

TEMAS DE REVISIÓN

Influencia del estrés y depresión prenatal en el desarrollo del niño

Influence of prenatal stress and depression on child development.

Del Águila, Aníbal¹

RESUMEN

La manera en que el feto se desarrolla en el útero depende del estado de la madre, de su alimentación, de su entorno y también de sus emociones. Estudios realizados en animales de laboratorio demuestran que el estrés prenatal ocasiona serias perturbaciones en el desarrollo del SNC, particularmente del eje hipotálamo adrenal (HPA); en la respuesta hormonal al estrés. Diferentes estudios, incluyendo varios experimentos naturales, han encontrado una asociación significativa entre ansiedad o estrés materno antenatal y diferentes problemas cognitivos, conductuales, de lenguaje y emocionales en los hijos. Entre los factores de riesgo para presentar alteraciones psicológicas durante el embarazo se encuentran una historia personal o familiar de enfermedades psiquiátricas o uso de drogas, historia personal pasada de abuso sexual, físico o emocional, y una historia pasada de depresión, el cual es el factor que más fuertemente predice síntomas depresivos antenatales. El estrés y la ansiedad materna pueden afectar al feto durante todo el embarazo pero lo hacen de manera distinta de acuerdo a la etapa de gestación en que se encuentra y de qué áreas del cerebro se están desarrollando. Por ello es tan necesario investigar y desarrollar programas de prevención, de intervención y de apoyo para reducir los niveles de estrés, ansiedad o depresión durante el embarazo y prevenir sus efectos adversos en una proporción clínicamente significativa de niños.

Palabras clave: depresión, estrés

SUMMARY

The manner in which the fetus develops in the uterus depends on the status of the mother, their food, their environment and their emotions. Studies in laboratory animals have shown that prenatal stress causes serious disturbances in the CNS, particularly the hypothalamic adrenal axis (HPA) in the hormonal response to stress. Several studies, including several natural experiments, have found a significant association between antenatal maternal anxiety or stress problems and different cognitive, behavioral, and emotional language in children. Among the risk factors for psychological disorders present during pregnancy are personal or family history of psychiatric illness or drug use, past personal history of sexual, physical or emotional, and a past history of depression, which is the factor that strongly predicts antenatal depressive symptoms. The maternal stress and anxiety can affect the fetus throughout pregnancy but do so in different ways according to the stage of

gestation at which it is and which areas of the brain are developing. Why it is so necessary to research and develop programs of prevention, intervention and support to reduce the levels of stress, anxiety or depression during pregnancy and prevent adverse effects in a clinically significant proportion of children.

Key Words: depression, stress

INTRODUCCIÓN

Solamente en las últimas décadas hemos podido comprender que nuestra vida fuera del útero es determinada en gran parte por las cuarenta semanas que vivimos dentro de él. Hoy en día existen muchas investigaciones que demuestran que el modo en que el niño se desarrolla en el útero lo afecta durante toda su vida. Y la manera en que el feto se desarrolla en el útero depende del estado de la madre, de su alimentación, de su entorno y también de sus emociones. Desde hace muchos años se sabe por medio de numerosos estudios realizados en animales de laboratorio que el estrés prenatal ocasiona serias perturbaciones en el desarrollo del SNC⁽¹⁾, particularmente del eje

¹ Médico Pediatra

HPA; en la respuesta hormonal al estrés ⁽²⁾, en las funciones cognitivas ⁽³⁾ y en el comportamiento ⁽⁴⁾. Esto es probablemente debido al aumento de los glucocorticoides circulantes, hecho conocido como "programación fetal", según la cual los acontecimientos que se producen durante la gestación pueden afectar diferentes aspectos de su desarrollo y la salud del individuo a largo plazo. De la misma manera, en el ser humano existen actualmente suficientes hallazgos respecto al origen en la vida fetal de muchos de los trastornos neurológicos y del comportamiento que se expresan después del nacimiento ⁽⁵⁾. Hasta donde hoy se sabe la magnitud de los efectos a largo plazo del estrés y ansiedad materna en el niño es bastante considerable por lo que no se pueden soslayar todos los esfuerzos necesarios para su prevención. Diferentes estudios, incluyendo varios experimentos naturales, han encontrado una asociación significativa entre ansiedad o estrés materno antenatal y diferentes problemas cognitivos, conductuales, de lenguaje y emocionales en los hijos ^(6,7).

¿Qué tipo y grado de estrés prenatal puede tener un efecto en el feto y el niño? El estrés materno puede provenir de factores psicosociales como pobreza, fuerte presión laboral, maltrato de la pareja, conflictos familiares, condición de madre soltera, desastres naturales; acontecimientos vitales como la muerte de un ser cercano o la muerte de otro hijo; complicaciones obstétricas; enfermedades psiquiátricas; uso de drogas o alcohol; rechazo a un embarazo no deseado, temores relacionados con el embarazo o la sola respuesta emocional al embarazo; entre otras causas, incluyendo estímulos estresantes leves más comunes en la vida diaria (exposición a

excesiva luz, sonidos intensos o ruidos molestos). Además, de un tiempo a esta parte es cada vez mayor el porcentaje de embarazo en adolescentes, y no es difícil suponer el nivel de estrés que estas jóvenes experimentan por motivos sociales, culturales, económicos, emocionales y biológicos. Entre los factores de riesgo para presentar alteraciones psicológicas durante el embarazo se encuentran una historia personal o familiar de enfermedades psiquiátricas o uso de drogas, historia personal pasada de abuso sexual, físico o emocional, y una historia pasada de depresión, el cual es el factor que más fuertemente predice síntomas depresivos antenatales ⁽⁸⁾. Un hallazgo importante de los experimentos con animales de laboratorio es que el estrés prenatal no necesita ser crónico o extremadamente severo para tener un efecto significativo en el desarrollo postnatal. Mientras que los efectos más fuertes en la conducta resultan usualmente de exposición prenatal al estrés más severo y prolongado, efectos significativos y duraderos pueden ser producidos por exposiciones moderadas y aún breves al estrés ⁽⁹⁾.

DESARROLLO DEL TEMA

La prevalencia de problemas psicológicos antenatales es mayor de lo que puede uno suponer, lo cual es bastante preocupante. Diferentes estudios muestran que la prevalencia de depresión y/o ansiedad antenatal en varios países varía entre 6% y 84% ⁽¹⁰⁾. Los estudios hechos en países en desarrollo indican que la prevalencia de estrés prenatal es mayor que la observada en países desarrollados, probablemente vinculada a la condición socio-económica de la mayoría de sus poblaciones. Un estudio de corte transversal realizado en Brasil informó una prevalencia de ansiedad antenatal de 59.5% y 19.6% de depresión antenatal ⁽¹¹⁾, mientras que otro realizado en Suecia encontró desórdenes de ansiedad en el 6.6% de mujeres y 10.2% de depresión mayor y menor prenatal ⁽¹²⁾. En el primer caso, las elevadas prevalencias de ansiedad y depresión prenatal estuvieron asociadas a bajo nivel educativo, pobre ingreso económico, no tener pareja, no ser de raza blanca y tener gran número de abortos previos. El estrés durante el embarazo ocasiona respuestas emocionales y fisiológicas en la madre, las cuales se traducen en cambios metabólicos (hipoxia, aumento de la

¹ La llamada *teoría de programación fetal* propone que los sistemas biológicos se adaptan a los estímulos del ambiente durante períodos específicos de alta sensibilidad del desarrollo y explicaría que si hay estrés en algunos momentos críticos de la vida fetal algunas áreas cerebrales se desarrollarían programadas para una situación de "estrés permanente" lo que da lugar a la disfuncionalidad de los diferentes sistemas que se observa posteriormente. Basados en la evidencia disponible es probable que la programación fetal del eje HPA, el sistema límbico y la corteza prefrontal contribuyan a los problemas de regulación cognitiva, emotiva y conductual encontrados en los niños de madres que sufrieron elevados niveles de ansiedad/estrés durante el embarazo (*Van den Bergh BR, Mulder EJ, Mennes M, Glover V. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. Neurosci Biobehav Rev. 2005 Apr;29(2):237-258*). Los niños nacidos con bajo peso al nacimiento tienen niveles de cortisol plasmáticos elevados, un indicador de programación del eje HPA (*Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid "programming" and PTSD risk. Ann N Y Acad Sci. 2006 Jul;1071:351-378*).

² Los autores denominaron temperamento "difícil" en el niño a las siguientes conductas: niño que no se "despega" de los padres, llanto frecuente e irritabilidad.

concentración de cortisol, desnutrición, aumento de componentes tóxicos, etc.) que pueden afectar la unidad materno-fetal y, por ende, el ambiente uterino y el desarrollo fetal.

Se han sugerido dos mecanismos de transmisión de la ansiedad/estrés de la madre al feto ⁽¹³⁾. Una hipótesis es que las hormonas de estrés maternas, especialmente los glucocorticoides, son transmitidos a través de la placenta. Aunque los glucocorticoides son cruciales durante el desarrollo del feto para la maduración de tejidos y órganos, una sobreexposición del feto a estas hormonas puede ser nociva. Excesivas cantidades de hormona liberadora de corticotropina (CRH) y otras hormonas como cortisol y metencefalina que pasan a través de la placenta pueden precipitar parto prematuro, disminución del peso al nacimiento y lenta velocidad de crecimiento en los niños con estrés prenatal ⁽¹⁴⁾. La sobreexposición a estas hormonas ha sido asociada también a alteración de la habituación fetal a los estímulos, dificultades temperamentales, déficit de atención y enfermedades depresivas en los niños, a través de cambios en la actividad de neurotransmisores⁽¹⁴⁾.

Se ha observado que cuanto más alto es el nivel de cortisol en el líquido amniótico, más bajo es el nivel de coeficiente intelectual que alcanza posteriormente el niño, lo cual afecta por ende el aprendizaje. Un segundo mecanismo posible es a través del efecto en el flujo arterial uterino, con reducción en el flujo sanguíneo que llega al feto, conduciéndolo a malnutrición fetal o retardo de crecimiento intrauterino. Ambas hipótesis no son mutuamente exclusivas: las alteraciones en la nutrición materna o una disfunción placentaria, que resultan en una entrega reducida de nutrientes al feto, también afectan la exposición fetal a glucocorticoides; y viceversa, el estrés antenatal o la administración materna de glucocorticoides afectan la nutrición fetal ⁽¹⁵⁾.

Cuando la madre está sumamente estresada, el feto recibe el mensaje de que deberá hacer frente a un entorno estresante y peligroso y se adapta para hacerle frente. Este tipo de programación fetal prepara al niño para el entorno en que se van a encontrar ellos mismos. Esta adaptación lo hace mucho más pronto a reaccionar, ser más vigilante, distraído en su atención con mayor percepción de peligro, impulsivo con mayor exploración, tener desórdenes de conducta con deseo de romper las reglas, y agresivo para luchar contra intrusos ⁽¹⁶⁾. Suelen ser niños más susceptibles a llorar, a estresarse, a sentir ansiedad. Según la tesis de

programación del desarrollo las experiencias en etapas tempranas de la vida pueden influir permanentemente en la manera que el individuo responde a experiencias posteriores. Esta adaptación para un futuro entorno peligroso puede explicar porque el estrés y la ansiedad, más que depresión, parecen ser los efectos predominantes de esta programación; porque hay una relación dosis-respuesta con estrés prenatal de moderado a severo; porque no todos los niños son afectados y porque los resultados parecen depender del sexo del niño. Esta perspectiva de adaptación o evolucionaria puede proporcionarnos una comprensión diferente de los niños en nuestra sociedad que presentan estos síntomas. El estrés y la ansiedad materna pueden afectar al feto durante todo el embarazo pero lo hacen de manera distinta de acuerdo a la etapa de gestación en que se encuentra y de qué áreas del cerebro se están desarrollando. Experimentos con animales indican que diferentes regiones del cerebro varían con respecto a los periodos de gestación en su sensibilidad a los efectos del estrés ⁽¹⁷⁾.

En la primera mitad del embarazo las células nerviosas se desplazan hasta encontrar su situación definitiva y se postula que este movimiento puede verse alterado por los niveles elevados de cortisol. En humanos, la actividad de la 11 β -hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2, la "barrera" placentaria que modula la exposición embrionaria y fetal a las hormonas de estrés maternas, particularmente a los glucocorticoides, durante la gestación temprana y hasta la mitad de la gestación (coincidente con el fin de la neurogénesis) se torna menos activa entre aproximadamente las semanas 19 y 26, período durante el cual el feto tiene más probabilidad de ser expuesto a niveles fluctuantes de glucocorticoides maternos ⁽¹⁸⁾. Este período representa una ventana de vulnerabilidad durante el cual niveles extremos de glucocorticoides maternos tienen más probabilidad de interferir con el normal neurodesarrollo. De hecho, Beversdorf y sus colaboradores (2005) encontraron que el estrés durante un período gestacional similar incrementa significativamente el riesgo de desorden de espectro autista ⁽¹⁹⁾.

Numerosos estudios realizados desde hace varios años hasta la actualidad demuestran los diferentes problemas cognitivos, conductuales, de lenguaje y emocionales que presentan los niños expuestos a estrés antenatal. En los diferentes estudios esta asociación permanece invariable al controlar los efectos de factores prenatales, obstétricos,

socioeconómicos y depresión y ansiedad post parto, entre otras variables intervinientes relevantes en los períodos pre y post natal. El estudio de Austin y colaboradores (2005) con 970 mujeres gestantes evaluó el vínculo existente entre características de la ansiedad materna, eventos vitales estresantes y depresión, y el temperamento en los infantes⁽²⁰⁾. Encontraron que altos puntajes de ansiedad de la madre durante el embarazo se correlacionaban con la caracterización de un temperamento “difícil” en el niño.

Varios estudios han encontrado que los hijos de mujeres que han estado expuestas a eventos particularmente estresantes durante el embarazo tienen significativamente más probabilidad de desarrollar desordenes psiquiátricos. Huttunen y Niskanen (1978), por ejemplo, encontraron que 167 individuos finlandeses que estaban in útero cuando sus padres murieron tuvieron de manera significativa mayor probabilidad de padecer una condición psiquiátrica (24 casos) que los 168 individuos del grupo control que eran niños cuando sus padres murieron (solo 11 casos) ($p < 0.025$)⁽²¹⁾. Más aún, la mayoría de estos 24 casos que fueron tratados por desórdenes mentales, incluyendo a todos aquellos que fueron hospitalizados con un diagnóstico de esquizofrenia, estuvieron, en el momento en que sus padres murieron, en uno de dos períodos prenatales: en un período cercano a la mitad de la gestación o en período cercano a su término. Los investigadores sugirieron que estos períodos pueden representar estadios particularmente vulnerables del desarrollo prenatal del cerebro durante los cuales la exposición a estresores prenatales tiene más probabilidad de aumentar el riesgo de desarrollar desórdenes psiquiátricos como esquizofrenia, luego del nacimiento. Kinney (2001) investigó si la exposición prenatal a un evento estresante incrementa el riesgo de desarrollar esquizofrenia, usando como un experimento natural un tornado particularmente destructivo que golpeó fuertemente áreas pobladas de Worcester, Massachusetts, en 1953, causando más de 1000 víctimas y dejando más de 10,000 personas sin hogar⁽²²⁾.

La prevalencia de esquizofrenia fue significativamente más elevada en el cohorte índice que estuvo expuesto in utero al tornado, en comparación con los cohortes controles sin exposición prenatal al tornado que nacieron en las mismas áreas que los cohortes índice, pero en años justo antes y después del cohorte índice. Watson et al. (1999), además, encontró

que sujetos expuestos a un terremoto de gran magnitud mientras se encontraban in utero tuvieron niveles significativamente incrementados de depresión severa y síntomas depresivos generales comparados con sujetos controles no expuestos⁽²³⁾. Los investigadores compararon 611 estudiantes del último año de secundaria que habían estado expuestos prenatalmente a un gran terremoto, de magnitud 7.8, en Tangshan, China, en 1976, con 604 estudiantes de un grupo control que nacieron exactamente un año después que los estudiantes expuestos. La tasa de depresión severa fue significativamente mayor en el grupo expuesto (13.3%) que en el grupo control (5.5%) ($p < 0.001$). Diferentes estudios han puesto de manifiesto la asociación entre estrés prenatal y desarrollo intelectual^(24,25,26).

El estudio longitudinal prospectivo de Buitelaar y colaboradores (2003) encontró asociaciones significativas entre estrés prenatal y desarrollo cognitivo en los niños⁽²⁷⁾. En este estudio la exposición a estrés materno en la gestación temprana e intermedia estuvo asociada con una disminución promedio de 8 puntos en el Índice de Desarrollo Mental de la Escala de Bayley a los 8 meses de edad. Además, los elevados niveles de cortisol salival materna en la gestación tardía estuvieron relacionados tanto con alteración del desarrollo motor y mental a los 3 meses como con alteración del desarrollo motor a los 8 meses de edad. Otro estudio de seguimiento, de Huizink y colab. (2003), de 170 mujeres nulíparas durante toda la gestación y de sus hijos después del nacimiento obtuvo resultados similares⁽²⁸⁾. Una evaluación prospectiva de 125 mujeres gestantes y de sus niños hasta los 17 meses de edad mostró que la exposición prenatal a cortisol, indicada por sus niveles en el líquido amniótico, estuvo asociada de manera inversa a la capacidad cognitiva en el niño⁽²⁹⁾.

En una revisión de todos los casos evaluados entre los años 2007 y 2009 en el Servicio de Neuropsicología de Consultores en Psicología de la Pontificia Universidad Javeriana de Bogotá-Colombia, cuyas madres reportaron estrés prenatal como único posible factor de riesgo cognitivo prenatal de sus hijos ($n=31$), se observó que las capacidades cognitivas donde se encuentran compromisos son, en primer lugar, las funciones ejecutivas, y luego, la atención y la velocidad de procesamiento⁽³⁰⁾. En la mayoría de los casos, estas características cognitivas se presentan en conjunto como una

triada clínica que afecta el funcionamiento de los niños y niñas, en su rendimiento en actividades escolares y en el comportamiento. Dentro de las funciones ejecutivas, los problemas se ubicaron principalmente en la memoria de trabajo, la abstracción, la categorización verbal, el juicio social y la inhibición cognitiva y conductual. En atención y velocidad de procesamiento, se encontraron desempeños deficientes en tareas de rastreo visual y atención selectiva. Estas esferas cognitivas al ser primordiales para el desarrollo y funcionamiento adecuado de las demás habilidades cognitivas y escolares, repercuten sobre la capacidad intelectual general, que demostró una tendencia que oscila entre desempeños normales bajos y limítrofes. Esta observación coincide con lo descrito por King y Laplante (2005) quienes realizaron un estudio prospectivo de 150 niños expuestos in utero a una severa tormenta de nieve en 1998 en Quebec, Canadá, que ocasiono varias muertes y cientos de heridos y hospitalizados⁽³¹⁾. Encontraron que el estrés materno prenatal moderado a severo durante el primer o segundo trimestre de gestación estuvo asociado a un pobre funcionamiento intelectual y de lenguaje a los 2 años de edad. En las capacidades intelectuales estos niños tuvieron puntuaciones significativamente más bajas en las pruebas de capacidad intelectual (Índice de Desarrollo Mental de Bayley).

De la misma manera, los niños cuyas madres estuvieron expuestas a estrés objetivo moderado a alto hablaron, en promedio, 20.2 menos palabras ($p < 0.001$) a los 2 años de edad, lo que representa una reducción del 30% en el vocabulario. También a los 2 años estos niños entendieron, pero todavía no hablaban, un promedio de 10.5 menos palabras ($p < 0.001$) que sus contrapartes expuestos a menos estrés, lo que representa 11% menos palabras. De estos 150 niños expuestos in utero a tal desastre natural, 89 fueron evaluados a los 5 años de edad encontrando, al igual que la evaluación realizada a los 2 años de edad, bajo rendimiento intelectual y menor desarrollo de lenguaje⁽³²⁾. Para confirmar los efectos prolongados del estrés prenatal, otro estudio prospectivo observa que al llegar a la adolescencia los hijos de madres que han tenido alta ansiedad en la primera mitad del embarazo presentan una mayor impulsividad y una menor puntuación en las escalas del WISC-R, es decir, un menor cociente intelectual⁽³³⁾. Los efectos del estrés materno prenatal sobre el desarrollo cognitivo pueden ser debidos a la alteración del desarrollo cerebral fetal, y en parte, a los efectos

del estrés prenatal en la capacidad de atención^(34,35). Diferentes estudios indican también una asociación significativa entre ansiedad materna prenatal y desorden de déficit de atención e hiperactividad (ADHD por sus siglas en inglés). Van den Bergh y sus colaboradores encontraron bajo desempeño en pruebas de rendimiento continuo en 64 adolescentes que habían sido expuestos a estrés prenatal entre las semanas 12 y 22 de gestación, evidenciando pobre autorregulación en el mantenimiento de la atención⁽³⁶⁾. El seguimiento de una gran cohorte de niños ($n=3982$) nacidos en Brisbane, Australia, entre 1981 y 1983, encontró que la ansiedad materna durante o después del embarazo estuvo asociada a problemas de atención en los niños a las edades de 5 y 14 años⁽³⁷⁾. Esta asociación fue independiente de la ansiedad y depresión materna postnatal. Un seguimiento prospectivo de 72 niños desde su nacimiento revelo que, aún controlando los factores de sexo del niño, nivel educacional de los padres, tabaquismo, peso al nacimiento y ansiedad materna postnatal, la ansiedad materna prenatal estuvo asociada de manera significativa a síntomas de ADHD, problemas de externalización, y ansiedad a las edades de 8 y 9 años⁽³⁸⁾. Estos estudios demuestran que el estrés o ansiedad materna prenatal ocasiona efectos a largo plazo.

El estudio ALSPAC (The Avon Longitudinal Study of Parents and Children), conocido también como "Los niños de los 90s" ha sido el estudio de seguimiento más importante por su magnitud y que ha confirmado, entre otros hallazgos, el efecto tan duradero que tiene la ansiedad en el embarazo sobre el desarrollo del niño⁽³⁹⁾. Este estudio fue diseñado para entender las maneras en que el entorno físico y social interactúa en el tiempo con el genotipo para afectar el desarrollo, la salud y la conducta de los niños. Se trata del seguimiento de una cohorte de 14,541 embarazadas del condado británico de Avon, que dieron a luz entre 1 de abril de 1991 y 31 de diciembre de 1992. Estas mujeres fueron monitorizadas durante toda la gestación; se midió su nivel de ansiedad, de estrés, entre otras muchas variables, y luego, los 13, 971 niños que estuvieron aún vivos a la edad de 12 meses han sido evaluados periódicamente hasta la fecha tanto en los aspectos físicos como psicológicos. Este estudio encontró que las madres que experimentaron niveles elevados de ansiedad a las 32 semanas de gestación tuvieron más del doble de posibilidad de tener niños con marcados problemas emocionales y conductuales a los 4 años de edad⁽⁴⁰⁾, particularmente con

hiperactividad y déficit de atención, lo que no ocurrió con depresión posparto. Los efectos de la ansiedad antenatal fueron igualmente intensos para niños y niñas. El efecto a los 7 años, después de controlar los efectos de los aspectos obstétricos, psicosociales y de ansiedad y depresión post parto, fue similar al observado a los 4 años de edad ⁽⁴¹⁾. Este hecho es para los autores una evidencia de que efecto de programación en el desarrollo del feto dura por lo menos hasta la mitad de la infancia. Además se observó que el efecto de la ansiedad materna es diferente en distintos momentos del embarazo, así niveles altos de ansiedad materna en la semana 18 se asocian con una mayor incidencia de problemas de lateralidad independientemente de otros factores ⁽⁴²⁾, lo que sugiere que probablemente haya diferentes mecanismos patogenéticos en distintos momentos del embarazo.

Además de los desórdenes mencionados, el estrés prenatal ha sido asociado al incremento en el riesgo de desarrollo de otras patologías como autismo ⁽⁴³⁾, parálisis cerebral ⁽⁴⁴⁾, retardo de crecimiento intrauterino (en particular disminución del perímetro cefálico) ⁽⁴⁵⁾, aborto espontáneo ⁽⁴⁶⁾, parto prematuro ⁽⁴⁶⁾, complicaciones pre y perinatales, anomalías congénitas ^(46,47), retraso de lenguaje ^(48,49), alteraciones inmunológicas ⁽⁵⁰⁾ y asma ⁽⁵¹⁾. El estrés prenatal puede tener una variedad de efectos sobre el desarrollo cerebral, los cuales incluyen retardo de la mielinización, sensibilidad incrementada de la amígdala a los glucocorticoides, y desarrollo anormal del sistema dopaminérgico ⁽⁵²⁾. La gran mayoría de las investigaciones realizadas han sido enfocadas más en los efectos del estrés o ansiedad prenatal que en los efectos de la depresión. Sin embargo, está bien establecido que existe una gran comorbilidad entre las dos ⁽⁵³⁾.

La depresión prenatal suele no ser diagnosticada, en primer lugar porque no se piensa usualmente en este diagnóstico, y en segundo lugar porque los síntomas comunes de embarazo tales como fatiga, ganancia de peso y problemas de sueño, son similares a los criterios de desorden depresivo mayor. A pesar de ser más frecuente que la depresión posnatal, la depresión prenatal no recibe la necesaria importancia y los recursos clínicos y de investigación son dedicados en su mayoría a la primera ⁽⁵⁴⁾. Aunque la naturaleza comórbida de las dos condiciones, ansiedad y depresión, hace difícil diferenciar sus efectos sobre el embarazo, diferentes grupos han realizado trabajos sobre la

evolución de recién nacidos cuyas madres tuvieron síntomas de depresión durante el embarazo con resultados bastante importantes.

Al igual que el estrés prenatal, la depresión durante el embarazo es más frecuente en países en desarrollo que en países desarrollados, con tasas de prevalencia que varían de 7 a 15% en países desarrollados y de 19 a 25% en países en desarrollo ⁽⁵⁵⁾. Un estudio comparativo (2011) entre mujeres gestantes de una área rural de Pakistán (n=128) y mujeres gestantes de la ciudad de Saskatoon en Canadá (n=128) muestra la misma diferencia observada entre países desarrollados y en desarrollo, con una prevalencia de 8.6% de depresión prenatal en mujeres canadienses y de 48.4% en mujeres pakistaníes ⁽⁵⁶⁾. A diferencia de lo que ocurre en países desarrollados, los factores de riesgo encontrados en los estudios en países en desarrollo estuvieron en su mayoría asociados a la pobreza, como bajos ingresos, desempleo, dificultades financieras, y pobre soporte educativo. También, ser soltera o divorciada, falta de apoyo social y diferencias raciales han sido encontrados como factores de riesgo ⁽⁵⁷⁾. Entre las patologías asociadas a depresión prenatal se encuentran incrementos significativos en el riesgo de parto prematuro espontáneo ^(58,59), aumento de la actividad fetal ⁽⁶⁰⁾, retardo de crecimiento intrauterino ⁽⁶¹⁾, reactividad negativa en el lactante ⁽⁶²⁾, bajo peso al nacer ⁽⁶³⁾ y prematuridad ⁽⁶³⁾. Zuckerman y colab. observaron que los niños de madres con síntomas depresivos durante la gestación (n=1123) tienen mayores probabilidades de presentar llanto excesivo e inconsolable, sin asociación con alteraciones neurológicas ⁽⁶⁴⁾.

Esta asociación permaneció invariable luego de controlar variables como uso de alcohol, cocaína, marihuana y otras drogas, además de tabaco, peso al nacimiento, pobre ganancia de peso, ingreso familiar. De manera bastante interesante se ha encontrado también que los recién nacidos de madres con síntomas depresivos muestran el mismo perfil bioquímico prenatal de la madre con niveles elevados de cortisol y norepinefrina, y menores niveles de dopamina y serotonina ⁽⁶⁵⁾. Aunque no corresponde a depresión prenatal creo que es necesario resaltar que estudios realizados en países de bajos ingresos al sur de Asia muestran que la depresión posnatal es un fuerte e independiente factor predictor de bajo crecimiento y pobre ganancia de peso ⁽⁶⁶⁾. Esta, al igual que la depresión prenatal, es también más frecuente en países en desarrollo que en países desarrollados,

con la mayor prevalencia reportada en países de Sudamérica, ⁽⁶⁷⁾ y se suma a los varios factores de riesgo asociados a la pobreza que presentan los países de similares características para el crecimiento y desarrollo infantil.

Es claro que aunque niveles elevados de depresión, así como de ansiedad, durante el embarazo contribuyan, independientemente de otros factores de riesgo biomédicos, a evoluciones fetales y neonatales adversas, estos resultados no pueden ser generalizados a todas las mujeres gestantes que tengan los criterios diagnósticos de desorden depresivo o de ansiedad. Algunos investigadores se preguntan también si es la depresión per se o la exposición a la medicación antidepresiva la que afecta el peso al nacimiento, y sugieren que los estudios que evalúan las alteraciones neonatales en madres con depresión deben ser interpretados con precaución porque es difícil separar las consecuencias de una depresión no tratada de las consecuencias de la exposición a medicación antidepresiva. Sin embargo, la revisión de los diversos estudios realizados sobre depresión prenatal muestra que ésta es un fuerte factor de riesgo para el desarrollo del niño como lo parece ser en sí misma la medicación antidepresiva. No hay aún ensayos controlados randomizados de tratamiento con medicación antidepresiva comparado con placebo y la investigación se ha enfocado en examinar los potenciales efectos negativos neonatales asociados con exposición antenatal a antidepresivos.

Se han realizado estudios de seguimiento de gestantes que reciben medicación antidepresiva, y de sus recién nacidos, comparados con un grupo control que no recibe medicación, los cuales muestran que la exposición a medicinas antidepresivas, particularmente a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), estuvo asociada a un incremento en el riesgo de parto prematuro, y bajo peso, menor longitud y menor perímetro cefálico al nacimiento, independientemente de la depresión materna antenatal ^(68,69). La exposición a ISRS durante los primeros meses del embarazo ha sido asociada también con un riesgo incrementado de malformaciones congénitas ⁽⁷⁰⁾, siendo la paroxetina la que más se ha asociado a este daño en comparación con otros antidepresivos ⁽⁷¹⁾. Por otro lado, la exposición durante el primer trimestre de gestación a ácido valproico ⁽⁷²⁾ y, en menor medida, a carbamazepina ⁽⁷³⁾ ha sido asociada a un incremento significativo en el riesgo de defectos

del tubo neural y varias otras malformaciones congénitas.

Si bien las respuestas fetales al estrés le imparten una capacidad incrementada para hacer frente al estresor inmediato, tal "programación del desarrollo" in útero contribuye a un riesgo significativo para un número de importantes enfermedades de adulto. Además de los desórdenes cognitivos, emocionales y conductuales en la infancia y la adolescencia, la evidencia epidemiológica sugiere también que un entorno fetal adverso "programa" permanentemente la fisiología e incrementa el riesgo de desórdenes cardiovasculares, metabólicos y neuroendocrinos, además de desórdenes psiquiátricos, en la adultez ⁽⁷⁴⁾. Es numerosa la literatura que muestra una relación inversa entre peso al nacimiento y concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina en ayunas, concentraciones plasmáticas de glucosa 2 horas después de una carga de glucosa y medidas de secreción y de resistencia a la insulina ⁽⁷⁵⁾. Por esta razón, se presta cada vez más atención al niño nacido con bajo peso o talla baja para la edad gestacional por su asociación con tasas incrementadas de enfermedad coronaria, accidente cerebro vascular, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, síndrome metabólico y osteoporosis en la vida adulta ⁽⁷⁶⁾. Esta asociación es independiente de factores de riesgo en la adultez para estas condiciones. De igual manera, la prematuridad por sí misma, independiente del tamaño para la edad gestacional, ha sido asociada con resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa en los niños prepuberales ⁽⁷⁷⁾, que persiste hasta la adultez joven y puede acompañarse de elevación de la presión arterial ⁽⁷⁸⁾.

CONCLUSIONES

En conclusión, la evidencia reunida hasta el día de hoy sobre los efectos de la ansiedad y depresión prenatal sobre el niño permite sostener con total certidumbre que el modo en que el bebé se desarrolla en el útero afecta a la persona durante toda la vida. Está plenamente reconocido que un entorno adverso durante el desarrollo prenatal puede tener efectos duraderos en la fisiología del individuo y el riesgo de enfermedad. Y la manera en que se desarrolla en el vientre materno depende del estado de la madre, de su alimentación, de sus emociones y de su entorno físico y psicosocial. Los resultados de todos los trabajos mencionados pueden ser vistos o entendidos como un desarrollo continuo desde la vida prenatal y posnatal temprana, hasta la infancia

y la adultez. Sin embargo, no todos los niños son afectados, y aquellos que lo son, son afectados en diferentes maneras. La comprensión de este hecho hace necesario trabajos mejor diseñados o quizás nos enfrenta a la compleja naturaleza del ser humano cuyo entendimiento estamos quizás aún lejos de alcanzar. Sabemos hace ya muchos años que si la madre bebe demasiado alcohol o fuma va a afectar al niño, pero hoy se conoce que hay otros muchos factores ambientales más sutiles que influyen en el desarrollo en el útero del bebé así como en su futuro desarrollo.

A pesar de estas evidencias, durante las 40 semanas de embarazo en que se realizan controles regulares a la madre y el feto, ¿alguien tiene en cuenta el estado emocional de la madre? ¿de su entorno? Nadie pregunta a la mujer embarazada sobre su estado emocional, la relación con su pareja, problemas económicos, presiones laborales, etc. La implicancia de las investigaciones mencionadas es que si deseamos el mejor desarrollo de nuestros niños necesitamos brindar, además de todo lo que actualmente incluye el control prenatal regular, el mejor cuidado emocional para la mujer embarazada, el cual como todo acto médico debe ser individualizado e iniciar desde el primer contacto con un profesional de salud. Freud escribió sobre el primer entorno, sobre la primera etapa de la maternidad, sobre sus potenciales efectos a largo plazo en la psicología del niño, pero ahora nos hemos dado cuenta de que la importancia del entorno no empieza en el momento de nacer, sino antes, en el propio útero materno, desde el mismo momento de la fecundación, sino antes. El embarazo y las

condiciones en que se desarrolla el feto no son los mismos en una madre adolescente, soltera, que fuma y bebe o con dificultades económicas, que en una madre joven, sana y estable por los lazos de amor con su pareja y con su familia. Esta certeza, aún no es asumida por el conjunto de la sociedad. Es importante resaltar, por lo expuesto, que no son solo los desórdenes diagnosticables con exámenes auxiliares los que pueden afectar el desarrollo del feto, sino también una gama de síntomas de estrés, ansiedad y depresión, los cuales no son frecuentemente detectados ni tratados. Por ello es tan necesario investigar y desarrollar programas de prevención, de intervención y de apoyo para reducir los niveles de estrés, ansiedad o depresión durante el embarazo y prevenir sus efectos adversos en una proporción clínicamente significativa de niños. Los problemas de salud mental de las madres deberían idealmente ser componente integrante del cuidado primario de salud, tanto como lo son los problemas orgánicos. Para ello, sería necesario, por un lado, incluir la evaluación emocional y la consejería en el control prenatal que llevan a cabo las diferentes instituciones de salud, y por otro, proveer protección contra todo tipo de violencia y las condiciones de vida necesarias para que la madre y el nuevo ser en su vientre culminen el proceso del embarazo en las mejores condiciones, asegurando su desarrollo óptimo dentro del vientre y luego fuera de él. No es una exageración, creo, afirmar que de no hacer esto, ponemos en riesgo, debido a los potenciales efectos adversos, nuestro futuro como comunidad, como sociedad, y finalmente como país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baquedano E, García-Cáceres C, Diz-Chaves Y, Lagunas N, Calmarza-Font I, Azcoitia I, et al. Prenatal stress induces long-term effects in cell turnover in the hippocampus-hypothalamus-pituitary axis in adult male rats (en línea). PLoS One. 2011; 6(11):e27549. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22096592> (citado en 5 de junio del 2012).
2. Lorente E, Brito M, Machado P, González MC. Effect of prenatal stress on the hormonal response to acute and chronic stress and on immune parameters in the offspring (en línea). Journal of physiology and biochemistry, 2002 Vol. 58 N° 3 págs. 143-150. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2311762&info=resumen&modo=popup> (citado en 6 de junio del 2012).
3. Markham JA, Taylor AR, Taylor SB, Bell DB and Koenig JI (en línea) Characterization of the cognitive impairments induced by prenatal exposure to stress in the rat. Front. Behav. Neurosci. 2010; 4:173. doi: 10.3389/fnbeh.2010.00173. Disponible en: http://www.frontiersin.org/Behavioral_Neuroscience/10.3389/fnbeh.2010.00173/full (citado en 6 de junio del 2012).
4. Granados L, Martínez MA, Sicilia G, Valenzuela A, Pérez E. Efectos del estrés prenatal sobre la ramificación neuronal en la corteza visual de ratas neonatas (en línea). Arch Neurocién Mex julio-setiembre 1997; 2(3): 156-161. Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=4923&id_seccion=20&id_ejemplar=543&id_revista=5 (citado en 12 de junio del 2012).

5. Terry MB, Susser E. Commentary: the impact of fetal and infant exposures along the life course (en línea). *Int J Epidemiol* 2001; 30 (1): 95-96. Disponible en: <http://ije.oxfordjournals.org/content/30/1/95.full.pdf> (citado en 6 de junio del 2012).
6. Van den Bergh BR, Mulder EJ, Mennes M, Glover V. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review (en línea). *Neurosci Biobehav Rev*. 2005 Apr; 29(2):237-258. Disponible en: <http://arno.uvt.nl/show.cgi?fid=88289> (citado en 6 de junio del 2012).
7. Hollins K. Consequences of antenatal mental health problems for child health and development (en línea). *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007; 19:568–572. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18007135> (citado en 6 de junio del 2012).
8. Rich-Edwards JW, Kleinman K, Abrams A, Harlow BL, McLaughlin TJ, Joffe H, Gillman MW. Sociodemographic predictors of antenatal and postpartum depressive symptoms among women in a medical group practice (en línea). *J Epidemiol Community Health*. 2006 Mar; 60(3):221-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16476752> (citado en 7 de junio del 2012).
9. Schneider ML, Roughton EC, Koehler AJ, Lubach GR. Growth and development following prenatal stress exposure in primates: an examination of ontogenetic vulnerability (en línea). *Child Dev*. 1999 Mar-Apr; 70(2):263-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10218255> (citado en 7 de junio del 2012).
10. Satyanarayana VA, Lukose A, Srinivasan K. Maternal mental health in pregnancy and child behavior (en línea). *Indian J Psychiatry*. 2011 Oct-Dec; 53(4): 351–361. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3267349/> (citado en 7 de junio del 2012).
11. Faisal-Cury A, Rossi Menezes P. Prevalence of anxiety and depression during pregnancy in a private setting sample (en línea). *Arch Womens Ment Health*. 2007 Feb; 10(1):25-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17187166> (citado en 9 de junio del 2012).
12. Andersson L, Sundström-Poromaa I, Bixo M, Wulff M, Bondestam K, Åström M. Point prevalence of psychiatric disorders during the second trimester of pregnancy: a population-based study (en línea). *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jul; 189(1):148-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12861154> (citado en 9 de junio del 2012).
13. Van den Bergh BR, Mulder EJ, Mennes M, Glover V. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review (en línea). *Op. cit.*
14. Weinstock M. The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring (en línea). *Brain Behav Immun*. 2005 Jul; 19(4):296-308. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15944068> (citado en 9 de junio del 2012).
15. Cottrell EC, Seckl JR. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease (en línea). *Frontiers in Behavioral Neuroscience* September 2009 Volume 3 Article 19:1-9. Disponible en: http://www.frontiersin.org/Behavioral_Neuroscience/10.3389/neuro.08.019.2009/full (citado en 7 de junio).
16. Glover V. Annual Research Review: Prenatal stress and the origins of psychopathology: an evolutionary perspective (en línea). *J Child Psychol Psychiatry*. 2011 Apr; 52(4):356-367. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21250994> (citado en 8 de junio del 2012).
17. Matthews SG. Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS (en línea). *Pediatr Res*. 2000 Mar; 47(3):291-300. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10709726> (citado en 8 de junio del 2012).
18. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid "programming" and PTSD risk (en línea). *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Jul; 1071:351-78. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16891583> (citado en 10 de junio del 2012).
19. Beversdorf DQ, Manning SE, Hillier A, Anderson SL, Nordgren RE, Walters SE et al. Timing of prenatal stressors and autism (en línea). *J Autism Dev Disord*. 2005 Aug; 35(4):471-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16134032> (citado en 10 de junio del 2012).
20. Austin MP, Hadzi-Pavlovic D, Leader L, Saint K, Parker G. Maternal trait anxiety, depression and life event stress in pregnancy: relationships with infant temperament (en línea). *Early Hum Dev* 2005; 81(2): 183-190. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15748973> (citado en 11 de junio del 2012).
21. Huttunen MO, Niskanen P. Prenatal loss of father and psychiatric disorders (en línea). *Arch Gen Psychiatry*. 1978 Apr; 35(4):429-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/727894/> (citado en 11 de junio del 2012).
22. Kinney DK. Prenatal stress and risk for schizophrenia. *International Journal of Mental Health*. 2001;29: 62–72.
23. Watson JB, Mednick SA, Huttunen M, Wang X. Prenatal teratogens and the development of adult mental illness (en línea). *Dev Psychopathol*. 1999 Summer; 11(3):457-66. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10532619> (citado en 11 de junio del 2012).
24. Hollins K. Consequences of antenatal mental health problems for child health and development. *Op. cit.*
25. Bergman K, Sarkar P, O'connor Tg, Modi N, Glover V. Maternal Stress During Pregnancy Predicts Cognitive Ability and Fearfulness in Infancy (en línea). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18049295> (citado en 11 de junio del 2012).
26. Van den Bergh BR, Mulder EJ, Mennes M, Glover V. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Op. cit.*
27. Buitelaar JK, Huizink AC, Mulder EJ, Robles de Medina PG, Visser GH. Prenatal stress and cognitive

- development and temperament in infants (en línea). *Neurobiology of Aging*. 2003; 24 Suppl 1:S53–S60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829109/> (citado en 11 de junio del 2012).
28. Huizink AC, Robles de Medina PG, Mulder EJ, Visser GH, Buitelaar JK. Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy. *J Child Psychol Psychiatry*. 2003 Sep; 44(6):810-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12959490> (citado en 12 de junio del 2012).
 29. Bergman K, Sarkar P, Glover V, O'Connor TG. Maternal prenatal cortisol and infant cognitive development: moderation by infant-mother attachment (en línea). *Biol Psychiatry*. 2010 Jun 1; 67(11):1026-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20188350> (citado en 12 de junio del 2012).
 30. Pinto MC, Aguilar OM, Gómez JD. Estrés psicológico materno como posible factor de riesgo prenatal para el desarrollo de dificultades cognitivas: caracterización neuropsicológica de una muestra colombiana (en línea). *Universitas Psychologica*, set-dic 2010 vol.9 Nro.3:749-759. Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=64716836011> (citado en 12 de junio del 2012).
 31. King S, Laplante DP. The effects of prenatal maternal stress on children's cognitive development: Project Ice Storm (en línea). *Stress*, March 2005; 8(1): 35–45. Disponible en: <https://secureweb.mcgill.ca/projetverglas/sites/mcgill.ca/projetverglas/files/KingLaplante2005StressReview.pdf> (citado en 12 de junio del 2012).
 32. Laplante DP, Brunet A, Schmitz N, Ciampi A, King S. Project Ice Storm: prenatal maternal stress affects cognitive and linguistic functioning in 5 1/2-year-old children (en línea). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008 Sep; 47(9):1063-1072. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18665002> (citado en 12 de junio del 2012).
 33. Van den Bergh B., Mennes M., Oosterlaan J., Stevens V., Stiers P., Marcoen A., Lagae L High antenatal maternal anxiety is related to impulsivity during performance on cognitive tasks in 14- and 15-year-olds (en línea). *Neurosci Biobehav Rev* 2005 Apr; 29(2):259-269. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15811497> (citado en 12 de junio del 2012).
 34. Buss C, Davis EP, Entringer S, Wadhwa PD, Sandman CA. The impact of maternal prenatal pregnancy-specific anxiety on infant and child neurodevelopmental outcomes (en línea). página 20. Disponible en: http://www.celse.eu/files/Abstracts_Supplement.pdf (citado en 12 de junio del 2012).
 35. Lou HC, Hansen D, Nordentoft M, Pryds O, Jensen F, Nim J, Hemmingsen R. Prenatal stressors of human life affect fetal brain development (en línea). *Dev Med Child Neurol*. 1994 Sep; 36(9):826-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7926332?dopt=Abstract> (citado en 12 de junio del 2012).
 36. Van den Bergh BR, Mennes M, Stevens V, van der Meere J, B rger N, Stiers P, et al. ADHD deficit as measured in adolescent boys with a continuous performance task is related to antenatal maternal anxiety. *Pediatr Res*. 2006; 59:78–82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16327007> (citado en 12 de junio del 2012).
 37. Clavarino AM, Mamun AA, O'Callaghan M, Aird R, Bor W, O'Callaghan F, Williams GM, et al. Maternal anxiety and attention problems in children at 5 and 14 years (en línea). *J Atten Disord*. 2010 May; 13(6):658-667. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805622> (citado en 12 de junio del 2012).
 38. Van den Bergh BR, Marcoen A. High Antenatal Maternal Anxiety Is Related to ADHD Symptoms, Externalizing Problems, and Anxiety in 8- and 9-Year-Olds (en línea). *Child Development*, July/August 2004, Volume 75, Number 4, Pages 1085 – 1097. Disponible en: <http://arno.uvt.nl/show.cgi?fid=88292> (citado en 12 de junio del 2012).
 39. Fraser A, Macdonald-Wallis C, Tilling K, Boyd A, Golding J, Smith GD et al. Cohort Profile: The Avon Longitudinal Study of Parents and Children: ALSPAC mothers cohort (en línea). *Int. J. Epidemiol.* (2012) doi: 10.1093/ije/dys066. Disponible en: <http://ije.oxfordjournals.org/content/early/2012/04/14/ije.dys066.full> (citado en 12 de junio del 2012).
 40. O'Connor Tg, Heron J, Golding J, Beveridge M, Glover V. Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (en línea). *The British Journal of Psychiatry* 2002; 180: 502-508. Disponible en: <http://bjp.rcpsych.org/content/180/6/502.full#sec-12> (citado en 12 de junio del 2012).
 41. O'Connor TG, Heron J, Golding J, Glover V and the ALSPAC Study Team. Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis (en línea). *J Child Psychol Psychiatry*. 2003 Oct; 44(7):1025-1036. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14531585?dopt=Abstract> (citado en 13 de junio del 2012).
 42. Glover V., O'Connor T., Heron J., Golding J Antenatal maternal anxiety is linked with atypical handedness in the child (en línea). *Early Hum Dev* 2004 Sep; 79(2):107-18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15324991> (citado en 12 de junio del 2012).
 43. Kinney DK, Munir KM, Crowley DJ, Miller AM. Prenatal stress and risk for autism (en línea). *Neurosci Biobehav Rev*. 2008 October; 32(8): 1519–1532. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2632594/> (citado en 12 de junio del 2012).
 44. Li J, Vestergaard M, Obel C, Precht DH, Christensen J, Lu M, Olsen J. Prenatal stress and cerebral palsy: a nationwide cohort study in Denmark (en línea). *Psychosom Med*. 2009 Jul; 71(6):615-618. Disponible en: <http://www.psychosomaticmedicine.org/content/71/6/615.full> (citado en 12 de junio del 2012).

45. Mulder EJ, Robles de Medina PG, Huizink AC, Van den Bergh BR, Buitelaar JK, Visser GH. Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child (en línea). *Early Hum Dev*. 2002 Dec; 70(1-2):3-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441200> (citado en 12 de junio del 2012)
46. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal life event stress and congenital anomalies (en línea). *Epidemiology*. 2000 Jan; 11(1):30-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10615840> (citado en 13 de junio del 2012).
47. Hansen D, Lou HC, Olsen J. Serious life events and congenital malformations: a national study with complete follow-up (en línea). *Lancet*. 2000 Sep 9; 356(9233):875-880. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11036891?dopt=Abstract> (citado en 13 de junio del 2012).
48. Laplante DP, Barr RG, Brunet A, Galbaud du Fort G, Meaney ML, Saucier JF, Zelazo PR, King S. Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human toddlers (en línea). *Pediatr Res*. 2004 Sep; 56(3):400-410. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15240860> (citado en 13 de junio del 2012).
49. Talge NM, Neal C, Glover V. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? (en línea). *J Child Psychol Psychiatry*. 2007 Mar-Apr; 48(3-4):245-261. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17355398> (citado en 13 de junio del 2012).
50. Wright RJ, Visness CM, Calatroni A, Grayson MH, Gold DR, Sandel MT, et al. Prenatal Maternal Stress and Cord Blood Innate and Adaptive Cytokine Responses in an Inner-City Cohort (en línea). *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. July 1, 2010 vol. 182 no. 1: 25-33. Disponible en: <http://ajrcm.atsjournals.org/content/182/1/25.full> (citado en 13 de junio del 2012).
51. Cookson H, Granell R, Joinson C, Ben-Shlomo Y, Henderson AJ. Mother's anxiety during pregnancy is associated with asthma in their children (en línea). *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:847-853. Disponible en: [http://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(09\)00158-4/fulltext](http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(09)00158-4/fulltext) (citado en 13 de junio del 2012).
52. Kinney DK, Munir KM, Crowley DJ, Miller AM. Prenatal stress and risk for autism. *Op. cit.*
53. Field T, Diego M, Hernandez-Reif M, Figueiredo B, Deeds O, et al. Comorbid Depression and Anxiety Effects on Pregnancy and Neonatal Outcome (en línea). *Infant Behav Dev*. 2010 February; 33(1): 23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2819543/> (citado en 13 de junio del 2012).
54. Evans J, Heron J, Francomb, H, Oke, S, Golding J. Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth (en línea). *BMJ* 2001; 323(7307):257-260. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC35345/> (citado en 13 de junio del 2012).
55. O'Keane V, Marsh MS. Depression during pregnancy (en línea). *BMJ*. 2007 May 12; 334(7601): 1003-1005. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/334/7601/1003> (citado en 13 de junio del 2012).
56. Shah SM, Bowen A, Afridi I, Nowshad G, Muhajarine N. Prevalence of Antenatal Depression: Comparison between Pakistani and Canadian women (en línea). *J Pak Med Assoc*. 2011 Mar; 61(3):242-246. Disponible en: http://www.jpma.org.pk/full_article_text.php?article_id=2641 (citado en 13 de junio del 2012).
57. Gavin AR, Melville JL, Rue T, Guo Y, Dina KT, Katon WJ. Racial differences in the prevalence of antenatal depression *Gen Hosp Psychiatry*. 2011 Mar-Apr; 33(2):87-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596200> (citado en 13 de junio del 2012).
58. Orr ST, James SA, Blackmore Prince C. Maternal prenatal depressive symptoms and spontaneous preterm births among African-American women in Baltimore, Maryland (en línea). *Am J Epidemiol*. 2002 Nov 1; 156(9):797-802. Disponible en: <http://aje.oxfordjournals.org/content/156/9/797.long> (citado en 13 de junio del 2012).
59. Dayan J, Creveuil C, Marks MN, Conroy S, Herlicoviez M, Dreyfus M, et al. Prenatal depression, prenatal anxiety, and spontaneous preterm birth: A prospective cohort study among women with early and regular care (en línea). *Psychosom Med*. 2006; 68:938-946. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17079701> (citado en 14 de junio del 2012).
60. Field T, Diego M, Hernandez-Reif M. Prenatal depression effects on the fetus and newborn: a review (en línea). *Infant Behav Dev*. 2006 Jul; 29(3):445-455. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17138297> (citado en 13 de junio del 2012).
61. Davis E, Glynn L, Schetter C, Hobel C, Chicx-Demet A, Sandman C. Prenatal exposure to maternal depression and cortisol influences infant temperament (en línea). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46(6):737-746. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17513986> (citado en 14 de junio del 2012).
62. Rahman A, Bunn J, Lovel H, Creed F. Association between antenatal depression and low birthweight in a developing country (en línea). *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Jun; 115(6):481-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17498160/> (citado en 13 de junio del 2012).
63. Field T, Diego M, Hernandez-Reif M. Prenatal depression effects on the fetus and newborn: A review (en línea). *Op. cit.* (citado en 15 de junio del 2012).
64. Zuckerman B, Bauchner H, Parker S, Cabral H. Maternal depressive symptoms during newborn irritability (en línea). *Dev Behav Pediatr* 1990; 11:190-194. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2212032> (citado en 15 de junio del 2012).
65. Field T, Diego M, Dieter J, Hernandez-Reif M, Schanberg S, Kuhn C, et al. Prenatal depression effects on the fetus and newborn (en línea). *Infant Behavior and*

- Development Volume 27, Issue 2, May 2004, Pages 216–229. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163638304000128> (citado en 15 de junio del 2012).
66. Patel V, Rahman A, Jacob KS, Hughes M. Effect of maternal mental health on infant growth in low income countries: new evidence from South Asia (en línea). *BMJ* 2004 April 3; 328(7443): 820–823. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC383383/?tool=pubmed> (citado en 15 de junio del 2012).
67. Parsons CE, Young KS, Rochat TJ, Kringelbach ML, Stein A. Postnatal depression and its effects on child development: a review of evidence from low- and middle-income countries (en línea). *Br Med Bull*. 2012;101:57-79. Disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecombmb.oxfordjournals.org/whalecom0/content/101/1/57.full> (citado en 15 de junio del 2012).
68. Lewis AJ, Galbally M, Opie G, Buist A. Neonatal growth outcomes at birth and one month postpartum following in utero exposure to antidepressant medication (en línea). *Aust N Z J Psychiatry* 2010;44:482–487. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20397792> (citado en 15 de junio del 2012).
69. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data (en línea). *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Aug; 63 (8): 898-906. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16894066> (citado en 15 de junio del 2012).
70. Wogelius P, Nørgaard M, Gislum M, Pedersen L, Munk E, Mortensen PB, Lipworth L, Sørensen HT. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations (en línea). *Epidemiology*. 2006 Nov;17(6):701-704. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17028507> (citado en 15 de junio del 2012).
71. Cole JA, Ephross SA, Cosmatos IS, Walker AM. Paroxetine in the first trimester and the prevalence of congenital malformations (en línea). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Oct;16(10):1075-1085. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17729379> (citado en 15 de junio del 2012).
72. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, de Jong-van den Berg LT. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations (en línea). *N Engl J Med*. 2010 Jun 10;362(23):2185-93. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0907328> (citado en 18 de junio del 2012).
73. Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, de Jong-van den Berg L. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study (en línea). *BMJ*. 2010 Dec 2;341:c6581. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2996546/?tool=pubmed> (citado en 18 de junio del 2012).
74. Seckl JR, Holmes MC. Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal 'programming' of adult pathophysiology (en línea). *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007 Jun;3(6):479-488. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17515892> (citado en 18 de junio del 2012).
75. Newsome CA, Shiell AW, Fall CH, Phillips DI, Shier R, Law CM. Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism?—A systematic review (en línea). *Diabet Med*. 2003 May;20(5):339-348. Disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecomonlinelibrary.wiley.com/whalecom0/doi/10.1046/j.1464-491.2003.00871.x/full> (citado en 18 de junio del 2012).
76. Gluckman Pd, Hanson Ma, Phil D, Cooper C, Thornburg Kl. Mechanisms Of Disease: Effect of in Utero and Early-Life Conditions on Adult Health and Disease (En Línea). *N Engl J Med* July 3, 2008; 359:61-73. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra0708473> (citado en 19 de junio del 2012).
77. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, Cutfield WS. Premature Birth and Later Insulin Resistance (en línea). *N Engl J Med* November 18,2004; 351:2179-2186. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa042275> (citado en 20 de junio del 2012).
78. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Järvenpää AL, Strang-Karlsson S, Mäkitie O, Kajantie E. Glucose regulation in young adults with very low birth weight (en línea). *N Engl J Med* May 17,2007; 356:2053-2063. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa067187#t=articleDiscussion> (citado en 25 de junio del 2012).

Correspondencia: Dr. Aníbal Del Águila Escobedo
Av. José Pardo 930 Dpto 202 Miraflores Lima

Correo electrónico: adelaguila80@yahoo.com

Recibido: 16/07/12

Aceptado: 10/10/12