo que puede suponer varios años de rehabilitación (Sarkar et al., 2021) y que necesita de la implicación de la persona para ir superando las dificultades, aceptar las pérdidas y poner en marcha medidas preventivas frente a posibles accidentes cerebrovasculares futuros (teniendo en cuenta que el riesgo de padecer otro infarto posterior aumenta al haber tenido ya un antecedente). Por ello, ofrecer intervenciones sobre el ámbito emocional a las personas afectadas sería fundamental de cara a su recuperación global.

3.6 Conclusiones sobre la depresión post-ictus en adultos

En conclusión, la sintomatología depresiva (que puede llegar a constituir un trastorno depresivo) es frecuente en los casos de adultos que han sufrido un accidente cerebrovascular. Se trata de una sintomatología que va más allá de la adaptación a las secuelas funcionales y cognitivas asociadas al infarto o incluso más allá de un trastorno de estrés post-traumático a lo que podría ser la vivencia del infarto como un evento

traumático y los duelos asociados al mismo. Además, son síntomas que se muestran especialmente persistentes en el tiempo.

Estos datos vendrían a sustentar la idea de una afectación a nivel fisiológico de las áreas cerebrales asociadas a la regulación del estado de ánimo tras la hipoxia-isquemia. A continuación se apuntan hipótesis que se han postulado sobre la posible relación entre la hipoxia-isquemia y la sintomatología depresiva.

3.7 Relación entre el daño hipóxico-isquémico y la sintomatología depresiva a partir del estudio de la depresión post-ictus en adultos

No existen evidencias determinantes sobre mecanismos causales que puedan explicar de manera completa y exclusiva la relación entre el daño hipóxico-isquémico y los síntomas depresivos. Pero sí existen diversas hipótesis que describen y relacionan algunos de los mecanismos implicados en ambos. Distintos autores que han revisado estos posibles mecanismos fisiopatológicos implicados coinciden en destacar que son procesos múltiples, complejos y aún poco comprendidos (Medeiros et al., 2020; Wang et al., 2019)

En general, la evidencia disponible sostiene que los síntomas depresivos tras la hipoxia-isquemia se ven influidos por los procesos fisiológicos dañados tras este evento (Espárrago Llorca et al., 2015; Villa et al., 2018). Pero además, existen estudios que han hecho un acercamiento a los mecanismos fisiológicos subyacentes a la depresión, encontrándose afectación en mecanismos que también se han observado afectados en la hipoxia-isquemia (Bian et al., 2021; Dhir y Kulkarni, 2011; Martínez-Biarge et al., 2019; Sarkar et al., 2021; del Zoppo et al., 2000).

Por tanto, estos mecanismos asociados con el daño tras hipoxia-isquemia, o bien son compartidos con los mecanismos que subyacen a la depresión, o bien disparan cambios fisiológicos que desencadenan sintomatología depresiva (Medeiros et al., 2020).

3.8 Relación entre la depresión post-ictus en adultos y la sintomatología depresiva en la infancia tras un evento hipóxico-isquémico neonatal

A pesar de la clara y elevada prevalencia de los síntomas depresivos tras un accidente cerebrovascular en adultos, no existe investigación que aborde esta cuestión en el caso de los neonatos que han sufrido un evento del mismo tipo.

Resulta sorprendente esta ausencia de datos en los más pequeños, pues cabe esperar que los neonatos que han sufrido una hipoxia-isquemia también puedan ser vulnerables a secuelas similares. Esto podría suponerse así porque, como se ha descrito, la sintomatología depresiva que aparece en los adultos no parece explicarse a partir de las pérdidas funcionales y cognitivas asociadas al daño, sino que se postulan posibles mecanismos fisiológicos asociados que también podrían quedar dañados en los neonatos. Y si esto es así, como también se ha mencionado previamente, el hecho de que el daño por hipoxia-isquemia tenga lugar en una etapa neonatal en que el sistema nervioso está aún en proceso de desarrollo, puede suponer que estos niños se desarrollen ya dentro de un sistema dañado (Bernson-Leung y Rivkin, 2016; Fernández-López et al., 2014; Ferriero, 2016; Gennaro et al., 2019; Härtel et al., 2004; R. Jacobs et al., 2007; Kirton y Deveber, 2013; Kolb y Teskey, 2012; Marriott et al., 2017; Novak et al., 2018; Vannucci y Hagberg, 2004; Yager y Thornhill, 1997) y puedan presentar más dificultades que los adultos. Por tanto, si no se tienen en cuenta estas repercusiones, podrían no llevarse a cabo intervenciones que pudiesen atenuar los efectos negativos de la hipoxia-isquemia en el desarrollo.

Podría pensarse que la presencia de eventos hipóxico-isquémicos neonatales es reducida y por ello existe esta desigual conciencia de daño respecto al caso de los adultos. Sin embargo; como puede consultarse en el apartado de epidemiología (apartado 1.1 de este trabajo), esto no es así. De hecho, hay autores que sostienen que el riesgo de tener un accidente cerebrovascular está especialmente incrementado en la primera semana tras el nacimiento, con una cifra superior a 1 de cada 3500 neonatos; lo que sería una cifra que triplica el riesgo de infarto en un adulto con factores de riesgo cardiovascular (Kirton y Deveber, 2013).

Entonces, una posible explicación a esta ausencia de datos sobre el impacto de la hipoxia-isquemia sobre aspectos emocionales, en concreto sobre aspectos depresivos, en los neonatos, puede estar relacionada con las características propias de esta sintomatología en el caso de los niños pequeños y las peculiaridades para su evaluación.

Estas características diferenciales de la depresión en los más pequeños se describen a continuación.

CAPÍTULO 4. SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA EN LA INFANCIA

Como se ha referido en el apartado anterior, la presencia de sintomatología depresiva tras un accidente cerebrovascular es frecuente en adultos; sin embargo, esta realidad no ha sido estudiada en el caso de los neonatos.

Teniendo en cuenta que los mecanismos fisiopatológicos de la hipoxia-isquemia son los mismos independientemente de la edad, cabe plantearse la posibilidad de afectación en las mismas áreas y procesos fisiológicos asociados a la depresión en los casos de neonatos que han sufrido un daño por hipoxia-isquemia. Estando los recién nacidos en un momento de inmadurez de sus estructuras y en un punto de partida para todo su neurodesarrollo, se hace relevante abordar la cuestión de cómo esta posible afectación en los mecanismos asociados al estado de ánimo puede influir en su proceso de crecimiento.

Los adultos pueden expresar con palabras o manifestar mediante conductas la sintomatología del estado de ánimo de manera que puede ser conceptualizada dentro de los criterios de diagnóstico de depresión de una manera clara. Sin embargo; debido a la corta edad de estos niños al sufrir la hipoxia-isquemia y su imposibilidad de expresar y manifestar una sintomatología depresiva del modo en que lo hacen los adultos, puede producirse una baja apreciación de esta posible afectación anímica en los más pequeños.

Entonces, dos cuestiones pueden subyacer a la falta de investigación en estos niños. Por un lado, los niños no van a manifestar la sintomatología del modo en que se manifiesta en los adultos (es decir, la psicopatología infantil tiene sus propias características). Y por otro lado, los niños no van a poder informar sobre la sintomatología del mismo modo en que la informan los adultos, porque cuando son pequeños no han desarrollado aún el lenguaje ni la capacidad cognitiva para manejar algunos conceptos, lo cual va a dificultar los procesos de evaluación psicopatológica en esta etapa de la vida.

La primera cuestión obliga a revisar las características de los síntomas depresivos y cómo se manifiestan en los niños, lo que podría suponer la necesidad de

una redefinición de los mismos (apartado 4.1); y la segunda cuestión lleva a reflexionar acerca del proceso de evaluación de los niños en la primera infancia (apartado 4.2).

4.1. Características de la psicopatología infantil

Como se ha mencionado, los niños manifiestan la psicopatología de un modo adaptado a sus recursos según su momento de desarrollo. Esto lleva a la realidad de que la psicopatología en los niños va a tener sus propias características, observándose muchas veces mediante cuadros diferentes a los descritos en adultos. Cuadros que además varían según las distintas etapas del desarrollo. Debido a esto, se hace necesario profundizar en el conocimiento existente sobre la psicopatología infantil.

El conocimiento que tenemos sobre la psicopatología en preescolares (nosología, epidemiología y curso) es limitado e inferior al conocimiento establecido sobre la psicopatología en escolares. La falta del uso del lenguaje y el momento del desarrollo cognitivo, obligan a los niños en la primera infancia a expresar el malestar con unos recursos diferentes a los mayores (que con el tiempo se van pareciendo más al modo en que se expresan los adultos). Es por ello que el propio concepto de lo que es psicopatología en la infancia difiere de lo que es considerado psicopatología más adelante en el desarrollo.

Es difícil hablar de diagnósticos psicopatológicos en preescolares porque hay un solapamiento entre comportamientos que pueden considerarse normales o propios del proceso de desarrollo y los que no, pero es dificultoso establecer qué es una variación normal del comportamiento y qué es una manifestación psicopatológica. Además, la rápida velocidad a la que se desarrollan los niños hace difícil establecer si los comportamientos que presentan en un momento dado son inadecuados o no, ni cuánto tiempo se van a sostener (Carter et al., 2004; Egger y Angold, 2006). Todo esto lleva a que muchas personas sean reticentes a la hora de hablar de diagnósticos psicopatológicos en estas etapas del desarrollo.

A pesar de ello, también hay datos que sostienen que los niños pequeños pueden tener psicopatología, y que además, ésta puede persistir en el tiempo (Carter et al., 2004). En concreto, en relación a la sintomatología depresiva, Luby et al. (2004) han desarrollado una serie de trabajos que sostienen que puede existir depresión mayor en niños menores de 3 años.

Debido al tema de estudio de nuestra investigación, a continuación se profundiza en los aspectos estudiados sobre la depresión en preescolares, dejando a un lado otros posibles cuadros psicopatológicos que pueden aparecer en esta edad.

4.1.1 Depresión en la infancia

El propio concepto de depresión en los niños ha pasado por distintas etapas a lo largo de la Historia (Figueras Masip, 2006). Inicialmente se partió de una posición en que se consideraba que la depresión en los niños no existía, en cuanto que no tenían estructura psíquica que pudiese sostener algo así. Posteriormente se pasó a considerar que las depresiones en los niños estaban enmascaradas por otras sintomatologías. Hacia 1970 se alcanzó una aceptación generalizada de la posibilidad de existencia de depresión en la infancia. Empezó entonces la búsqueda de criterios diagnósticos y de correlatos biológicos, y en un siguiente paso se asimiló a la depresión adulta. Y en los últimos tiempos, con el desarrollo de la psicopatología del desarrollo, se ha pasado a considerar que la sintomatología es distinta según el momento del desarrollo de la persona.

Todo esto pone de manifiesto la necesidad de comprender cómo se expresa la sintomatología en estas etapas del desarrollo (Egger y Angold, 2006). Aunque en la actualidad se están haciendo esfuerzos por avanzar en el conocimiento sobre la psicopatología infantil mediante el uso de entrevistas estructuradas e instrumentos estandarizados que permitan obtener datos cuantitativos; por el momento, se tiende a recurrir para hablar de psicopatología a aquellos comportamientos que son cualitativamente distintos respecto a lo esperable para ese momento del desarrollo y la evolución de ese niño en concreto (Mash y Terdal, 2007, citados en Díaz García y Díaz-Sibaja, 2016), así como a la intensidad o frecuencia con que aparecen los posibles síntomas.

En relación a la sintomatología depresiva, el adulto tiene un concepto cognitivo para poder expresar un estado de ánimo triste o la anhedonia, pero el niño manifestará el malestar a través de conductas de malestar o no pudiendo desarrollarse ni avanzar en su crecimiento. El ánimo depresivo en los niños se ha observado en forma de retraimiento o tristeza pero también como irritabilidad o comportamientos agresivos.

Las principales clasificaciones diagnósticas sobre psicopatología, como el Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) especifica que, en el caso de los niños, los síntomas depresivos se expresan normalmente como irritabilidad además de, o más que como, tristeza. La clasificación diagnóstica específica para niños de entre 0-5 años, DC:0-5 (ZERO TO THREE, 2016), también dice que, en los trastornos del estado de ánimo caracterizados por ánimo deprimido, en los niños, el humor puede ser deprimido o irritable. En concreto, especifica (ZERO TO THREE, 2016, pp. 67, traducción propia) que: “Los niños pequeños podrían no estar capacitados para expresar su distrés emocional verbalmente. El humor depresivo podría presentarse como expresión facial triste y llanto, que son persistentes, intensos y presentes en distintos contextos y relaciones”. Menciona también que la irritabilidad puede presentarse en forma de rabietas, que podrían incluir agresiones como patear, golpear o morder. Esta clasificación, además del humor y la irritabilidad, menciona también como posibles criterios diagnósticos la anhedonia, que puede observarse en baja respuesta al entorno y a las relaciones; así como la presencia de síntomas vegetativos o insomnio. Cuando este ánimo deprimido y la irritabilidad no son solo un sentimiento pasajero, sino que se mantiene en el tiempo, en un grado intenso y difícil de regular, podría indicar la presencia de un trastorno emocional (o *mood disorder* en inglés).

Esta clasificación especializada en la primera infancia refiere dos trastornos del estado de ánimo principales en los niños: el trastorno depresivo (donde predomina el ánimo triste) y el trastorno de enfado y agresión disregulados de la infancia temprana (donde predomina el ánimo irritable). En el caso de la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima edición (CIE-10; Organización Mundial de la Salud, 1992) y el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) se pueden diagnosticar los trastornos depresivos en niños, para lo cual han hecho algunas modificaciones sobre algunos de sus criterios, puesto que son clasificaciones que no hacen un abordaje específico de las características de estos trastornos en la población preescolar.

La revisión que realiza Figueras Masip (2006) sobre la sintomatología en la depresión infantil en su tesis, resume que en los niños se encuentran síntomas depresivos en un amplio rango de conductas: tendencia al llanto, excesivo cansancio, retraimiento y problemas de relación con iguales, autoestima disminuida, bajo interés por interactuar con el entorno y problemas en el rendimiento escolar. Esta autora revisa también la manifestación específica de esta sintomatología según la edad. Así, los síntomas

depresivos en los niños en sus primeros años de vida, van a estar especialmente relacionados con el vínculo con el cuidador, el cual a su vez se verá influido por su situación psicopatológica propia y su situación social. Los síntomas se van a expresar en forma de retraimiento (baja expresividad facial y escasa sintonía relacional), hipersomnia, inquietud psicomotriz y alteraciones somáticas como aumento o pérdida de peso, dermatitis o alergias. Desde entonces, la sintomatología de bajo ánimo puede dificultar el desarrollo psicomotor normal, apareciendo retrasos en la adquisición de los hitos del desarrollo habitual (como en la marcha o el lenguaje) a medida que el niño crece. La clasificación diagnóstica DC:0-5 (ZERO TO THREE, 2016) menciona que los niños a partir de los 3 años también pueden expresar su ansiedad y sus miedos a través del juego. A medida que avanza el desarrollo, la sintomatología se irá expresando de una forma cada vez más parecida a los adultos.

Estas características propias en la expresión de la sintomatología depresiva en los niños, así como la inespecificidad de algunos síntomas, invita a hacer una definición más amplia del concepto depresión, hacia una posible afectación emocional y desajuste psicológico más amplio que puede afectar el desarrollo socioemocional del niño.

El adecuado desarrollo socioemocional permite al niño experimentar y expresar emociones positivas y negativas, desarrollar relaciones cercanas y satisfactorias con otros niños y con adultos, y experimentar su entorno y aprender (Cohen et al., 2005). La presencia de sintomatología depresiva podría impedir el adecuado desarrollo en éste ámbito.

Otro aspecto fundamental para entender la psicopatología de los más pequeños es que ésta no puede ser entendida fuera de la relación del niño con el cuidador. El niño depende de sus cuidadores para poder sobrevivir, especialmente en los primeros años de vida. Esta dependencia es relativa a las necesidades fisiológicas básicas, pero también es una dependencia a nivel emocional. Esto último hace que el niño quede en manos de la capacidad del cuidador para entender y responder a sus necesidades emocionales (Clark et al., 2019), a partir de las cuales el niño desarrollará su propia capacidad de regulación.

Entonces, esta dependencia de los niños respecto a sus cuidadores los hace especialmente vulnerables a la psicopatología de éstos. Por ejemplo, la depresión materna interrumpe el proceso de regulación mutua entre la madre y el niño, afectando a la experiencia relacional y la interiorización de la misma por parte del niño, quedando

éste vulnerable a la disregulación emocional y comportamental (Clark et al., 2019; Egger et al., 2019). Como señala la clasificación diagnóstica DC:0-5 (ZERO TO THREE, 2016), en la infancia temprana, la regulación de las emociones es un proceso diádico donde el cuidador tiene una influencia fundamental en el manejo de la emoción negativa del niño. Por tanto, la expresión de la sintomatología depresiva del niño estará influida por la relación con sus cuidadores, a través de las conductas que los adultos toleran y las respuestas que ofrecen al niño. La relación con los cuidadores va a influir por tanto en el desarrollo del niño y en la propia forma en que éste expresará la psicopatología. Por ello, no puede haber evaluación psicopatológica infantil sin tomar en cuenta la relación y el estado de las personas que cuidan del niño (Clark et al., 2019).

Esta aproximación que toma en cuenta la importancia de la relación padres-hijo está sustentada en múltiples teorías psicológicas que resaltan la importancia de lo relacional y pone de manifiesto la importancia de evaluar también a los padres respecto a su propia situación psicopatológica y respecto a la relación con sus hijos y sus pautas de crianza.

4.2 Dificultades en la evaluación de la psicopatología infantil

Según lo descrito en los apartados anteriores, debido a las características específicas con que se manifiesta la psicopatología infantil (menos dependiente del lenguaje y de la cognición compleja) y la importancia de lo relacional en el desarrollo, se hace necesario implementar estrategias de evaluación que puedan captar la complejidad de lo que les sucede a los niños.

En primer lugar, la dificultad de los niños para informar sobre los síntomas del modo en que lo hacen los adultos, ha llevado a la priorización de evaluaciones basadas en *observadores externos*. Estas evaluaciones, que recogen información a partir de los cuidadores y educadores, permiten conocer una amplia cantidad de conductas del niño en distintos ambientes, lo cual puede resultar muy informativo.

Sin embargo; este tipo de evaluaciones implica dos problemas. Por un lado, infravalora la capacidad de los niños para informar sobre sus propios síntomas internos, lo que puede llevar a una infraestimación de la sintomatología de tipo internalizado, en comparación con la sintomatología de tipo externalizado (más fácilmente accesible a los observadores externos) (Martini et al., 1990; Rogers y Luby, 2019). En el caso concreto

de la sintomatología depresiva que estamos estudiando, la infraestimación de la sintomatología internalizada podría llevar a una infravaloración de parte de la sintomatología depresiva en los niños (especialmente en aquellos casos que presentan un predominio de síntomas internalizados), con el consiguiente riesgo de dejarla sin tratamiento.

Frente a esta situación, hay autores que han reportado que los *autoinformes* en niños pequeños son válidos, habiéndose observado que los niños pequeños pueden informar por sí mismos sobre aspectos clave de la sintomatología depresiva, teniendo en cuenta que dichos autoinformes han de limitarse a los síntomas centrales y básicos de la patología (Luby et al., 2007). Los niños pueden ser buenos informadores reportando información sobre síntomas depresivos y de ansiedad, siempre y cuando estos síntomas no sean complejos o abstractos (Luby et al., 2007). Se ha observado también que los niños sobre los 3 años pueden identificar algunas emociones con ayuda de gráficos, dibujos o marionetas (Middleton et al., 2017). Otros autores han reportado, de hecho, que los niños parecen ser mejores informadores que sus padres sobre sus síntomas internalizados, mientras que los padres parecen ser mejores informadores sobre los síntomas externalizados (de la Peña et al., 2018a; Renou et al., 2004).

Y este último punto enlaza con el segundo problema asociado a la evaluación basada exclusivamente en observadores externos, y que tiene que ver con los sesgos que pueden introducir los observadores a partir de su propia situación personal y contextual (Alakortes et al., 2017; del Barrio Gándara, 2009; Maoz et al., 2014; Müller et al., 2014; Sher-Censor et al., 2018). Este punto también pone en primer plano la importancia de evaluar la relación establecida entre el niño y el cuidador para comprender la posible expresión psicopatológica del pequeño; así como la necesidad de recurrir a distintos observadores externos que se relacionan con el niño, para compensar los posibles sesgos relacionados con cada uno.

Por ello, se plantea la necesidad de que toda evaluación de la psicopatología infantil aborde la cuestión desde un planteamiento **multiinformante y multimétodo** (Figueras Masip, 2006; Lacalle Sisteré et al., 2014) para compensar los déficits de cada una de las opciones de evaluación mediante la combinación de varios modos de acceder a la información.

La *evaluación multiinformante* permite incluir los autoinformes de los niños y además, permite tomar en cuenta a varios observadores externos (cuidadores,

educadores, profesionales sanitarios). Poder tener varios informadores aporta distintas miradas y permite observar que el niño puede tener distintos modos de relación con distintas personas (Zeanah y Lieberman, 2016), lo cual podría compensar los posibles síntomas que estarían posiblemente más asociados a lo relacional.

Respecto a la *estrategia evaluativa multimétodo* (observación, entrevistas, cuestionarios), cabe mencionar la importancia de combinar aproximaciones observacionales-categoriales y aproximaciones empíricas-cuantitativas (Bellina et al., 2013; Lacalle et al., 2012) que permitan completar las informaciones obtenidas.

La aproximación observacional-categorial sería la propia del modelo médico y las entrevistas diagnósticas (como podría ser el caso de la *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime* versión DSM-5, K-SADS-PL-5, para población infantil que se utilizó en nuestra investigación), y permite un estudio minucioso sobre el caso concreto, aunque depende de la mirada del clínico. Sin embargo; esta aproximación puede completarse con cuestionarios que proporcionen puntuaciones cuantitativas que permitan comparar al sujeto con los baremos de una población normativa de referencia. De este modo, la información sobre el sujeto en concreto puede enriquecerse con el conocimiento sobre la desviación de su situación respecto a los estándares. Un ejemplo concreto de este tipo de evaluación empírica basada en la evidencia es el *System of Empirically Based Assessment* (ASEBA) de Achenbach y Rescorla (2001), donde se incluye el CBCL (Child Behavior Checklist, también utilizado en nuestra investigación), que permite una evaluación con ciertas garantías de validez y fiabilidad; pudiendo identificar síndromes empíricos mediante comparación con la población normativa (Lacalle Sisteré et al., 2014; Rescorla, 2005), aunque son listados de síntomas que no permiten hacer un diagnóstico psicopatológico por sí solos.

Partiendo de las ideas presentadas, en el próximo capítulo se abordan las conclusiones de la revisión realizada en los capítulos de este apartado teórico en relación al objetivo de esta tesis.

CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES DEL APARTADO TEÓRICO

5.1 Relevancia de la adecuada comprensión y evaluación de la influencia de la hipoxia-isquemia sobre la sintomatología depresiva en la infancia

Como se ha mencionado en capítulos previos, en los adultos, la depresión tras un accidente cerebrovascular se ha asociado a peor pronóstico y a más dificultades para implicarse en los procesos de rehabilitación (Medeiros et al., 2020; Sarkar et al., 2021).

Partiendo de estos datos, el impacto de la hipoxia-isquemia sobre estos aspectos emocionales podría vislumbrarse como una afectación aún más dramática en los niños que han sufrido una hipoxia-isquemia neonatal, puesto que su neurodesarrollo se vería afectado desde el inicio de su vida. Esta situación podría entonces dificultar la adaptación en momentos posteriores de su desarrollo en distintos ámbitos emocionales y sociales, pero también cognitivos o motores, por el posible desajuste en la implicación en actividades esenciales para el desarrollo. Existen además estudios que reportan una estabilidad de la depresión preescolar hasta, al menos, la adolescencia (Morken et al., 2021).

Por ello, cobra importancia la detección temprana de la sintomatología depresiva en los niños mediante una evaluación adecuada. Poder afinar la mirada y los procedimientos de evaluación de la psicopatología infantil se hace necesario para que no pase desapercibida, pudiendo ser entendida desde la manera específica en que es expresada por los niños.

Como se ha descrito en el capítulo anterior, una evaluación que incluya a varios informantes se hace esencial para obtener una información completa y balanceada de la realidad del niño. Esto permite además, dar a los padres un papel en el proceso de evaluación de los niños que puede potenciar que tomen conciencia de su propia implicación en los procesos de sus hijos. También favorece que se les tenga en cuenta como figuras adecuadas para informar sobre ellos. Este proceso puede entonces devolverles una sensación de competencia y experticia que les empodere en el proceso de crianza. En el caso de los niños que han sufrido una hipoxia-isquemia neonatal este proceso de devolución de competencia a los padres es especialmente interesante puesto

que la hipoxia-isquemia neonatal impacta la relación padres-hijo desde el inicio de la misma (Bäcke et al., 2021; Bemister et al., 2015; Danguécan et al., 2021; Dellenmark-Blom y Wigert, 2014; Heringhaus et al., 2013; Komoriyama et al., 2019; Lemmon et al., 2017; Nassef et al., 2013; Nassef et al., 2020; Pilon, 2019; Thyagarajan et al., 2018).

Por tanto, con todo lo descrito hasta el momento, podemos concluir el apartado teórico de esta tesis resaltando la necesidad de realizar una evaluación adecuada de los aspectos emocionales de los niños que sufrieron una hipoxia-isquemia neonatal para conocer el impacto de la misma sobre su desarrollo emocional y comportamental, y en concreto, sobre la sintomatología depresiva (que sí se ha observado en adultos que han sufrido un daño del mismo tipo).

A partir del próximo capítulo se desarrolla el apartado empírico de este trabajo, donde se describen las investigaciones realizadas.

APARTADO EMPÍRICO

En este segundo apartado de la tesis se presentan las investigaciones llevadas a cabo en este trabajo.

Para facilitar la comprensión del marco general de estudio, los aspectos metodológicos de las investigaciones realizadas se exponen de manera integrada; para posteriormente, pasar a describir cada estudio por separado. La primera investigación (estudio 1) analiza el impacto de la hipoxia-isquemia neonatal en la sintomatología depresiva y el ajuste comportamental de los niños evaluados entre los 3-6 años, mediante un diseño retrospectivo de casos y controles. Esta parte de la investigación incluye un estudio piloto sobre los casos que sufrieron un accidente cerebrovascular perinatal. El segundo estudio (estudio 2: seguimiento) analiza el mismo impacto de la hipoxia-isquemia neonatal pero en el seguimiento a los dos años de los niños evaluados en el primer estudio.

Cabe mencionar que los resultados del estudio 1 fueron publicados en la revista *PloS One*, en enero del año 2022, en el artículo *Mood disorders in children following neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy* (Álvarez-García, M.; Cuellar-Flores, I.; Sierra-García, P. y Martínez-Orgado, J., 2022). Puede consultarse este artículo en el Anexo 3. Esta tesis trata de completar la información de dicha publicación, incluyendo también los resultados del estudio piloto mencionado, realizado con niños que sufrieron un accidente cerebrovascular perinatal, con el objetivo de ampliar el análisis hacia los distintos diagnósticos asociados a la hipoxia-isquemia. Este estudio piloto de ampliación se reporta en este trabajo después del estudio inicial publicado con casos que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica porque se plantea como una posible ampliación de dicho estudio.

Tras la descripción de cada investigación y sus resultados, se discuten las conclusiones de los estudios de manera integrada. Y en la parte final se presentan las limitaciones de estas investigaciones, que sugieren nuevas líneas de investigación; así como las posibles aplicaciones prácticas e implicaciones de las conclusiones reportadas.

CAPÍTULO 6. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

6.1 Justificación de los estudios realizados

Como se ha descrito en el apartado teórico, la hipoxia-isquemia neonatal tiene un impacto negativo sobre el funcionamiento motor y cognitivo de los niños supervivientes a la misma. Sin embargo, apenas existe investigación que haya abordado el posible impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre los aspectos emocionales y de ajuste comportamental en estos niños, prestando especialmente poca atención a la sintomatología depresiva y su particular manera de manifestarse en la infancia, por lo que existe una falta de conocimiento en este ámbito. Teniendo en cuenta que en los adultos se ha observado que alrededor de un tercio de los pacientes que sufren un accidente cerebrovascular desarrolla una depresión que no puede explicarse como consecuencia de las pérdidas funcionales de dicho infarto, cabe plantearse si un efecto similar pudiese estar ocurriendo en los neonatos que han sufrido un daño del mismo tipo.

Se ha visto que los adultos que desarrollan una depresión tras sufrir un ictus tienen peor proceso de recuperación y una dificultad para la implicación en los procesos de rehabilitación. Si este fenómeno ocurre en los niños, ya desde el momento del nacimiento, puede resultar aún más dramático puesto que las estructuras cerebrales y los procesos psicológicos con los que se relacionan se encuentran aún en proceso de desarrollo. Entonces, si no se detecta e interviene, preferiblemente de manera precoz, podría dar lugar a alteraciones tanto estructurales como de procesos, con el impacto que esto podría tener sobre su adaptación y desarrollo cognitivo y emocional en etapas posteriores. En definitiva sobre su salud mental.

Sin embargo, de los pocos estudios que se han acercado a las repercusiones de la hipoxia-isquemia neonatal sobre los aspectos emocionales y comportamentales, solo algunos de ellos toman en cuenta como parte de su población de estudio a niños en una etapa tan temprana del desarrollo como en el caso de nuestros grupos de participantes. Debido a que la detección e intervención temprana sobre estas dificultades reduce la posibilidad de desarrollar cuadros psicopatológicos más complejos en la infancia y la

adolescencia, nuestro estudio pretende realizar una aportación relevante al aportar datos para la realización de una evaluación emocional adecuada en etapas tempranas.

Nuestras investigaciones también son oportunas porque los escasos estudios que han tratado de abordar el impacto de la hipoxia-isquemia neonatal en los aspectos emocionales infantiles están realizados con poblaciones que no recibieron los estándares actuales de tratamiento para la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal (la hipotermia terapéutica). Los primeros ensayos clínicos sobre la hipotermia terapéutica se publicaron en 2005 (Eicher et al., 2005; Gluckman et al., 2005; Shankaran et al., 2005), y a medida que la hipotermia terapéutica fue observándose como una terapia eficaz y segura para la encefalopatía hipóxico-isquémica (Azzopardi et al., 2009; Jacobs et al., 2011; Simbruner et al., 2010; Zhou et al., 2010), fue implementándose como tratamiento estándar de manera paulatina, pero dispar, en distintas sociedades pediátricas del mundo (Arnaez et al., 2018). En España, en 2011, la Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología (Blanco et al., 2011) publicó una Guía de Estándares para la aplicación clínica de la hipotermia terapéutica, y en 2015, se publicó la Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido del Ministerio de Sanidad (Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido, 2015). Desde la aparición de esas primeras publicaciones, la implementación de este tratamiento ha sido progresiva, aplicándose en el 95% de los hospitales españoles a fecha de 2015 (Arnaez et al., 2020). Muchos de los estudios que han tratado de abordar el impacto de la hipoxia-isquemia neonatal han sido realizados anteriormente a esta fecha y aún falta investigación con muestras seleccionadas en etapas posteriores. Debido a ello, las conclusiones de los estudios realizados con poblaciones que no recibieron este tratamiento, no pueden generalizarse a la población actual de niños que ha sufrido este tipo de daño y este tratamiento.

Por todos estos motivos, como se ha ido describiendo, en el momento actual son muy escasos los estudios que aborden el objeto de interés presentado en esta tesis, y menos aún, aquellos que tengan en cuenta de manera conjunta todos estos aspectos mencionados.

6.2 Objetivos de los estudios

El **objetivo general** de la investigación completa es conocer el *impacto que la hipoxia-isquemia neonatal tiene sobre la sintomatología depresiva y el ajuste comportamental* en niños de edad preescolar (desde 3 años hasta 6 años) que sufrieron un daño cerebral por hipoxia-isquemia neonatal (en concreto, una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal de severidad moderada-grave o un accidente cerebrovascular perinatal).

Este objetivo general se desarrolla a través de los siguientes **objetivos específicos**:

1. *Evaluar el ajuste emocional y comportamental* de los niños que sufrieron un daño cerebral por hipoxia-isquemia neonatal, mediante una evaluación que permite obtener información fiable (procedente de *distintas fuentes*, el propio niño y observadores) y con un diseño que permite conocer la estabilidad de los resultados en el tiempo (*seguimiento longitudinal*).
2. *Analizar las diferencias y semejanzas* en los resultados (de nivel de desarrollo, nivel cognitivo, y ajuste emocional y comportamental) entre los niños que sufrieron un *daño cerebral por hipoxia-isquemia neonatal* y los *controles*.
3. *Estudiar la relación* entre el ajuste emocional y comportamental y *otras posibles variables que lo pudiesen afectar*. Se establecen las siguientes variables a evaluar: el *nivel de desarrollo* y el *nivel cognitivo* del niño, las *características sociodemográficas*, la presencia de *depresión en las madres* y las *pautas de crianza*.

6.3 Hipótesis

Partiendo de los objetivos descritos en el apartado anterior, se plantean las siguientes hipótesis, de nuevo, para la investigación completa:

1. Los niños de entre 3 años hasta 6 años que sufrieron un daño cerebral por hipoxia-isquemia neonatal, *presentan más problemas de ajuste emocional y comportamental (observados en una mayor presencia de sintomatología depresiva, manifestada tanto a través de síntomas internalizados como externalizados)* en comparación con los niños que no sufrieron daños en el nacimiento.
2. Los problemas de ajuste emocional y comportamental que presentan los niños de entre 3 años hasta 6 años que sufrieron un daño cerebral por hipoxia-isquemia neonatal no se relacionan con otras posibles variables explicativas como el *nivel de desarrollo o el nivel cognitivo* del niño, las *características sociodemográficas*, la presencia de *depresión en la madre* ni las *pautas de crianza*.
3. Los niños que sufrieron un daño cerebral por hipoxia-isquemia neonatal y que, entre los 3 años hasta 6 años presentaron más problemas de ajuste emocional y comportamental, *mantienen dicha sintomatología, evolucionando su manifestación* de manera acorde al desarrollo del niño.

En el próximo capítulo se presentan los aspectos metodológicos de los estudios realizados.

CAPÍTULO 7. MÉTODO

La investigación llevada a cabo fue aprobada por el Comité de Ética para la Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos (Diciembre 2018, acta 12.1/18, Código Interno: 18/534-E), la Comisión de Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC) y el Comité de Ética de la Investigación de la Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED); otorgándose el permiso para contactar con las familias de los niños.

7.1 Diseño

El diseño de la investigación está basado en un estudio comparativo, cuyo objetivo es analizar las características de los niños que sufrieron un daño cerebral por hipoxia-isquemia neonatal en comparación con las características de niños de la misma edad que no sufrieron eventos negativos en el nacimiento. El procedimiento de investigación es observacional mediante la recogida de información de manera retrospectiva. El estudio de seguimiento longitudinal de los grupos evaluados se realizó siguiendo el mismo procedimiento, realizando una nueva valoración de los niños y sus familias dos años después de la primera evaluación, utilizando instrumentos equivalentes pero adecuados a la nueva etapa de desarrollo de los niños.

Para llevar a cabo la investigación se constituyeron tres estudios: un estudio para conocer el impacto de la hipoxia-isquemia en niños que habían sufrido una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal (Estudio 1). Dentro de este estudio se incluyó un estudio piloto con el objetivo de realizar un ampliación futura de la investigación incluyendo los casos que habían sufrido un accidente cerebrovascular perinatal (Estudio Piloto de ampliación). Posteriormente, dos años después de la primera evaluación, se llevó a cabo el estudio de seguimiento de los niños que habían participado en el estudio inicial (Estudio 2).

Tabla 9

Título de cada uno de los estudios presentados en esta tesis

Estudio 1	Impacto de la hipoxia-isquemia en los casos de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal (evaluación inicial).
Estudio Piloto de ampliación	Impacto de la hipoxia-isquemia en los casos de accidente cerebrovascular perinatal.
Estudio 2	Estabilidad del impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre la sintomatología depresiva y el ajuste comportamental (evaluación de seguimiento de los casos de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, 2 años después).

El análisis de los casos que sufrieron un accidente cerebrovascular perinatal se constituyó como un estudio separado por varias razones. En primer lugar, el hecho de que estos casos reciban un tratamiento diferente a los casos de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal puede suponer una variable extraña que influya en los resultados. Nos referimos, en concreto, al hecho de que la hipotermia terapéutica no es un tratamiento establecido para los casos que han sufrido un accidente cerebrovascular perinatal. Cabe esperar que, según la literatura revisada, los resultados de las evaluaciones de nuestra investigación de los casos de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal y los de accidente cerebrovascular vayan en la misma línea, pero la falta de antecedentes de estudios con las características de nuestro trabajo hacía arriesgado un análisis conjunto de manera inicial.

Además de esto, la pequeña población a la que era posible acceder desde nuestro dispositivo (y que suponía la mitad de casos respecto al número de casos de encefalopatía que participaron), hacía arriesgado juntar ambos tipos de diagnóstico, ya que los accidentes cerebrovasculares perinatales podían estar infrarrepresentados respecto a la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal y los resultados obtenidos no podrían ser considerados como representativos de ambos grupos.

Debido a todo ello, se decidió constituir el estudio como una investigación preliminar que permitiese orientar posibles líneas de investigación futura.

7.2 Variables

Las variables analizadas en la investigación se describen en la tabla 10.

Tabla 10

Variables analizadas

Objeto de medición	Variable
Ajuste emocional y comportamental del niño:	Puntuación en sintomatología depresiva autoinformada por el niño.
	Puntuación en sintomatología internalizada y externalizada informada por los padres.
	Psicopatología según clasificación nosológica DSM-5.
Adaptación funcional en los niños:	Puntuación en funcionamiento global.
Nivel de desarrollo del niño:	Puntuación en escala de desarrollo.
Desarrollo cognitivo del niño:	Puntuación en escala de inteligencia general.
Ajuste emocional del cuidador:	Puntuación en sintomatología depresiva en los padres.
Actitudes de los padres hacia la crianza y relación con el niño:	Puntuación en escala sobre actitudes hacia la crianza y la relación con el niño.
Variables clínicas:	Edad gestacional, peso al nacimiento, diagnóstico al nacimiento, tratamiento recibido.
Variables sociodemográficas:	Nivel de estudios de los padres, ingresos económicos mensuales.

7.3 Participantes

Los participantes potenciales del estudio eran los niños de entre 3 hasta 6 años que habían nacido con, al menos, 35 semanas de edad gestacional, que habían sufrido un daño cerebral por hipoxia-isquemia neonatal, determinado por un diagnóstico de *encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal moderada-grave* (y que recibieron hipotermia terapéutica como tratamiento) o un *accidente cerebrovascular perinatal*, y que fueron atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Clínico San Carlos de Madrid entre los años de 2013 y 2017. Los criterios de exclusión para estos participantes potenciales fueron: presentar un diagnóstico de parálisis cerebral en el momento de la evaluación (ya que podían presentar cuadros clínicos de muy diversa naturaleza y distintos grados de discapacidad) y aquellos casos cuyas familias no pudiesen comunicarse en el idioma español.

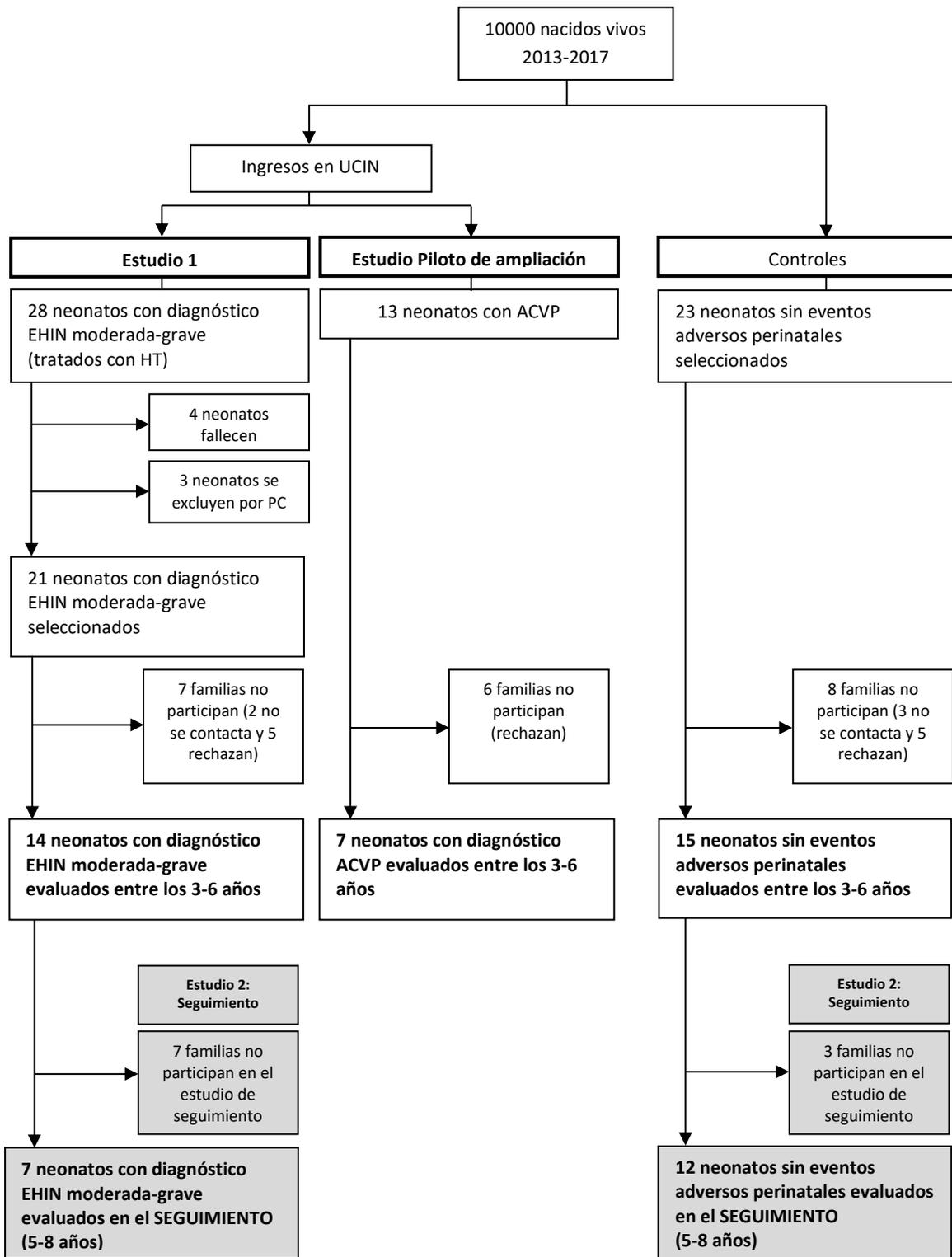
Los participantes potenciales para el grupo control eran niños de entre 3 hasta 6 años que habían nacido con al menos 35 semanas de edad gestacional y no habían sufrido eventos adversos perinatales. Fueron seleccionados por emparejamiento por fecha de nacimiento con los potenciales participantes del grupo de casos a partir de la base de datos de nacimientos del Hospital Clínico San Carlos correspondiente a los años de 2013 a 2017. Se excluyeron aquellas familias con dificultades para la comunicación en el idioma español.

Se contactó con las familias de los potenciales participantes y se les ofreció participar en el estudio, explicándoles el objetivo del estudio y el procedimiento de evaluación, así como los posibles riesgos y beneficios asociados a su participación. Además de la información oral proporcionada, las familias recibieron la misma información por escrito. Los progenitores que decidieron participar firmaron un consentimiento informado respecto a su propia participación y la de sus hijos. En el caso de progenitores separados, se contactó con ambos para que diesen el consentimiento para la evaluación.

7.3.1 Procedimiento de selección de los grupos de participantes

El procedimiento de selección de los grupos de participantes se describe a continuación. Para una visión global del mismo puede consultarse en la Figura 1.

Figura 1
Población de estudio



Nota. Los niños participantes potenciales para el estudio fueron atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Clínico San Carlos entre los años de 2013 y 2017 en relación a un diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal moderada-grave (siendo tratados con hipotermia terapéutica) o un accidente cerebrovascular perinatal. Los niños que fueron neonatos sin eventos adversos perinatales, emparejados por fecha de nacimiento, fueron seleccionados para el grupo control. EHIN: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal; ACVP: Accidente Cerebrovascular Perinatal; HT: Hipotermia Terapéutica; PC: Parálisis Cerebral.

En la revisión de la base de datos de los niños atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Clínico San Carlos, entre los años 2013 y 2017, 41 niños, de al menos 35 semanas de edad gestacional, fueron diagnosticados con un daño cerebral por hipoxia-isquemia neonatal (28 con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal y 13 con diagnóstico de accidente cerebrovascular perinatal). Cuatro no sobrevivieron y 3 fueron dados de alta con un diagnóstico de parálisis cerebral (criterio de exclusión de esta investigación), todos ellos con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal.

De entre los 34 casos seleccionados (21 con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal y 13 con diagnóstico de accidente cerebrovascular perinatal), 21 finalmente estuvieron de acuerdo con participar en el estudio y completaron el proceso de evaluación (14 con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal y 7 con diagnóstico de accidente cerebrovascular perinatal). Aquellos que decidieron no participar, alegaron dificultades de tiempo y organización para poder atender a la cita de evaluación.

Los participantes del estudio de seguimiento longitudinal fueron los participantes del Estudio 1 (nacidos entre 2013 y 2017 que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal o fueron seleccionados para el grupo control), que accedieron a volver a ser evaluados dos años más tarde.

7.3.2 Grupos de participantes del Estudio 1 (evaluación inicial de los casos de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal)

En el estudio 1 (evaluación inicial), el grupo de participantes que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal moderada-grave y recibieron tratamiento con hipotermia terapéutica, fue de 14 casos. Se emparejó con un grupo de 15 controles.

7.3.3 Grupos de participantes del Estudio piloto de ampliación (casos de accidente cerebrovascular perinatal)

En el estudio piloto de ampliación sobre casos que sufrieron un accidente cerebrovascular perinatal, los grupos de participantes estuvieron constituidos por 7 casos y 15 controles.

7.3.4 Grupos de participantes del Estudio 2 (evaluación de seguimiento de los casos de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal)

Siete participantes del grupo de casos del estudio 1, y 12 participantes del grupo control del estudio 1, accedieron a volver a ser evaluados una segunda vez.

7.4 Instrumentos

En este apartado se describen los instrumentos utilizados en la investigación. Para facilitar la lectura, se presenta en primer lugar una tabla resumen con una visión general de los mismos, y posteriormente se realiza la descripción de cada instrumento (Tabla 11).

Tabla 11

Tabla resumen de los instrumentos de evaluación utilizados en la investigación, según las variables que evalúan y el formato de aplicación

Variable		Instrumento	Formato del instrumento
Evaluación de variables emocionales y comportamentales en los niños	Sintomatología depresiva en el niño	PRESS Preschool Symptom Self-Report (Martini et al., 1990).	Autoinformado por el niño
	Sintomatología internalizada y externalizada	CBCL Child Behavior Checklist (versiones: CBCL 1.5-5 y CBCL 6-18) (Achenbach y Rescorla, 2001; adaptación al español por la Facultat de Psicologia, Unitat d'Epidemiologia i de Diagnòstic infantil de la Universitat Autònoma de Barcelona, 2013).	Informado por los padres
	Psicopatología según clasificación nosológica DSM-5	K-SADS-PL-5 Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime versión DSM-5 (Kaufman et al., 2016; adaptación al español para Latinoamérica por de la Peña et al., 2016).	Autoinformado por el niño e informado por los padres
Adaptación funcional en los niños	Escala de funcionamiento global	CGAS Escala Global de Evaluación para Niños Adaptada de la Escala de Evaluación Global para Adultos (Shaffer et al., 1983).	Valorada por el clínico
Medida de desarrollo del niño	Escala de desarrollo	ASQ-3 Ages & Stages Questionnaires® in Spanish, Third Edition (ASQ-3™ Spanish) (Squires y Bricker, 2009).	Informado por los padres
Desarrollo cognitivo del niño	Evaluación de inteligencia general	RIST Reynolds Intellectual Screening Test (RIST™) (Reynolds y Kamphaus, 2003; adaptación española de Santamaría Fernández, P. y Fernández Pinto, I., 2009).	Respondido por los niños
Ajuste emocional del cuidador	Sintomatología depresiva en los padres	MADRS Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (Montgomery y Åsberg, 1979; adaptación española de Lobo et al., 2002).	Informado por los padres
Actitudes de los padres hacia la crianza y relación con el niño	Actitudes hacia la crianza y relación con el niño	PCRI Parent Child Relationship Inventory (Gerard, 1994; adaptación española de Roa Capilla y del Barrio, 2001).	Autoinformado por los padres
Variables clínicas	Edad gestacional, peso al nacimiento, diagnóstico al nacimiento, tratamiento recibido.	Cuestionario ad hoc Historia Clínica	El cuestionario fue informado por los padres
Variables sociodemográficas	Nivel de estudios de los padres, ingresos económicos mensuales.	Cuestionario ad hoc	Informado por los padres

La evaluación realizada se diseñó para incluir varios métodos evaluativos (evaluación multimétodo) y varias fuentes de información (evaluación multiinformante). Dichas fuentes de información han sido los padres, los niños, el clínico y la historia clínica. Respecto a los métodos, se han utilizado cuestionarios, la observación y una entrevista diagnóstica semiestructurada. Los instrumentos escogidos para evaluar la psicopatología del niño aportan información que puede encuadrarse dentro de un modelo observacional-categorial (como es el caso de la entrevista diagnóstica K-SADS-PL-5 del seguimiento longitudinal o la observación de los datos de la historia clínica) y se complementa con datos obtenidos mediante instrumentos empírico-cuantitativos cuyos resultados pueden compararse con la población normativa (como en el caso del CBCL).

Una dificultad común en las investigaciones longitudinales es la selección de instrumentos, adecuados y equivalentes que permitan una continuidad en la evaluación entre niños preescolares y escolares. En nuestra investigación esta dificultad se hizo evidente en la fase de seguimiento, al no disponer de instrumentos que pudiesen evaluar niños por debajo y por encima del límite de los 6 años de edad, lo que podría dificultar la comparación entre las medidas tomadas en dos momentos diferentes en los mismos sujetos en relación a las variables emocionales y comportamentales. Como forma de solucionar esta dificultad se optó por emplear, en la primera medida, instrumentos adaptados a las características de los más pequeños (CBCL 1.5-5, PRESS); y en la segunda medida (evaluación longitudinal), los instrumentos adaptados a los mayores (CBCL 6-18, K-SADS-PL-5), con el riesgo de no obtener información adaptada a la edad de todos ellos.

Como ya se ha indicado, a continuación se describen las características de cada uno de los instrumentos empleados en la investigación, en el mismo orden en que han sido mencionados en la tabla resumen ya presentada en este apartado.

7.4.1 PRESS: Preschool Symptom Self-Report

El *Preschool Symptom Self-Report (PRESS)* (Martini et al., 1990) es un cuestionario de autoinforme que evalúa la presencia de síntomas emocionales,

especialmente de tipo depresivo, en niños en edad preescolar mediante respuestas que los propios niños aportan.

Está compuesto por 25 pares de imágenes opuestas entre las que el niño ha de escoger, respondiendo a la presencia o ausencia de un problema de conducta o síntoma depresivo representado. Como muestra de los ítems, algunos describen situaciones como sentirse triste, no querer jugar, o pensar que los padres no le quieren.

En cada ítem, se describe al niño cada una de las imágenes presentadas (mediante un enunciado estandarizado) y se le da la opción de escoger con cuál se identifica (“¿Cuál de los dos es como tú? Éste/a o éste/a”). Cada síntoma se puntúa de manera dicotómica como presente o ausente. La puntuación final es el resultado de la suma de todos los problemas o síntomas que el niño identifica con su propio estado. Existen dos versiones del instrumento, versión para niño y versión para niña, para facilitar la posibilidad de identificación del niño con el personaje de cada escena.

Este instrumento se considera una medida válida del estado interno del niño. Su valor reside en que ofrece la posibilidad de acceder a información internalizada del niño a la que no resulta posible acceder mediante la observación externa, de una manera adaptada a los recursos del preescolar.

Los autores (Martini et al., 1990) explican que en la construcción del instrumento se tomaron como comportamientos y síntomas depresivos aquellos considerados como tales en varias fuentes: las escalas *Child Behavior Checklist* (CBCL) para niños de 2 a 3 años (Achenbach et al., 1987, citado en Martini et al., 1990) y su versión para niños mayores (Achenbach y Edelbrock, 1983, citado en Martini et al., 1990), la clasificación *General Rating of Affective Symptoms in Preschoolers* (GRASP) (Kashani et al., 1986, citado en Martini et al., 1990) y los criterios diagnósticos para el trastorno depresivo mayor del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales en su tercera edición revisada (DSM-III-R) (American Psychiatric Association, 1987, citado en Martini et al., 1990).

Tabla 12

Puntuaciones medias en PRESS que se han tomado como referencia para este estudio (adaptado del estudio de Martini et al., 1990)

	N	Media	Desviación típica
Niños evaluados a los 4 años de edad	932	5.12	4.32
Niños evaluados a los 6 años de edad	1091	2.36	3.35

Nota. PRESS: Preschool Symptom Self-Report.

En relación a las propiedades psicométricas del instrumento, los autores reportan una fiabilidad test-retest (a las 24 horas, con otro examinador) con un coeficiente intraclass de .86 ($p < .001$) y una consistencia interna con un coeficiente Alfa de Cronbach de .89. Respecto a la validez, refieren resultados en rango medio al comparar las respuestas a este test y las respuestas de padres y profesores a otros tests validados, y resultados en rango bajo al comparar las respuestas dadas por los niños y por los padres. Los autores explican esta falta de correlación desde la posible falta de exactitud por parte de los observadores externos para reportar de manera precisa el estado interno de los menores. Otros estudios que han utilizado este mismo instrumento (J. A. Cohen y Mannarino, 1998), han encontrado resultados en la misma línea, así como la presencia de una cierta tendencia a la discapacidad social en las respuestas de los niños con este instrumento en su estudio.

7.4.2 CBCL: *Child Behavior Checklist*

En este estudio, para la evaluación del ajuste emocional y comportamental de los niños, se utilizaron los cuestionarios informados por los padres del sistema de evaluación ASEBA: la *Child Behavior Checklist (CBCL)* (Achenbach y Rescorla, 2001) en sus versiones para niños de la franja de edad entre 1 año y medio a los 5 años (CBCL 1.5-5) y para la franja de edad de entre 6 y 18 años (CBCL 6-18). Posteriormente se describirán ambos instrumentos por separado. Se utilizó la versión traducida al español del instrumento original de Achenbach y Rescorla (2001).

El sistema de evaluación ASEBA (*Achenbach System of Empirically Based Assessment*) del Dr. Achenbach, es una de las herramientas de evaluación de los problemas de desajuste psicológico en niños, a nivel conductual y emocional mediante observadores externos más extendida, utilizada en diversos países e idiomas, y que cuenta con distintas versiones y múltiples investigaciones asociadas desde los años 60 del siglo XX. Se trata de un sistema de evaluación empírico-cuantitativo que permite obtener información basada en la evidencia en un amplio rango de edades, combinando una estrategia de análisis factoriales exploratorios y confirmatorios para obtener empíricamente los síndromes que evalúa (de la Osa et al., 2016), permitiendo un acercamiento multiaxial a los problemas de desajuste psicológico infantiles (Sardinero

Garcia et al., 1997). Este sistema de evaluación se ha considerado como fácil de usar, rentable, fiable y válido para obtener información a partir de múltiples informantes (Rescorla, 2005). Incluye instrumentos que han sido validados en distintas culturas y consta de formas que recogen información de distintas fuentes: padres, profesores, el propio niño (según la edad), abuelos y otros miembros de la familia. Se trata, por tanto, de una evaluación que se realiza desde una perspectiva psicométrica mediante listados de síntomas.

En concreto, la *Child Behavior Checklist (CBCL)* es uno de los instrumentos que evalúan por listado de síntomas, mejor validados y más utilizados en la evaluación de desajustes emocionales y conductuales en los niños (de la Osa et al., 2016), mostrando una adecuada capacidad para detectar la presencia de trastornos psicopatológicos (Kim et al., 2021).

7.4.2.1 CBCL 1.5-5

La evaluación del ajuste comportamental y psicológico de los niños entre 3 y 5 años se llevó a cabo con la *Child Behavior Checklist (CBCL)* (Achenbach y Rescorla, 2001) en su versión para niños de entre 1.5 a 5 años del Achenbach System of Empirically Based Assessment (ASEBA). Se utilizó la versión traducida al español, por la Facultat de Psicologia, Unitat d'Epidemiologia i de Diagnòstic infantil de la Universidad Autónoma de Barcelona (2013), del instrumento original de Achenbach y Rescorla (2001).

Este instrumento evalúa varios tipos de problemas comportamentales y emocionales divididos en siete escalas: *Reactivo emocionalmente*, *Ansiedad-Depresión*, *Quejas somáticas*, *Retraimiento*, *Problemas de Sueño*, *Problemas de Atención*, *Comportamiento Agresivo* y *Otros Problemas*. Estas escalas se agrupan en tres grandes escalas de orden superior de problemas comportamentales: *Problemas Internalizados*, *Problemas Externalizados* y *Problemas Totales*.

Esta estructura permite una aproximación comprensiva a los síntomas de disregulación en los que se puede organizar la psicopatología y se ha observado, en distintas culturas, como una forma adecuada de capturar los patrones de conducta problemáticos de los niños por parte de los padres (Ivanova et al., 2010). Este instrumento se ha considerado como una herramienta de orientación diagnóstica efectiva en muestras de edad preescolar (Buchmüller et al., 2018).

El instrumento es una lista de 99 ítems (más un ítem abierto para añadir problemas no presentes en el listado) que ha de completar el cuidador primario del niño, contestando acerca de la presencia o ausencia de un determinado síntoma o comportamiento en los últimos 2 meses. Cada ítem se presenta en forma de enunciado al que hay que responder si la frase describe el comportamiento del niño, graduando la respuesta en una escala de Likert en la que: 0 = la descripción no es cierta, 1 = es cierta algo, algunas veces, 2 = es cierta muy a menudo. Cuenta con ítems abiertos que permiten añadir información.

En los análisis se han comparado las puntuaciones directas obtenidas por los sujetos. El instrumento permite valorar la gravedad de las puntuaciones, a partir de la conversión de las puntuaciones directas a puntuaciones T (puntuación estandarizada con media 50 y desviación típica 10). Para las escalas, puntuaciones T por encima de 70 (centil 98) se sitúan en el rango de problema clínico; y puntuaciones T entre 65 (centil 93) y 69, se sitúan en zona de riesgo (rango límite). En los análisis de las puntuaciones directas se utilizaron los puntos de corte que se indican en la Tabla 13, correspondientes a las puntuaciones T y los distintos rangos de riesgo en las diferentes escalas.

Tabla 13

Puntos de corte para riesgo y puntuaciones en rango clínico para las puntuaciones directas en el CBCL 1.5-5

	Punto de corte para riesgo (PD)	Puntuación en rango clínico (PD)
Reactivo emocional	≥ 6	≥ 9
Ansiedad-Depresión	≥ 7	≥ 9
Quejas Somáticas	≥ 5	≥ 7
Retraimiento	≥ 5	≥ 6
Problemas de Sueño	≥ 8	≥ 9
Problemas de Atención	≥ 6	≥ 7
Comportamiento Agresivo	≥ 21	≥ 25

Nota. CBCL: Child Behavior Checklist; PD: Puntuación Directa.

A partir de estas escalas, se derivan los factores de segundo orden, que dan lugar a las escalas de orden superior de *Problemas Internalizados* y *Problemas Externalizados*. La escala de *Problemas Totales* se obtiene a partir de la suma total de los ítems.

Este instrumento ha mostrado adecuadas propiedades psicométricas, con una validez corroborada por varios métodos, y con una fiabilidad test-retest con valores de correlación entre .80 y .90 en las escalas de primer orden, y una correlación .90 para la escala de problemas totales (Rescorla, 2005).

7.4.2.2 CBCL 6-18

La evaluación del ajuste comportamental y psicológico de los niños incluidos en la evaluación de seguimiento longitudinal, se llevó a cabo con la *Child Behavior Checklist (CBCL)* (Achenbach, 2001) en su versión para niños de entre 6 y 18 años del Achenbach System of Empirically Based Assessment (ASEBA). Se utilizó la versión traducida al español por la Facultat de Psicologia, Unitat d'Epidemiologia i de Diagnòstic infantil de la Universidad Autònoma de Barcelona (2013), del instrumento original de Achenbach.

Este instrumento evalúa varios tipos de problemas comportamentales y emocionales divididos en ocho escalas: *Ansiedad-Depresión*, *Retraimiento-Depresión*, *Quejas somáticas*, *Problemas sociales*, *Problemas de pensamiento*, *Problemas de atención*, *Ruptura de normas*, *Comportamiento Agresivo*. Incluye también una escala para valorar la presencia de *Otros Problemas*. Estas escalas se agrupan en tres grandes escalas de orden superior de problemas comportamentales: *Problemas Internalizados*, *Problemas Externalizados* y *Problemas Totales*.

Esta estructura que organiza la psicopatología en ocho síndromes ha sido validada transculturalmente en 30 sociedades (Ivanova et al., 2007), resaltando la adecuación de este instrumento para poder captar adecuadamente la psicopatología independientemente de otros posibles factores externos influyentes.

El instrumento es una lista de 112 ítems (más un ítem abierto para añadir problemas no presentes en el listado) que ha de completar el cuidador primario del niño, contestando acerca de la presencia o ausencia de un determinado síntoma o comportamiento en los últimos 6 meses. Cada ítem se presenta en forma de enunciado al que hay que responder si la frase describe el comportamiento del niño, graduando la respuesta en una escala de Likert en la que: 0 = la descripción no es cierta, 1 = es cierta algo, algunas veces, 2 = es cierta muy a menudo. Cuenta con ítems abiertos que permiten añadir información.

En los análisis se han comparado las puntuaciones directas obtenidas por los sujetos. El instrumento permite valorar la gravedad de las puntuaciones, a partir de la conversión de las puntuaciones directas a puntuaciones T (puntuación estandarizada con media 50 y desviación típica 10). Para las escalas, puntuaciones T por encima de 70 (PD) (centil 98) se sitúan en el rango de problema clínico; y puntuaciones T entre 65

(centil 93) y 69, se sitúan en zona de riesgo (rango límite). Para valorar los resultados se utilizan los baremos para población española de la Facultat de Psicologia, Unitat d'Epidemiologia i de Diagnòstic infantil de la Universitat Autònoma de Barcelona (2013). También se utilizaron los puntos de corte a partir de las puntuaciones directas que se muestran en la Tabla 14 para conocer si dichas puntuaciones se encontraban en un rango de normalidad, de riesgo o de problema clínico.

Tabla 14

Puntos de corte para riesgo y puntuaciones en rango clínico para las puntuaciones directas en el CBCL 6-18

	Punto de corte para riesgo (PD)	Puntuación en rango clínico (PD)
Ansiedad-Depresión	≥ 8	≥ 11
Retraimiento-Depresión	≥ 4	≥ 6
Quejas somáticas	≥ 5	≥ 7
Problemas Sociales	≥ 7	≥ 10
Problemas de Pensamiento	≥ 6	≥ 7
Problemas de Atención	≥ 10	≥ 13
Ruptura de normas	≥ 6	≥ 7
Comportamiento Agresivo	≥ 12	≥ 17

Nota. CBCL: Child Behavior Checklist; PD: Puntuación Directa.

Este instrumento ha mostrado adecuadas propiedades psicométricas, con altos valores de consistencia interna y de fiabilidad test-retest en estudios llevados a cabo por los propios autores (Achenbach y Rescorla, 2001) y en estudios con muestras de distintos países, incluida España (Lacalle Sisteré et al., 2014). Se han reportado coeficientes de Alfa de Cronbach en un rango entre .65 y .89 en las escalas de primer orden (Lacalle Sisteré et al., 2014); y valores de .88 en la escala de Problemas Internalizados; de .93 en la escala de Problemas Externalizados y de .89 en la escala de Problemas Totales (Lacalle et al. 2012).

7.4.3 K-SADS-PL-5: Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime versión DSM-5

Para la evaluación del estado psicopatológico de los niños según la clasificación nosológica DSM-5 en la evaluación de seguimiento longitudinal se utilizó la entrevista diagnóstica *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime* versión DSM-5 (K-SADS-PL-5) (Kaufman et al., 2016).

Esta entrevista tiene un formato semiestructurado, que combina una evaluación dimensional y categorial, de los episodios psicopatológicos presentes en el momento

actual (abarcando los 6 meses anteriores al momento de la evaluación) y de los episodios pasados en niños y adolescentes de acuerdo a los criterios del DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013).

El uso de una entrevista semiestructurada permite disminuir sesgos por parte del clínico a la hora de considerar la presencia de psicopatología (evitando una recogida de datos confirmatoria de hipótesis previas). Se trata de un instrumento que amplía la información aportada por los listados de síntomas, aportando datos sobre la gravedad de la sintomatología o las características de los problemas en distintas etapas del desarrollo de ese niño en concreto (Egger et al., 2019).

La K-SADS-PL-5 ha sido adaptada al español para Latinoamérica por de la Peña et al. (2016) y validada para población de habla hispana con buenas propiedades psicométricas: adecuada fiabilidad inter-evaluadores (con valores por encima de .7 en más de la mitad de los diagnósticos evaluados) y buena validez de constructo (de la Peña et al., 2018a) así como una adecuada fiabilidad entre informantes y una buena validez respecto a los nuevos diagnósticos del DSM-5 (de la Peña et al., 2018b).

Aún hay pocos estudios sobre la nueva versión, de reciente creación (2016), aún en fase de adaptación a distintos idiomas. Por el momento, la adaptación de la entrevista en Islandia arroja excelentes valores en fiabilidad inter-evaluadores ($> .75$ en la mayoría de los diagnósticos) (Þórðarson et al., 2020). En la versión japonesa se han obtenido valores de fiabilidad inter-evaluadores $> .80$ en todos los diagnósticos evaluados, así como una adecuada validez de criterio ($> .60$ en la mayoría de los diagnósticos) (Nishiyama et al., 2020). Resultados en la misma línea se encontraron en la adaptación turca de la entrevista (Ünal et al., 2019), así como la adaptación taiwanesa de la versión epidemiológica del instrumento (K-SADS-E) adaptado al DSM-5 (Chen et al., 2017). Estos estudios sostienen que la entrevista se constituye como un adecuado instrumento diagnóstico con adecuadas características psicométricas. Se ha reportado en la literatura sobre las entrevistas diagnósticas en población infantil, la K-SADS-PL (en versiones previas a la utilizada en este estudio) como el instrumento con mejor fiabilidad test-retest, especialmente en el área de los trastornos afectivos y de ansiedad, en comparación con otras entrevistas diagnósticas (Renou et al., 2004).

En este estudio, se utilizó esta versión traducida, con las consiguientes adaptaciones necesarias al español de España, mediante traducción propia.

Se trata de una entrevista que se aplica a padres y niños de entre 6 y 18 años (incluyendo una parte informada por los padres y una parte autoinformada por el menor), aunque en sus versiones anteriores ha llegado a ser aplicada a poblaciones desde los 2 años de edad, obteniendo resultados adecuados de la entrevista como instrumento de evaluación en preescolares (Birmaher et al., 2009).

Tras una breve entrevista de introducción para conocer los datos generales del paciente, los diagnósticos que evalúa son: *Trastornos Depresivos* (Trastorno Disruptivo de la Regulación Emocional, Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno Bipolar y relacionados); *Esquizofrenia, Trastornos Relacionados y Otros Trastornos Psicóticos*; *Trastornos de Ansiedad, Trastorno Obsesivo Compulsivo y otros Relacionados* (Trastorno de Ansiedad por Separación, Fobias Específicas y Agorafobia; Trastorno de Pánico, Trastorno de Ansiedad Generalizada, Trastorno de Ansiedad Social; Mutismo Selectivo, Trastorno Obsesivo Compulsivo); *Trastornos relacionados con Traumas y Factores de Estrés* (Trastorno de Estrés Post-Traumático); *Trastornos de la Eliminación/Excreción* (Enuresis, Encopresis); *Trastornos de la Conducta Disruptiva y del Control de los Impulsos* (Trastorno Negativista Desafiante, Trastorno Explosivo Intermitente, Trastorno de la Conducta); *Trastornos relacionados con Sustancias y Trastornos Adictivos; Trastornos Alimentarios y de la Ingestión de Alimentos* (Anorexia Nerviosa, Bulimia Nerviosa, Trastorno de la Evitación/Restricción de la Ingesta de Alimentos, Trastorno por Atracones) y *Trastornos del Neurodesarrollo* (Trastornos del Espectro Autista, Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad, Trastornos por Tics). Esta información se completa con la escala de Evaluación de Funcionamiento General para niños (CGAS).

La entrevista debe ser administrada por un profesional con adecuado conocimiento de la psicopatología infantil. De manera general, el modo de puntuar las preguntas se estructura con el siguiente esquema: 0 = sin información, 1 = no presente, 2 = presentación subclínica, 3 = síntoma presente.

Mediante preguntas, la entrevista evalúa los principales síntomas propios de cada diagnóstico. En caso de que el niño puntúe positivamente en alguno de los síntomas clave, se ha de administrar la evaluación suplementaria correspondiente (Suplemento 1 de *Trastornos Afectivos*, Suplemento 2 de *Esquizofrenia, Trastornos Relacionados y Otros Trastornos Psicóticos*, Suplemento 3 de *Trastornos de Ansiedad, Trastorno Obsesivo Compulsivo y otros relacionados*, Suplemento 4 de *Trastornos de*

la Conducta Disruptiva y del Control de los Impulsos, Suplemento 5 de *Consumo de Sustancias y Otros Trastornos*, Suplemento 6 de *Trastornos del Neurodesarrollo*) para valorar el resto de criterios asociados a ese trastorno. Para que un síntoma sea valorado como “positivo” ha de ser referido en una intensidad o frecuencia que requiera puntuación de 3 (umbral), ya sea en el pasado o en el momento presente. La valoración final de la presencia del síntoma también tiene en cuenta el juicio clínico del entrevistador en función de la información obtenida, especialmente en las respuestas discrepantes entre las distintas fuentes de información.

Los diagnósticos en el estudio se obtuvieron a partir de una combinación de la información obtenida a partir de los padres y de los propios niños cuando podían informar por sí mismos, respondiendo a las preguntas formuladas, y considerando la presencia de un síntoma si el niño o los padres informaban de ello.

La entrevista se llevó a cabo con los padres, y en otra aplicación posterior, con los niños. De este modo, pudo obtenerse una evaluación psicopatológica multiinformante que tuviese en cuenta, de nuevo, la información que los propios niños podían aportar sobre su estado.

Para poder realizar un análisis estadístico posterior de los datos de la entrevista, se seleccionaron algunos criterios diagnósticos de las categorías relacionadas con los objetivos de este estudio (sintomatología depresiva y ajuste comportamental) y se codificaron las respuestas según la siguiente escala: 0 (ausencia, el síntoma no está presente), 1 (el síntoma aparece pocas veces), 2 (el síntoma aparece con frecuencia, pero no es desproporcionado a la situación contextual) y 3 (el síntoma aparece frecuentemente y de manera desproporcionada). Pueden observarse los ítems seleccionados en la Tabla 15.

Tabla 15

Criterios diagnósticos seleccionados de la entrevista diagnóstica K-SADS-PL-5 para ser codificados mediante una escala 0-3 puntos

Categoría diagnóstica	Criterios seleccionados para codificar en escala 0-3
Trastorno Disruptivo de la Regulación Emocional	Berrinches y rabietas. Irritabilidad crónica y enojo persistentes.
Trastorno Depresivo Mayor	Afecto depresivo. Irritabilidad y enojo (episódico). Anhedonia, pérdida de interés, apatía, baja motivación o aburrimiento. Pensamientos recurrentes de muerte. Ideación suicida. Intentos suicidas: gravedad del intento. Intentos suicidas: letalidad médica. Autolesiones no suicidas. Falta de respuesta ante estímulos positivos por ánimo deprimido o irritable. Calidad del ánimo disfórico diferente al duelo. Variación diurna del afecto. Insomnio. Ciclo circadiano invertido. Sueño no reparador. Hipersomnia. Fatiga, falta de energía y cansancio. Falta de concentración, falta de atención o lentitud del pensamiento observada. Indecisión. Apetito disminuido. Pérdida de peso. Aumento de apetito. Aumento de peso. Agitación psicomotora observable. Retardo psicomotor. Autodesprecio/imagen negativa de sí mismo. Culpa excesiva o inadecuada. Desesperanza
Trastorno Negativista Desafiante	Pierde la calma.

Nota. K-SADS-PL-5: Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime, versión DSM-5.

7.4.4 CGAS: Escala Global de Evaluación para Niños

Para valorar el nivel de adaptación funcional de los niños en su vida cotidiana en la evaluación de seguimiento se utilizó la *Escala Global de Evaluación para Niños* (CGAS), adaptada de la Escala de Evaluación Global para Adultos (Shaffer et al., 1983).

Su objetivo es valorar la gravedad de la sintomatología y el deterioro funcional a nivel social de niños y adolescentes de 4 a 16 años. Incluir esta escala aporta información acerca del grado de deterioro que la sintomatología detectada puede causar

en la vida cotidiana del niño, lo cual supone en sí mismo un criterio diagnóstico para la clasificación diagnóstica DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013).

Se trata de una escala, evaluada por el clínico, que reporta un valor único, a partir de una escala de valoración en un rango de 0 (máximo deterioro) a 100 puntos (funcionamiento normal) (Klein et al., 2005). Puntuaciones superiores a 70 indican una adaptación adecuada (Ezpeleta et al., 1999).

La validación de la escala para población española (Ezpeleta et al., 1999), reporta propiedades psicométricas adecuadas, con correlaciones significativas con otros instrumentos; así como una buena fiabilidad interjueces (con un Coeficiente de Correlación Intraclase entre .62 y .93) y una buena fiabilidad test-retest (con un Coeficiente de Correlación Intraclase de .85).

7.4.5 ASQ-3: Ages and Stages Questionnaires, tercera edición

Como escala para evaluar el nivel de desarrollo de los niños, se utilizó la versión en español (realizada por Brookes Publishing) del *Ages & Stages Questionnaires® in Spanish, Third Edition (ASQ-3TM Spanish)* (Squires y Bricker, 2009). Se trata de uno de los instrumentos de cribado sobre el nivel de desarrollo más utilizados (Radecki et al., 2011). El ASQ-3 evalúa el desarrollo de los niños en cinco áreas: comunicación, habilidad motora gruesa, habilidad motora fina, resolución de problemas y socio-individual. Es un instrumento completado por los padres, que requiere de la observación de las habilidades del niño para ser puntuado. Los ítems evaluados varían según la edad del niño, dividiéndose el instrumento en 21 cuestionarios, que abarcan franjas de edad cada 2-3 meses, desde 1 mes de edad a los 66 meses de edad. Los cambios en el desarrollo a estas edades suceden muy deprisa (Carter et al., 2004), por lo que estas franjas de edad cada pocos meses permiten un mejor ajuste a la variabilidad entre los distintos niños.

Cada área incluye 6 preguntas (30 preguntas en total) que pueden puntuarse como 0 si la habilidad no está alcanzada (“todavía no”), como 5 si está alcanzada en cierta medida (“a veces”) y como 10 si está adecuadamente adquirida (“sí”). El resultado total en cada área puede ser de hasta 60 puntos. Incluye también la valoración de aspectos generales relacionados con el estado de salud del niño y algunas otras posibles preocupaciones, que no se puntúan.

De este modo, el instrumento aporta una puntuación por cada área, y permite identificar posibles retrasos en el desarrollo en cada una de ellas. El manual del instrumento aporta tablas de actividades que pueden utilizarse para reforzar las habilidades del niño según su rango de edad. Las puntuaciones pueden situarse en el rango de “por debajo de las expectativas para la edad” (sugerente de evaluación más profunda), “apenas por encima de las expectativas” (sugerente de adición de actividades que refuercen el desarrollo y vigilancia en dicha área) y “por encima de las expectativas para su edad” (sugerente de adecuado desarrollo en el momento de la evaluación). Estos rangos están establecidos en el manual a partir de los puntos de corte obtenidos con la muestra original en Estados Unidos (una puntuación de 2 desviaciones típicas por debajo del promedio sería indicativa de riesgo de retraso en el desarrollo e indica necesidad de mayor evaluación; una puntuación de 1 desviación típica por debajo del desarrollo entraría en la zona de “vigilancia” del proceso de desarrollo). En el estudio se utilizaron los puntos de corte que se indican en la Tabla 16 para valorar la posible presencia de retraso en algún área de desarrollo.

Tabla 16

Puntos de corte para valorar retraso en el desarrollo en la escala ASQ-3

	A los 60 meses (57-66) PD	A los 54 meses (51-53) PD	A los 48 meses (45-50) PD	A los 42 meses (39-44) PD	A los 36 meses (34-38) PD
Retraso en Comunicación	< 33.19	< 31.85	< 30.72	< 27.06	< 30.99
Retraso en Motricidad Gruesa	< 31.28	< 35.18	< 32.78	< 36.27	< 36.99
Retraso en Motricidad Fina	< 26.54	< 17.32	< 15.81	< 19.82	< 18.07
Retraso en Resolución de Problemas	< 29.99	< 28.12	< 31.30	< 28.11	< 30.29
Retraso en Socio-individual	< 39.07	< 32.33	< 26.60	< 31.12	< 35.33

Nota. ASQ-3: Ages & Stages Questionnaires, tercera edición; PD: Puntuación Directa.

El ASQ-3 ha mostrado adecuadas propiedades psicométricas en su versión original y en diversos países (Agarwal et al., 2020; Charafeddine et al., 2019; Mezawa et al., 2019; Singh et al., 2017; Velikonja et al., 2017) y se trata de un instrumento ampliamente utilizado para el *screening* del desarrollo en la evaluación pediátrica en distintas partes del mundo, habiendo sido observado por los padres y profesionales como un instrumento válido para ello (Kendall et al., 2019). Se ha encontrado que los resultados del ASQ-3 tienen validez concurrente con otros instrumentos más complejos que evalúan en profundidad el desarrollo, como es el caso de las Escalas Bayley de desarrollo infantil en su tercera edición (Bayley-III), aunque la fuerza de la correlación de los resultados varía entre estudios (Schonhaut et al., 2013; Yue et al., 2019) y parece

observarse una tendencia a aumentar y arrojar mejores resultados a medida que aumenta la edad del niño (Rubio-Codina et al., 2016; Steenis et al., 2015). En el análisis de la estructura del instrumento se ha observado que las propiedades psicométricas varían entre los cuestionarios que constituyen el instrumento completo, con una estructura mejor definida en las versiones de mayor edad y con mayor fiabilidad en dominios como la Comunicación y la Habilidad Motora Gruesa, caracterizados por incluir habilidades más universales y menos dependientes del contexto (Olvera Astivia et al., 2017).

El instrumento original en inglés (Squires y Bricker, 2009) ha reportado una fiabilidad test-retest de .92; una fiabilidad inter-evaluadores de .93; una especificidad entre el 77.9–92.1% y una sensibilidad entre el 82.5–89.2% (Middleton et al., 2017).

Las propiedades psicométricas de la versión en español del ASQ-3 han sido validadas en distintas poblaciones de habla hispana (Armijo et al., 2015; Chong, et al., 2017; Kyerematen et al., 2014; Romero Otalvaro, et al., 2018; Schonhaut, et al., 2013), mostrando resultados adecuados y similares a los de la muestra original, aunque con mayor variabilidad (Gerdes et al., 2019; Pomés et al., 2016; Schonhaut et al., 2019; Velikonja et al., 2017). Se ha observado también que la versión española del ASQ-3 discrimina entre grupos de riesgo (Demestre et al., 2016) y es un adecuado predictor de retrasos en el desarrollo (Schonhaut et al., 2019), y también del rendimiento escolar a los 8-9 años de edad a partir de la evaluación con este instrumento a los 48 meses de edad (Martínez-Nadal et al., 2021).

7.4.6 RIST: Reynolds Intellectual Screening Test

Para la evaluación del desarrollo cognitivo de los niños en la evaluación de seguimiento longitudinal, se utilizó una medida general de la capacidad cognitiva a partir del empleo de una escala de inteligencia. El instrumento empleado fue el *Reynolds Intellectual Screening Test (RIST)* (Reynolds y Kamphaus, 2003) que es la versión abreviada de las *Escalas de Inteligencia de Reynolds (RIAS)*. En concreto, se utilizó la versión española del *Test de Inteligencia Breve de Reynolds*, adaptado al español por TEA Ediciones por Santamaría Fernández y Fernández Pinto (2009) con baremos para esta población.

La evaluación de la capacidad cognitiva de los niños del estudio se consideró necesaria como forma de evaluar la continuidad de su desarrollo y poder compararlo con el de los controles; descartando su posible influencia como factor explicativo de los resultados de la evaluación emocional y del comportamiento.

El *Test de Inteligencia Breve de Reynolds* es una prueba de cribado que mide de manera breve la inteligencia general. El tiempo de aplicación es de unos 15 minutos de media y permite evaluar de manera continua el desarrollo abarcando un rango de edad de entre 3 a 94 años. La puntuación del RIST está basada en la prueba de Adivinanzas (como prueba verbal) y Categorías (como prueba no verbal).

Las pruebas cognitivas con carga verbal clásicamente se han considerado una medida de la inteligencia cristalizada, aquella adquirida gracias a la inmersión en la cultura y la formación académica. Las pruebas cognitivas con carga en aspectos no verbales se han considerado medidas de la inteligencia fluida, considerándose libres de carga cultural. El RIST, al incluir medidas con ambas características, podemos considerar que abarca la evaluación de la inteligencia desde estos dos acercamientos diferentes, obteniéndose por tanto una estimación completa de la capacidad intelectual. Además, se trata de una prueba libre de posibles dificultades interferentes como la habilidad de lectura o la destreza motora de la persona.

En la prueba de Adivinanzas, la persona debe tratar de adivinar un concepto a partir de varias pistas dadas en la pregunta enunciada por el evaluador. De este modo, evalúa el razonamiento verbal y algunas habilidades del uso del lenguaje, como el vocabulario, y el conocimiento general disponible en la persona.

En la prueba de Categorías, se presentan varias imágenes relacionadas entre sí en una característica (categoría), salvo una imagen, que difiere en algún aspecto. La persona debe seleccionar aquella imagen que es diferente de las demás, la que no encaja en la categoría. De este modo, se ponen en marcha habilidades de razonamiento no verbal y discriminación de tipo visual.

La puntuación directa en las pruebas se transforma a puntuaciones T (media 50, desviación típica 10), obteniéndose posteriormente una puntuación combinada que permite calcular el Índice RIST (media 100, desviación típica 15) y la posición correspondiente para los resultados de la persona en comparación con los baremos de la población de sus características (puntuación centil).

Las investigaciones realizadas para la adaptación del RIST refiere adecuadas propiedades psicométricas en la prueba con evidencias sobre su validez de criterio y de constructo (correlación del Índice RIST con el CI total de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos en su tercera edición [WAIS-III] en muestra española de .75; correlación del Índice RIST con el CI total de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos en su cuarta edición [WISC-IV] en muestra española de .63) y también de su adecuada fiabilidad (con valores en torno al .91 y una fiabilidad test-retest de .92).

7.4.7 MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg

Para evaluar en los padres la presencia de sintomatología depresiva y su intensidad se utilizó la *Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg* (Montgomery y Åsberg, 1979; adaptación española de Lobo et al., 2002).

Se trata de una escala aplicada en entrevista diagnóstica que evalúa la presencia en las últimas dos semanas de síntomas de tristeza, tanto observada por el clínico como referida por el paciente, síntomas relacionados con tensión interna, sueño y apetito reducidos, dificultades de concentración, lasitud, incapacidad para sentir, pensamientos pesimistas e ideación autolítica, divididos en 10 ítems. La valoración de cada ítem en forma de puntuación se hace sobre una escala que determina la intensidad de los síntomas entre 0 (ausencia de sintomatología) y 6 (máxima intensidad de sintomatología o síntomas continuados).

La puntuación total en la prueba resulta de la suma de las puntuaciones en cada ítem valorado, pudiendo obtenerse una puntuación entre 0 y 60 puntos. A mayor puntuación en la escala, más presencia de sintomatología depresiva. Los puntos de corte en la escala son: No depresión (para una puntuación entre 0 y 6 puntos), Depresión leve (puntuación entre 7 y 19 puntos), Depresión moderada (puntuación entre 20 y 34 puntos) y Depresión grave (puntuación entre 35 y 60 puntos).

Se trata de un instrumento ampliamente utilizado en investigación y que ha mostrado adecuadas propiedades psicométricas evaluando sintomatología depresiva en distintas poblaciones (Herniman et al., 2021; Hudgens et al., 2021; Mikami et al., 2021) y países (Cano et al., 2016; Hallit et al., 2019; Soron et al., 2017). La validación española del instrumento realizada por Lobo et al. (2002) refiere adecuados valores de validez discriminante y validez convergente, una validez interna (alfa de Cronbach) de

.88, una fiabilidad test-retest de .94 e inter-evaluadores de .98, así como una sensibilidad al cambio con un tamaño del efecto de 2.05, lo que confiere al instrumento unas propiedades psicométricas adecuadas en nuestro contexto.

7.4.8 PCRI: Parent Child Relationship Inventory

En la evaluación realizada sobre los padres y la relación con sus hijos, se utilizó el *Parent Child Relationship Inventory (PCRI; Inventario de Relaciones entre padres e hijos)* (Gerard, 1994; adaptación española de Roa Capilla y del Barrio, 2001) para evaluar las actitudes de los padres hacia la crianza de los hijos. Se trata de un instrumento que evalúa 8 escalas: *apoyo* (social y emocional recibido por los padres), *satisfacción con la crianza* (satisfacción percibida por los padres durante la paternidad), *compromiso* (nivel de interacción y conocimiento acerca del hijo), *comunicación* (percepción de la efectividad de la comunicación con el hijo), *disciplina* (nivel de exigencia en la obediencia a las normas), *autonomía* (capacidad de dar independencia al niño), *distribución de rol* (actitudes sobre el papel que desempeña cada género en la crianza) y *deseabilidad social* en las respuestas al cuestionario. Estas escalas tratan de evaluar dos grandes orientaciones hacia la crianza: la basada en el *apoyo*, más cercana al cuidado emocional, y la de *control*, caracterizada por un estilo más autoritario (Roa Capilla y del Barrio, 2001). El objetivo del instrumento es identificar problemas en las relaciones paterno-filiales y evaluar la calidad de las relaciones (Roa Capilla y del Barrio, 2001).

Consta de 78 ítems que se puntúan a partir de las respuestas de los propios padres en una escala de Likert de 1 (muy de acuerdo) a 4 (en total desacuerdo), presentándose algunos elementos de manera inversa. Puntuaciones elevadas en el PCRI serían indicativas de un adecuado estilo parental, orientado a un modelo equilibrado basado en el afecto y en las normas de disciplina claras y consistentes (Raya Trenas et al., 2019; Roa Capilla y del Barrio, 2001).

Distintos estudios sostienen una adecuada consistencia interna, validez convergente y estabilidad del PCRI en su versión original (Beurkens et al., 2013; Coffman et al., 2006).

La versión española del instrumento cuenta con adecuadas propiedades psicométricas sobre la muestra con que se desarrolló. Así, se observó una consistencia

interna con valores de alfa de Cronbach entre las escalas que oscilan entre .48–.68 (Roa Capilla y del Barrio, 2001) y entre .68–.78 (Aguilar-Yamuza et al., 2019; Raya Trenas et al., 2019), y una consistencia interna general del instrumento de .87 (Raya Trenas et al., 2019) lo que sugiere que se trata de un instrumento fiable. La validez de constructo se obtuvo mediante correlación entre escalas, oscilando en un rango entre .64 (escalas de Compromiso-Comunicación) y .43 (escalas de Satisfacción con la crianza-Disciplina) en el estudio de Roa Capilla y del Barrio (2001), y entre .64 (escalas de Compromiso-Comunicación) y .37 (escalas de Satisfacción con la crianza-Disciplina) en el estudio de Raya Trenas et al. (2019). Y se observó también una adecuada validez predictiva del instrumento al correlacionarlo con el CBCL, observándose que puntuaciones elevadas en problemas infantiles (evaluados mediante el CBCL) se correspondían con bajas puntuaciones en el cuestionario de crianza.

Los estilos de crianza de los padres pueden influir en la aparición de sintomatología en los niños. Así, el PCRI se ha observado como un adecuado instrumento predictor de sintomatología de corte internalizado en niños en relación a las puntuaciones obtenidas en las escalas de compromiso y disciplina (establecimiento de límites) por parte de las madres, y en las escalas de apoyo, autonomía, satisfacción con la crianza y comunicación por parte de los padres (Raya Trenas et al., 2019).

7.4.9 Cuestionarios ad hoc y datos recogidos de la Historia Clínica

Para conocer la posible influencia de otras variables contextuales en los resultados de las pruebas, se tomaron en consideración variables clínicas y sociodemográficas.

Las *variables clínicas* fueron obtenidas a partir de la información de la Historia Clínica de los niños y del cuestionario ad hoc completado por los padres. Las variables clínicas recogidas fueron: sexo, edad gestacional, peso al nacimiento, tipo de gestación (monofetal, gemelos monocigóticos, gemelos dicigóticos), diagnóstico médico al nacimiento y tratamiento con hipotermia terapéutica (sí/no).

Las *variables sociodemográficas* se han observado como importantes por su marcado impacto en el desarrollo de peores repercusiones cognitivas, motoras y comportamentales en niños tras haber sufrido un daño hipóxico-isquémico, especialmente en los casos de afectación más leve (Miller et al., 2002). Por ello, se

realizó un cuestionario ad hoc que completaron los padres, para recoger información sobre: edad y nacionalidad de los padres, nivel de estudios y ocupación, nivel de ingresos económicos mensuales, características de convivencia en el hogar, lugar del niño en la fratría, edad de inicio y tipo de escolarización, y características del sueño del niño. Finalmente se incluyeron en el estudio aquellas variables que fueron contestadas por todos los participantes (nivel de estudios y nivel de ingresos económicos).

Una vez expuestos los instrumentos, a continuación se describe el procedimiento realizado en la investigación.

7.5 Procedimiento

Tras contactar e informar a las familias sobre el estudio, aquellas que accedieron a participar, firmaron el consentimiento informado. Se organizó entonces una cita con cada una de las familias participantes para llevar a cabo el proceso de evaluación. En el proceso de evaluación se facilitaron los cuestionarios a completar por los padres y se aplicaron los instrumentos seleccionados a los niños.

En la evaluación inicial, los padres completaron los instrumentos correspondientes (*Child Behavior Checklist 1.5-5*; *Ages and Stages Questionnaire 3*; *Parent Child Relationship Inventory* y los cuestionarios sobre variables clínicas y sociodemográficas) y fueron entrevistados para completar la evaluación de síntomas depresivos (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS*). Los niños respondieron al cuestionario autoinformado de síntomas depresivos (*Preschool Symptom Self-Report, PRESS*). La duración de la evaluación fue aproximadamente de 1 hora para cada familia participante.

Debido a las restricciones de la pandemia de COVID-19 acontecidas desde el año 2020 (<https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>), en la evaluación de seguimiento longitudinal se adaptó el procedimiento para poder recoger la información de manera online. Para ello, los cuestionarios a rellenar por los padres se transcribieron a formularios online que se compartieron mediante correo electrónico (cuenta institucional del profesional de saludmadrid.org de Microsoft Outlook). Los instrumentos de evaluación heteroinformada se aplicaron por el profesional en una entrevista mediante la plataforma para comunicaciones Zoom (de *Zoom Video Communications*, San José, California, Estados Unidos) con el Cliente de reuniones para Windows. El acceso a la plataforma Zoom y al correo electrónico se realizó mediante cuentas institucionales asignadas al Hospital Clínico San Carlos por el Servicio Madrileño de Salud (Dirección General de Sistemas de Información Sanitaria) en los ordenadores del hospital, con el objetivo de garantizar la adecuada encriptación y protección de la información. Esta adaptación del procedimiento fue aprobada por la evaluación del Comité de Ética.

Para esta evaluación de seguimiento longitudinal se volvió a organizar una cita de evaluación con cada familia, dos años después de la primera valoración. Los padres completaron los cuestionarios del protocolo de seguimiento de manera online (*Child Behavior Checklist 6-18*; *Parent Child Relationship Inventory* y los cuestionarios sobre

variables clínicas y sociodemográficas) y fueron entrevistados para completar la entrevista diagnóstica sobre psicopatología infantil (*Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime* versión DSM-5, K-SADS-PL-5) y sobre los síntomas depresivos en sí mismos (completando de nuevo la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS*). Los niños contestaron a la evaluación sobre rendimiento intelectual (*Reynolds Intellectual Screening Test, RIST*) y también fueron entrevistados para completar la entrevista diagnóstica sobre psicopatología infantil (*Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime* versión DSM-5, K-SADS-PL-5). Tras la realización de las entrevistas, el evaluador clínico completó la valoración de la *Escala Global de Evaluación para Niños (CGAS)*. La duración de la evaluación fue de 1 hora y media para cada familia participante.

Tras las citas de valoración, las evaluaciones fueron corregidas y se envió un informe de resultados a cada familia participante. Posteriormente, los resultados fueron incluidos en la base de datos (anonimizada), para la realización de los análisis estadísticos.

7.6 Análisis estadísticos

Los datos recogidos se analizaron mediante procedimientos estadísticos utilizando el paquete de software estadístico GraphPad Prism 5 (de GraphPad Software, San Diego, California, Estados Unidos) para Mac.

Las características de los grupos de participantes se describieron mediante el cálculo de las medias y las desviaciones típicas de las variables analizadas cuando resultaba posible dicho cálculo, así como mediante las medianas y los rangos (mínimos y máximos).

Posteriormente se llevó a cabo el análisis comparativo entre los grupos, mediante estadística inferencial. En este análisis, en el caso de las variables cualitativas, se utilizaron las puntuaciones directas de las variables estudiadas. Para conocer la distribución de los datos se utilizó el test de D'Agostino & Pearson cuando resultó posible; y en los casos en que el tamaño muestral no lo permitía, se aplicó el test de Shapiro-Wilks y el de Kolmogorov-Smirnov. En los casos en que la distribución de las puntuaciones cumplía la normalidad, para realizar la comparación entre los dos grupos se aplicó la Prueba t de Student para muestras independientes, con la corrección de Welch en aquellos casos en que no se cumplía igualdad de varianzas. En los casos en que la distribución de las puntuaciones no cumplía la normalidad o el nivel de las variables era cualitativo, para realizar la comparación entre los dos grupos se aplicó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Este análisis de comprobación del cumplimiento de la normalidad y la homocedasticidad se llevó a cabo para cada uno de los grupos de datos analizados, incluso dentro de cada variable de un mismo instrumento de evaluación. El objetivo de este análisis exhaustivo para cada grupo de puntuaciones fue tratar de aplicar las pruebas de mayor potencia-eficiencia estadística para cada caso. Debido a que las pruebas paramétricas (Prueba t de Student) tienen mayor potencia-eficiencia estadística hemos querido incluirlas en las tablas en aquellos casos en que ha sido necesario aplicar la prueba U de Mann-Whitney por no cumplirse el criterio de normalidad, observando si los resultados van o no en la misma dirección en ambos tipos de pruebas. Si bien existen pruebas empíricas de que ligeras desviaciones en el cumplimiento de los supuestos necesarios para la aplicación de las pruebas paramétricas no llevan a grandes efectos sobre la probabilidad obtenida (Díaz N., 2009), hemos optado por ofrecer toda la información posible de manera exhaustiva para cada caso, incluyendo también los

resultados de las pruebas no paramétricas cuando dichos criterios no se cumplían. De este modo también pueden leerse con mayor coherencia los resultados entre aquellos grupos de datos que sí cumplen la distribución normal y los que no, dentro de un mismo instrumento de evaluación y entre los distintos instrumentos empleados.

Para el análisis de la posible asociación entre variables se utilizó la correlación de Spearman; y en el estudio de seguimiento, se empleó además la regresión lineal simple para conocer la posible capacidad predictiva de las variables del primer estudio sobre las variables del segundo.

Para los análisis se utilizó un intervalo de confianza al 95%. Un valor de $p < .05$ se consideró estadísticamente significativo. Para conocer el tamaño del efecto de las diferencias se utilizó el valor de eta cuadrado (Cohen, 1988).

En los próximos capítulos se describen los resultados obtenidos con estos análisis para cada uno de los estudios.

CAPÍTULO 8. RESULTADOS SOBRE EL IMPACTO DE LA HIPOXIA-ISQUEMIA NEONATAL SOBRE LA SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA Y EL AJUSTE COMPORTAMENTAL EN NIÑOS DE ENTRE 3 HASTA 6 AÑOS

A continuación se describen los resultados del Estudio 1 (evaluación inicial de los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, apartado 8.1) y los resultados del Estudio Piloto de ampliación (evaluación de los niños que sufrieron un accidente cerebrovascular perinatal, apartado 8.2).

8.1 Resultados del Estudio 1: Evaluación inicial de los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal

Este primer estudio aborda el análisis del impacto de la hipoxia-isquemia sobre la sintomatología depresiva y el ajuste comportamental en niños de entre 3 hasta 6 años que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. Como se ha descrito previamente, para llevarlo a cabo se evaluaron 14 niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica en el momento del nacimiento y sus resultados se compararon con los de 15 niños que no sufrieron eventos adversos perinatales y que constituyeron el grupo control.

Como ya se ha indicado, los resultados de este estudio han sido publicados en enero del año 2022, en el artículo *Mood disorders in children following neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy* (Álvarez-García, M.; Cuellar-Flores, I.; Sierra-García, P. y Martínez-Orgado, J., 2022), que puede consultarse en la revista *PloS One* (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263055>) y en el Anexo de este trabajo.

A continuación se describen los principales resultados de este estudio, reportando la información por apartados. En primer lugar se describen las características de los grupos de participantes mediante análisis descriptivos y se comparan los grupos en las variables sociodemográficas evaluadas. Posteriormente se reportan los resultados de las comparaciones entre grupos en la evaluación de desarrollo, en la evaluación emocional y comportamental y respecto a las pautas de crianza. Finalmente se reportan

los datos sobre la posible asociación entre las variables significativas mediante el cálculo de las correlaciones.

8.1.1 Descripción de los grupos de participantes: perfil clínico y sociodemográfico

El grupo de niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal no difiere del grupo control en las variables clínicas ni sociodemográficas evaluadas. Ambos grupos son similares en edad en el momento de la evaluación, edad gestacional, peso al nacimiento y distribución de sexo (Tabla 17). Lo mismo ocurre en los aspectos sociodemográficos evaluados, donde el nivel educativo de los padres y el nivel de ingresos económicos mensuales no difieren entre ambos grupos.

Tabla 17

Datos clínicos y sociodemográficos del grupo control y el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, en el estudio 1

	Control (n = 15)	EHIN (n = 14)	t	p valor	U	p valor
Edad de evaluación (meses)	54.1 (11.9) (37, 70)	49.7 (11.8) (36, 70)	.99	.16	.	.
Edad gestacional (semanas)	38.9 (1.9) (35, 42)	38.6 (1.5) (35, 41)	.44	.33	.	.
Peso al nacer (gramos)	3187 (668.9) (1950, 4270)	3216 (526.6) (2480, 4500)	.13	.45	.	.
Hombres / mujeres	11/4	10/4				
Nivel educativo						
madres	Mdn=7 (5.7, 7.0)	Mdn=7 (5.4, 7.1)	.	.	95.5	.62
padres	Mdn=7 (6.1, 7.3)	Mdn=7 (5.3, 7.3)	.	.	81.5	.26
Ingresos económicos mensuales	Mdn=6 (5.5, 6.1)	Mdn=6 (4.9, 5.9)	.	.	68	.07

Nota. Media (desviación típica), Mediana (mínimo, máximo) (95% CI). Análisis estadístico con Prueba t de Student para muestras independientes sobre variables cuantitativas continuas, y se incluye el análisis con prueba U de Mann-Whitney cuando no se cumple normalidad o la variable es cualitativa.
EHIN: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal; Mdn: mediana.

8.1.2 Evaluación del desarrollo

Los niños del grupo que sufrió una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal muestran puntuaciones inferiores al grupo control en todos los ámbitos de la escala de desarrollo (ASQ-3) (Tabla 18). En cualquier caso, se trata de puntuaciones que se encuentran dentro del rango normal de desarrollo, tomando en cuenta los puntos de corte para retraso en el desarrollo de esta escala. Es decir, los niños del grupo de casos no presentan un problema de desarrollo según la escala utilizada, pero sí puntúan consistentemente por debajo de los controles.

Tabla 18

Resultados sobre la evaluación de desarrollo (ASQ-3) del grupo control y el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, en el estudio 1

	Control (n = 15)	EHIN (n = 14)	t	p valor	Tamaño del efecto R ² (eta cuadrado)	U	p valor	Tamaño del efecto (eta cuadrado)
ASQ-3 Comunicación	53.7 (4.8) Mdn=55.0 (45.0, 60.0)	44.6 (10.3) Mdn=45.0 (20.0, 60.0)	Welch- corrected t=2.99	.004	.33	.	.	.
ASQ-3 Motricidad Gruesa	59.0 (2.1) Mdn=60.0 (55.0, 60.0)	54.3 (5.8) Mdn=55.0 (40.0, 60.0)	Welch- corrected t=2.86	.006	.34	51	.005	.19
ASQ-3 Motricidad Fina	56.0 (4.3) Mdn=55.0 (50.0, 60.0)	46.8 (11.7) Mdn=47.5 (20.0, 60.0)	Welch- corrected t=2.78	.007	.32	.	.	.
ASQ-3 Resolución de problemas	59.0 (2.8) Mdn=60.0 (50.0, 60.0)	54.6 (6.6) Mdn=57.5 (40.0, 60.0)	Welch- corrected t=2.27	.02	.23	64	.02	.11
ASQ-3 Socio-individual	56.3 (7.9) Mdn=60.0 (30.0, 60.0)	49.3 (7.6) Mdn=50.0 (35.0, 60.0)	Welch- corrected t=2.45	.01	.18	41.5	.001	.26

Nota. Media (desviación típica), Mediana (mínimo, máximo) (95% CI). Análisis estadístico con Prueba t de Student para muestras independientes sobre variables cuantitativas continuas (corrección de Welch para varianzas distintas, referido como “Welch-corrected t” cuando corresponde), y se incluye el análisis con prueba U de Mann-Whitney cuando no se cumple normalidad o la variable es cualitativa.

ASQ-3: Ages & Stages Questionnaires, tercera edición; EHIN: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal; Mdn: mediana.

8.1.3 Evaluación emocional y del comportamiento

En la evaluación emocional y comportamental se observan diferencias entre los grupos de casos y controles en algunas variables (Tabla 19). Así, los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal presentan puntuaciones más altas en sintomatología depresiva, observada tanto en la escala autoinformada (puntuación PRESS 0 [0-7] vs 3 [0-7] puntos, medianas del grupo control y el grupo EHIN, respectivamente, Mann-Whitney $p = .003$) como en la informada por los padres (puntuación CBCL 1.5-5 Ansiedad-Depresión 1.2 [1.2] vs 3.1 [2.9] puntos, medias del grupo control y el grupo EHIN, respectivamente, prueba $t p = .02$). Se observan también puntuaciones más altas en comportamiento agresivo en los casos, en comparación con los controles (puntuación CBCL 1.5-5 Comportamiento Agresivo 6.9 [4.9] vs 12.5 [7.3] puntos, medias del grupo control y el grupo EHIN, respectivamente, prueba $t p = .011$).

Por otro lado, no se observan diferencias en las puntuaciones de la escala de depresión reportada por las madres (Puntuación MADRS-madre 2.0 [1-10] vs 4.0 [0-16] puntos, medianas del grupo control y el grupo EHIN, respectivamente, Mann-Whitney $p = .11$). Estos resultados sugieren que no se observa mayor presencia de psicopatología en la esfera depresiva en las madres de los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. Debido al escaso número de padres que completaron esta evaluación, no se realizaron análisis sobre esos datos.

Tabla 19

Resultados sobre la evaluación emocional y comportamental (PRESS y CBCL 1.5-5) del grupo control y el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, en el estudio 1

	Control (n = 15)	EHIN (n = 14)	t	p valor	Tamaño del efecto R ² (eta cuadrado)	U	p valor	Tamaño del efecto (eta cuadrado)
PRESS	0.8 (1.8) Mdn=0 (0, 7)	3.1 (2.5) Mdn=3 (0, 7)	2.91	.004	.25	40.5	.003	.25
CBCL 1.5-5 Internalizados	6.4 (3.8) Mdn=5.0 (0, 14)	9.8 (10.8) Mdn=5.0 (2, 35)	Welch- corrected t=1.11	.14	.	101	.43	.
CBCL 1.5-5 Reactivo emocional	1.7 (1.7) Mdn=2.0 (0, 6)	3.1 (4.3) Mdn=1.5 (0, 13)	Welch- corrected t=1.08	.15	.	101	.43	.
CBCL 1.5-5 Ansioso-Depresivo	1.2 (1.2) Mdn=1.0 (0, 3)	3.1 (2.9) Mdn=2.0 (0, 9)	Welch- corrected t=2.29	.02	.23	.	.	.
CBCL 1.5-5 Quejas somáticas	1.3 (1.2) Mdn=1.0 (0, 4)	1.9 (1.9) Mdn=2.0 (0, 6)	.88	.19
CBCL 1.5-5 Retraimiento	1.3 (1.2) Mdn=1.0 (0, 4)	1.7 (2.8) Mdn=0.0 (0, 8)	Welch- corrected t=.47	.32	.	86	.19	.
CBCL 1.5-5 Externalizados	9.3 (6.2) Mdn=8.0 (1, 21)	15.4 (8.7) Mdn=12.0 (7, 36)	2.18	.02	.15	55.5	.015	.16
CBCL 1.5-5 Problemas de atención	2.4 (1.8) Mdn=2.0 (0, 6)	2.9 (2.1) Mdn=3.0 (0, 7)	.64	.26
CBCL 1.5-5 Comportamiento agresivo	6.9 (4.9) Mdn=5.0 (0, 17)	12.5 (7.3) Mdn=10.5 (5, 30)	2.45	.01	.18	.	.	.
CBCL 1.5-5 Problemas de sueño	2.1 (2.6) Mdn=2.0 (0, 6)	2.5 (2.1) Mdn=2.5 (0, 6)	.45	.33
CBCL 1.5-5 Otros problemas	6.5 (4.2) Mdn=6.0 (1, 15)	9.5 (7.8) Mdn=7.0 (1, 27)	Welch- corrected t=1.28	.11
CBCL 1.5-5 Total problemas	24.3 (13.8) Mdn=20.0 (5, 49)	37.1 (26.7) Mdn=25.0 (13, 102)	Welch- corrected t=1.62	.06	.	72	.08	.

Nota. Media (desviación típica), Mediana (mínimo, máximo) (95% CI). Análisis estadístico con Prueba t de Student para muestras independientes sobre variables cuantitativas continuas (corrección de Welch para varianzas distintas, referido como "Welch-corrected t" cuando corresponde), y se incluye el análisis con prueba U de Mann-Whitney cuando no se cumple normalidad o la variable es cualitativa.

CBCL: Child Behavior Checklist; EHIN: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal; Mdn: mediana; PRESS: Preschool Symptom Self-Report.

8.1.4 Evaluación de la crianza

Respecto a la evaluación sobre la crianza (PCRI) completada por los padres, finalmente solo se analizaron los datos de las madres, debido al reducido número de padres que completó la evaluación. No se observan diferencias entre los grupos en ninguna de las variables analizadas (Tabla 20).

Tabla 20

Resultados de la evaluación sobre la crianza (PCRI-madres) del grupo control y el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, en el estudio 1

	Control (n = 15)	EHIN (n = 14)	t	p valor	Tamaño del efecto R ² (eta cuadrado)	U	p valor	Tamaño del efecto (eta cuadrado)
Apoyo en la crianza	25.3 (2.9) Mdn=26.0 (21, 30)	26.3 (3.6) Mdn=26.0 (21, 33)	.84	.20
Satisfacción con la crianza	32.7 (3.3) Mdn=34.0 (28, 36)	33.5 (3.1) Mdn=35.0 (29, 36)	.66	.26
Compromiso	45.5 (4.3) Mdn=45.0 (39, 52)	46.7 (3.6) Mdn=48.0 (41, 53)	.85	.20
Comunicación	29.9 (2.2) Mdn=30.0 (27, 33)	31.4 (2.3) Mdn=32.0 (27, 36)	1.68	.05
Disciplina	33.7 (3.4) Mdn=33.0 (29, 41)	32.4 (4.7) Mdn=31.0 (25, 40)	.90	.19
Autonomía	28.3 (2.9) Mdn=28.0 (22, 32)	28.5 (4.3) Mdn=28.0 (21, 35)	.17	.43
Distribución de rol	31.9 (3.2) Mdn=32.0 (25, 36)	30.5 (3.7) Mdn=31.0 (23, 34)	1.06	.15

Nota. Media (desviación típica), Mediana (mínimo, máximo) (95% CI). Análisis estadístico con Prueba t de Student para muestras independientes sobre variables cuantitativas continuas.

EHIN: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal; Mdn: mediana; PCRI: Parent Child Relationship Inventory.

8.1.5 Factores asociados con los síntomas emocionales observados en los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal

Al analizar la posible asociación de las variables encontradas como significativas en la evaluación emocional y del comportamiento con otros factores, no se han encontrado relaciones (Tabla 21). Así, las puntuaciones en la escala de desarrollo, la puntuación en sintomatología depresiva en las madres, el nivel educativo de las madres o los ingresos económicos mensuales en la familia, no se encuentran relacionados con los resultados de mayor presencia de sintomatología depresiva (ni en su forma de expresión internalizada ni externalizada) en los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal.

Tabla 21

Correlación entre la evaluación de desarrollo y factores contextuales, con las variables significativas de la evaluación emocional y comportamental, en el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, en el estudio 1

	PRESS		CBCL 1.5-5 Ansiedad-Depresión		CBCL 1.5-5 Comportamiento Agresivo	
	R	P valor	R	P valor	R	P valor
ASQ-3						
Comunicación	-.19	.51	.10	.72	-.05	.98
Motricidad Gruesa	-.30	.31	.10	.71	.07	.79
Motricidad Fina	-.26	.37	.13	.64	-.72	.80
Resolución de problemas	-.07	.81	-.09	.75	-.17	.54
Socio-Individual	.04	.98	-.14	.61	-.52	.08
MADRS - madres	.32	.28	.01	.99	-.10	.72
Nivel educativo - madres	-.56	.08	.25	.38	.17	.56
Ingresos económicos mensuales	-.47	.09	-.03	.77	-.31	.29

Nota. Análisis estadístico utilizando la correlación de Spearman (95% CI).

ASQ-3: Ages & Stages Questionnaires, tercera edición; CBCL: Child Behavior Checklist; EHIN: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal; MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg; PRESS: Preschool Symptom Self-Report.

8.2 Estudio Piloto de ampliación sobre los casos de hipoxia-isquemia por accidente cerebrovascular perinatal

Este estudio aborda el análisis del impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre la sintomatología depresiva y el ajuste comportamental en niños de entre 3 hasta 6 años que sufrieron un accidente cerebrovascular perinatal. Como se ha descrito en los capítulos anteriores, para llevarlo a cabo se evaluaron 7 niños que sufrieron un accidente cerebrovascular perinatal y sus resultados se compararon con los de 15 niños que no sufrieron eventos adversos perinatales y que constituyeron el grupo control.

Este estudio pretende ofrecer datos preliminares sobre el impacto de la hipoxia-isquemia neonatal en los casos que sufrieron un accidente cerebrovascular perinatal. Se trata de una muestra pequeña, pero consideramos interesante aportar los resultados obtenidos, de cara a solventar la falta de datos a la que nos enfrentamos nosotros y favorecer futuras investigaciones que puedan completar estas lagunas. Así, a continuación se reportan los resultados siguiendo el mismo esquema que en los apartados anteriores. En primer lugar se describen y se comparan los grupos de participantes en las variables clínicas y sociodemográficas, y posteriormente se comparan en los ámbitos de desarrollo, emocional y de crianza; para finalizar con los análisis de correlaciones.

8.2.1 Descripción de los grupos de participantes: perfil clínico y sociodemográfico

En este estudio, el grupo de niños que sufrieron un accidente cerebrovascular perinatal no difiere del grupo control en lo que a aspectos clínicos se refiere (edad en el momento de la evaluación, edad gestacional, peso al nacimiento), pero sí en los aspectos sociodemográficos (Tabla 22). Así, se observa que el nivel educativo de los padres y los ingresos económicos mensuales son inferiores en el grupo de los niños que sufrieron un accidente cerebrovascular perinatal. Además, la distribución de sexo de los grupos de participantes es diferente, encontrándose una mayor cantidad de mujeres en el grupo de casos y justo lo contrario en el grupo control.

Tabla 22

Datos clínicos y sociodemográficos del grupo control y el grupo de casos que sufrió accidente cerebrovascular perinatal, en el Estudio Piloto de ampliación

	Control (n = 15)	ACVP (n = 7)	t	p valor	U	p valor	Tamaño del efecto (eta cuadrado)
Edad de evaluación (meses)	56.1 (11.8) (37, 70)	51.9 (14.2) (38, 70)	.73	.24	.	.	.
Edad gestacional (semanas)	38.9 (1.9) (35, 42)	39.6 (1.5) (37, 41)	.83	.21	.	.	.
Peso al nacer (gramos)	3187 (668.9) (1950, 4270)	3069 (720.2) (2025, 4010)	.38	.36	.	.	.
Hombres / mujeres	11/4	1/6					
Nivel educativo							
madres	Mdn=7 (3, 7)	Mdn=4 (2, 5)	.	.	8	< .001	.45
padres	Mdn=7 (3, 7)	Mdn=5 (3, 7)	.	.	13.5	< .001	.34
Ingresos económicos mensuales	Mdn=6 (4, 6)	Mdn=5 (4, 6)	.	.	27	.02	.15

Nota. Media (desviación típica), Mediana (mínimo, máximo) (95% CI). Análisis estadístico con Prueba t de Student para muestras independientes sobre variables cuantitativas continuas, y se incluye el análisis con prueba U de Mann-Whitney cuando no se cumple normalidad o la variable es cualitativa.

ACVP: Accidente Cerebrovascular Perinatal; Mdn: mediana.

8.2.2 Evaluación del desarrollo

Las puntuaciones en ambos grupos se encuentran dentro del rango normal para la escala de desarrollo (ASQ-3), no encontrándose ninguno de los grupos en una situación de retraso en el desarrollo en los ámbitos evaluados. A pesar de ello, se encuentran diferencias entre los grupos en: motricidad fina, resolución de problemas y desarrollo socio-individual; donde el grupo de niños que han sufrido un accidente cerebrovascular obtiene puntuaciones por debajo del grupo control (Tabla 23).

Tabla 23

Resultados sobre la evaluación de desarrollo (ASQ-3) del grupo control y el grupo de casos que sufrió accidente cerebrovascular perinatal, Estudio Piloto de ampliación

	Control (n = 15)	ACVP (n = 7)	t	p valor	Tamaño del efecto R ² (eta cuadrado)	U	p valor	Tamaño del efecto (eta cuadrado)
ASQ-3 Comunicación	53.7 (4.8) Mdn=55.0 (45.0, 60.0)	47.5 (14.4) Mdn=52.5 (20.0, 60.0)	Welch- corrected t=1.03	.17
ASQ-3 Motricidad Gruesa	59.0 (2.1) Mdn=60.0 (55.0, 60.0)	55.0 (7.7) Mdn=57.5 (40.0, 60.0)	Welch- corrected t=1.25	.13	.	30	.12	.
ASQ-3 Motricidad Fina	53.0 (4.3) Mdn=55.0 (50.0, 60.0)	44.2 (7.4) Mdn=42.5 (35.0, 55.0)	4.63	< .001	.53	.	.	.
ASQ-3 Resolución de problemas	59.0 (2.8) Mdn=60.0 (50.0, 60.0)	46.7 (18.6) Mdn=55.0 (10.0, 60.0)	Welch- corrected t=1.61	.08	.	13	.003	.35
ASQ-3 Socio-individual	56.3 (7.9) Mdn=60.0 (30.0, 60.0)	50.8 (10.7) Mdn=55.0 (30.0, 60.0)	Welch- corrected t=1.14	.14	.	22.5	.04	.20

Nota. Media (desviación típica), Mediana (mínimo, máximo) (95% CI). Análisis estadístico con Prueba t de Student para muestras independientes sobre variables cuantitativas continuas (corrección de Welch para varianzas distintas, referido como "Welch-corrected t" cuando corresponde), y se incluye el análisis con prueba U de Mann-Whitney cuando no se cumple normalidad o la variable es cualitativa.

ACVP: Accidente Cerebrovascular Perinatal; ASQ-3: Ages & Stages Questionnaires, tercera edición; Mdn: mediana.

Estos resultados difieren ligeramente con los obtenidos en el estudio 1 por el grupo de casos que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, donde esos niños tenían puntuaciones por debajo del grupo control en todas las áreas del desarrollo. En este caso, los niños que sufrieron un accidente cerebrovascular no difieren del grupo control en habilidades comunicativas ni en motricidad gruesa. En cualquier caso, cabe destacar que son resultados iniciales de un estudio planteado como piloto.

8.2.3 Evaluación emocional y del comportamiento

En la evaluación emocional y del comportamiento se observan diferencias entre los grupos de casos y controles en algunas de las escalas del CBCL 1.5-5, así como en la cantidad total de problemas presentados por ambos grupos (Tabla 24). Puede observarse que los niños que sufrieron un accidente cerebrovascular perinatal presentan puntuaciones más altas en sintomatología asociada a disregulación emocional. Así, puntúan más alto en reactividad emocional (puntuación CBCL 1.5-5 Reactividad emocional 1.7 [1.7] vs 3.7 [1.8] puntos, medias del grupo control y el grupo ACVP, respectivamente, prueba t $p = .012$) y en síntomas de retraimiento (puntuación CBCL 1.5-5 V Retraimiento 1.3 [1.2] vs 3.1 [1.9] puntos, medias del grupo control y el grupo ACVP, respectivamente, prueba t $p = .007$). Estos resultados suponen un perfil diferente al observado en los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal.

Sin embargo; los resultados sí son similares a los del estudio de los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal en lo referente al comportamiento agresivo. Esto es así puesto que, de nuevo, los casos que sufrieron un accidente cerebrovascular puntúan más alto que los controles en este ámbito (puntuación CBCL 1.5-5 Comportamiento Agresivo 5.0 [0-17] vs 9.0 [6-32] puntos, medianas del grupo control y el grupo ACVP, respectivamente, Mann-Whitney $p = .03$).

En lo referente a la sintomatología depresiva en las madres, en este caso se observa que ambos grupos difieren, presentando las madres de los niños que sufrieron un accidente cerebrovascular perinatal puntuaciones superiores al grupo control (Puntuación MADRS-madre 2.0 [1-10] vs 12.0 [4-18] puntos, medianas del grupo control y el grupo ACVP, respectivamente, Mann-Whitney $U = 3$, $p < .001$, con un tamaño del efecto $\eta^2 = .55$). De nuevo, debido al escaso número de padres que completaron esta evaluación, no se realizaron análisis sobre esos datos.

Tabla 24

Resultados sobre la evaluación emocional y comportamental (PRESS y CBCL 1.5-5) del grupo control y el grupo de casos que sufrió accidente cerebrovascular perinatal, en el Estudio Piloto de ampliación

	Control (n = 15)	ACVP (n = 7)	t	p valor	Tamaño del efecto R ² (eta cuadrado)	U	p valor	Tamaño del efecto (eta cuadrado)
PRESS	0.8 (1.8) Mdn=0.0 (0, 7)	2.8 (3.1) Mdn=2.0 (0, 6)	1.82	.04	.15	24	.10	.
CBCL 1.5-5 Internalizados	6.4 (3.8) Mdn=5.0 (0, 14)	12.4 (4.8) Mdn=11.0 (7, 18)	3.21	.002	.34	.	.	.
CBCL 1.5-5 Reactivo emocional	1.7 (1.7) Mdn=2.0 (0, 6)	3.7 (1.8) Mdn=3.0 (2, 7)	2.45	.01	.23	.	.	.
CBCL 1.5-5 Ansioso-Depresivo	2.0 (2.1) Mdn=2.0 (0, 6)	3.0 (2.4) Mdn=4.0 (0, 6)	1.02	.16
CBCL 1.5-5 Quejas somáticas	1.3 (1.2) Mdn=1.0 (0, 4)	2.6 (2.7) Mdn=3.0 (0, 6)	Welch- corrected t=1.16	.14
CBCL 1.5-5 Retraimiento	1.3 (1.2) Mdn=1.0 (0, 4)	3.1 (1.9) Mdn=4.0 (1, 6)	2.72	.007	.27	.	.	.
CBCL 1.5-5 Externalizados	9.3 (6.2) Mdn=8.0 (1, 21)	14.1 (10.8) Mdn=13.0 (0, 36)	1.35	.09	.	36	.13	.
CBCL 1.5-5 Problemas de atención	2.4 (1.8) Mdn=2.0 (0, 6)	3.4 (0.8) Mdn=4.0 (2, 4)	1.43	.08	.	32.5	.08	.
CBCL 1.5-5 Comportamiento agresivo	6.9 (4.9) Mdn=5.0 (0, 17)	11.9 (9.1) Mdn=9.0 (6, 32)	1.69	.05	.	26.5	.03	.15
CBCL 1.5-5 Problemas de sueño	2.3 (2.3) Mdn=2.0 (0, 6)	3.1 (3.2) Mdn=2.0 (00, 10)	.85	.20	.	40.5	.20	.
CBCL 1.5-5 Otros problemas	6.5 (4.2) Mdn=6.0 (1, 15)	9.1 (1.1) Mdn=10.0 (7, 10)	Welch- corrected t=2.28	.02	.22	29	.05	.12
CBCL 1.5-5 Total problemas	24.3 (13.8) Mdn=20.0 (5, 49)	38.9 (14.7) Mdn=35.0 (20, 63)	2.27	.02	.20	.	.	.

Nota. Media (desviación típica), Mediana (mínimo, máximo) (95% CI). Análisis estadístico con Prueba t de Student para muestras independientes sobre variables cuantitativas continuas (corrección de Welch para varianzas distintas, referido como "Welch- corrected t" cuando corresponde), y se incluye el análisis con prueba U de Mann-Whitney cuando no se cumple normalidad o la variable es cualitativa.

ACVP: Accidente Cerebrovascular Perinatal; CBCL: Child Behavior Checklist; Mdn: mediana; PRESS: Preschool Symptom Self-Report.

8.2.4 Evaluación de la crianza

Al igual que en el estudio con los casos que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, en la evaluación sobre la crianza (PCRI) completada por los padres de niños que sufrieron un accidente cerebrovascular perinatal, finalmente solo se analizaron los datos de las madres, debido al reducido número de padres que realizó la evaluación. De nuevo, no se observan diferencias entre los grupos en ninguna de las variables analizadas (Tabla 25).

Tabla 25

Resultados de la evaluación sobre la crianza (PCRI-madres) del grupo control y el grupo de casos que sufrió accidente cerebrovascular perinatal, en el Estudio Piloto de ampliación

	Control (n = 15)	ACVP (n = 7)	t	p valor	Tamaño del efecto R ² (eta cuadrado)	U	p valor	Tamaño del efecto (eta cuadrado)
Apoyo en la crianza	25.3 (2.9) Mdn=26.0 (21, 30)	23.9 (3.4) Mdn=25.0 (18, 27)	.99	.16	.	42	.24	.
Satisfacción con la crianza	32.7 (3.3) Mdn=34.0 (28, 36)	31.9 (4.5) Mdn=34.0 (24, 36)	.52	.30
Compromiso	45.5 (4.3) Mdn=45.0 (39, 52)	46.3 (3.3) Mdn=45.0 (43, 51)	.44	.33
Comunicación	29.9 (2.5) Mdn=30.0 (27, 33)	27.3 (5.5) Mdn=28.0 (20, 34)	Welch- corrected t=1.23	.13
Disciplina	33.7 (3.4) Mdn=33.0 (29, 41)	31.0 (8.1) Mdn=32.0 (17, 40)	Welch- corrected t=.85	.21
Autonomía	28.3 (2.9) Mdn=28.0 (22, 32)	26.4 (4.5) Mdn=27.0 (18, 31)	1.17	.13
Distribución de rol	31.9 (3.2) Mdn=32.0 (25, 36)	29.6 (4.9) Mdn=29.0 (21, 35)	1.33	.09

Nota. Media (desviación típica), Mediana (mínimo, máximo) (95% CI). Análisis estadístico con Prueba t de Student para muestras independientes sobre variables cuantitativas continuas (corrección de Welch para varianzas distintas, referido como “Welch-corrected t” cuando corresponde), y se incluye el análisis con prueba U de Mann-Whitney cuando no se cumple normalidad o la variable es cualitativa.

ACVP: Accidente Cerebrovascular Perinatal; Mdn: mediana; PCRI: Parent Child Relationship Inventory.

8.2.5 Factores asociados con los síntomas emocionales observados en los niños que sufrieron un accidente cerebrovascular perinatal

Al analizar la posible asociación de las variables encontradas como significativas en la evaluación emocional y del comportamiento con otros factores, no se han encontrado asociaciones tampoco en este estudio (Tabla 26). Es decir, las variables significativas de la evaluación emocional y comportamental en los niños que sufrieron un accidente cerebrovascular perinatal no se encuentran relacionadas con las puntuaciones en la escala de desarrollo, la puntuación en sintomatología depresiva en las madres, el nivel educativo de las madres o los ingresos económicos mensuales en la familia. Estos resultados van en la misma línea que los encontrados en el caso de los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal.

Tabla 26

Correlación entre la evaluación de desarrollo y factores contextuales, con las variables significativas de la evaluación emocional y comportamental, en el grupo de casos que sufrió accidente cerebrovascular perinatal, en el Estudio Piloto de ampliación

	CBCL 1.5-5 Reactivo-Emocional		CBCL 1.5-5 Retraimiento		CBCL 1.5-5 Comportamiento Agresivo	
	R	P valor	R	P valor	R	P valor
ASQ-3						
Comunicación	.22	.70	-.13	.83	.54	.29
Motricidad Gruesa	.08	.79	-.81	.08	.67	.20
Motricidad Fina	-.48	.32	.45	.38	-.22	.69
Resolución de problemas	.06	.92	-.19	.80	.00	> .99
Socio-Individual	.31	.57	-.37	.53	.19	.80
MADRS - madres	.86	.10	-.86	.10	.55	.37
Nivel educativo - madres	.12	.79	-.13	.81	-.54	.22
Ingresos económicos mensuales	.72	.09	-.56	.21	.40	.39

Nota. Análisis estadístico utilizando la correlación de Spearman (95% CI).

ACVP: Accidente Cerebrovascular Perinatal; ASQ-3: Ages & Stages Questionnaires, tercera edición; CBCL: Child Behavior Checklist; MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg.

CAPÍTULO 9. RESULTADOS DEL ESTUDIO 2: ESTABILIDAD DEL IMPACTO DE LA HIPOXIA-ISQUEMIA NEONATAL SOBRE LA SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA Y EL AJUSTE COMPORTAMENTAL (EVALUACIÓN DE SEGUIMIENTO DE LOS CASOS DE ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO-ISQUÉMICA NEONATAL, 2 AÑOS DESPUÉS)

Este segundo estudio es el seguimiento longitudinal de los participantes del estudio 1 (evaluación inicial de los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal). En este caso, se ofreció a los participantes volver a ser evaluados 2 años después de la primera evaluación (a los 5-8 años de edad), con instrumentos adaptados a su nueva etapa de desarrollo. Aceptaron participar la mitad de los casos evaluados (7 de 14 casos diagnosticados de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal) y 12 de los 15 participantes del grupo control. El objetivo de este estudio es conocer el impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre la sintomatología depresiva y el ajuste comportamental en los niños a lo largo del tiempo, pudiendo observar la posible estabilidad o no de los resultados del primer estudio.

A continuación se describen los resultados del seguimiento realizado. En primer lugar, antes de las comparaciones entre los casos y los controles, se realiza un análisis de las características de los casos que decidieron participar en el seguimiento y los que no, de cara a conocer si pueda existir alguna variable que pueda haber influido en esta diferente participación. Posteriormente, ya se reportan los resultados de la comparación entre los casos y los controles comenzando por la descripción de los grupos de participantes y el análisis de diferencias en las variables clínicas y sociodemográficas. Después se describen los resultados de la evaluación cognitiva, emocional y de crianza. Al igual que en el estudio 1 (evaluación inicial), se analizan las asociaciones entre la evaluación cognitiva y las variables contextuales y aquellas que han resultado significativas en la evaluación emocional y comportamental; pero además, se realiza también un análisis de la relación entre las variables emocionales relevantes en el estudio 1 (evaluación inicial) y los resultados obtenidos en la fase de seguimiento.

9.1 Resultados del Estudio 2: evaluación de seguimiento de los casos de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal

9.1.1 Análisis comparativo de las características de los casos participantes y no participantes en el seguimiento

Se realizó un análisis de las características del conjunto de casos que decidió no participar en el seguimiento en comparación con el grupo de casos que sí participó, con el objetivo de conocer si diferían en alguna variable. Los resultados indican que los grupos eran esencialmente iguales en lo que a variables clínicas y sociodemográficas se refiere, como puede observarse en la Tabla 27.

Tabla 27

Datos clínicos y sociodemográficos del grupo de casos que participó en el estudio de seguimiento y el grupo de casos que no participó en el seguimiento

	EHIN participan en SEGUIMIENTO (n = 7)	EHIN no participan en seguimiento (n = 7)	t	p valor	U	p valor
Edad gestacional (semanas)	39.1 (0.9) (38, 40)	38.0 (1.9) (35, 41)	1.43	.09	.	.
Peso al nacer (gramos)	3193 (510.0) (2480, 4000)	3240 (582.6) (2850, 4500)	.16	.44	23.5	.46
Hombres / mujeres	4/3	6/1				
Nivel educativo						
madres	Mdn=7 (5, 7)	Mdn=6 (3, 7)	.	.	14	.08
padres	Mdn=7 (2, 7)	Mdn=7 (3, 7)	.	.	18	.44
Ingresos económicos mensuales	Mdn=6 (5, 6)	Mdn=5.5 (4, 6)	.	.	13	.17

Nota. Media (desviación típica), Mediana (mínimo, máximo) (95% CI). Análisis estadístico con Prueba t de Student para muestras independientes sobre variables cuantitativas continuas, y se incluye el análisis con prueba U de Mann-Whitney cuando no se cumple normalidad o la variable es cualitativa.

EHIN: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal; Mdn: mediana.

Tampoco se encontraron diferencias respecto al nivel de desarrollo entre ambos grupos (tabla 28).

Tabla 28

Resultados sobre la evaluación de desarrollo (ASQ-3) en el estudio 1 (evaluación inicial) del grupo de casos que participó en el estudio de seguimiento y el grupo de casos que no participó en el seguimiento

	EHIN participan en SEGUIMIENTO (n = 7)	EHIN no participan en seguimiento (n = 7)	t	p valor	Tamaño del efecto R ² (eta cuadrado)	U	p valor	Tamaño del efecto (eta cuadrado)
ASQ-3 Comunicación	47.9 (6.3) Mdn=50.0 (40.0, 55.0)	41.4 (12.8) Mdn=45.0 (20.0, 60.0)	1.19	.13
ASQ-3 Motricidad Gruesa	55.7 (4.5) Mdn=55.0 (50.0, 60.0)	52.9 (6.9) Mdn=55.0 (40.0, 60.0)	.91	.19
ASQ-3 Motricidad Fina	51.4 (8.9) Mdn=55.0 (35.0, 60.0)	42.1 (12.9) Mdn=40.0 (20.0, 60.0)	1.56	.07
ASQ-3 Resolución de problemas	56.4 (4.8) Mdn=60.0 (50.0, 60.0)	52.9 (8.1) Mdn=55.0 (40.0, 60.0)	1.01	.17	.	18.5	.24	.
ASQ-3 Socio-individual	48.6 (10.3) Mdn=50.0 (35.0, 60.0)	50.0 (4.1) Mdn=50.0 (45.0, 55.0)	Welch- corrected t=.34	.37

Nota. Media (desviación típica), Mediana (mínimo, máximo) (95% CI). Análisis estadístico con Prueba t de Student para muestras independientes sobre variables cuantitativas continuas (corrección de Welch para varianzas distintas, referido como “Welch-corrected t” cuando corresponde), y se incluye el análisis con prueba U de Mann-Whitney cuando no se cumple normalidad o la variable es cualitativa.

ASQ-3: Ages & Stages Questionnaires, tercera edición; EHIN: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal; Mdn: mediana.

Se realizó también un análisis sobre las principales variables emocionales analizadas en el Estudio 1 (evaluación inicial) (Tabla 29). En este caso se observó que los grupos son similares, salvo en la variable de Ansiedad-Depresión del CBCL 1.5-5, donde se observa que los casos que decidieron volver a participar en el estudio de seguimiento parecen ser aquellos con puntuaciones más altas en sintomatología depresiva (Puntuación CBCL 1.5-5 Ansiedad-Depresión 4.9 [3.3] vs 1.4 [0.9] puntos, medias del grupo de casos que participaron y el grupo de casos que no participaron, respectivamente, prueba t aplicando corrección de Welch $p = .02$).

Tabla 29

Resultados sobre la evaluación emocional y comportamental (PRESS, CBCL 1.5-5 y MADRS de la madre) en el estudio 1 (evaluación inicial) del grupo de casos que participó en el estudio de seguimiento y el grupo de casos que no participó en el seguimiento

	EHIN participan en SEGUIMIENTO (n = 7)	EHIN no participan en seguimiento (n = 7)	t	p valor	Tamaño del efecto R ² (eta cuadrado)	U	p valor	Tamaño del efecto (eta cuadrado)
PRESS	2.0 (2.3) Mdn=2.0 (0, 6)	4.5 (2.1) Mdn=4.0 (2, 7)	2.04	.03
CBCL 1.5-5 Ansioso- Depresivo	4.9 (3.3) Mdn=3.0 (2, 9)	1.4 (0.9) Mdn=1.0 (0, 3)	Welch- corrected t=2.61	.02	.49	.	.	.
CBCL 1.5-5 Comportamiento agresivo	13.9 (9.1) Mdn=10.0 (6, 30)	11.14(5.3) Mdn=11.0 (5, 19)	.68	.25
CBCL 1.5-5 Total problemas	47.1 (34.9) Mdn=42.0 (13, 102)	27.1 (2.3) Mdn=24.0 (19, 45)	Welch- corrected t=1.47	.09
MADRS madre	5.7 (5.4) Mdn=5.0 (0, 15)	7.6 (7.3) Mdn=3.0 (1, 16)	.54	.23	.	20.5	.32	.

Nota. Media (desviación típica), Mediana (mínimo, máximo) (95% CI). Análisis estadístico con Prueba t de Student para muestras independientes sobre variables cuantitativas continuas (corrección de Welch para varianzas distintas, referido como “Welch- corrected t” cuando corresponde), y se incluye el análisis con prueba U de Mann-Whitney cuando no se cumple normalidad o la variable es cualitativa.

CBCL: Child Behavior Checklist; EHIN: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal; MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg; Mdn: mediana; PRESS: Preschool Symptom Self-Report.

A partir de los resultados reportados, se observa que el grupo de casos afectados por encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal que decidió participar en el estudio de seguimiento, difiere del grupo de casos que decidió no participar, únicamente en la variable de sintomatología depresiva (Tabla 29). Se trata de un elemento a tener en cuenta de cara a valorar los resultados del estudio de seguimiento que se presentan a continuación.

9.1.2 Descripción de los grupos de participantes (casos y controles): perfil clínico y sociodemográfico

Al igual que en la evaluación inicial, no se observan diferencias entre el grupo de casos y el grupo de controles en aspectos clínicos ni sociodemográficos (Tabla 30). La edad en el momento de la evaluación, la edad gestacional, el peso al nacimiento y la distribución del sexo en los grupos de participantes son similares en ambos grupos. De igual modo, los grupos no difieren en el nivel educativo de los padres ni en los ingresos económicos mensuales, manteniéndose ambas variables en el mismo nivel que en el estudio 1 (evaluación inicial).

Tabla 30

Datos clínicos y sociodemográficos del grupo control y el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxica-isquémica neonatal, en el estudio de seguimiento

	Control (n = 12)	EHIN (n = 7)	t	p valor	U	p valor
Edad de evaluación (meses)	78.7 (12.8) (60, 96)	79.3 (14.4) (59, 94)	.08	.47	.	.
Edad gestacional (semanas)	38.5 (2.1) (35, 42)	39.1 (0.9) (38, 40)	.77	.22	.	.
Peso al nacer (gramos)	3078 (663.6) (1950, 4255)	3193 (510.0) (2480, 4000)	.39	.35	.	.
Hombres / mujeres	9/3	4/3				
Nivel educativo						
madres	Mdn=7 (3, 7)	Mdn=7 (5, 7)	.	.	36	.23
padres	Mdn=7 (3, 7)	Mdn=7 (2, 7)	.	.	39	.37
Ingresos económicos mensuales	Mdn=6 (6, 6)	Mdn=6 (5, 6)	.	.	36	.37

Nota. Media (desviación típica), Mediana (mínimo, máximo) (95% CI). Análisis estadístico con Prueba t de Student para muestras independientes sobre variables cuantitativas continuas, y se incluye el análisis con prueba U de Mann-Whitney cuando no se cumple normalidad o la variable es cualitativa.

EHIN: Encefalopatía Hipóxica-Isquémica Neonatal; Mdn: mediana.

9.1.3 Evaluación cognitiva y funcional

Debido al desarrollo cognitivo de los niños en el lapso de tiempo acontecido entre la evaluación inicial (Estudio 1) y la evaluación de seguimiento, en este estudio 2 se evaluó el desarrollo ajustándose a las nuevas características de los niños y su edad. Por ello, a continuación se reportan los resultados asociados a la evaluación cognitiva realizada con una escala de inteligencia (RIST) y se complementa con los resultados de la evaluación de la funcionalidad del niño (con la Escala Global de Evaluación para Niños, CGAS), como medida complementaria que aporta información sobre la adaptación del niño a su entorno.

En este caso se observa que los grupos difieren tanto en la evaluación cognitiva como en la funcional (Tabla 31). Así, los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal puntúan por debajo de los controles en la escala de inteligencia (Puntuación RIST 118 [12.8 vs 105.2 [14.7] puntos, medias del grupo control y el grupo EHIN, respectivamente, prueba t $p = .04$), aunque sus puntuaciones se mantienen dentro de la media poblacional del instrumento (CI medio del grupo de casos = 105.2). En la escala de funcionalidad también se observan puntuaciones unos 20 puntos inferiores a las observadas en el grupo de casos (Puntuación CGAS 95 [70-95] vs 70 [41-90] puntos, medianas del grupo control y el grupo EHIN, respectivamente, Mann-Whitney $p = .004$), aunque, de nuevo, la media de las puntuaciones del grupo de casos (CGAS media = 70.1) se encuentra en el límite de las puntuaciones consideradas como representativas de un funcionamiento adecuado (según Ezpeleta et al., 1999, puntuaciones superiores a 70 indican una adaptación adecuada).

Tabla 31

Resultados sobre la evaluación cognitiva (RIST) y la evaluación funcional (CGAS) en el grupo control y el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, en el estudio de seguimiento

	Control (n = 11)	EHIN (n = 7)	t	p valor	Tamaño del efecto R² (eta cuadrado)	U	p valor	Tamaño del efecto (eta cuadrado)
RIST	118 (12.8) Mdn=112.5 (106, 145)	105.2 (14.7) Mdn=107.5 (81, 122)	1.84	.04	.19	.	.	.
CGAS	90.09 (7.94) Mdn=95 (70, 95)	70.14 (20.58) Mdn=70 (41, 90)	Welch- corrected t=2.45	.02	.46	11	.004	.34

Nota. Media (desviación típica), Mediana (mínimo, máximo) (95% CI). Análisis estadístico con Prueba t de Student para muestras independientes sobre variables cuantitativas continuas (corrección de Welch para varianzas distintas, referido como “Welch- corrected t” cuando corresponde), y se incluye el análisis con prueba U de Mann-Whitney cuando no se cumple normalidad o la variable es cualitativa.

CGAS: Escala Global de Evaluación para Niños; EHIN: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal; Mdn: mediana; RIST: Test de Inteligencia Breve de Reynolds.

9.1.4 Evaluación emocional y del comportamiento

En la evaluación emocional y del comportamiento en el estudio de seguimiento se observan diferencias entre los grupos de casos y controles en algunas variables evaluadas mediante el CBCL 6-18 (Tabla 32). Por un lado, los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal presentan puntuaciones más altas en sintomatología depresiva (puntuación CBCL 6-18 Ansioso-Depresivo 2.6 [2.3] vs 4.9 [2.8] puntos, medias del grupo control y el grupo EHIN, respectivamente, prueba t $p = .04$). Y por otro lado, se observan también puntuaciones más altas en problemas sociales en el grupo de casos (puntuación CBCL 6-18 Problemas sociales 1.4 [0.9] vs 4.6 [3.7] puntos, medias del grupo control y el grupo EHIN, respectivamente, prueba t $p = .03$).

En la evaluación de seguimiento, a diferencia del estudio 1 (evaluación inicial), sí se observan diferencias en las puntuaciones de la escala de depresión reportada por las madres (Puntuación MADRS-madre 2.0 [1-12] vs 6.0 [2-16] puntos, medianas del grupo control y el grupo EHIN, respectivamente, Mann-Whitney $U = 19.5$, $p = .04$, con un tamaño del efecto $\eta^2 = .16$). Posteriormente se analizarán las posibles asociaciones entre variables, de cara a tratar de comprender el posible impacto de esta diferencia. De nuevo, debido al escaso número de padres que completaron esta evaluación, no se realizaron análisis sobre esos datos.

Tabla 32

Resultados sobre la evaluación emocional y comportamental (PRESS y CBCL 6-18) en el grupo control y el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, en el estudio de seguimiento

	Control (n = 12)	EHIN (n = 7)	t	p valor	Tamaño del efecto R ² (eta cuadrado)	U	p valor	Tamaño del efecto (eta cuadrado)
CBCL 6-18 Internalizados	5.2 (3.1) Mdn=6.0 (0, 10)	10.1 (6.9) Mdn=10.0 (2, 19)	Welch- corrected t=1.81	.05
CBCL 6-18 Ansioso-Depresivo	2.6 (2.3) Mdn=2.5 (0, 6)	4.9 (2.8) Mdn=4.0 (2, 9)	1.89	.04	.17	.	.	.
CBCL 6-18 Retraimiento- Depresión	1.0 (1.1) Mdn=1.0 (0, 4)	2.4 (2.1) Mdn=2.0 (0, 6)	1.96	.03	.18	23	.06	.
CBCL 6-18 Quejas somáticas	1.6 (1.2) Mdn=1.5 (0, 4)	3.0 (2.5) Mdn=3.0 (0, 6)	Welch- corrected t=1.40	.10
CBCL 6-18 Externalizados	4.50(3.8) Mdn=3.5 (0, 10)	9.9 (8.6) Mdn=10.0 (0, 24)	Welch- corrected t=1.56	.08
CBCL 6-18 Ruptura de normas	1.3 (1.6) Mdn=1.0 (0, 5)	1.6 (1.8) Mdn=1.0 (0, 4)	.30	.38
CBCL 6-18 Comportamiento agresivo	3.2 (2.5) Mdn=3.0 (0, 7)	8.3 (7.1) Mdn=10.0 (0, 20)	Welch- corrected t=1.84	.05
CBCL 6-18 Problemas sociales	1.4 (0.9) Mdn=1.0 (0, 3)	4.6 (3.7) Mdn=5.0 (0, 11)	Welch- corrected t=2.21	.03	.43	.	.	.
CBCL 6-18 Problemas de pensamiento	1.8 (2.6) Mdn=1.0 (0, 8)	2.4 (2.6) Mdn=2.0 (0, 8)	.48	.32	.	31	.18	.
CBCL 6-18 Problemas de atención	3.2 (2.8) Mdn=3.0 (0, 9)	5.0 (3.9) Mdn=6.0 (0, 11)	1.19	.12
CBCL 6-18 Otros problemas	3.3 (2.5) Mdn=3.0 (0, 8)	4.4 (3.5) Mdn=4.0 (1, 11)	.80	.22
CBCL 6-18 Total problemas	19.4 (11.1) Mdn=21.0 (3, 37)	36.4 (25.9) Mdn=36.0 (4, 84)	Welch- corrected t=1.65	.07

Nota. Media (desviación típica), Mediana (mínimo, máximo) (95% CI). Análisis estadístico con Prueba t de Student para muestras independientes sobre variables cuantitativas continuas (corrección de Welch para varianzas distintas, referido como "Welch- corrected t" cuando corresponde), y se incluye el análisis con prueba U de Mann-Whitney cuando no se cumple normalidad o la variable es cualitativa.

CBCL: Child Behavior Checklist; EHIN: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal; Mdn: mediana; PRESS: Preschool Symptom Self-Report.

Para completar la evaluación emocional y del comportamiento en este segundo momento de evaluación, se realizó la entrevista diagnóstica Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime versión DSM-5 (K-SADS-PL-5), que se aplicó tanto a las madres como al niño. En la Tabla 33 se reportan los datos sobre la presencia de diagnósticos psicopatológicos según el DSM-5 en los niños evaluados. Puede observarse que aparecen en escasa proporción en ambos grupos. Se observaron un total de 2 diagnósticos en el grupo control, ambos diagnósticos de Fobia Específica. En el grupo de casos se detectó un total de 3 diagnósticos, distribuidos en distintos cuadros psicopatológicos: 1 diagnóstico de Fobia Específica, 1 diagnóstico de Mutismo Selectivo y 1 diagnóstico de Trastorno Disruptivo de la Regulación Emocional.

Tabla 33

Tabla de contingencia sobre la presencia de diagnósticos psicopatológicos detectados al realizar la entrevista diagnóstica K-SADS-PL-5 en el grupo control y el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxica-isquémica neonatal, en el estudio de seguimiento

	Control (n = 11)	EHIN (n = 7)	TOTAL
Trastorno Disruptivo de la Regulación Emocional	0	1	1
Trastorno Depresivo Mayor	0	0	0
Trastorno Bipolar y Relacionados	0	0	0
Esquizofrenia, Trastornos Relacionados y Otros Trastornos Psicóticos	0	0	0
Trastorno de Ansiedad por Separación	0	0	0
Fobias específicas	2	1	3
Agorafobia	0	0	0
Trastorno de Pánico	0	0	0
Trastorno de Ansiedad Generalizada	0	0	0
Trastorno de Ansiedad Social	0	0	0
Mutismo Selectivo	0	1	1
Trastorno Obsesivo-Compulsivo	0	0	0
Estrés agudo	0	0	0
Trastorno de Estrés Post-Traumático	0	0	0
Enuresis	0	0	0
Encopresis	0	0	0
Trastorno Negativista Desafiante	0	0	0
Trastorno Explosivo Intermitente	0	0	0
Trastorno de la Conducta (Disocial)	0	0	0
Trastornos Relacionados con Sustancias y Trastornos Adictivos	0	0	0
Anorexia Nerviosa	0	0	0
Bulimia Nerviosa	0	0	0
Trastorno de Evitación/Restricción de la Ingesta de Alimentos	0	0	0
Trastorno por Atracones	0	0	0
Trastornos del Espectro Autista	0	0	0
Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad	0	0	0
Trastornos por Tics	0	0	0
TOTAL	2	3	5

Nota. EHIN: Encefalopatía Hipóxica-Isquémica Neonatal; K-SADS-PL-5: Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime, versión DSM-5.

Los ítems que se seleccionaron como relevantes para codificar en una escala numérica, de manera que pudiese aplicarse un análisis estadístico, con las respuestas tanto de las madres como de los niños, se muestran en la Tabla 34. Se analizan y reportan solo aquellos ítems en los que la mediana de las puntuaciones en alguno de los grupos era distinta de cero en la entrevista con las madres o con el niño. En el análisis de dichos ítems puede observarse que, según la información reportada por las madres, se observan diferencias significativas entre los grupos, con mayor presencia de síntomas en los niños del grupo de casos. En concreto, se observa que los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal presentaban más berrinches y rabietas, afecto depresivo, irritabilidad episódica y tendencia a perder la calma.

Todos estos síntomas aparecen con más frecuencia en los casos, pero esto no se ve reflejado en una mayor presencia de diagnósticos psicopatológicos en esta entrevista. Es decir, se observa mayor sintomatología, pero de carácter sutil, sin llegar a completar un diagnóstico psicopatológico franco.

Cabe también mencionar que, el hecho de que la información reportada por los niños y las madres coincida en lo referente a los síntomas internalizados, pero no en los síntomas externalizados (Tabla 34), puede ir en la misma línea de los estudios que informan de que los niños pueden ser buenos informadores sobre los síntomas internalizados pero no tanto sobre los externalizados (de la Peña et al., 2018b; Renou et al., 2004).

Tabla 34

Resultados sobre los ítems seleccionados para analizar en la entrevista diagnóstica (K-SADS-PL-5) en el grupo control y el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxica-isquémica neonatal, en el estudio de seguimiento, comparando las respuestas de las madres y los niños al mismo ítem

	Control (n = 12)	EHIN (n = 7)	U	p valor	Tamaño del efecto (eta cuadrado)
Trastorno Disruptivo de la Regulación Emocional					
Berrinches y rabietas – MADRE	Mdn=0 (0, 2)	Mdn=2 (0, 3)	18.5	.03	.21
Berrinches y rabietas – NIÑO	Mdn=0 (0, 2)	Mdn=1 (0, 3)	20	.04	.18
Trastorno Depresivo Mayor					
Afecto depresivo – MADRE	Mdn=0 (0, 0)	Mdn=1 (0, 2)	16.5	.01	.24
Afecto depresivo – NIÑO	Mdn=0 (0, 0)	Mdn=1 (0, 2)	16.5	.01	.24
Irritabilidad y enojo (episódico) – MADRE	Mdn=0 (0, 2)	Mdn=1 (0, 3)	21.5	.05	.16
Irritabilidad y enojo (episódico) – NIÑO	Mdn=0 (0, 2)	Mdn=1 (0, 3)	23	.07	.
Trastorno Negativista Desafiante					
Pierde la calma – MADRE	Mdn=0 (0, 2)	Mdn=1 (0, 3)	17.5	.02	.23
Pierde la calma – NIÑO	Mdn=0 (0, 2)	Mdn=1 (0, 3)	22.5	.05	.

Nota. Mediana (mínimo, máximo) (95% CI). Análisis estadístico con prueba U de Mann-Whitney (variable cualitativa).

EHIN: Encefalopatía Hipóxica-Isquémica Neonatal; Mdn: mediana; K-SADS-PL-5: Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime, versión DSM-5.

9.1.5 Evaluación de la crianza

En el estudio de seguimiento también se analizaron los resultados sobre la evaluación de la crianza a partir de los cuestionarios completados por las madres. En este nuevo momento de evaluación, los grupos también son similares en lo que a aspectos de la crianza se refiere en la evaluación con el instrumento empleado (PCRI), no encontrándose diferencias entre los grupos en ninguna de las escalas evaluadas por este instrumento (Tabla 35).

Tabla 35

Resultados de la evaluación sobre la crianza (PCRI-madres) en el grupo control y el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, en el estudio de seguimiento

	Control (n = 12)	EHIN (n = 7)	t	p valor	Tamaño del efecto R ² (eta cuadrado)	U	p valor	Tamaño del efecto (eta cuadrado)
Apoyo en la crianza	26.0 (2.4) Mdn=26.5 (23, 30)	24.9 (5.4) Mdn=27.0 (17, 32)	Welch- corrected t=.53	.31
Satisfacción con la crianza	33.2 (3.1) Mdn=35.0 (28, 36)	33.6 (2.7) Mdn=35.0 (29, 36)	.29	.39
Compromiso	46.9 (2.6) Mdn=47.0 (44, 52)	48.7 (2.6) Mdn=50.0 (44, 52)	1.45	.08
Comunicación	30.1 (2.8) Mdn=30.0 (25, 35)	31.3 (4.3) Mdn=33.0 (24, 35)	.73	.24
Disciplina	35.1 (2.9) Mdn=34.0 (32, 40)	33.4 (4.9) Mdn=34.0 (25, 41)	.93	.18
Autonomía	28.8 (1.6) Mdn=29.0 (26, 32)	28.1 (2.7) Mdn=28.0 (35, 33)	.71	.24
Distribución de rol	32.0 (2.5) Mdn=32.0 (28, 35)	32.0 (2.6) Mdn=33.0 (28, 35)	.00	.50

Nota. Media (desviación típica), Mediana (mínimo, máximo) (95% CI). Análisis estadístico con Prueba t de Student para muestras independientes sobre variables cuantitativas continuas (corrección de Welch para varianzas distintas, referido como “Welch-corrected t” cuando corresponde), y se incluye el análisis con prueba U de Mann-Whitney cuando no se cumple normalidad o la variable es cualitativa.

EHIN: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal; Mdn: mediana; PCRI: Parent Child Relationship Inventory.

9.1.6 Factores asociados con los síntomas emocionales observados en los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal en el estudio de seguimiento

En el estudio de seguimiento, al analizar la posible asociación de las variables significativas de la evaluación emocional y del comportamiento con otros factores, se observan algunas correlaciones significativas (Tabla 36). Las puntuaciones en la escala de Problemas sociales del CBCL 6-18 correlacionan con las puntuaciones en la evaluación cognitiva (evaluada mediante la escala de inteligencia RIST), las puntuaciones en funcionalidad (evaluadas con la Escala Global de Evaluación para niños, CGAS) y la sintomatología depresiva materna (MADRS). No se observan otras asociaciones en el resto de variables.

Tabla 36

Correlación entre la evaluación de desarrollo y factores contextuales, con las variables significativas de la evaluación emocional y comportamental, en el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, en el estudio de seguimiento

	CBCL 6-18 Ansiedad- Depresión		CBCL 6-18 Retraimiento- Depresión		CBCL 6-18 Comportamiento Agresivo		CBCL 6-18 Problemas sociales	
	R	P valor	R	P valor	R	P valor	R	P valor
RIST	-.46	.37	-.78	.08	-.63	.20	-.98	.006
CGAS	-.57	.18	-.75	.07	-.54	.22	-.96	.002
MADRS - madres	.39	.38	.71	.08	.63	.14	.89	.013
Nivel educativo - madres	-.31	.71	-.62	.14	-.62	.28	-.62	.28
Ingresos económicos mensuales	-.31	.71	-.62	.14	-.62	.28	-.62	.28

Nota. Análisis estadístico utilizando la correlación de Spearman (95% CI).

CBCL: Child Behavior Checklist; CGAS: Escala Global de Evaluación para Niños; EHIN: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal; MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg; RIST: Test de Inteligencia Breve de Reynolds.

9.1.7 Relación entre la evaluación emocional y del comportamiento en el estudio 1 (evaluación inicial) y la evaluación emocional y del comportamiento en el estudio de seguimiento

Analizando la relación entre las variables emocionales significativas del primer estudio y las del estudio de seguimiento pudo observarse que, tanto en el grupo de niños que habían sufrido una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal como en el grupo de casos, las puntuaciones en la escala de Ansiedad-Depresión del CBCL 1.5-5 predecía las puntuaciones en las variables emocionales significativas del estudio de seguimiento (Ansiedad-Depresión y Retraimiento-Depresión del CBCL 6-18) (Tabla 37 y Tabla 38). En el grupo de casos, además, la puntuación en la escala de Comportamiento Agresivo en el primer estudio, también se relacionaba con la puntuación en la misma escala, pero en el instrumento de mayores (CBCL 6-18) en el estudio de seguimiento (Tabla 37).

Tabla 37

Análisis de regresión entre las variables significativas de la evaluación emocional y comportamental en el estudio 1 (evaluación inicial) y en el estudio de seguimiento, en el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal

CBCL 1.5-5	CBCL 6-18	R ²	p valor
Ansiedad-Depresión →	Ansiedad-Depresión	.92	< .001
Ansiedad-Depresión →	Retraimiento-Depresión	.71	.02
Retraimiento	Retraimiento-Depresión	.55	.06
Comportamiento Agresivo →	Comportamiento Agresivo	.70	.01
PRESS	Ansiedad-Depresión	.00	> .99

Nota. Análisis estadístico utilizando análisis de Regresión lineal simple (95% CI).

CBCL: Child Behavior Checklist; EHIN: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal; PRESS: Preschool Symptom Self-Report.

Tabla 38

Análisis de regresión entre las variables significativas de la evaluación emocional y comportamental en el estudio 1 (evaluación inicial) y en el estudio de seguimiento, en el grupo control

CBCL 1.5-5	CBCL 6-18	R ²	p valor
Ansiedad-Depresión →	Ansiedad-Depresión	.50	.009
Ansiedad-Depresión →	Retraimiento-Depresión	.48	.01
Retraimiento	Retraimiento-Depresión	.01	.73
Comportamiento Agresivo	Comportamiento Agresivo	.03	.59
PRESS	Ansiedad-Depresión	.002	.88

Nota. Análisis estadístico utilizando análisis de Regresión lineal simple (95% CI).

CBCL: Child Behavior Checklist; EHIN: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal; PRESS: Preschool Symptom Self-Report.

9.2 Tabla resumen de los resultados principales

La Tabla 39, a continuación, recoge los resultados más relevantes de las investigaciones llevadas a cabo, de manera resumida y comparativa, para facilitar una valoración global de los mismos.

Tabla 39

Tabla resumen de los resultados principales

	Estudio 1 (evaluación inicial)	Estudio Piloto de ampliación	Estudio 2 (seguimiento)								
Casos	EHIN	ACVP (no hipotermia terapéutica)	EHIN								
Resultados de la evaluación de desarrollo y cognitiva	<p>ASQ-3</p> <ul style="list-style-type: none"> Comunicación: $p = .004$ Motr. gruesa: $p = .005$ Motr. fina: $p = .007$ Res. problem.: $p = .02$ Socio-individual: $p = .001$ <p>EHIN puntuaciones más bajas en desarrollo, pero resultados dentro de la normalidad. No retraso en desarrollo.</p>	<p>ASQ-3</p> <ul style="list-style-type: none"> Motr. fina: $p < .001$ Res. problem.: $p = .003$ Socio-individual: $p = .04$ <p>ACVP puntuaciones más bajas en desarrollo, pero resultados dentro de la normalidad. No retraso en desarrollo.</p>	<p>RIST (inteligencia): $p = .04$</p> <p>CGAS (funcionalidad): $p = .004$</p> <p>EHIN puntuaciones más bajas en escala de inteligencia, pero CI dentro de la media (CI medio = 105.2). En el punto de corte para funcionamiento adecuado de la CGAS (CGAS media = 70.1).</p>								
Resultados de la evaluación emocional y del comportamiento	<p>PRESS (sint. depresiva autoinformada por el niño): $p = .004$</p> <p>CBCL 1.5-5</p> <ul style="list-style-type: none"> Ansiedad-Depresión: $p = .02$ Comport. Agresivo: $p = .01$ <p>EHIN puntuaciones más altas en sintomatología depresiva, observada en síntomas internalizados y externalizados.</p>	<p>CBCL 1.5-5</p> <ul style="list-style-type: none"> Reactivo emocional: $p = .01$ Retraimiento: $p = .007$ Comport. Agresivo: $p = .03$ <p>ACVP puntuaciones más altas en las escalas indicadas. Perfil de disregulación emocional y retraimiento.</p>	<p>CBCL 6-18</p> <ul style="list-style-type: none"> Ansiedad-Depresión: $p = .04$ Problemas sociales: $p = .03$ <p>EHIN puntuaciones más altas en sintomatología depresiva, que se mantiene desde la evaluación inicial. Expresión internalizada, más parecida a adultos. Aparición de problemas sociales.</p>								
Factores asociados a variables socio-emocionales (correlación)	Ausencia de relación con escala de desarrollo y con variables contextuales.	Ausencia de relación con escala de desarrollo y con variables contextuales.	<p>Prob. sociales - RIST: $p = .006$</p> <p>Prob. sociales - CGAS: $p = .002$</p> <p>Prob. sociales - MADRS: $p = .013$</p> <p>Posible impacto del desajuste socioemocional sobre el desarrollo cognitivo y la adaptación funcional general.</p>								
Evaluación emocional y del comportamiento 1 predice resultados en estudio 2 (regresión lineal simple)	<p>En EHIN:</p> <table border="1"> <tr> <td>CBCL 1.5-5</td> <td>CBCL 6-18</td> </tr> <tr> <td>Ans. Depr. →</td> <td>Ans. Depr.</td> </tr> <tr> <td>Ans. Depr. →</td> <td>Ret. Depr.</td> </tr> <tr> <td>C. Agresiv. →</td> <td>C. Agresiv.</td> </tr> </table> <p>Puntuaciones en evaluación 1, predicen puntuaciones en evaluación 2. Instrumentos adecuados para detección precoz.</p>			CBCL 1.5-5	CBCL 6-18	Ans. Depr. →	Ans. Depr.	Ans. Depr. →	Ret. Depr.	C. Agresiv. →	C. Agresiv.
CBCL 1.5-5	CBCL 6-18										
Ans. Depr. →	Ans. Depr.										
Ans. Depr. →	Ret. Depr.										
C. Agresiv. →	C. Agresiv.										

Nota. (95% CI). Ans. Depr.: Ansiedad-Depresión; ASQ-3: Ages & Stages Questionnaires, tercera edición; ACVP: Accidente Cerebrovascular Perinatal; CBCL: Child Behavior Checklist; C. Agresiv.: Comportamiento Agresivo; CGAS: Escala Global de Evaluación para Niños; Comport. Agresivo: Comportamiento Agresivo; EHIN: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal; MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg; Motr.: Motricidad; PRESS: Preschool Symptom Self-Report; Prob. sociales: Problemas sociales; Res. problem.: Resolución de problemas; Ret. Depr.: Retraimiento-Depresión; RIST: Test de Inteligencia Breve de Reynolds; Sint. depresiv: sintomatología depresiva.

CAPÍTULO 10. CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN GENERAL

10.1 Conclusiones generales de los estudios

A partir de todos estos resultados, podemos volver sobre las **hipótesis** de esta tesis y observar que, en efecto:

1. Los niños de entre 3 años hasta 6 años que sufrieron un daño cerebral por hipoxia-isquemia neonatal, *presentan más problemas de ajuste emocional y comportamental (observados en una mayor presencia de sintomatología depresiva, manifestada tanto a través de síntomas internalizados como externalizados)* en comparación con los niños que no sufrieron daños en el nacimiento.
2. Los problemas de ajuste emocional y comportamental que presentan los niños de entre 3 años hasta 6 años que sufrieron un daño cerebral por hipoxia-isquemia neonatal no se relacionan con otras posibles variables explicativas como el *nivel de desarrollo o el nivel cognitivo* del niño, las *características sociodemográficas*, la presencia de *depresión en la madre* ni las *pautas de crianza*.
3. Los niños que sufrieron un daño cerebral por hipoxia-isquemia neonatal y que, entre los 3 años hasta 6 años presentaron más problemas de ajuste emocional y comportamental, *mantienen dicha sintomatología, evolucionando su manifestación* de manera acorde al desarrollo del niño. Así, se mantiene la manifestación internalizada de la sintomatología depresiva, pero disminuye la externalizada (comportamiento agresivo), más propia de la etapa preescolar.

Con todo ello, esta tesis alcanza su **objetivo** de aportar datos sobre el *impacto que la hipoxia-isquemia neonatal tiene sobre la sintomatología depresiva y el ajuste comportamental* en niños de edad preescolar que sufrieron un daño cerebral por hipoxia-isquemia neonatal (ya sea por encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal de severidad moderada-grave o por accidente cerebrovascular perinatal), observando que,

de hecho, estos niños tienen mayor riesgo de presentar sintomatología depresiva cuando son evaluados en la etapa preescolar.

Además de esta conclusión, los datos de nuestras investigaciones aportan otras conclusiones relevantes:

- Los datos preliminares del estudio piloto con los casos que sufrieron un accidente cerebrovascular neonatal informan de un perfil sintomatológico caracterizado por la *disregulación emocional* y *el retraimiento*.
- Podemos observar que el mayor riesgo de presentar sintomatología depresiva en la etapa preescolar se mantiene aun cuando los niños que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal fueron *tratados con hipotermia terapéutica*.
- La hipoxia-isquemia neonatal tiene un *impacto negativo sobre el desarrollo cognitivo*, con rendimientos consistentemente por debajo de los pares, pero dentro de la normalidad.
- Se observa también que los resultados de la *evaluación temprana permiten predecir* los resultados en la evaluación emocional y del comportamiento dos años después (en la evaluación de seguimiento), por lo que se pone de manifiesto que contamos con instrumentos que permiten la detección precoz y adecuada de la necesidad de intervención.

A continuación se discuten estas conclusiones.

10.2 Discusión general

En la misma línea que en los adultos (Das y G. K., 2018; Villa et al., 2018), en los niños que sufrieron una hipoxia-isquemia neonatal se observa una mayor presencia de sintomatología depresiva. Se trata de síntomas que no siempre son fáciles de detectar porque no se manifiestan como en los adultos, debido al momento de desarrollo cognitivo y de lenguaje del niño. Como niños que son, esta sintomatología se presenta acorde a su edad. Así, en el primer estudio, se observan puntuaciones significativas en las escalas que miden sintomatología depresiva y comportamiento agresivo. Éstos son datos que se ajustan a lo referido en la literatura sobre psicopatología infantil (American Psychiatric Association, 2013; Organización Mundial de la Salud, 1992; ZERO TO THREE, 2016), donde se llama la atención sobre el hecho de que los niños, en sus etapas más tempranas, manifiestan la sintomatología depresiva tanto a través de comportamientos internalizados (habitualmente asociados a tristeza) como de comportamientos externalizados (conductas agresivas).

El modo de manifestación de esta sintomatología va modificándose con el desarrollo, evolucionando hacia formas de expresión de la tristeza más parecidas a las de los adultos. Este cambio se relaciona con el desarrollo cognitivo del niño, que le permite entender conceptos emocionales (como la tristeza) y también el modo en que es aceptable la expresión emocional según su cultura (al seguir el modelo de los adultos). El uso del lenguaje, cada vez más competente, es esencial en ese proceso, al permitir expresar el malestar mediante palabras y no solo mediante comportamientos. Esto explicaría que en los resultados de la evaluación de seguimiento se mantengan significativas las puntuaciones en sintomatología depresiva, y no así en comportamiento agresivo, a diferencia de lo que ocurría en la evaluación cuando eran más pequeños.

Aunque estas alteraciones emocionales y comportamentales se observan tanto en los casos que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal como en los casos que sufrieron un accidente cerebrovascular perinatal, los resultados del estudio piloto de ampliación con los niños que sufrieron un accidente cerebrovascular perinatal muestran en estos casos un perfil de alteración asociado a mayor grado de disregulación emocional. Se trata de un perfil de puntuaciones que reflejan principalmente irritabilidad, resaltando el componente externalizante de la sintomatología depresiva en los niños (con puntuaciones elevadas tanto en reactividad emocional como en comportamiento agresivo); pero también reflejan sintomatología internalizada (en este

caso, con mayor tendencia al retraimiento). En cualquier caso, se trata de resultados preliminares que han de tomarse con cautela. Se precisa continuar investigando en este ámbito para profundizar en el conocimiento de si realmente se observa de manera consistente un perfil diferenciado entre ambos diagnósticos.

En cualquier caso, todos estos resultados de la evaluación emocional y del comportamiento, sobre la tendencia al ánimo de tipo depresivo e irritable, se observan tanto en la evaluación psicométrica (CBCL) como en la entrevista diagnóstica (K-SADS-PL-5), en los datos reportados por las madres y también por los niños, y tanto en la evaluación inicial como en el seguimiento. Cabe mencionar que se trata de síntomas sutiles, que no llegan a constituir un trastorno psicopatológico. Esto va en la misma línea que los estudios que encuentran más síntomas de desajuste emocional y comportamental en los niños que han sufrido una hipoxia-isquemia, pero no mayor presencia de trastornos mentales según los manuales diagnósticos (van Handel et al., 2010). A pesar de ello, son síntomas persistentes que, como observamos en el estudio de seguimiento, parecen tener un impacto sobre el ajuste social, el desarrollo cognitivo y la adaptación funcional posterior (en el próximo apartado se profundizará en esta cuestión).

Cabe mencionar una reflexión sobre el hecho de que los casos que accedieron a participar en el estudio de seguimiento son precisamente aquellos que puntuaron más alto en sintomatología depresiva en el estudio inicial. Si bien esto puede suponer una característica que puede influir en los datos obtenidos en el estudio de seguimiento (porque precisamente participan los sujetos más afectados), también puede poner de manifiesto que la sintomatología depresiva que manifiestan estos niños hace que las familias estén más afectadas y predispuestas a colaborar con estudios que puedan ayudarles en su situación. Es decir, la sintomatología depresiva observada tiene de hecho un impacto en las familias.

Para descartar la influencia de otras posibles variables que pudiesen explicar los resultados, se analizaron las asociaciones entre variables, observándose que la relación entre sintomatología depresiva y la agresión hipóxico-isquémica, en nuestras investigaciones *no parece estar mediada por otras variables* como podría ser la depresión materna (Koutra et al., 2017) o los factores socioeconómicos (Miller et al., 2002), puesto que no se han encontrado correlaciones significativas con ninguna de las variables sociodemográficas ni de psicopatología en los padres. Tampoco se han

observado diferencias en las pautas de crianza entre los grupos en ninguno de los estudios.

En el caso del estudio piloto de ampliación con los niños que sufrieron un accidente cerebrovascular perinatal se observan diferencias entre el grupo de casos y controles en los factores socioeconómicos (con una situación más desfavorable en el grupo de casos), si bien consideramos que sería necesario continuar el estudio y ampliar un poco más la muestra para poder observar si se trata de una variable influyente o un posible sesgo asociado a los participantes que sí han colaborado. A pesar de ello, no se trata de una variable que en los análisis aparezca asociada a ninguna de las variables emocionales encontradas como significativas. Por ello, consideramos que en el caso de los niños que sufrieron un accidente cerebrovascular perinatal, en nuestro estudio, tampoco se observa influencia de factores contextuales en la sintomatología emocional encontrada.

Por otro lado, en nuestros resultados puede observarse también que el impacto negativo de la hipoxia-isquemia neonatal tanto a nivel emocional y comportamental como cognitivo, se mantiene a pesar de que los niños de nuestras investigaciones que sufrieron una encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal recibieron *hipotermia terapéutica* como tratamiento. Esta observación de la permanencia de afectaciones, aunque sea en grado leve, a pesar de la hipotermia terapéutica se encuentra en la mayoría de los estudios que abordan el impacto de la hipoxia-isquemia neonatal en algún ámbito del desarrollo (Edwards et al., 2010; Schulzke et al., 2007; Shah, 2010; Shah et al., 2007; Tagin et al., 2012).

Además del impacto sobre el ajuste emocional y comportamental, nuestros resultados también reflejan un *impacto negativo de la hipoxia-isquemia neonatal sobre el desarrollo cognitivo*, en la misma línea que la literatura revisada en el apartado teórico. Así, se observan peores puntuaciones en comparación con los controles al evaluar tanto los hitos del desarrollo mediante la escala de desarrollo (ASQ-3) como en la evaluación cognitiva de seguimiento (mediante la escala de inteligencia, RIST). Se trata de puntuaciones que no alcanzan un nivel de alteración pero que se mantienen consistentemente por debajo de las puntuaciones de los pares, poniendo de manifiesto una adquisición más lenta de las habilidades, que repercute en el rendimiento intelectual en etapas posteriores. Por tanto, no se trata de un impacto observable a primera vista, pero sí detectable al comparar el rendimiento con un grupo de pares; y pone de

manifiesto que, en el caso de los niños que sufrieron una hipoxia-isquemia neonatal, el umbral para la alerta no debería contemplarse desde los puntos de corte habituales, puesto que podría pasar desapercibido y no recibir una intervención necesaria en etapas tempranas.

El impacto negativo de la hipoxia-isquemia tanto sobre el ajuste emocional y comportamental como sobre el desarrollo cognitivo podría explicarse desde distintas perspectivas. Por un lado, el propio daño del sistema nervioso debido a la inflamación y el resto de procesos fisiológicos compensatorios activados por la hipoxia-isquemia y que se postulan como base fisiológica de la depresión post-ictus en los adultos (Medeiros et al., 2020), podrían estar también en la base de la afectación de estructuras sobre las que se sustenta el funcionamiento cognitivo. Esta idea partiría de la evidencia encontrada sobre la mutua interrelación entre procesos cognitivos y socioemocionales, mediante mecanismos cerebrales compartidos en los procesos de cognición y de regulación emocional (Bell y Wolfe, 2004; Siegel, 2001). Por tanto, la hipoxia-isquemia neonatal influiría tanto sobre el funcionamiento cognitivo como el socioemocional, mediante la afectación de los mismos procesos neuronales subyacentes.

Por otro lado, la sintomatología depresiva asociada a la hipoxia-isquemia podría influir en el desarrollo cognitivo de los niños a través de una menor implicación de éstos en las actividades de la vida de manera general. Esta menor implicación podría estar asociada a menor motivación, a anhedonia o a irritabilidad, lo que podría desembocar en menor relación con el entorno y más dificultades de adaptación al mismo. Estas dificultades en el contacto con el entorno pueden suponer una menor estimulación para el niño, la cual afecta al desarrollo en todos sus aspectos, también el cognitivo. Esta idea se asienta sobre los datos reportados en adultos con sintomatología depresiva originada tras un evento de hipoxia-isquemia, donde se ha observado que tienen una peor recuperación y menor implicación en los procesos de rehabilitación (Medeiros et al., 2020).

A continuación se profundiza en las repercusiones negativas del desajuste emocional y comportamental observado tras la hipoxia-isquemia.

10.2.1 Repercusiones negativas del desajuste emocional y comportamental observado tras la hipoxia-isquemia neonatal

Como se ha descrito hasta el momento, los niños que han sufrido una hipoxia-isquemia neonatal presentan más sintomatología depresiva en la etapa preescolar. Se trata de una sintomatología que se mantiene, observándose en la evaluación 2 años después.

Es conocido el efecto negativo de la sintomatología depresiva infantil temprana sobre la psicopatología en etapas posteriores. Por ejemplo, Vogel et al. (2019), estudiando a niños preescolares, encuentran que alteraciones emocionales (como la excitabilidad o la irritabilidad asociadas a la sintomatología depresiva infantil) en etapas tempranas pueden predecir psicopatología en etapas más tardías de la infancia y la adolescencia. Si estos resultados se encuentran en muestras que no han sufrido un daño hipóxico-isquémico, en los niños que sí lo han sufrido, cabe plantearse que el riesgo de desarrollar importantes desajustes psicológicos posteriores, según los resultados que vamos viendo, sea incluso superior. En este sentido, nuestra evaluación de seguimiento encuentra que los niños que sufrieron una hipoxia-isquemia neonatal, no solo presentan sintomatología depresiva mantenida hasta la edad escolar, sino que además presentan *problemas de ajuste social*, a diferencia de los controles.

Que en esta nueva etapa surjan estos problemas sociales, puede tener que ver con la existencia de la sintomatología depresiva previa. El adecuado ajuste social de los niños es el resultado de la combinación de competencias cognitivas, competencias emocionales y factores externos (Cohen et al., 2005). En nuestras investigaciones, hemos encontrado que la evaluación cognitiva arroja resultados inferiores a los controles, pero dentro de la normalidad; y que no se observan otras variables asociadas a factores externos que puedan estar influyendo en los resultados. Por tanto, cabe pensar que los problemas sociales observados en esta segunda evaluación pueden estar influidos por la sintomatología depresiva mantenida desde los años anteriores.

En este punto se hace necesario hacer una aclaración respecto a las características de estos problemas sociales observados. Los problemas sociales evaluados por el instrumento Child Behavior Checklist (CBCL) 6-18 hacen referencia en su mayoría a dificultades en el ajuste relacional y en la interacción con otras personas (es decir, incluye ítems que abordan la dimensión de interacción interpersonal; por ejemplo: “12. Se queja de que se siente solo”, “25. No se lleva bien con otros niños”,

“34. Cree que los demás le quieren perjudicar” o “38. Los demás se burlan de él/ella a menudo”). Estas dificultades hablan de un deseo de interacción o de una interacción que de hecho ocurre, pero que no se desarrolla de manera satisfactoria. Esta categoría sobre problemas sociales solo aparece en la versión del instrumento para mayores (6-18 años), puesto que el desarrollo social de los más pequeños aún no abarca estas dimensiones de relación con el entorno.

Además de esta categoría, el CBCL (en las versiones de ambos grupos de edad) también recoge la subescala de “Retraimiento” como una categoría intermedia entre los aspectos emocionales y los aspectos de relación del niño. Se trata de un conjunto de ítems que abordan la tendencia del niño a mostrarse aislado del entorno y sin deseo de interacción (por ejemplo, en el CBCL para los más pequeños se encuentran ítems como “23. No contesta cuando otras personas le hablan” o “67. Parece no reaccionar al cariño”; y en la versión para los mayores aparecen otros como: “42. Prefiere estar solo/a” o “65. Se niega a hablar”). A nivel clínico, este tipo de síntomas pueden ser indicativos de cuadros psicopatológicos de distinta naturaleza. Por ello, un niño con comportamientos retraídos según este instrumento, puede presentar comportamientos dentro del espectro autista, o bien puede tratarse de una manifestación depresiva. Se trata, por tanto, de comportamientos que no pueden encuadrarse de manera única en un tipo de dificultad en el ajuste psicológico, y es importante tener esto en cuenta de cara a valorar los resultados de la investigación. Así, en nuestros estudios con los casos de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, las categorías que hacen referencia a este tipo de síntomas retraídos, no aparecen como significativas ni en la evaluación inicial ni en el seguimiento.

El único resultado que se observa en relación a la categoría de retraimiento es que la puntuación en sintomatología depresiva en el CBCL 1.5-5 predice la puntuación en la escala de retraimiento en el CBCL de 6-18 años. Esto tiene que ver con lo explicado previamente: debido a la posible doble significación de un mismo síntoma, algunos de los ítems que en el instrumento de los más pequeños se situaba en la escala de ansiedad-depresión, pasan a la escala que evalúa el retraimiento en los mayores.

Estos resultados, invitan entonces a considerar que la sintomatología depresiva que observamos en los niños que han sufrido una hipoxia-isquemia neonatal desemboca en problemas sociales, no tanto por una tendencia a retraerse, sino por dificultades en el ajuste de la interacción.

Estas dificultades en la interacción, no solo tienen un impacto negativo en sí mismas, sino que en los resultados se observa que se relacionan también con peor rendimiento cognitivo (en la evaluación de inteligencia), peor adaptación funcional (en la escala de funcionamiento global), y mayores puntuaciones en sintomatología depresiva de la madre. Esta afectación apunta en la misma línea que los estudios realizados sobre el impacto negativo de la hipoxia-isquemia neonatal en la funcionalidad y calidad de vida de estos niños y de sus familias (Bemister et al., 2014; Eunson, 2015), y pone de manifiesto la necesidad de la intervención temprana.

10.2.2 Necesidad de intervención tras una evaluación adecuada

Todo lo explicado hasta el momento pone de manifiesto que la afectación negativa de la hipoxia-isquemia a nivel emocional y comportamental no remite de manera espontánea, y repercute en la capacidad de adaptación social y funcional del niño. El hecho de que estas consecuencias se mantengan a lo largo de los años puede llevar al desarrollo de cuadros de mayor gravedad.

Cabe entonces plantearse la *necesidad de intervenir* sobre los aspectos socioemocionales de estos niños. El objetivo sería revertir en la medida de lo posible la sintomatología depresiva observada, impidiendo su evolución hacia cuadros más complejos que afecten el desarrollo del niño en el resto de áreas. Esta intervención podría tomar en cuenta tanto intervenciones psicológicas con el niño y la familia (ayudando a los padres a poner en marcha estrategias de crianza adecuadas e interacciones familiares favorecedoras), como intervenciones farmacológicas si el caso lo requiere.

En cualquier caso, según la información obtenida en nuestras investigaciones, esta intervención ha de estar *precedida por una evaluación que tenga en consideración los aspectos emocionales y comportamentales del niño como una parte fundamental del proceso*. Si no es así, la sintomatología depresiva observada en nuestros resultados puede pasar fácilmente desapercibida, debido a que se manifiesta de manera sutil o puede ser confundida con otras dificultades, como alteraciones del comportamiento. Por ello, se hace necesario que dicha evaluación sea llevada a cabo por un profesional adecuadamente formado en la psicopatología infantil. Además, nuestra investigación también pone de manifiesto que es posible realizar una adecuada evaluación emocional

temprana puesto que contamos con instrumentos que han mostrado una buena capacidad de detección de sintomatología en los primeros años de vida.

Hasta este momento no se había puesto la mirada sobre la importancia de evaluar estos aspectos emocionales y comportamentales en los niños que han sufrido una hipoxia-isquemia neonatal, sin contemplar que las crecientes evidencias sobre la sintomatología depresiva observada en los adultos que han sufrido un ictus pudiesen también observarse en los niños que han sufrido una hipoxia-isquemia neonatal. Con este trabajo pretendemos aportar datos en este vacío existente en los más pequeños.

En resumen, debido a las consecuencias de la hipoxia-isquemia neonatal observadas se hace necesario tomar en cuenta la evaluación de los aspectos emocionales y comportamentales como una parte fundamental para comprender y ayudar a estos niños.

10.3 Limitaciones de los estudios y líneas futuras de investigación

Entre las limitaciones de los estudios llevados a cabo, destaca el pequeño tamaño de la muestra. Si bien el número de casos afectados no hubiese constituido una muestra mucho más grande, sí se ha perdido un porcentaje de sujetos (aproximadamente un tercio de casos - 7 casos - con encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal y un 46% - 6 casos - con diagnóstico de accidente cerebrovascular perinatal) que no ha accedido a participar en el estudio. Una posible línea de investigación futura podría ser la ampliación de la investigación a un proyecto multicéntrico que permita acceder a un mayor número de casos, pudiendo así refinarse los análisis y los resultados con muestras de mayor tamaño.

A nivel de diseño, que el estudio no sea ciego debido al ámbito clínico en que se desarrolla, constituye una limitación. Si bien es cierto que para tratar de compensar este efecto se han utilizado instrumentos de evaluación que para completarse no requiriesen de la intervención del investigador, aun así, supone un área de mejora en futuras investigaciones.

El no poder disponer de instrumentos que permitan una evaluación continua entre niños preescolares y escolares en todas las variables estudiadas supone una limitación, puesto que no en todos los sujetos los instrumentos empleados se ajustaban plenamente a sus características de desarrollo en el momento de la evaluación de seguimiento. Aunque se trató de retrasar, en la medida de lo posible, la edad de evaluación de seguimiento de los más pequeños para compensar esta dificultad, poder hacer el seguimiento con instrumentos validados para todo el continuo de edad sería interesante. Otra posible manera de compensar esta dificultad podría ser continuar el seguimiento de los grupos de participantes a lo largo de la etapa escolar y corroborar las características de su evolución.

En la misma línea de la idea de ampliación de la muestra, poder ampliar la investigación incrementando la muestra de casos que han sufrido un accidente cerebrovascular perinatal (es decir, continuar el estudio planteado en este trabajo como piloto) podría ser una interesante vía de investigación futura, ya que permitiría conocer si existe o no un perfil de sintomatología depresiva pero diferenciado respecto a los casos de encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal.

10.4 Aplicaciones prácticas de los resultados de esta investigación

A nivel práctico, que nuestra investigación ponga de manifiesto que los niños que han sufrido una hipoxia-isquemia neonatal tienen mayor riesgo de presentar sintomatología depresiva (detectable ya en los primeros momentos del desarrollo y que se mantiene presente en la evaluación longitudinal, incluso habiendo recibido tratamiento con hipotermia terapéutica), implica una llamada a tomar en mayor consideración este ámbito psicológico. Siendo conscientes de esta realidad, pueden ponerse en marcha estrategias de evaluación sensibles a este efecto de la hipoxia-isquemia. A partir de dicha evaluación especializada, pueden realizarse intervenciones tempranas que mitiguen el efecto de la hipoxia-isquemia neonatal así como medidas preventivas que eviten el desarrollo posterior de cuadros más complicados o dificultades en el desarrollo tanto a nivel cognitivo como socioemocional.

De igual manera, que los padres puedan disponer de información adecuada sobre la sintomatología de sus hijos, puede ayudar a poner el foco en las áreas adecuadas para intervenir durante la crianza, reduciendo también posibles atribuciones erróneas sobre las intenciones o capacidades del niño o sus propias habilidades parentales, debido a las dificultades que van a acontecer durante el desarrollo.

Por todo ello, se perfila como imprescindible la inclusión de la evaluación psicológica como una práctica protocolizada y habitual, llevada a cabo por profesionales con formación adecuada, en las estrategias de actuación en la atención a estos niños que han sufrido una hipoxia-isquemia neonatal. De este modo, la compleja realidad que afrontan estos niños y sus familias podrá ser atendida en todas sus dimensiones y de la manera más ajustada posible a sus necesidades.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

- Achenbach, T. M. y Rescorla, L. A. (2001). *Manual for the ASEBA school-age forms & profiles: an integrated system of multi-informant assessment*. ASEBA, Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, and Families. <https://trove.nla.gov.au/version/11167240>
- Agarwal, P. K., Xie, H., Sathyapalan Rema, A. S., Rajadurai, V. S., Lim, S. B., Meaney, M. y Daniel, L. M. (2020). Evaluation of the Ages and Stages Questionnaire (ASQ 3) as a developmental screener at 9, 18, and 24 months. *Early human development*, 147, 105081. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105081>
- Aguilar-Yamuza, B., Raya-Trenas, A. F., Pino-Osuna, M. J. y Herruzo-Cabrera, J. (2019). Relación entre el estilo de crianza parental y la depresión y ansiedad en niños entre 3 y 13 años. *Revista de Psicología Clínica con Niños y Adolescentes*, 6(1), 36-43. [doi: 10.21134/rpcna.2019.06.1.5](https://doi.org/10.21134/rpcna.2019.06.1.5)
- Alakortes, J., Fyrstén, J., Bloigu, R., Carter, A. S., Moilanen, I. K. y Ebeling, H. E. (2017). Parental reports of early socioemotional and behavioral problems: does the father's view make a difference?. *Infant mental health journal*, 38(3), 363–377. <https://doi.org/10.1002/imhj.21644>
- Almhdawi, K. A., Alazrai, A., Kanaan, S., Shyyab, A. A., Oteir, A. O., Mansour, Z. M. y Jaber, H. (2021). Post-stroke depression, anxiety, and stress symptoms and their associated factors: A cross-sectional study. *Neuropsychological rehabilitation*, 31(7), 1091–1104. <https://doi.org/10.1080/09602011.2020.1760893>
- Álvarez-García, M., Cuellar-Flores, I., Sierra-García, P. y Martínez-Orgado, J. (2022). Mood disorders in children following neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *PloS One*, 17(1), e0263055. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263055>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition (DSM-5TM)*. American Psychiatric Publishing.

- Annink, K. V., de Vries, L. S., Groenendaal, F., Eijsermans, R., Mocking, M., van Schooneveld, M., Dudink, J., van Straaten, H., Benders, M., Lequin, M. y van der Aa, N. E. (2021). Mammillary body atrophy and other MRI correlates of school-age outcome following neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Scientific reports*, *11*(1), 5017. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83982-8>
- Armijo, I., Schonhaut, L. y Cordero, M. (2015). Validation of the Chilean version of the Ages and Stages Questionnaire (ASQ-CL) in Community Health Settings. *Early human development*, *91*(12), 671–676. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.10.001>
- Armstrong-Wells, J., Bernard, T. J., Boada, R. y Manco-Johnson, M. (2010). Neurocognitive outcomes following neonatal encephalopathy. *NeuroRehabilitation*, *26*(1), 27–33. <https://doi.org/10.3233/NRE-2010-0533>
- Arnaez, J., García-Alix, A., Arca, G., Valverde, E., Caserío, S., Moral, M. T., Benavente-Fernández, I., Lubián-López, S. y Grupo de Trabajo EHI-ESP. (2018). Incidencia de la encefalopatía hipóxico-isquémica e implementación de la hipotermia terapéutica por regiones en España. *Anales de Pediatría*, *89*(1), 12–23. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.06.008>
- Arnaez, J., Herranz-Rubia, N., Garcia-Alix, A. y Grupo de Trabajo ESP-EHI. (2020). Atención integral del neonato con encefalopatía hipóxico-isquémica en España. *Anales de Pediatría*, *92*(5), 286–296. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.05.013>
- Azzopardi, D. V., Strohm, B., Edwards, A. D., Dyet, L., Halliday, H. L., Juszczak, E., Kapellou, O., Levene, M., Marlow, N., Porter, E., Thoresen, M., Whitelaw, A., Brocklehurst, P. y TOBY Study Group (2009). Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *The New England journal of medicine*, *361*(14), 1349–1358. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0900854>
- Azzopardi, D., Strohm, B., Marlow, N., Brocklehurst, P., Deierl, A., Eddama, O., Goodwin, J., Halliday, H. L., Juszczak, E., Kapellou, O., Levene, M., Linsell, L., Omar, O., Thoresen, M., Tusor, N., Whitelaw, A., Edwards, A. D., y TOBY Study Group (2014). Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *The New England journal of medicine*, *371*(2), 140–149. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315788>

- Bäcke, P., Hjelte, B., Hellström Westas, L., Ågren, J. y Thernström Blomqvist, Y. (2021). When all I wanted was to hold my baby-The experiences of parents of infants who received therapeutic hypothermia. *Acta paediatrica*, *110*(2), 480–486. <https://doi.org/10.1111/apa.15431>
- Badawi, N., Dixon, G., Felix, J. F., Keogh, J. M., Petterson, B., Stanley, F. J. y Kurinczuk, J. J. (2006). Autism following a history of newborn encephalopathy: more than a coincidence?. *Developmental medicine and child neurology*, *48*(2), 85–89. <https://doi.org/10.1017/S001216220600020X>
- Barnett, A. L., Guzzetta, A., Mercuri, E., Henderson, S. E., Haataja, L., Cowan, F. y Dubowitz, L. (2004). Can the Griffiths scales predict neuromotor and perceptual-motor impairment in term infants with neonatal encephalopathy?. *Archives of disease in childhood*, *89*(7), 637–643. <https://doi.org/10.1136/adc.2002.019349>
- del Barrio Gándara, V. (2009). Problemas Específicos de la Evaluación Infantil. *Clínica y Salud*, *20*(3), 225–236. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180613881004>
- Bell, M. A. y Wolfe, C. D. (2004). Emotion and cognition: an intricately bound developmental process. *Child development*, *75*(2), 366–370. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2004.00679.x>
- Bellina, M., Brambilla, P., Garzitto, M., Negri, G. A., Molteni, M. y Nobile, M. (2013). The ability of CBCL DSM-oriented scales to predict DSM-IV diagnoses in a referred sample of children and adolescents. *European child & adolescent psychiatry*, *22*(4), 235–246. <https://doi.org/10.1007/s00787-012-0343-0>
- Bemister, T. B., Brooks, B. L., Dyck, R. H. y Kirton, A. (2014). Parent and family impact of raising a child with perinatal stroke. *BMC pediatrics*, *14*, 182. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-182>
- Bemister, T. B., Brooks, B. L., Dyck, R. H. y Kirton, A. (2015). Predictors of caregiver depression and family functioning after perinatal stroke. *BMC pediatrics*, *15*, 75. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0397-5>
- Bernson-Leung, M. E. y Rivkin, M. J. (2016). Stroke in Neonates and Children. *Pediatrics in review*, *37*(11), 463–477. <https://doi.org/10.1542/pir.2016-0002>

- Beurkens, N. M., Hobson, J. A. y Hobson, R. P. (2013). Autism severity and qualities of parent-child relations. *Journal of autism and developmental disorders*, 43(1), 168–178. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1562-4>
- Bian, Z., Li, H., Liu, Y., Cao, Y., Kang, Y., Yu, Y., Zhang, F., Li, C., Kang, Y., y Wang, F. (2021). The Association Between Hypoxia Improvement and Electroconvulsive Therapy for Major Depressive Disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 17, 2987–2994. <https://doi.org/10.2147/NDT.S318919>
- Birmaher, B., Ehmann, M., Axelson, D. A., Goldstein, B. I., Monk, K., Kalas, C., Kupfer, D., Gill, M. K., Leibenluft, E., Bridge, J., Guyer, A., Egger, H. L. y Brent, D. A. (2009). Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children (K-SADS-PL) for the assessment of preschool children--a preliminary psychometric study. *Journal of psychiatric research*, 43(7), 680–686. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.10.003>
- Blanco, D., García-Alix, A., Valverde, E., Tenorio, V., Vento, M., Cabañas, F. y Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología (SEN). (2011). Neuroprotección con hipotermia en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica. Guía de estándares para su aplicación clínica. *Anales de pediatría*, 75(5), 341.e1-20. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.07.012>
- Bosenbark, D. D., Krivitzky, L., Ichord, R., Vossough, A., Bhatia, A., Jastrzab, L. E. y Billinghamurst, L. (2017). Clinical Predictors of Attention and Executive Functioning Outcomes in Children After Perinatal Arterial Ischemic Stroke. *Pediatric neurology*, 69, 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.014>
- Buchmüller, T., Lembcke, H., Busch, J., Kumsta, R. y Leyendecker, B. (2018). Exploring Mental Health Status and Syndrome Patterns Among Young Refugee Children in Germany. *Frontiers in psychiatry*, 9, 212. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00212>
- Cano, J. F., Gomez Restrepo, C. y Rondón, M. (2016). Validación en Colombia del instrumento para evaluación de la depresión Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) [Validation of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) in Colombia]. *Revista colombiana de psiquiatría*, 45(3), 146–155. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2015.08.006>

- Carter, A. S., Briggs-Gowan, M. J. y Davis, N. O. (2004). Assessment of young children's social-emotional development and psychopathology: recent advances and recommendations for practice. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 45(1), 109–134. <https://doi.org/10.1046/j.0021-9630.2003.00316.x>
- Caspar-Teuscher, M., Studer, M., Regényi, M., Steinlin, M., Grunt, S., y Swiss Neuropediatric Stroke Registry Group. (2019). Health related quality of life and manual ability 5 years after neonatal ischemic stroke. *European journal of paediatric neurology*, 23(5), 716–722. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.08.002>
- Chabrier, S., Peyric, E., Drutel, L., Deron, J., Kossorotoff, M., Dinomais, M., Lazaro, L., Lefranc, J., Thébault, G., Dray, G., Fluss, J., Renaud, C., Nguyen The Tich, S. y Accident Vasculaire Cérébral du nouveau-né (AVCnn; [Neonatal Stroke]) Study Group. (2016). Multimodal Outcome at 7 Years of Age after Neonatal Arterial Ischemic Stroke. *The Journal of pediatrics*, 172, 156–161.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.01.069>
- Charafeddine, L., Dani, A., Badr, L. K., Sinno, D., Tamim, H., Khoury, J., Nasser, F., & Makki, M. (2019). The psychometric properties of the Ages and Stages Questionnaires-3 in Arabic: Cross-sectional observational study. *Early human development*, 136, 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.06.010>
- Chen, Y. L., Shen, L. J. y Gau, S. S. (2017). The Mandarin version of the Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Epidemiological version for DSM-5 - A psychometric study. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 116(9), 671–678. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2017.06.013>
- Cheong, J. L. y Cowan, F.M. (2009). Neonatal arterial ischaemic stroke: obstetric issues. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 14(5), 267-71. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2009.07.009>
- Chevin, M., Chabrier, S., Dinomais, M., Bedell, B. J. y Sébire, G. (2020). Benefits of hypothermia in neonatal arterial ischemic strokes: A preclinical study. *International journal of developmental neuroscience*, 80(4), 257-266. <https://doi.org/10.1002/jdn.10022>

- Chin, E. M., Jayakumar, S., Ramos, E., Gerner, G., Soares, B. P., Cristofalo, E., Leppert, M., Allen, M., Parkinson, C., Johnston, M., Northington, F. y Burton, V. J. (2019). Preschool Language Outcomes following Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Age of Therapeutic Hypothermia. *Developmental neuroscience*, 40, 627-637. Advance online publication. <https://doi.org/10.1159/000499562>
- Chong, K. C., Zhou, V. L., Tarazona, D., Tuesta, H., Velásquez-Hurtado, J. E., Sadeghi, R. y Llanos, F. (2017). ASQ-3 scores are sensitive to small differences in age in a Peruvian infant population. *Child: care, health and development*, 43(4), 556–565. <https://doi.org/10.1111/cch.12469>
- Clark, R., Tluczek, A., Moore, E. C. y Evenson, A. L. (2019). Theoretical and Empirical Foundations for Early Relationship Assessment in Evaluating Infant and Toddler Mental Health. En A. Carter y DelCarmen-Wiggins (eds.), *The Oxford Handbook of Infant, Toddler, and Preschool Mental Health Assessment*. Oxford University Press.
- Coffman, J. K., Guerin, D. W. y Gottfried, A. W. (2006). Reliability and validity of the Parent-Child Relationship Inventory (PCRI): evidence from a longitudinal cross-informant investigation. *Psychological assessment*, 18(2), 209–214. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.18.2.209>
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Second Edition. Routledge. <https://doi.org/10.4324/9780203771587>
- Cohen, J., Onunaku, N., Clothier, S. y Poppe, J. (2005). *Helping Young Children Succeed: Strategies to Promote Early Childhood Social and Emotional Development*. National Conference of State Legislature's (NCSL) y ZERO TO THREE. <https://edn.ne.gov/cms/sites/default/files/u1/pdf/se18Helping%20Young%20Children%20Succeed.pdf>
- Cohen, J. A. y Mannarino, A. P. (1998). Factors that mediate treatment outcome of sexually abused preschool children: six- and 12-month follow-up. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 37(1), 44–51. <https://doi.org/10.1097/00004583-199801000-00016>

- Conway, J. M., Walsh, B. H., Boylan, G. B. y Murray, D.M. (2018). Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome - A systematic review. *Early human development*, 120, 80-87. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.02.007>
- Danguécan, A., El Shahed, A. I., Somerset, E., Fan, C. S., Ly, L. G. y Williams, T. (2021). Towards a biopsychosocial understanding of neurodevelopmental outcomes in children with hypoxic-ischemic encephalopathy: A mixed-methods study. *The Clinical neuropsychologist*, 35(5), 925–947. <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1833987>
- Das, J. y G. K., R. (2018). Post stroke depression: The sequelae of cerebral stroke. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 90, 104–114. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.04.005>
- Daseking, M., Petermann, F. y Simonis, A. (2008). Psychische Auffälligkeiten und psychosoziale Folgen nach Schlaganfällen im Kindesalter [Behavioral disorders and psycho-social outcome after stroke in children]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 76(11), 662–671. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1038262>
- Dekkers, L., Janssen, A., Steiner, K., Schaijk, N. M., Akkermans, R., de Swart, B. y Nijhuis-van der Sanden, M. (2020). Individual longitudinal neurodevelopmental trajectories of children treated with hypothermia for perinatal asphyxia from 3 months to 5 years of age. *Research in developmental disabilities*, 102, 103659. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2020.103659>
- Dellenmark-Blom, M., y Wigert, H. (2014). Parents' experiences with neonatal home care following initial care in the neonatal intensive care unit: a phenomenological hermeneutical interview study. *Journal of advanced nursing*, 70(3), 575–586. <https://doi.org/10.1111/jan.12218>
- Demestre, X., Schonhaut, L., Morillas, J., Martínez-Nadal, S., Vila, C., Raspall, F. y Sala, P. (2016). Riesgo de déficits en el desarrollo en los prematuros tardíos: evaluación a los 48 meses mediante el Ages & Stages Questionnaires® [Development deficit risks in the late premature newborn: Evaluation at 48 months using the Ages & Stages Questionnaires®]. *Anales de pediatría*, 84(1), 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.02.017>

- Dhir, A. y Kulkarni, S. K. (2011). Nitric oxide and major depression. *Nitric oxide*, 24(3), 125–131. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2011.02.002>
- Díaz N., V. P. (2009). Errores estadísticos frecuentes al comparar dos poblaciones independientes. *Revista chilena de nutrición*, 36(4), 1136-1138. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182009000400011>
- Díaz García, M. I. y Díaz-Sibaja, M. A. (2016). Capítulo 11: Problemas cotidianos del comportamiento infantil. En M. I. Comeche y M. A. Vallejo Pareja (eds.), *Manual de terapia de conducta en la infancia, Tercera edición*. Dykinson.
- Dixon, G., Badawi, N., Kurinczuk, J. J., Keogh, J. M., Silburn, S. R., Zubrick, S. R. y Stanley, F. J. (2002). Early developmental outcomes after newborn encephalopathy. *Pediatrics*, 109(1), 26–33. <https://doi.org/10.1542/peds.109.1.26>
- Dunbar, M. y Kirton, A. (2018). Perinatal stroke: mechanisms, management, and outcomes of early cerebrovascular brain injury. *The Lancet. Child & adolescent health*, 2(9), 666–676. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30173-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30173-1)
- Dunbar, M. y Kirton, A. (2019). Perinatal Stroke. *Seminars in Pediatric Neurology*, 32, 100767. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2019.08.003>
- Edmonds, C. J., Helps, S. K., Hart, D., Zatorska, A., Gupta, N., Cianfaglione, R. y Vollmer, B. (2020). Minor neurological signs and behavioural function at age 2 years in neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy (HIE). *European journal of paediatric neurology*, 27, 78–85. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.04.003>
- Edwards, A. D., Brocklehurst, P., Gunn, A. J., Halliday, H., Juszczak, E., Levene, M., Strohm, B., Thoresen, M., Whitelaw, A. y Azzopardi, D. (2010). Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ (Clinical research ed.)*, 340, c363. <https://doi.org/10.1136/bmj.c363>
- Egger, H. L., y Angold, A. (2006). Common emotional and behavioral disorders in preschool children: presentation, nosology, and epidemiology. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 47(3-4), 313–337. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01618.x>

- Egger, H. L., Angold, A., Small, B. y Copeland, W. (2019). The Preschool Age Psychiatric Assessment: A Structured Parent Interview for Assessing Psychiatric Symptoms and Disorders in Preschool Children. En A. Carter y DelCarmen-Wiggins (eds.), *The Oxford Handbook of Infant, Toddler, and Preschool Mental Health Assessment*. Oxford University Press.
- Eicher, D. J., Wagner, C. L., Katikaneni, L. P., Hulsey, T. C., Bass, W. T., Kaufman, D. A., Horgan, M. J., Languani, S., Bhatia, J. J., Givelichian, L. M., Sankaran, K. y Yager, J. Y. (2005). Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatric neurology*, 32(1), 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2004.06.014>
- Elbers, J., deVeber, G., Pontigon, A. M. y Moharir, M. (2014). Long-term outcomes of pediatric ischemic stroke in adulthood. *Journal of child neurology*, 29(6), 782–788. <https://doi.org/10.1177/0883073813484358>
- Espárrago Llorca, G., Castilla-Guerra, L., Fernández Moreno, M. C., Ruiz Doblado, S. y Jiménez Hernández, M. D. (2015). Depresión post ictus: una actualización. *Neurología*, 30(1), 23-31. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.06.008>.
- Eunson, P. (2015). The long-term health, social, and financial burden of hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Developmental medicine and child neurology*, 57(3), 48–50. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12727>
- Ezpeleta, L., Granero, R. y de la Osa, N. (1999). Evaluación del deterioro en niños y adolescentes a través de la Children 's Global Assessment Scale (CGAS). *Revista De Psiquiatría Infanto-Juvenil*, 1, 18-26. <https://www.aepnya.eu/index.php/revistaepnya/article/view/480>
- Fernández-López, D., Natarajan, N., Ashwal, S. y Vexler, Z. S. (2014). Mechanisms of perinatal arterial ischemic stroke. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*, 34(6), 921-932. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.41>
- Ferriero, D. M. (2016). The Vulnerable Newborn Brain: Imaging Patterns of Acquired Perinatal Injury. *Neonatology*, 109(4), 345–351. <https://doi.org/10.1159/000444896>
- Ferriero, D. M., Fullerton, H. J., Bernard, T. J., Billingham, L., Daniels, S. R., DeBaun, M. R., deVeber, G., Ichord, R. N., Jordan, L. C., Massicotte, P., Meldau, J.,

- Roach, E. S., Smith, E.R. y en nombre del American Heart Association Stroke Council y el Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. (2019). Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 50(3), e51-e96. <https://doi.org/10.1161/STR.000000000000183>
- Figueras Masip, A. (2006). *Evaluación multimétodo y multiinformante de la sintomatología depresiva en niños y adolescentes*. [Tesis de doctorado, Universitat de Barcelona (España)]. <http://hdl.handle.net/10803/2534>
- Gadian, D. G., Aicardi, J., Watkins, K. E., Porter, D. A., Mishkin, M. y Vargha-Khadem, F. (2000). Developmental amnesia associated with early hypoxic-ischaemic injury. *Brain*, 123(3), 499–507. <https://doi.org/10.1093/brain/123.3.499>
- García-Alix, A., Arnaez, J., Herranz-Rubia, N., Alarcón, A., Arca, G., Valverde, E., Blanco, D., Lubian, S. y Grupo Cerebro Neonatal. (2020). Una década después de la implantación en España de la hipotermia terapéutica en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal. *Neurología*, S0213-4853(20)30227-9. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.05.017>
- Garton, A. L., Sisti, J. A., Gupta, V. P., Christophe, B. R. y Connolly, E. S., Jr (2017). Poststroke Post-Traumatic Stress Disorder: A Review. *Stroke*, 48(2), 507–512. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015234>
- Gennaro, M., Mattiello, A. y Pizzorusso, T. (2019). Rodent Models of Developmental Ischemic Stroke for Translational Research: Strengths and Weaknesses. *Neural plasticity, eCollection 2019*, 5089321. <https://doi.org/10.1155/2019/5089321>
- Gerard, A. B. (1994). *Parent-child Relationship Inventory (PCRI) Manual*. Los Angeles: Western Psychological Services (WPS).
- Gerdes, M., García-España, J. F., Webb, D., Friedman, K., Winston, S. y Culhane, J. (2019). Psychometric Properties of Two Developmental Screening Instruments for Hispanic Children in the Philadelphia Region. *Academic pediatrics*, 19(6), 638–645. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2018.10.002>
- Guillet, R., Edwards, A. D., Thoresen, M., Ferriero, D. M., Gluckman, P. D., Whitelaw, A., Gunn, A. J. y CoolCap Trial Group (2012). Seven- to eight-year follow-up of

the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatric research*, 71(2), 205–209. <https://doi.org/10.1038/pr.2011.30>

Gluckman, P. D., Wyatt, J. S., Azzopardi, D., Ballard, R., Edwards, A. D., Ferriero, D. M., Polin, R. A., Robertson, C. M., Thoresen, M., Whitelaw, A. y Gunn, A. J. (2005). Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet (London, England)*, 365(9460), 663–670. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17946-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17946-X)

Goldfinger, J. Z., Edmondson, D., Kronish, I. M., Fei, K., Balakrishnan, R., Tuhim, S. y Horowitz, C. R. (2014). Correlates of post-traumatic stress disorder in stroke survivors. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*, 23(5), 1099–1105. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.09.019>

Goodman, R. (1998). The longitudinal stability of psychiatric problems in children with hemiplegia. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 39(3), 347–354. <https://doi.org/10.1017/S0021963097002059>

Goodman, R. y Graham, P. (1996). Psychiatric problems in children with hemiplegia: cross sectional epidemiological survey. *BMJ (Clinical research ed.)*, 312(7038), 1065–1069. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7038.1065>

Goodman, R. y Yude, C. (1997). Do unilateral lesions of the developing brain have side-specific psychiatric consequences in childhood?. *Laterality*, 2(2), 103–115. <https://doi.org/10.1080/713754263>

Gosar, D., Tretnjak, V., Bregant, T., Neubauer, D. y Derganc, M. (2020). Reduced white-matter integrity and lower speed of information processing in adolescents with mild and moderate neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *European journal of paediatric neurology*, 28, 205–213. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.06.003>

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido. (2015). *Guía de Práctica Clínica sobre Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Perinatal en el Recién Nacido*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Guías de Práctica Clínica en el Sistema

Nacional de Salud. https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2020/10/gpc_535_ehi_aquas_compl_caduc.pdf

de Haan, M., Wyatt, J. S., Roth, S., Vargha-Khadem, F., Gadian, D. y Mishkin, M. (2006). Brain and cognitive-behavioural development after asphyxia at term birth. *Developmental science*, 9(4), 350–358. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2006.00499.x>

Hadidi, N. N., Huna Wagner, R. L. y Lindquist, R. (2017). Nonpharmacological Treatments for Post-Stroke Depression: An Integrative Review of the Literature. *Research in gerontological nursing*, 10(4), 182–195. <https://doi.org/10.3928/19404921-20170524-02>

Hallit, S., Obeid, S., El Hage, W. y Kazour, F. (2019). Validation of the Arabic version of the MADRS scale among Lebanese patients with depression. *L'Encephale*, 45(3), 195–199. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2018.05.004>

Han, Z., Liu, X., Luo, Y., Ji, X. (2015). Therapeutic hypothermia for stroke: Where to go? *Experimental neurology*, 272, 67-77. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.06.006>

Harbert, M. J., Jett, M., Appelbaum, M., Nass, R. y Trauner, D. A. (2012). Perinatal risk factors and later social, thought, and attention problems after perinatal stroke. *Stroke research and treatment*, 2012, 914546. <https://doi.org/10.1155/2012/914546>

van Handel, M., de Sonnevile, L., de Vries, L. S., Jongmans, M. J. y Swaab, H. (2012). Specific memory impairment following neonatal encephalopathy in term-born children. *Developmental neuropsychology*, 37(1), 30–50. <https://doi.org/10.1080/87565641.2011.581320>

van Handel, M., Swaab, H., de Vries, L. S. y Jongmans, M. J. (2010). Behavioral outcome in children with a history of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia. *Journal of pediatric psychology*, 35(3), 286–295. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsp049>

Handley-Derry, M., Low, J. A., Burke, S. O., Waurick, M., Killen, H. y Derrick, E. J. (1997). Intrapartum fetal asphyxia and the occurrence of minor deficits in 4- to

- 8-year-old children. *Developmental medicine and child neurology*, 39(8), 508–514. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07478.x>
- Harris, B., Andrews, P. J., Murray, G. D., Forbes, J. y Moseley, O. (2012). Systematic review of head cooling in adults after traumatic brain injury and stroke. *Health technology assessment*, 16(45), 1-175. <https://doi.org/10.3310/hta16450>
- Härtel, C., Schilling, S., Sperner, J. y Thyen, U. (2004). The clinical outcomes of neonatal and childhood stroke: review of the literature and implications for future research. *European journal of neurology*, 11(7), 431–438. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00861.x>
- Hayes, B. C., Doherty, E., Grehan, A., Madigan, C., McGarvey, C., Mulvany, S., Matthews, T. G. y King, M. D. (2018). Neurodevelopmental outcome in survivors of hypoxic ischemic encephalopathy without cerebral palsy. *European journal of pediatrics*, 177(1), 19-32. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-3028-3>
- Heringhaus, A., Blom, M. D. y Wigert, H. (2013). Becoming a parent to a child with birth asphyxia-From a traumatic delivery to living with the experience at home. *International journal of qualitative studies on health and well-being*, 8, 1–13. <https://doi.org/10.3402/qhw.v8i0.20539>
- Herniman, S. E., Cotton, S. M., Allott, K. A., Phillips, L. J., Wood, S. J. y PROGR-S Investigators (2021). The psychometric validity of the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) in recent onset schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia research*, 228, 373–381. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.12.015>
- Hudgens, S., Floden, L., Blackowicz, M., Jamieson, C., Popova, V., Fedgchin, M., Drevets, W. C., Cooper, K., Lane, R. y Singh, J. (2021). Meaningful Change in Depression Symptoms Assessed with the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) and Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) Among Patients with Treatment Resistant Depression in Two, Randomized, Double-blind, Active-controlled Trials of Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant. *Journal of affective disorders*, 281, 767–775. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.066>

- Ivanova, M. Y., Achenbach, T. M., Rescorla, L. A., Harder, V. S., Ang, R. P., Bilenberg, N., Bjarnadottir, G., Capron, C., De Pauw, S. S., Dias, P., Dobrean, A., Doepfner, M., Duyme, M., Eapen, V., Erol, N., Esmaeili, E. M., Ezpeleta, L., Frigerio, A., Gonçalves, M. M., Gudmundsson, H. S., ... Verhulst, F. C. (2010). Preschool psychopathology reported by parents in 23 societies: testing the seven-syndrome model of the child behavior checklist for ages 1.5-5. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(12), 1215–1224. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.08.019>
- Ivanova, M. Y., Dobrean, A., Dopfner, M., Erol, N., Fombonne, E., Fonseca, A. C., Frigerio, A., Grietens, H., Hannesdottir, H., Kanbayashi, Y., Lambert, M., Achenbach, T. M., Larsson, B., Leung, P., Liu, X., Minaei, A., Mulatu, M. S., Novik, T. S., Oh, K. J., Roussos, A., ... Chen, W. J. (2007). Testing the 8-syndrome structure of the child behavior checklist in 30 societies. *Journal of clinical child and adolescent psychology*, 36(3), 405–417. <https://doi.org/10.1080/15374410701444363>
- Jacobs, R., Harvey, A. S. y Anderson, V. (2007). Executive function following focal frontal lobe lesions: impact of timing of lesion on outcome. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 43(6), 792–805. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70507-0](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70507-0)
- Jacobs, S. E., Morley, C. J., Inder, T. E., Stewart, M. J., Smith, K. R., McNamara, P. J., Wright, I. M., Kirpalani, H. M., Darlow, B. A., Doyle, L. W. y Infant Cooling Evaluation Collaboration (2011). Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 165(8), 692–700. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.43>
- Kaufman, J.; Birmaher, B.; Axelson, D., Perepletchikova, F.; Brent, D. y Ryan, N. (2016). *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime versión DSM-5 (K-SADS-PL-5)*. Advanced Center for Intervention and Services Research (ACISR) for Early Onset Mood and Anxiety Disorders Western Psychiatric Institute and Clinic & Child and Adolescent Research and Education (CARE) Program, Yale University. <https://www.kennedykrieger.org/sites/default/files/library/documents/faculty/ksads-dsm-5-screener.pdf>

- Kendall, S., Nash, A., Braun, A., Bastug, G., Rougeaux, E. y Bedford, H. (2019). Acceptability and understanding of the Ages & Stages Questionnaires®, Third Edition, as part of the Healthy Child Programme 2-year health and development review in England: Parent and professional perspectives. *Child: care, health and development*, 45(2), 251–256. <https://doi.org/10.1111/cch.12639>
- Kim, H., Choi, J. y Oh, Y. (2021). The impact of maternal personality traits on behavioral problems in preschool-aged children: a population-based panel study in South Korea. *Archives of women's mental health*, 24(2), 321–328. <https://doi.org/10.1007/s00737-020-01069-1>
- Kirton, A. y Deveber, G. (2013). Life after perinatal stroke. *Stroke*, 44(11), 3265–3271. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.000739>
- Klein, D. N., Dougherty, L. R. y Olino, T. M. (2005). Toward guidelines for evidence-based assessment of depression in children and adolescents. *Journal of clinical child and adolescent psychology*, 34(3), 412–432. https://doi.org/10.1207/s15374424jccp3403_3
- Kolb, B. y Teskey, G. C. (2012). Age, experience, injury, and the changing brain. *Developmental psychobiology*, 54(3), 311–325. <https://doi.org/10.1002/dev.20515>
- Kolk, A., Beilmann, A., Tomberg, T., Napa, A. y Talvik, T. (2001). Neurocognitive development of children with congenital unilateral brain lesion and epilepsy. *Brain & development*, 23(2), 88–96. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(01\)00180-2](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(01)00180-2)
- Komoriyama, A., Paize, F., Littlefair, E., Dewhurst, C. y Gladstone, M. (2019). A journey through follow-up for neurodevelopmentally at-risk infants-A qualitative study on views of parents and professionals in Liverpool. *Child: care, health and development*, 45(6), 808–814. <https://doi.org/10.1111/cch.12713>
- van Kooij, B. J., van Handel, M., Nievelstein, R. A., Groenendaal, F., Jongmans, M. J. y de Vries, L. S. (2010). Serial MRI and neurodevelopmental outcome in 9- to 10-year-old children with neonatal encephalopathy. *The Journal of pediatrics*, 157(2), 221-227.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.02.016>

- Korkman, M., Liikanen, A. y Fellman, V. (1996). Neuropsychological consequences of very low birth weight and asphyxia at term: follow-up until school-age. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 18(2), 220–233. <https://doi.org/10.1080/01688639608408277>
- Koutra, K., Roumeliotaki, T., Kyriklaki, A., Kampouri, M., Sarri, K., Vassilaki, M., Bitsios, P., Kogevinas, M. y Chatzi, L. (2017). Maternal depression and personality traits in association with child neuropsychological and behavioral development in preschool years: Mother-child cohort (Rhea Study) in Crete, Greece. *Journal of affective disorders*, 217, 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.002>
- Kouwenhoven, S. E., Kirkevold, M., Engedal, K., Biong, S. y Kim, H. S. (2011). The lived experience of stroke survivors with early depressive symptoms: A longitudinal perspective. *International journal of qualitative studies on health and well-being*, 6(4), 10.3402/qhw.v6i4.8491. <https://doi.org/10.3402/qhw.v6i4.8491>
- Kouwenhoven, S. E., Kirkevold, M., Engedal, K. y Kim, H. S. (2012). 'Living a life in shades of grey': experiencing depressive symptoms in the acute phase after stroke. *Journal of advanced nursing*, 68(8), 1726–1737. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2011.05855.x>
- Kyerematen, V., Hamb, A., Oberhelman, R. A., Cabrera, L., Bernabe-Ortiz, A. y Berry, S. J. (2014). Exploratory application of the Ages and Stages (ASQ) child development screening test in a low-income Peruvian shantytown population. *BMJ open*, 4(1), e004132. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004132>
- Lacalle Sisteré, M., Domènech Massons, J. M., Granero Pérez, R. y Ezpeleta Ascaso, L. (2014). Validity of the DSM-Oriented scales of the Child Behavior Checklist and Youth Self-Report. *Psicothema*, 26(3), 364–371. <https://doi.org/10.7334/psicothema2013.342>
- Lacalle, M., Ezpeleta, L. y Doménech, J. M. (2012). DSM-Oriented Scales of the Child Behavior Checklist and Youth Self-Report in clinically referred Spanish children. *The Spanish journal of psychology*, 15(1), 377–387. https://doi.org/10.5209/rev_sjop.2012.v15.n1.37344

- Laucht, M., Esser, G., Baving, L., Gerhold, M., Hoesch, I., Ihle, W., Steigleider, P., Stock, B., Stoehr, R. M., Weindrich, D. y Schmidt, M. H. (2000). Behavioral sequelae of perinatal insults and early family adversity at 8 years of age. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(10), 1229–1237. <https://doi.org/10.1097/00004583-200010000-00009>
- Lee, A. C., Kozuki, N., Blencowe, H., Vos, T., Bahalim, A., Darmstadt, G. L., Niermeyer, S., Ellis, M., Robertson, N. J., Cousens, S. y Lawn, J. E. (2013). Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatric Research*, 74(1), 50-72. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.206>
- Lee, B. L. y Glass, H. C. (2021). Cognitive outcomes in late childhood and adolescence of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clinical and experimental pediatrics*, 64(12), 608-618. <https://doi.org/10.3345/cep.2021.00164>
- Lee, J., Croen, L. A., Lindan, C., Nash, K. B., Yoshida, C. K., Ferriero, D. M., Barkovich, A. J. y Wu, Y. W. (2005). Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a population-based study. *Annals of neurology*, 58(2), 303–308. <https://doi.org/10.1002/ana.20557>
- Lee-Kelland, R., Jary, S., Tonks, J., Cowan, F. M., Thoresen, M. y Chakkarapani, E. (2020). School-age outcomes of children without cerebral palsy cooled for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in 2008-2010. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 105(1), 8–13. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316509>
- Lemmon, M. E., Donohue, P. K., Parkinson, C., Northington, F. J. y Boss, R. D. (2017). Parent Experience of Neonatal Encephalopathy. *Journal of child neurology*, 32(3), 286–292. <https://doi.org/10.1177/0883073816680747>
- Lindström, K., Lagerroos, P., Gillberg, C., y Fernell, E. (2006). Teenage outcome after being born at term with moderate neonatal encephalopathy. *Pediatric neurology*, 35(4), 268–274. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2006.05.003>
- Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-Ré, R., Badia, X., Baró, E. y Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas (GVEEP). (2002). Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

- y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad [Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales]. *Medicina clínica*, 118(13), 493–499. [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(02\)72429-9](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(02)72429-9)
- Luby, J. L., Belden, A., Sullivan, J. y Spitznagel, E. (2007). Preschoolers' contribution to their diagnosis of depression and anxiety: uses and limitations of young child self-report of symptoms. *Child psychiatry and human development*, 38(4), 321–338. <https://doi.org/10.1007/s10578-007-0063-8>
- Luby, J. L., Heffelfinger, A., Koenig-McNaught, A. L., Brown, K. y Spitznagel, E. (2004). The Preschool Feelings Checklist: a brief and sensitive screening measure for depression in young children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43(6), 708–717. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000121066.29744.08>
- Lynch, J. K. y Nelson, K. B. (2001) Epidemiology of perinatal stroke. *Current Opinion in Pediatrics*, 13(6), 499-505. <https://doi.org/10.1097/00008480-200112000-00002>
- Magai, D. N., Karyotaki, E., Mutua, A. M., Chongwo, E., Nasambu, C., Ssewanyana, D., Newton, C. R., Koot, H. M., Abubakar, A. (2020). Long-term outcomes of survivors of neonatal insults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 15(4), e0231947. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231947>
- Mañeru, C., Junqué, C., Botet, F., Tallada, M. y Guardia, J. (2001). Neuropsychological long-term sequelae of perinatal asphyxia. *Brain injury*, 15(12), 1029–1039. <https://doi.org/10.1080/02699050110074178>
- Maoz, H., Goldstein, T., Goldstein, B. I., Axelson, D. A., Fan, J., Hickey, M. B., Monk, K., Sakolsky, D., Diler, R. S., Brent, D., Kupfer, D. J. y Birmaher, B. (2014). The effects of parental mood on reports of their children's psychopathology. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 53(10), 1111–22.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.07.005>
- Marlow, N., Rose, A. S., Rands, C. E., y Draper, E. S. (2005). Neuropsychological and educational problems at school age associated with neonatal encephalopathy.

- Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 90(5), F380–F387.
<https://doi.org/10.1136/adc.2004.067520>
- Marriott, A. L., Rojas-Mancilla, E., Morales, P., Herrera-Marschitz, M. y Tasker, R. A. (2017). Models of progressive neurological dysfunction originating early in life. *Progress in Neurobiology*, 155, 2-20.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.10.001>
- Martinez-Biarge, M., Ferriero, D. M. y Cowan, F. M. (2019). Chapter 11. Perinatal arterial ischemic stroke. En L. S. de Vries y H. C. Glass (eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (pp. 239-266). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00011-4>
- Martínez-Nadal, S., Schonhaut, L., Armijo, I., y Demestre, X. (2021). Predictive value of the Ages and Stages Questionnaire® for school performance and school intervention in late preterm- and term-born children. *Child: care, health and development*, 47(1), 103–111. <https://doi.org/10.1111/cch.12814>
- Martini, D. R., Strayhorn, J. M. y Puig-Antich, J. (1990). A symptom self-report measure for preschool children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 29(4), 594–600. <https://doi.org/10.1097/00004583-199007000-00013>
- McLinden, A., Baird, A. D., Westmacott, R., Anderson, P. E. y deVeber, G. (2007). Early cognitive outcome after neonatal stroke. *Journal of child neurology*, 22(9), 1111–1116. <https://doi.org/10.1177/0883073807305784>
- Medeiros, G. C., Roy, D., Kontos, N. y Beach, S. R. (2020). Post-stroke depression: A 2020 updated review. *General hospital psychiatry*, 66, 70–80.
<https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2020.06.011>
- Mezawa, H., Aoki, S., Nakayama, S. F., Nitta, H., Ikeda, N., Kato, K., Tamai, S., Takekoh, M., Sanefuji, M., Ohga, S., Oda, M., Mitsubuchi, H., Senju, A., Kusuhara, K., Kuwajima, M., Koeda, T., Ohya, Y. y Hashimoto, K. (2019). Psychometric profile of the Ages and Stages Questionnaires, Japanese translation. *Pediatrics international*, 61(11), 1086–1095.
<https://doi.org/10.1111/ped.13990>

- Middleton, M., Kelley, A. y Gleason, M. M. (2017). Clinical Assessment of Young Children. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 26(3), 441–454. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2017.02.003>
- Mikami, K., Sudo, T., Orihashi, Y., Kimoto, K., Mizuma, A., Uesugi, T., Kawamura, R., Honma, K., Nagata, E., Yamamoto, K., Takizawa, S., Matsumoto, H. y Robinson, R. G. (2021). Effective Tools to Predict Depression in Acute and Subacute Phase of Ischemic Stroke. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 33(1), 43–48. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.20040076>
- Miller, S. P., Newton, N., Ferriero, D. M., Partridge, J. C., Glidden, D. V., Barnwell, A., Chuang, N. A., Vigneron, D. B. y Barkovich, A. J. (2002). Predictors of 30-month outcome after perinatal depression: role of proton MRS and socioeconomic factors. *Pediatric research*, 52(1), 71–77. <https://doi.org/10.1203/00006450-200207000-00014>
- Mitchell, A. J., Sheth, B., Gill, J., Yadegarfar, M., Stubbs, B., Yadegarfar, M. y Meader, N. (2017). Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: A meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder. *General hospital psychiatry*, 47, 48–60. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2017.04.001>
- Montgomery, S. A. y Åsberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry*, 134(4), 382–389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
- Moral, Y., Robertson, N. J., Goni-de-Cerio, F. y Alonso-Alconada, D. (2019). Hipoxia-isquemia neonatal: bases celulares y moleculares del daño cerebral y modulación terapéutica de la neurogénesis. *Revista de Neurología*, 68(1), 23–36. <https://doi.org/10.33588/rn.6801.2018255>
- Morken, I. S., Viddal, K. R., Ranum, B. y Wichstrøm, L. (2021). Depression from preschool to adolescence - five faces of stability. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 62(8), 1000–1009. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13362>
- Moster, D., Lie, R. T. y Markestad, T. (2002). Joint association of Apgar scores and early neonatal symptoms with minor disabilities at school age. *Archives of*

disease in childhood. Fetal and neonatal edition, 86(1), F16–F21.
<https://doi.org/10.1136/fn.86.1.f16>

Müller, J. M., Romer, G. y Achtergarde, S. (2014). Correction of distortion in distressed mothers' ratings of their preschool-aged children's Internalizing and Externalizing scale score. *Psychiatry research*, 215(1), 170–175.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.10.035>

Murias, K., Brooks, B., Kirton, A. y Iaria, G. (2014). A review of cognitive outcomes in children following perinatal stroke. *Developmental neuropsychology*, 39(2), 131–157. <https://doi.org/10.1080/87565641.2013.870178>

Murray, D. M., O'Connor, C. M., Ryan, C. A., Korotchikova, I. y Boylan, G. B. (2016). Early EEG Grade and Outcome at 5 Years After Mild Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics*, 138(4), e20160659.
<https://doi.org/10.1542/peds.2016-0659>

Mwaniki, M. K., Atieno, M., Lawn, J. E. y Newton, C. R. (2012). Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet*, 379(9814), 445–452. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61577-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61577-8)

Nassef, S. K., Blennow, M. y Jirwe, M. (2013). Experiences of parents whose newborns undergo hypothermia treatment following perinatal asphyxia. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing*, 42(1), 38–47.
<https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2012.01429.x>

Nassef, S. K., Blennow, M. y Jirwe, M. (2020). Parental viewpoints and experiences of therapeutic hypothermia in a neonatal intensive care unit implemented with Family-Centred Care. *Journal of clinical nursing*, 29(21-22), 4194–4202.
<https://doi.org/10.1111/jocn.15448>

Natarajan, G., Pappas, A. y Shankaran, S. (2016). Outcomes in childhood following therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). *Seminars in perinatology*, 40(8), 549–555.
<https://doi.org/10.1053/j.semperi.2016.09.007>

Nelson, K. B. y Lynch, J. K. (2004). Stroke in newborn infants. *The Lancet Neurology*, 3(3), 150–158. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00679-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00679-9)

- Nishiyama, T., Sumi, S., Watanabe, H., Suzuki, F., Kuru, Y., Shiino, T., Kimura, T., Wang, C., Lin, Y., Ichiyangi, M. y Hirai, K. (2020). The Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) for DSM-5: A validation for neurodevelopmental disorders in Japanese outpatients. *Comprehensive psychiatry*, 96, 152148. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2019.152148>
- Novak, C. M., Ozen, M. y Burd, I. (2018). Perinatal Brain Injury: Mechanisms, Prevention, and Outcomes. *Clinics in perinatology*, 45(2), 357–375. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.01.015>
- Núñez, A., Benavente, I., Blanco, D., Boix, H., Cabañas, F., Chaffanel, M., Fernández-Colomer, B., Fernández-Lorenzo, J. R., Loureiro, B., Moral, M. T., Pavón, A., Tofé, I., Valverde, E. y Vento, M. (2018). Estrés oxidativo en la asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica. *Anales de Pediatría*, 88(4), 228.e1-228.e9. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.05.005>
- Odd, D. E., Lewis, G., Whitelaw, A. y Gunnell, D. (2009). Resuscitation at birth and cognition at 8 years of age: a cohort study. *Lancet (London, England)*, 373(9675), 1615–1622. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60244-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60244-0)
- Odd, D. E., Whitelaw, A., Gunnell, D. y Lewis, G. (2011). The association between birth condition and neuropsychological functioning and educational attainment at school age: a cohort study. *Archives of disease in childhood*, 96(1), 30–37. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.176065>
- Olvera Astivia, O. L., Forer, B., Dueker, G. L., Cowling, C. y Guhn, M. (2017). The Ages and Stages Questionnaire: Latent factor structure and growth of latent mean scores over time. *Early human development*, 115, 99–109. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.10.002>
- Organización Mundial de la Salud. (1992). *CIE-10: Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Descripciones Clínicas y pautas para el diagnóstico*. Organización Mundial de la Salud.
- de la Osa, N., Granero, R., Trepát, E., Domenech, J. M. y Ezpeleta, L. (2016). The discriminative capacity of CBCL/1½-5-DSM5 scales to identify disruptive and

internalizing disorders in preschool children. *European child & adolescent psychiatry*, 25(1), 17–23. <https://doi.org/10.1007/s00787-015-0694-4>

Paolucci, S., Gandolfo, C., Provinciali, L., Torta, R., Toso, V. y DESTRO Study Group (2006). The Italian multicenter observational study on post-stroke depression (DESTRO). *Journal of neurology*, 253(5), 556–562. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0058-6>

Pappas, A., Shankaran, S., McDonald, S. A., Vohr, B. R., Hintz, S. R., Ehrenkranz, R. A., Tyson, J. E., Yolton, K., Das, A., Bara, R., Hammond, J., Higgins, R. D. y Hypothermia Extended Follow-up Subcommittee of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network (2015). Cognitive outcomes after neonatal encephalopathy. *Pediatrics*, 135(3), e624–e634. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1566>

Pappas, A. y Korzeniewski, S. J. (2016). Long-Term Cognitive Outcomes of Birth Asphyxia and the Contribution of Identified Perinatal Asphyxia to Cerebral Palsy. *Clinics in perinatology*, 43(3), 559-572. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.012>

de la Peña, F. R., Villavicencio, L. R., Palacio, J. D., Félix, F. J., Larraguibel, M., Viola, L., Ortiz, S., Rosetti, M., Abadi, A., Montiel, C., Mayer, P. A., Fernández, S., Jaimes, A., Feria, M., Sosa, L., Rodríguez, A., Zavaleta, P., Uribe, D., Galicia, F., Botero, D., ... Ulloa, R. E. (2018a). Validity and reliability of the kiddie schedule for affective disorders and schizophrenia present and lifetime version DSM-5 (K-SADS-PL-5) Spanish version. *BMC psychiatry*, 18(1), 193. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1773-0>

de la Peña, F. R., Rosetti, M. F., Rodríguez-Delgado, A., Villavicencio, L. R., Palacio, J. D., Montiel, C., Mayer, P. A., Félix, F. J., Larraguibel, M., Viola, L., Ortiz, S., Fernández, S., Jaimes, A., Feria, M., Sosa, L., Palacios-Cruz, L. y Ulloa, R. E. (2018b). Construct validity and parent-child agreement of the six new or modified disorders included in the Spanish version of the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia present and Lifetime Version DSM-5 (K-SADS-PL-5). *Journal of psychiatric research*, 101, 28–33. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.02.029>

- Pilon, B. (2019). Family reflections: hope for HIE. *Pediatric research*, 86(5), 672–673. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0460-2>
- Pin, T. W., Eldridge, B. y Galea, M. P. (2009). A review of developmental outcomes of term infants with post-asphyxia neonatal encephalopathy. *European journal of paediatric neurology*, 13(3), 224–234. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2008.05.001>
- Pomés, M., Squires, J. y Yovanoff, P. (2016). Psychometric examination of a Spanish translation of a developmental screening instrument. *Journal of Early Childhood Research*, 14(2), 132-145. <https://doi.org/10.1177%2F1476718X14529279>
- Radecki, L., Sand-Loud, N., O'Connor, K. G., Sharp, S. y Olson, L. M. (2011). Trends in the use of standardized tools for developmental screening in early childhood: 2002-2009. *Pediatrics*, 128(1), 14–19. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2180>
- Rattani, A., Lim, J., Mistry, A. M., Prablek, M. A., Roth, S. G., Jordan, L. C., Shannon, C. N. y Naftel, R. P. (2019). Incidence of Epilepsy and Associated Risk Factors in Perinatal Ischemic Stroke Survivors. *Pediatric neurology*, 90, 44–55. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.08.025>
- Raya Trenas, A., Aguilar Yamuza, B., Herruzo Cabrera, J. y Pino Osuna, M. J. (2019). Paternal and Maternal Variables Related to Depression in Childhood. *International journal of environmental research and public health*, 17(1), 275. <https://doi.org/10.3390/ijerph17010275>
- Rennie, J. M., Hagmann, C. F. y Robertson, N. J. (2007). Outcome after intrapartum hypoxic ischaemia at term. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 12(5), 398–407. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2007.07.006>
- Renou, S., Hergueta, T., Flament, M., Mouren-Simeoni, M. C. y Lecrubier, Y. (2004). Entretiens diagnostiques structurés en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent [Diagnostic structured interviews in child and adolescent's psychiatry]. *L'Encephale*, 30(2), 122–134. [https://doi.org/10.1016/s0013-7006\(04\)95422-x](https://doi.org/10.1016/s0013-7006(04)95422-x)
- Rescorla L. A. (2005). Assessment of young children using the Achenbach System of Empirically Based Assessment (ASEBA). *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 11(3), 226–237. <https://doi.org/10.1002/mrdd.20071>

- Reynolds, C. R. y Kamphaus, R. W. (2003). *RIST. Reynolds Intellectual Screening Test*. Psychological Assessment Resources.
- Roa Capilla, L., y del Barrio, V. (2001). Adaptación del Cuestionario de Crianza Parental (PCRI-M) a población española. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 33(3), 329-341. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=80533307>
- Robertson, C. (2003). Long-term follow-up of term infants with perinatal asphyxia. En D. Stevenson, W. Benitz, y P. Sunshine (eds.), *Fetal and Neonatal Brain Injury: Mechanisms, Management and the Risks of Practice* (pp. 829-858). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511544774.043>
- Robertson, C. y Finer, N. (1985). Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: outcome at 3.5 years. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 27(4), 473-484. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1985.tb04571.x>
- Robertson, C. M., Finer, N. N. y Grace, M. G. (1989). School performance of survivors of neonatal encephalopathy associated with birth asphyxia at term. *The Journal of pediatrics*, 114(5), 753-760. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(89\)80132-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(89)80132-5)
- Rogers, C. y Luby, J. (2019). Affective Disorders. En A. Carter y DelCarmen-Wiggins (eds.), *The Oxford Handbook of Infant, Toddler, and Preschool Mental Health Assessment*. Oxford University Press.
- Romero Otalvaro, A. M., Grañana, N., Gaeto, N., Torres, M., Zamblera, M. N., Vasconez, M. A., Misenta, C., Rouvier, M. E. y Squires, J. (2018). ASQ-3: Validation of the Ages and Stages Questionnaire for the detection of neurodevelopmental disorders in Argentine children. ASQ-3: validación del Cuestionario de Edades y Etapas para la detección de trastornos del neurodesarrollo en niños argentinos. *Archivos argentinos de pediatría*, 116(1), 7-13. <https://doi.org/10.5546/aap.2018.eng.7>
- Rubio-Codina, M., Araujo, M. C., Attanasio, O., Muñoz, P. y Grantham-McGregor, S. (2016). Concurrent Validity and Feasibility of Short Tests Currently Used to Measure Early Childhood Development in Large Scale Studies. *PloS One*, 11(8), e0160962. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160962>

- Santamaría Fernández, P. y Fernández Pinto, I. (2009). *Test de Inteligencia Breve de Reynolds (RIST) Manual, Adaptación Española*. Departamento de I+D+i de TEA Ediciones, S.A.U.
- Sardinero Garcia, E., Pedreira Massa, J. L. y Muñiz Fernández, J. (1997). El cuestionario CBCL de Achenbach: Adaptación española y aplicaciones clínico-epidemiológicas. *Clínica y Salud*, 8(3), 447–480. <https://journals.copmadrid.org/clysa/art/8f85517967795eeef66c225f7883bdcb>
- Sarkar, A., Sarmah, D., Datta, A., Kaur, H., Jagtap, P., Raut, S., Shah, B., Singh, U., Baidya, F., Bohra, M., Kalia, K., Borah, A., Wang, X., Dave, K. R., Yavagal, D. R. y Bhattacharya, P. (2021). Post-stroke depression: Chaos to exposition. *Brain research bulletin*, 168, 74–88. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.12.012>
- Schonhaut, L., Armijo, I., Schönstedt, M., Alvarez, J. y Cordero, M. (2013). Validity of the ages and stages questionnaires in term and preterm infants. *Pediatrics*, 131(5), e1468–e1474. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3313>
- Schonhaut, L., Martinez-Nadal, S., Armijo, I. y Demestre, X. (2019). Reliability and agreement of ages and stages questionnaires®: Results in late preterm and term-born infants at 24 and 48 months. *Early human development*, 128, 55–61. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.11.008>
- Schreglmann, M., Ground, A., Vollmer, B. y Johnson, M. J. (2020). Systematic review: long-term cognitive and behavioural outcomes of neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in children without cerebral palsy. *Acta paediatrica (Oslo, Norway)*, 109(1), 20–30. <https://doi.org/10.1111/apa.14821>
- Schulzke, S. M., Rao, S. y Patole, S. K. (2007). A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy - are we there yet?. *BMC pediatrics*, 7, 30. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-7-30>
- Shaffer, D., Gould, M. S., Brasic, J., Ambrosini, P., Fisher, P., Bird, H. y Aluwahlia, S. (1983). A children's global assessment scale (CGAS). *Archives of general psychiatry*, 40(11), 1228–1231. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790100074010>

- Shah, P. S. (2010). Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 15(5), 238-46. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2010.02.003>
- Shah, P. S., Ohlsson, A., & Perlman, M. (2007). Hypothermia to treat neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: systematic review. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 161(10), 951–958. <https://doi.org/10.1001/archpedi.161.10.951>
- Shankaran, S. (2014). Outcomes of hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates treated with hypothermia. *Clinics in perinatology*, 41(1), 149–159. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.10.008>
- Shankaran, S., Laptook, A. R., Ehrenkranz, R. A., Tyson, J. E., McDonald, S. A., Donovan, E. F., Fanaroff, A. A., Poole, W. K., Wright, L. L., Higgins, R. D., Finer, N. N., Carlo, W. A., Duara, S., Oh, W., Cotten, C. M., Stevenson, D. K., Stoll, B. J., Lemons, J. A., Guillet, R., Jobe, A. H. y National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (2005). Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *The New England journal of medicine*, 353(15), 1574–1584. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp050929>
- Shankaran, S., Pappas, A., McDonald, S. A., Vohr, B. R., Hintz, S. R., Yolton, K., Gustafson, K. E., Leach, T. M., Green, C., Bara, R., Petrie Huitema, C. M., Ehrenkranz, R. A., Tyson, J. E., Das, A., Hammond, J., Peralta-Carcelen, M., Evans, P. W., Heyne, R. J., Wilson-Costello, D. E., Vaucher, Y. E., Bauer, C. R., Dusick, A. M., Adams-Chapman, I., Goldstein, R. F., Guillet, R., Papile, L. A., Higgins, R. D. y Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network (2012). Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *The New England journal of medicine*, 366(22), 2085–2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112066>
- Sher-Censor, E., Shulman, C. y Cohen, E. (2018). Associations among mothers' representations of their relationship with their toddlers, maternal parenting stress, and toddlers' internalizing and externalizing behaviors. *Infant behavior & development*, 50, 132–139. <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2017.12.005>

- Siegel, D. J. (2001). Toward an interpersonal neurobiology of the developing mind: Attachment relationships, "mindsight," and neural integration. *Infant Mental Health Journal*, 22(1-2), 67–94. [https://psycnet.apa.org/doi/10.1002/1097-0355\(200101/04\)22:1%3C67::AID-IMHJ3%3E3.0.CO;2-G](https://psycnet.apa.org/doi/10.1002/1097-0355(200101/04)22:1%3C67::AID-IMHJ3%3E3.0.CO;2-G)
- Simbruner, G., Mittal, R. A., Rohlmann, F., Muche, R. y neo.nEURO.network Trial Participants (2010). Systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: outcomes of neo.nEURO.network RCT. *Pediatrics*, 126(4), e771–e778. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2441>
- Singh, A., Yeh, C. J. y Boone Blanchard, S. (2017). Ages and Stages Questionnaire: a global screening scale. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 74(1), 5–12. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2016.07.008>
- Soron, T. R. (2017). Validation of Bangla Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRSB). *Asian journal of psychiatry*, 28, 41–46. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.03.019>
- Squires, J. y Bricker, D. (2009). *Ages & Stages Questionnaires® in Spanish, Third Edition (ASQ-3™ Spanish)*. Brookes Publishing.
- Sreenan, C., Bhargava, R., y Robertson, C. M. (2000). Cerebral infarction in the term newborn: clinical presentation and long-term outcome. *The Journal of pediatrics*, 137(3), 351–355. <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.107845>
- Steenis, L. J., Verhoeven, M., Hessen, D. J. y van Baar, A. L. (2015). Parental and professional assessment of early child development: the ASQ-3 and the Bayley-III-NL. *Early human development*, 91(3), 217–225. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.01.008>
- Stein, L. A., Goldmann, E., Zamzam, A., Luciano, J. M., Messé, S. R., Cucchiara, B. L., Kasner, S. E. y Mullen, M. T. (2018). Association Between Anxiety, Depression, and Post-traumatic Stress Disorder and Outcomes After Ischemic Stroke. *Frontiers in neurology*, 9, 890. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00890>
- Stiles, J.; Nass, R. D.; Levine, S. C.; Moses, P. y Reilly, J. S. (2009). Perinatal Stroke: Effects and Outcomes. En K.O. Yeates, M.D. Ris, H.G. Taylor y B. Pennington (eds.), *Pediatric Neuropsychology: Research, Theory, and Practice (2nd Edition)*. The Guilford Press.

https://www.researchgate.net/publication/228984988_Perinatal_stroke_Effects_and_outcomes

- Tagin, M. A., Woolcott, C. G., Vincer, M. J., Whyte, R. K. y Stinson, D. A. (2012). Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 166(6), 558–566. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.1772>
- Thyagarajan, B., Baral, V., Gunda, R., Hart, D., Leppard, L. y Vollmer, B. (2018). Parental perceptions of hypothermia treatment for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 31(19), 2527–2533. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1346074>
- Tonks, J., Cloke, G., Lee-Kelland, R., Jary, S., Thoresen, M., Cowan, F. M. y Chakkarapani, E. (2019). Attention and visuo-spatial function in children without cerebral palsy who were cooled for neonatal encephalopathy: a case-control study. *Brain injury*, 33(7), 894–898. <https://doi.org/10.1080/02699052.2019.1597163>
- Torres, A. R., Naranjo, J. D., Salvador, C., Mora, M. y Papazian, O. (2019). Factores predominantes de encefalopatía neonatal: hipoxia e isquemia, un problema global. *Medicina (B Aires)*, 79(3), 15-19. PMID: 31603837. <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/31603837.pdf>
- Ünal, F., Öktem, F., Çetin Çuhadaroğlu, F., Çengel Kültür, S. E., Akdemir, D., Foto Özdemir, D., Çak, H. T., Ünal, D., Tıraş, K., Aslan, C., Kalaycı, B. M., Aydos, B. S., Kütük, F., Taşyürek, E., Karaokur, R., Karabucak, B., Karakök, B., Karaer, Y. y Artık, A. (2019). [Reliability and Validity of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version, DSM-5 November 2016-Turkish Adaptation (K-SADS-PL-DSM-5-T)]. *Turk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry*, 30(1), 42–50. <http://dx.doi.org/10.5080/u23408>
- Unitat d'Epidemiologia i de Diagnòstic en Psicopatologia del Desenvolupament (2013). *Baremos para CBCL 6-18, 2001. Población española*. www.ued.uab.es

- Vannucci, S. J. y Hagberg, H. (2004). Hypoxia-ischemia in the immature brain. *The Journal of experimental biology*, 207(Pt 18), 3149–3154. <https://doi.org/10.1242/jeb.01064>
- Velikonja, T., Edbrooke-Childs, J., Calderon, A., Slead, M., Brown, A. y Deighton, J. (2017). The psychometric properties of the Ages & Stages Questionnaires for ages 2-2.5: a systematic review. *Child: care, health and development*, 43(1), 1–17. <https://doi.org/10.1111/cch.12397>
- Viggedal, G., Lundälv, E., Carlsson, G. et Kjellmer, I. (2002). Follow-up into young adulthood after cardiopulmonary resuscitation in term and near-term newborn infants. II. Neuropsychological consequences. *Acta paediatrica*, 91(11), 1218–1226. <https://doi.org/10.1080/080352502320777469>
- Villa, R. F., Ferrari, F. y Moretti, A. (2018). Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacology & therapeutics*, 184, 131–144. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.11.005>
- Vogel, A. C., Jackson, J. J., Barch, D. M., Tillman, R. y Luby, J. L. (2019). Excitability and irritability in preschoolers predicts later psychopathology: The importance of positive and negative emotion dysregulation. *Development and psychopathology*, 31(3), 1067–1083. <https://doi.org/10.1017/S0954579419000609>
- de Vries, L. S. y Jongmans, M. J. (2010). Long-term outcome after neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 95(3), F220–F224. <https://doi.org/10.1136/adc.2008.148205>
- Wang, Z., Shi, Y., Liu, F., Jia, N., Gao, J., Pang, X. y Deng, F. (2019). Diversiform Etiologies for Post-stroke Depression. *Frontiers in psychiatry*, 9, 761. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00761>
- Wassink, G., Davidson, J. O., Lear, C. A., Juul, S. E., Northington, F., Bennet, L. y Gunn, A. J. (2018). A working model for hypothermic neuroprotection. *The Journal of Physiology*, 596(23), 5641-5654. <https://doi.org/10.1113/JP274928>
- Westmacott, R., Askalan, R., MacGregor, D., Anderson, P. y Deveber, G. (2010). Cognitive outcome following unilateral arterial ischaemic stroke in childhood:

- effects of age at stroke and lesion location. *Developmental medicine and child neurology*, 52(4), 386–393. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03403.x>
- Yager, J. Y. y Thornhill, J. A. (1997). The effect of age on susceptibility to hypoxic-ischemic brain damage. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 21(2), 167–174. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(96\)00006-1](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(96)00006-1)
- Yudkin, P. L., Johnson, A., Clover, L. M. y Murphy, K. W. (1994). Clustering of perinatal markers of birth asphyxia and outcome at age five years. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 101(9), 774–781. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1994.tb11945.x>
- Yue, A., Jiang, Q., Wang, B., Abbey, C., Medina, A., Shi, Y. y Rozelle, S. (2019). Concurrent validity of the Ages and Stages Questionnaire and the Bayley Scales of Infant Development III in China. *PloS One*, 14(9), e0221675. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221675>
- Zeanah, C. H. y Lieberman, A. (2016). Defining relational pathology in early childhood: The diagnostic classification of mental health and developmental disorders of infancy and early childhood DC:0-5 approach. *Infant mental health journal*, 37(5), 509–520. <https://doi.org/10.1002/imhj.21590>
- ZERO TO THREE. (2016). *DC:0–5™: Diagnostic classification of mental health and developmental disorders of infancy and early childhood*. Washington, DC.
- Zhou, W. H., Cheng, G. Q., Shao, X. M., Liu, X. Z., Shan, R. B., Zhuang, D. Y., Zhou, C. L., Du, L. Z., Cao, Y., Yang, Q., Wang, L. S. y China Study Group (2010). Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: a multicenter randomized controlled trial in China. *The Journal of pediatrics*, 157(3), 367–372.e3723. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.03.030>
- del Zoppo, G., Ginis, I., Hallenbeck, J. M., Iadecola, C., Wang, X. y Feuerstein, G. Z. (2000). Inflammation and stroke: putative role for cytokines, adhesion molecules and iNOS in brain response to ischemia. *Brain pathology*, 10(1), 95–112. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2000.tb00247.x>
- Zubcevic, S., Heljic, S., Catibusic, F., Uzicanin, S., Sadikovic, M. y Krdzalic, B. (2015). Neurodevelopmental Follow Up After Therapeutic Hypothermia for Perinatal

Asphyxia. *Medical archives*, 69(6), 362–366.
<https://doi.org/10.5455/medarh.2015.69.362-366>

Þórðarson, Ó., Ævarsson, F. M., Helgadóttir, S., Lauth, B., Wessman, I., Sigurjónsdóttir, S. A., Smáráson, O., Harðardóttir, H. H. y Skarphedinsson, G. (2020). Icelandic translation and reliability data on the DSM-5 version of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-aged children - present and lifetime version (K-SADS-PL). *Nordic journal of psychiatry*, 74(6), 423–428. <https://doi.org/10.1080/08039488.2020.1733660>

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Revisiones sobre el impacto de la hipoxia-isquemia neonatal en los procesos cognitivos en la infancia, según diagnóstico	20
Tabla 2. Tabla resumen del impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre la función cognitiva.	21
Tabla 3. Tabla resumen del impacto de la hipoxia-isquemia neonatal sobre el desarrollo socioemocional y el ajuste comportamental: revisión de estudios.	26
Tabla 4. Revisión de resultados reportados sobre Problemas emocionales medidos con distintas pruebas, ordenados por edad de evaluación.....	27
Tabla 5. Revisión de resultados reportados sobre Problemas de conducta medidos con distintas pruebas, ordenados por edad de evaluación.	31
Tabla 6. Revisión de resultados reportados sobre Problemas sociales medidos con distintas pruebas, ordenados por edad de evaluación.	35
Tabla 7. Revisión de resultados reportados sobre Problemas Internalizados, Problemas Externalizados y Total Problemas medidos con CBCL; y presencia de Psicopatología, medida con distintos instrumentos, ordenados por edad de evaluación.	37
Tabla 8. Presencia de algún diagnóstico psicopatológico (DSM-IV) en casos que sufrieron una hipoxia-isquemia neonatal, ordenados por edad de evaluación.....	38
Tabla 9. Título de cada uno de los estudios presentados en esta tesis.	64
Tabla 10. Variables analizadas.....	65
Tabla 11. Tabla resumen de los instrumentos de evaluación utilizados en la investigación, según las variables que evalúan y el formato de aplicación.	70
Tabla 12. Puntuaciones medias en PRESS que se han tomado como referencia para este estudio (adaptado del estudio de Martini et al., 1990).	72
Tabla 13. Puntos de corte para riesgo y puntuaciones en rango clínico para las puntuaciones directas en el CBCL 1.5-5.	75
Tabla 14. Puntos de corte para riesgo y puntuaciones en rango clínico para las puntuaciones directas en el CBCL 6-18.	77

Tabla 15. Criterios diagnósticos seleccionados de la entrevista diagnóstica K-SADS-PL-5 para ser codificados mediante una escala 0-3 puntos.	81
Tabla 16. Puntos de corte para valorar retraso en el desarrollo en la escala ASQ-3.	83
Tabla 17. Datos clínicos y sociodemográficos del grupo control y el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, en el estudio 1.	95
Tabla 18. Resultados sobre la evaluación de desarrollo (ASQ-3) del grupo control y el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, en el estudio 1.	96
Tabla 19. Resultados sobre la evaluación emocional y comportamental (PRESS y CBCL 1.5-5) del grupo control y el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, en el estudio 1.	98
Tabla 20. Resultados de la evaluación sobre la crianza (PCRI-madres) del grupo control y el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, en el estudio 1.	99
Tabla 21. Correlación entre la evaluación de desarrollo y factores contextuales, con las variables significativas de la evaluación emocional y comportamental, en el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, en el estudio 1.	100
Tabla 22. Datos clínicos y sociodemográficos del grupo control y el grupo de casos que sufrió accidente cerebrovascular perinatal, en el Estudio Piloto de ampliación.	102
Tabla 23. Resultados sobre la evaluación de desarrollo (ASQ-3) del grupo control y el grupo de casos que sufrió accidente cerebrovascular perinatal, Estudio Piloto de ampliación.	103
Tabla 24. Resultados sobre la evaluación emocional y comportamental (PRESS y CBCL 1.5-5) del grupo control y el grupo de casos que sufrió accidente cerebrovascular perinatal, en el Estudio Piloto de ampliación.	105
Tabla 25. Resultados de la evaluación sobre la crianza (PCRI-madres) del grupo control y el grupo de casos que sufrió accidente cerebrovascular perinatal, en el Estudio Piloto de ampliación.	106
Tabla 26. Correlación entre la evaluación de desarrollo y factores contextuales, con las variables significativas de la evaluación emocional y comportamental, en el grupo de casos que sufrió accidente cerebrovascular perinatal, en el Estudio Piloto de ampliación.	107
Tabla 27. Datos clínicos y sociodemográficos del grupo de casos que participó en el estudio de seguimiento y el grupo de casos que no participó en el seguimiento.	109
Tabla 28. Resultados sobre la evaluación de desarrollo (ASQ-3) en el estudio 1 (evaluación inicial) del grupo de casos que participó en el estudio de seguimiento y el grupo de casos que no participó en el seguimiento.	110

Tabla 29. Resultados sobre la evaluación emocional y comportamental (PRESS, CBCL 1.5-5 y MADRS de la madre) en el estudio 1 (evaluación inicial) del grupo de casos que participó en el estudio de seguimiento y el grupo de casos que no participó en el seguimiento.	111
Tabla 30. Datos clínicos y sociodemográficos del grupo control y el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, en el estudio de seguimiento.	112
Tabla 31. Resultados sobre la evaluación cognitiva (RIST) y la evaluación funcional (CGAS) en el grupo control y el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, en el estudio de seguimiento.	114
Tabla 32. Resultados sobre la evaluación emocional y comportamental (PRESS y CBCL 6-18) en el grupo control y el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, en el estudio de seguimiento.	116
Tabla 33. Tabla de contingencia sobre la presencia de diagnósticos psicopatológicos detectados al realizar la entrevista diagnóstica K-SADS-PL-5 en el grupo control y el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, en el estudio de seguimiento. .	117
Tabla 34. Resultados sobre los ítems seleccionados para analizar en la entrevista diagnóstica (K-SADS-PL-5) en el grupo control y el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, en el estudio de seguimiento, comparando las respuestas de las madres y los niños al mismo ítem.	119
Tabla 35. Resultados de la evaluación sobre la crianza (PCRI-madres) en el grupo control y el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, en el estudio de seguimiento.	120
Tabla 36. Correlación entre la evaluación de desarrollo y factores contextuales, con las variables significativas de la evaluación emocional y comportamental, en el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal, en el estudio de seguimiento.	121
Tabla 37. Análisis de regresión entre las variables significativas de la evaluación emocional y comportamental en el estudio 1 (evaluación inicial) y en el estudio de seguimiento, en el grupo de casos que sufrió encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal.	122
Tabla 38. Análisis de regresión entre las variables significativas de la evaluación emocional y comportamental en el estudio 1 (evaluación inicial) y en el estudio de seguimiento, en el grupo control.	122
Tabla 39. Tabla resumen de los resultados principales.	124

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Población de estudio	67
--------------------------------------	----

ANEXOS

ANEXO 1. Documento de Resolución Favorable del Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos



Informe Dictamen Protocolo Favorable

C.I. 18/534-E

14 de diciembre de 2018

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 05/12/2018, acta 12.1/18 ha evaluado la propuesta del promotor/investigador referida al estudio:

Título: "Repercusiones psicológicas y funcionales en niños/as con antecedentes de Encefalopatía Hipóxico-Isquémica o Infarto Cerebral Neonatal"

Código Interno: 18/534-E

Versión Protocolo Evaluada: Diciembre 2018

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada: sin versión

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto por la Dra. Isabel Cuellar Flores y el Dr. José Antonio Martínez Orgado como investigadores principales en el Servicio de Neonatología del Hospital Clínico San Carlos.

Lo que firmo en Madrid, a 14 de diciembre de 2018

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIC Hospital Clínico San Carlos

ANEXO 2. Documento de Resolución Favorable del Comité de Ética de la UNED

Vicerrectorado de Investigación,
Transferencia del Conocimiento y Divulgación Científica



D^a ROSA M^a MARTÍN ARANDA, PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE EDUCACIÓN A DISTANCIA

CERTIFICA: Que a la vista de los informes favorables presentados por los miembros del Comité de Ética, se adopta el siguiente ACUERDO:

El proyecto titulado: "Repercusiones psicológicas y funcionales en niños/as con antecedentes de encefalopatía-isquémica o infarto cerebral neonatal", cumple todos los requisitos de idoneidad requeridos por este Comité para proyectos que implican investigación con humanos.

Y para que conste, se expide el presente certificado que se remite a D^a Purificación SIERRA GARCÍA como responsable del Proyecto al que se alude en el acuerdo transcrito.

Madrid, 29 de enero de 2021

La Presidenta del Comité de Ética

D^a Rosa M^a Martín Aranda
Vicerrectora de Investigación,
Transferencia del Conocimiento y
Divulgación Científica



ANEXO 3. Artículo publicado con los resultados del Estudio 1

Álvarez-García, M., Cuellar-Flores, I., Sierra-García, P. y Martínez-Orgado, J. (2022). Mood disorders in children following neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *PloS One*, *17*(1), e0263055. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263055>

RESEARCH ARTICLE

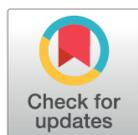
Mood disorders in children following neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy

María Álvarez-García¹, Isabel Cuellar-Flores², Purificación Sierra-García^{3‡}, José Martínez-Orgado^{1‡*}

1 International PhD School, PhD Program in Health Psychology, UNED, Madrid, Spain, **2** Department of Neonatology, Hospital Clínico San Carlos-IdISSC, Madrid, Spain, **3** Department of Developmental and Educational Psychology, School of Psychology, UNED, Madrid, Spain

‡ PSG and JMO are contributed equally to this work as co-senior authors on this work.

* jose.martinezo@salud.madrid.org



Abstract

Background

Few studies on the consequences following newborn hypoxic-ischemic encephalopathy (NHIE) assess the risk of mood disorders (MD), although these are prevalent after ischemic brain injury in adults.

Objective

To study the presence of MD in children survivors of NHIE.

Methods

14 children survivors of NHIE treated with hypothermia and without cerebral palsy and 15 healthy children without perinatal complications were studied aged three to six years for developmental status (Ages and Stages Questionnaire 3 [ASQ-3]) and for socio-emotional status (Preschool Symptom Self-Report [PRESS] and Child Behavior Checklist [CBCL] 1.5–5 tests). Maternal depression was assessed using Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Socio-economic factors such as parental educational level or monthly income were also studied.

Results

NHIE children did not present delay but scored worse than healthy children for all ASQ3 items. NHIE children showed higher scores than healthy children for PRESS as well as for anxious/depressive symptoms and aggressive behavior items of CBCL. In addition, in three NHIE children the CBCL anxious/depressive symptoms item score exceeded the cutoff value for frank pathology ($P = 0.04$ vs healthy children). There were no differences in the other CBCL items as well as in maternal MADRS or parental educational level or monthly income. Neither ASQ3 scores nor MADRS score or socio-economic factors correlated with PRESS or CBCL scores.

OPEN ACCESS

Citation: Álvarez-García M, Cuellar-Flores I, Sierra-García P, Martínez-Orgado J (2022) Mood disorders in children following neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. PLoS ONE 17(1): e0263055. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263055>

Editor: Thalia Fernandez, Universidad Nacional Autónoma de México, MEXICO

Received: April 26, 2021

Accepted: January 11, 2022

Published: January 28, 2022

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263055>

Copyright: © 2022 Álvarez-García et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Deidentified individual participant data (including data dictionaries) will be made available, in addition to study protocols, the statistical analysis plan, and

the informed consent form. Data will be made available upon publication to researchers who provide a methodologically sound proposal for use in achieving the approved proposal's goals. Proposals should be submitted to the corresponding author as well as to the Hospital Clínico San Carlos' Clinical Research Ethics Committee (ceic.hcsc@salud.madrid.org).

Funding: This project received funds from the program ECL.NEONAT from the Biomedical Research Foundation of the Hospital Clínico San Carlos. The funder had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Conclusions

In this exploratory study children survivors of NHIE showed increased risk of developing mood disturbances, in accordance with that reported for adults after brain ischemic insults. Considering the potential consequences, such a possibility warrants further research.

Introduction

Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (NHIE) affects 1.5-3/1000 live newborns [1]. Despite the high impact on emotional and psychological wellbeing in infancy, most studies on the consequences following NHIE focused on motor and cognitive domains as well as on behavioral problems, mainly attention deficits and hyperactivity [2]. However, studies about the development of mood disorders (MD) in children surviving NHIE are scarce. This is striking taking into account that MD are a frequent complication of acute ischemic brain injury (IBI) in adults, which affect close to a third of those patients [3, 4]. Such disorders appear the following five years after the ischemic injury, peak three to five months post-insult, and consist mainly of depression but also anxiety, dysthymia, and adjustment disorders [3, 4]. The importance of such complications is stressed by the fact that MD following acute IBI in adults, in particular depression, are associated with increased mortality, worse quality of life and impaired physical and cognitive recovery in the short and long term [4, 5].

Reasons for the paucity of studies on the socio-emotional consequences of NHIE are multiple. There is considerable resistance to acknowledging that children may suffer MD or emotional psychopathology [6]. Assessment of MD in pre-school children is particularly difficult due to the intrinsic characteristics of this period [7, 8]. The most worrying consequence of NHIE, cerebral palsy (CP), is associated with an increased presence of MD as in any chronic disabling condition leading to a significant loss of quality of life for patients and their parents [9]. Those emotional consequences of disability because of CP can mask the effects of NHIE by itself on development of MD when NHIE survivors developing CP are included in the study.

Psychopathology in children is often organized around three broad domains: internalizing, externalizing, and dysregulation symptoms [10]. One study in three-year-old children survivors of mild-to-moderate NHIE without CP reported increased anxiety and aggressive behavior [11]. However, children in that study did not receive hypothermia as a treatment for NHIE, which makes those results of limited value for current babies receiving hypothermia for moderate-to-severe NHIE as a standard of care [1]. A more recent study [12] reported increased anxiety/depression symptoms as well as sleep disorders in two-year-old children with minor neurologic symptoms after NHIE treated with hypothermia. However, that study does not compare NHIE children with healthy children but rather NHIE children with minor neurologic symptoms versus NHIE children without a neurologic symptom study [12].

The aim of this work was to study the presence of MD in children admitted as newborns to be treated with hypothermia for NHIE. We then compared that population with healthy children with no history of problems as newborns, and assessed those contextual factors that could potentially influence the development of such disorders.

Methods

The study, comparing the characteristics of neonatal HIE survivors with children of the same age without perinatal negative events, was approved by the Hospital's Clinical Research Ethics

Committee (December 2018, record 12.1/18, CI: 18/534-E). Families were invited to participate in the study. They were informed of the study's general objective and procedure. All parents who agreed to participate signed the informed consent form.

Study population and sample selection

Children included in the study were infants born at more than 35 weeks of gestational age, admitted to the Hospital's Neonatal Intensive Care Unit between January 2013 and December 2017 for consideration of hypothermia treatment because of moderate-to-severe NHIE. Severity of NHIE was classified following the modified Sarnat and Sarnat staging [13]. Another inclusion criteria was that the baby should have been included in our multi-disciplinary follow-up program at discharge. Exclusion criteria were death before discharge, major birth defects, no inclusion in hypothermia treatment, development of cerebral palsy during follow-up or parents refusing follow-up and/or with significant Spanish language limitations. In all babies from the study group a MRI scan was performed five to eight days after the hypoxic-ischemic event. MRI scan was repeated in all babies by the age of two to three years. By the time of the study, parents of selected patients were contacted by phone call to schedule a special visit to perform the assessment interview.

Once study patients were selected, babies > 35 weeks of gestational age with no noticeable perinatal complication, born during the same period and matched for gestational age, birth weight, sex and date of birth were identified in the clinical records. Parents were contacted by phone call to be invited to voluntarily attend a special visit to perform the assessment interview.

Assessment

At the age of three to six years, a special visit was scheduled, unique for the control group and in addition to the usual follow-up in the case of NHIE babies. During that visit, the assessment protocol was completed by children and by parents. The assessment interview was performed by two experienced clinical psychologists, who were not blinded to the experimental group.

Demographics. Educational level was scored as follows: 1 = no studies; 2 = primary education; 3 = secondary education; 4 = professional training; 5 = high school; 6: higher professional training; 7: university.

Income per month was scored as follows: 1 = no income; 2 = unemployment subsidy; 3 = €500–1000; 4 = €1000–1500; 5: €1500–2000; 6 = more than €2000.

Development. Parents answered the Ages and Stages Questionnaire 3 (ASQ-3) [14] to assess the child's development in several domains (communication, fine and gross motor skills, problem solving and personal-social skills). ASQ3 can be used in children aged one month to six years and have a similar predictive value to the Bayley III test [12].

Emotional assessment. The socio-emotional status of children was assessed using two different approaches. Parents completed the Child Behavior Checklist (CBCL) for children aged one and a half to five years from the Achenbach System of Empirically Based Assessment ASEBA [15] to assess difficulties in several sets of behaviors (emotionally reactive, anxious/depressed, somatic complaints, withdrawn, sleep problems, attention problems, aggressive behavior, other problems) grouped into two broad bands of behavioral problems (Internalizing and Externalizing Problems). Children completed the Preschool Symptom Self-Report (PRESS), a pictorial instrument that assesses, with self-informed responses from identification with images, the presence of depression symptoms in preschool children [16].

Parents also answered the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) [17] to assess the presence of depression symptomatology and its intensity.

Statistical analysis

Data distribution was assessed using the Shapiro-Wilks test and found to follow a non-parametric distribution. Therefore, data were compared using the Mann-Whitney-U for comparisons between two groups. Contingency tables were analyzed using χ^2 . Data were shown as mean (95% CI) and analyzed with a statistical software package (GraphPad Prism 5; GraphPad Software, San Diego, CA, USA). A value of $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Study population flowchart is shown in Fig 1. Eventually 14 NHIE and 15 healthy children were assessed age three to six years. Of the 14 NHIE children, 11 had a normal MRI scan five to eight days after birth, whereas three babies showed a small focal lesion in the temporal or parieto-occipital cortex (Fig 2). None of the newborns showed any damage in the Basal Ganglia, Hypothalamus, Hippocampus or frontal cortex. All NHIE children showed normal MRI scans age two to three years.

Sociodemographic and clinical profile

Control and NHIE groups were similar in gestational age, birth weight, sex distribution and age at assessment (Table 1). One baby from the NHIE group and two babies from the control group were born at 36 weeks of gestational age; the other were born at 37 weeks or more.

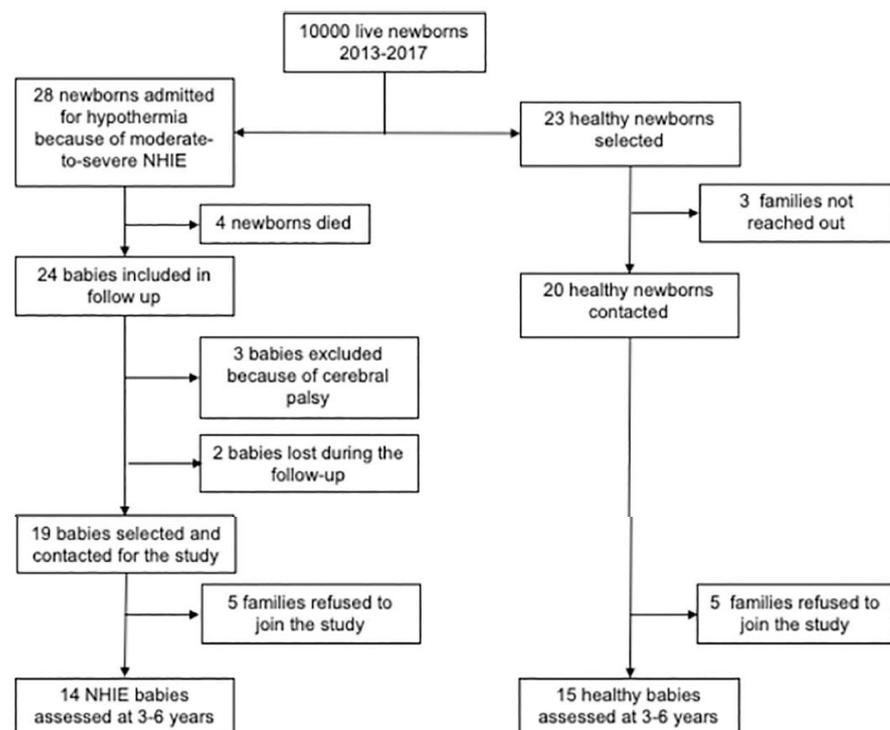


Fig 1. Study population. Babies eligible for the study were admitted to the neonatal Intensive Care Unit for consideration of hypothermia treatment for moderate-to-severe hypoxic-ischemic encephalopathy. Healthy babies with no perinatal problems matched for gestational age, birth weight, sex, and date of birth were selected for the control group.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263055.g001>

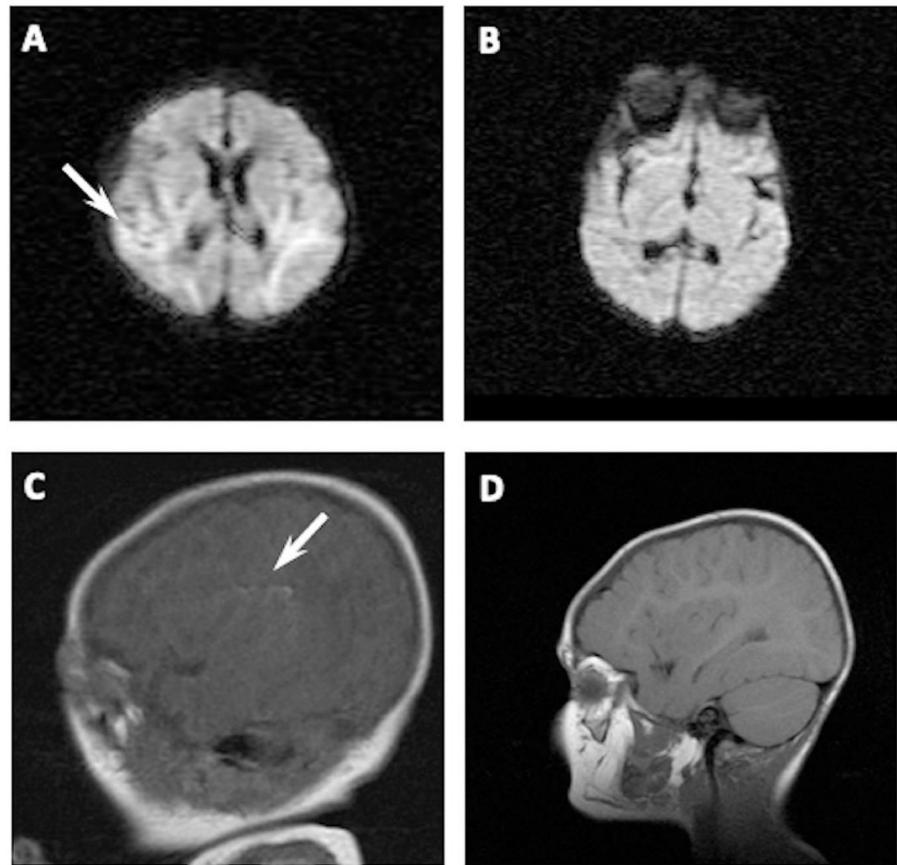


Fig 2. Representative MRI scans showing altered studies in two hypoxic-ischemic newborns. In A, the MRI scan performed at postnatal day 5 in a female (39 weeks of gestational age) showed increased signal in both temporal lobes using Diffusion-Weighted Images; scan performed in the same patient aged 30 months showed no abnormalities (B). In C, the MRI scan performed at postnatal day 5 in a male (41 weeks of gestational age) showed linear hyperintensity in left insular subcortical area using T1-Weighted Images; scan performed in the same patient aged 26 months showed no abnormalities (D).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263055.g002>

Table 1. Demographic data of control group and NHIE group children.

	Control (n = 15)	NHIE (n = 14)	P value
Age at study (months)	54.0 (47.5, 60.5)	46.0 (42.9, 56.5)	0.30
Gestational age (weeks)	39.0 (37.7, 39.9)	39.0 (37.7, 39.4)	0.48
Birth weight (g)	3210 (2817, 3558)	3040 (2912, 3520)	0.49
Male/female	11/4	10/4	0.91
Educational level ^a			
Mother	7.0 (5.7, 7.0)	7.0 (5.4, 7.1)	0.82
Father	7.0 (6.1, 7.3)	7.0 (5.3, 7.3)	0.26
Income per month ^b	6 (5.5, 6.1)	6 (4.9, 5.9)	0.09

Median (95% CI). Statistical analysis using the Mann-Whitney test.

NHIE: newborn hypoxic-ischemic encephalopathy.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263055.t001>

Table 2. Results from testing with the ASQ3.

	Control (n = 15)	NHIE (n = 14)	P value
Communication skills	55 (51.1, 56.3)	45 (42.9, 52.0)	0.006
Gross motor skills	60 (57.8, 60.1)	55 (50.9, 57.66)	0.009
Fine motor skills	55 (53.6, 58.4)	47.5 (40.0, 53.5)	0.02
Problem solving	60 (57.4, 60.5)	57.5 (50.8, 58.4)	0.02
Personal-social	60 (51.9, 60.7)	50 (44.9, 53.6)	0.002

Median (95% CI). Statistical analysis using the Mann-Whitney test.

ASQ3: Ages and Stages Questionnaire-3.

NHIE: newborn hypoxic-ischemic encephalopathy.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263055.t002>

Furthermore, socio-economic characteristics such as educational level or income per month were similar in both groups (Table 1). Children from both groups attended regular school at the time of the assessment interview. All children from the NHIE group were included by protocol in Early Intervention programs after discharge from the Intensive Care Unit.

Development

Children from the NHIE group showed lower scores for all ASQ3 test items than children from the control group (Table 2). However, although performance was worse, mean values of all ASQ3 items in NHIE children did not attain the cutoff value to define a “delay”, according to ASQ3 staging [14].

Emotional assessment

The self-informed PRESS responses indicated that NHIE children had a greater presence of depression symptoms than children from the control group (PRESS score 0.00 [-0.18, 1.78] vs 2.00 [1.26, 4.42] points, median [95% CI] for the control and NHIE group, respectively, Mann-Whitney $P = 0.01$).

The CBCL test did not reveal differences between NHIE and control children with the exception of two items: anxious/depressed symptoms, among internalizing problems, and aggressive behavior, among externalizing problems, in which NHIE children showed a higher score than control group children (Table 3). Moreover, after considering the accepted cutoff values for CBCL staging [15] three out of the 14 NHIE children versus none of the control group children obtained such a score in the anxious/depressed symptoms item as to be considered of clinical concern ($X^2 = 3.88$, $P = 0.04$). In the case of aggressive behavior, two NHIE children and no control group children scored at values considered of clinical concern ($X^2 = 2.30$, $P = 0.12$).

There were no differences in the score obtained in the depression scale (MADRS) between mothers from NHIE or control group children (MADRS score: 2.00 [1.42, 3.89] vs 4.00 [3.02, 10.20] points, median [95% CI] for control and NHIE, respectively, Mann-Whitney $P = 0.23$).

Factors associated with psychological symptoms in children diagnosed with HIE

After considering the items showing a poorer score in NHIE than in the control group children, PRESS and anxious/depressed symptoms and aggressive behavior in CBCL, no correlation was found between those items and child neurologic impairment, as assessed using ASQ3,

Table 3. Results from testing with the CBCL 1.5–5.

	Control (n = 15)	NHIE (n = 14)	P value
Internalizing			
Emotionally reactive	2.00 (0.76, 2.70)	1.50 (0.58, 5.56)	0.43
Anxious/depressive	1.00 (0.69, 2.76)	2.00 (1.69, 5.46)	0.03
Somatic complaints	1.00 (0.64, 2.01)	2.00 (0.75, 2.96)	0.28
Withdrawn	1.00 (0.64, 2.01)	0.00 (0.09, 3.34)	0.19
Externalizing			
Attention	2.00 (1.40, 3.39)	3.00 (1.68, 4.03)	0.33
Aggressive behavior	5.00 (4.14, 9.58)	10.50 (8.27, 16.73)	0.004
Sleep problems	2.00 (0.87, 3.38)	2.50 (1.28, 3.71)	0.31
Other problems	6.00 (4.14, 8.78)	7.00 (4.96, 14.03)	0.23

Median (95% CI). Statistical analysis using the Mann-Whitney test.

CBCL 1.5–5: Child Behavior Checklist 1.5–5.

NHIE: newborn hypoxic-ischemic encephalopathy.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263055.t003>

maternal depression as assessed using MADRS, or socio-economic characteristics such as educational level or monthly income (Table 4).

Discussion

This study alerts about an increased risk of MD, in particular of anxious/depressive nature, as observed in three-to-six-year old children survivors of moderate-to-severe NHIE without CP. This is the first study in which indicators of MD have been studied in children treated with the current standard of care for NHIE, hypothermia, and compared to healthy children with no history of neonatal complications. Increased incidence of MD in NHIE children would link NHIE outcome with that of acute IBI in adults, in which the incidence of MD, in particular depression and anxiety, is dramatically increased [3, 4].

Table 4. Correlation between developmental assessment and contextual factors and items of mood disturbances in NHIE group children.

	PRESS			CBCL Anxious/depressed			CBCL Aggressive behavior		
	R	95% CI	P	R	95% CI	P	R	95% CI	P
ASQ3									
Communication	-0.19	-0.68, 0.41	0.51	0.10	-0.46, 0.61	0.72	-0.05	-0.54, 0.53	0.98
Gross motor	-0.30	-0.74, 0.31	0.31	0.10	-0.46, 0.51	0.71	0.07	-0.48, 0.59	0.79
Fine motor	-0.26	-0.72, 0.35	0.37	0.13	-0.44, 0.63	0.64	-0.72	-0.59, 0.49	0.80
Problem solving	0.07	-0.51, 0.61	0.81	-0.09	-0.60, 0.47	0.75	-0.17	-0.65, 0.40	0.54
Personal-Social	0.04	-0.56, 0.56	0.98	-0.14	-0.63, 0.43	0.61	-0.52	-0.82, 0.09	0.08
MADRS	0.32	-0.29, 0.75	0.28	0.01	-0.54, 0.55	0.99	-0.10	-0.61, 0.46	0.72
Education level	-0.56	-0.89, 0.08	0.08	0.25	-0.37, 0.69	0.38	0.17	-0.41, 0.65	0.56
Monthly Income	-0.47	-0.82, 0.11	0.09	-0.03	-0.57, 0.56	0.77	-0.31	-0.74, 0.43	0.29

Statistical analysis using Spearman's correlation.

ASQ3: Ages and Stages Questionnaire-3.

CBCL 1.5–5: Child Behavior Checklist 1.5–5.

MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale.

NHIE: newborn hypoxic-ischemic encephalopathy.

PRESS: Preschool Symptom Self-Report.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263055.t004>

Cognitive and motor repercussions of NHIE in children have been extensively studied [2, 18]. Cognitive and behavioral impairment, such as difficulties in attention, language and executive functions, are commonly observed in children with NHIE without CP [2]. However, very few studies have included the assessment of socio-emotional disturbances in that population [11, 12]. Assessing MD in pre-school children is difficult because cognitive characteristics and language development at this age lead to a different expression of psychopathology compared to adults [7]. Nevertheless, nowadays there is a consensus regarding the existence and symptomatology of childhood depression [8]. Depressed mood and aggressive behavior are seen as different forms in which children could express depressive symptoms: the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM 5) specifies that, in the case of children, depressive symptoms are usually expressed as irritable mood rather than or in addition to sadness [8].

In this study we used two different scales and different information sources to assess MD and other psychopathologies. The CBCL is one of the most used and well-validated instruments. It is also used to screen MD in children [19], and shows an adequate capacity to detect psychological disorders [20]. In particular CBCL 1.5–5 have proved to be an effective diagnostic tool for children at an age similar to that of the children in our study [21]. It is completed by parents, which enables obtaining comprehensive information about three broad domains: internalizing, externalizing and dysregulation symptoms in which the psychopathology is organized [10]. The other scale, the PRESS, enables obtaining direct information from the children themselves [16], which can facilitate access to internalizing symptoms. Difficulty in accessing these kinds of symptoms from external observation could lead to their underestimation, as compared to externalizing symptoms [16].

Our study is the first to show that survivors of NHIE without CP, even after having been treated with hypothermia, have increased presence of anxiety/depression symptoms, as assessed by two different scales -PRESS and CBCL- as well as aggressive behavior more frequently than healthy children. Previous studies exploring those items detect only increased aggressivity in NHIE survivors with no treatment with hypothermia [11] or only anxiety/depression symptoms in NHIE survivors treated with hypothermia [12]. Moreover, those studies do not compare NHIE survivors with a normal population but rather compare two subgroups of NHIE survivors, the subgroup with minor or moderate and the other with no neurologic symptoms [11, 12]. Instead of comparing two subpopulations of NHIE children we compared the results of NHIE children with those of healthy children and this likely makes our analysis more powerful. We must be cautious due to the small sample size; but it is worth noting that the number of children from the NHIE group with clear symptoms of depression according to the CBCL -three out of 14- indicates a proportion of depressed children after NHIE similar to the proportion reported for adults after acute IBI [3, 22].

Different conditions could justify the development of MD in children after NHIE. The onset of depressive symptoms in children developing CP after NHIE has been attributed to brain damage and cognitive impairment but not necessarily to the motor disability [9]. In our study, NHIE survivors did not develop CP. In addition, although children from the NHIE group showed worse cognitive and motor performance as observed using the ASQ-3, none showed a frank delay in any item. It is well known that careful examination can unveil subtle worse cognitive and motor performance even in NHIE survivors with no apparent functional repercussion [18]. It was noteworthy that no relationship was revealed in our study between cognitive or motor performance scores and PRESS score or anxious/depressive symptom or aggressive behavior scores for the CBCL. This makes a significant influence of the feeling of living with poor motor and/or cognitive performance on the development of MD unlikely.

Family socio-economic status has a remarkable impact on the onset of motor and cognition development impairment as well as behavioral disturbances after NHIE, in particular when

the developmental impairment is mild [23]. In our study, however, educational background and monthly income were similar in families from NHIE or healthy children, and no relationship was found between those contextual factors and anxiety/depression symptoms in either the CBCL or PRESS score.

The emotional development of children may also be affected by the parents' emotional status. Thus, maternal depression is linked to higher levels of psychopathology and negative affect and behavior in children [24]. In our study MADRS score, which assesses the onset of symptoms of depression in mothers, was similar in mothers of NHIE or of healthy children. Furthermore, no relationship was detected between maternal MADRS score and anxiety/depression symptoms in either the CBCL or PRESS score.

Altogether, these results indicate that contextual factors such as the appearance of non-severe physical disability, family socio-economic status or maternal depression were not major determinants of the onset of MD in survivors of NHIE. Similarly, external factors such as mental distress due to disability or socio-economic factors are not major determinants of the appearance of MD after acute IBI in adults [5, 25]. Increased evidence supports a neurochemical basis for MD after acute IBI in adults [4, 26]. The most popular hypothesis is that excitotoxicity and inflammation-induced damage of monoaminergic pathways results in reduced synthesis of serotonin and norepinephrine, leading to development of MD [4, 5, 26]. Thus, location of the IBI has a major impact on the risk of subsequent development of MD in adults [3]. Interestingly, in our study all except three HIE newborns had normal MRI scans in the neonatal period; the three abnormal MRI scans consisted of small focal ischemic areas in the parietal cortex, far from the usual location of brain lesions in adults developing MD after IBI [3]. Moreover, all the children in our study had normal MRI scans by the age of two to three years. Immature brain is particularly sensitive to excitotoxicity and inflammation [27]. Hence, hypoxic-ischemic insult might result in monoaminergic pathway damage even in the absence of a visible lesion. However, this remains speculative.

Whereas the comparison of children with NHIE treated with the current standard of care with healthy children is a clear strength of our work, the small sample size of study groups is a limitation. However, the NHIE group size in our work ($n = 14$) is similar to that of previous studies with NHIE survivors with non-severe neurologic sequelae regardless of cooling ($n = 10$) [12] or no cooling ($n = 17$) [11]. Furthermore, NHIE children in our studies attained similar CBCL scores than those of the NHIE subgroup children with minor neurologic sequelae in the study most comparable to ours—the study of children cooled because of NHIE [12]. This similarity adds some robustness to our own results.

The possibility of increased risk of MD as a consequence of NHIE is of paramount importance. In adults, MD after IBI not only increases mortality and impairs quality of life, but clearly has a negative impact on patients' ability to engage in rehabilitation therapies, which jeopardizes their physical and cognitive recovery [4, 26]. Whether or not the onset of MD after NHIE could interfere with effective rehabilitation and healthy development in those children warrants further research.

A limitation of our study could be that researchers were not blind to the experimental group since NHIE children were assessed at the follow-up clinical whereas healthy children attended a special visit. However, the different measures collected in our study were self-completed by parents (ASQ-3, MDRS and CBCL) or children (PRESS). Therefore, since scoring did not need the intervention of the evaluator, it is unlikely that a researcher bias could have affected the results.

Conclusions

This exploratory work indicates that infants surviving after NHIE treated with hypothermia with non-severe neurologic symptoms and no evidence of brain damage in the MRI, show

increased risk of MD aged three to six when compared with healthy children with a normal neonatal period. These disorders were not related to physical and cognitive developmental scores, family socio-economic status or presence of maternal depression. The relevance of the theoretical impact such disorders could have on children's quality of life and chance of a full recovery justify inclusion of its routine assessment in the follow-up of these children as well as commencing further studies with a larger population.

Supporting information

S1 File.
(PDF)

Acknowledgments

We thank the children and parents who generously and enthusiastically participated in this study. We are also grateful to Jason Willis-Lee for scientific writing assistance during preparation of the final manuscript.

Author Contributions

Conceptualization: Isabel Cuellar-Flores, Purificación Sierra-García, José Martínez-Orgado.

Data curation: María Álvarez-García, Purificación Sierra-García, José Martínez-Orgado.

Formal analysis: José Martínez-Orgado.

Funding acquisition: José Martínez-Orgado.

Investigation: María Álvarez-García, Isabel Cuellar-Flores.

Methodology: María Álvarez-García, Isabel Cuellar-Flores, Purificación Sierra-García.

Supervision: Isabel Cuellar-Flores, Purificación Sierra-García, José Martínez-Orgado.

Validation: Purificación Sierra-García, José Martínez-Orgado.

Writing – original draft: José Martínez-Orgado.

Writing – review & editing: María Álvarez-García, Isabel Cuellar-Flores, Purificación Sierra-García, José Martínez-Orgado.

References

1. Natarajan G, Pappas A, Shankaran S. Outcomes in childhood following therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). *Semin Perinatol*. 2016; 40: 549–555. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2016.09.007> PMID: 27863707
2. Schreglmann M, Ground A, Vollmer B, Johnson MJ. Systematic review: long-term cognitive and behavioural outcomes of neonatal hypoxic–ischaemic encephalopathy in children without cerebral palsy. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. pp. 20–30. <https://doi.org/10.1111/apa.14821> PMID: 31002422
3. Mitchell AJ, Sheth B, Gill J, Yadegarfar M, Stubbs B, Yadegarfar M, et al. Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: A meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 2017; 47: 48–60. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2017.04.001> PMID: 28807138
4. Wang Z, Shi Y, Liu F, Jia N, Gao J, Pang X, et al. Diversiform etiologies for poststroke depression. *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Media S.A.; 2019. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00761> PMID: 30728786

5. Loubinoux I, Kronenberg G, Endres M, Schumann-Bard P, Freret T, Filipkowski RK, et al. Post-stroke depression: Mechanisms, translation and therapy. *J Cell Mol Med*. 2012; 16: 1961–1969. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01555.x> PMID: 22348642
6. Emde RN. Next steps in emotional availability research. *Attach Hum Dev*. 2000; 2: 242–248. <https://doi.org/10.1080/14616730050085590> PMID: 11707914
7. Egger HL, Angold A. Common emotional and behavioral disorders in preschool children: Presentation, nosology, and epidemiology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. *J Child Psychol Psychiatry*; 2006. pp. 313–337. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01618.x> PMID: 16492262
8. Powell A, Ocean S, Stanick C. Depressive disorders. In: Goldstein S, DeVries M, editors. *Handbook of DSM-5 disorders in children and adolescents*. Springer International Publishing AG; 2017. pp. 151–174.
9. Rackauskaite G, Bilenberg N, Bech BH, Uldall P, Østergaard JR. Screening for psychopathology in a national cohort of 8- to 15-year-old children with cerebral palsy. *Res Dev Disabil*. 2016; 49–50: 171–180. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2015.11.019> PMID: 26707927
10. Zeanah CH. Disturbances of attachment in young children adopted from institutions. *J Dev Behav Pediatr*. 2000; 21: 230–236. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10883884/> PMID: 10883884
11. Hayes BC, Doherty E, Grehan A, Madigan C, McGarvey C, Mulvany S, et al. Neurodevelopmental outcome in survivors of hypoxic ischemic encephalopathy without cerebral palsy. *Eur J Pediatr*. 2018; 177: 19–32. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-3028-3> PMID: 29063960
12. Edmonds CJ, Helps SK, Hart D, Zatorska A, Gupta N, Cianfaglione R, et al. Minor neurological signs and behavioural function at age 2 years in neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy (HIE). *Eur J Paediatr Neurol*. 2020; 27: 78–85. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.04.003> PMID: 32327390
13. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976; 33: 696–705. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/987769> <https://doi.org/10.1001/archneur.1976.00500100030012> PMID: 987769
14. Squires J, Potter L, Bricker D. *The ASQ user's guide*. Edition in. Paul H. Brookes Publishing Co; 2009.
15. Achenbach TL, Rescorla LA. *Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles*. University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families.; 2001.
16. Martini DR, Strayhorn JM, Puig-Antich J. A Symptom Self-Report Measure for Preschool Children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990; 29: 594–600. <https://doi.org/10.1097/00004583-199007000-00013> PMID: 2387794
17. Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Ré R, Badia X, Baró E, et al. Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg Depression and Hamilton Anxiety Rating Scales. *Med Clin (Barc)*. 2002; 118: 493–499. [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(02\)72429-9](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(02)72429-9) PMID: 11975886
18. Conway JM, Walsh BH, Boylan GB, Murray DM. Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome—A systematic review. *Early Hum Dev*. 2018; 120: 80–87. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.02.007> PMID: 29496329
19. de la Osa N, Granero R, Trepast E, Domenech JM, Ezpeleta L. The discriminative capacity of CBCL/1½-5-DSM5 scales to identify disruptive and internalizing disorders in preschool children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016; 25: 17–23. <https://doi.org/10.1007/s00787-015-0694-4> PMID: 25715996
20. Kim JY, Ha EH. Cluster Analysis of the Child Behavior Checklist 1.5–5 for Preschool Children Diagnosed With a Mental Disorder. *Psychol Rep*. 2020; 123: 1403–1424. <https://doi.org/10.1177/0033294119844980> PMID: 31046625
21. Buchmüller T, Lembcke H, Busch J, Kumsta R, Leyendecker B. Exploring mental health status and syndrome patterns among young refugee children in Germany. *Front Psychiatry*. 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00009> PMID: 29445345
22. Wang EY, Meyer C, Graham GD, Whooley MA. Evaluating Screening Tests for Depression in Post-Stroke Older Adults. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2018; 31: 129–135. <https://doi.org/10.1177/0891988718778791> PMID: 29793370
23. Miller SP, Newton N, Ferriero DM, Partridge JC, Glidden D V., Barnwell A, et al. Predictors of 30-month outcome after perinatal depression: Role of proton MRS and socioeconomic factors. *Pediatr Res*. 2002; 52: 71–77. <https://doi.org/10.1203/00006450-200207000-00014> PMID: 12084850
24. Koutra K, Roumeliotaki T, Kyriklaki A, Kampouri M, Sarri K, Vassilaki M, et al. Maternal depression and personality traits in association with child neuropsychological and behavioral development in preschool years: Mother-child cohort (Rhea Study) in Crete, Greece. *J Affect Disord*. 2017; 217: 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.04.002> PMID: 28395209
25. Backhouse E V., McHutchison CA, Cvoro V, Shenkin SD, Wardlaw JM. Cognitive ability, education and socioeconomic status in childhood and risk of post-stroke depression in later life: A systematic review

- and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13: 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200525> PMID: [30011299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30011299/)
26. Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc.; 2018. pp. 131–144. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.11.005> PMID: [29128343](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29128343/)
 27. Johnston M V., Fatemi A, Wilson MA, Northington F. Treatment advances in neonatal neuroprotection and neurointensive care. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 372–382. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70016-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70016-3) PMID: [21435600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21435600/)

