

ARTÍCULO

ESTRÉS PRENATAL Y SUS EFECTOS

Fundamentos para la intervención temprana en neuroprotección infantil

Elisa Aguirre

Digital Education

Marcela Abufhele

Clínica Alemana / Universidad del Desarrollo

Rodrigo Aguirre

Clínica Alemana / Universidad del Desarrollo - Digital Education

RESUMEN: Este artículo realiza una revisión exhaustiva de la evidencia científica existente sobre el estrés tóxico prenatal, los mecanismos por los que afecta al feto en formación, sus factores de riesgo y sus efectos sobre el desarrollo posterior del niño, tanto a corto como a largo plazo. Concluye que una parte de las diferencias en el desarrollo neurocognitivo que se observan entre niveles socioeconómicos, reflejadas, por ejemplo, en los resultados en aprendizajes,

ELISA AGUIRRE. Socióloga por la Universidad Católica de Chile. Investigadora de Digital Education. Email: elisa.aguirre.p@gmail.com.

MARCELA ABUFHELE. Médico por la Universidad de Chile. MPH por la Universidad de Boston. Psiquiatra infanto-juvenil en la Unidad Adolescencia de la Clínica Alemana Santiago. Profesora en la Universidad del Desarrollo. Email: marceabufhele@gmail.com.

RODRIGO AGUIRRE. Médico por la Universidad Católica de Chile. MPH por Columbia University, N.Y. Psiquiatra de la Unidad Adolescencia de la Clínica Alemana Santiago. Profesor en la Universidad del Desarrollo. Investigador de Digital Education. Email: raguirred@alemana.cl.

* Los autores quieren agradecer los comentarios de Ximena Carrasco a una primera versión de este artículo, así como las sugerencias realizadas por los árbitros anónimos de *Estudios Públicos*. Para comunicarse con los mismos, diríjase prioritariamente a Rodrigo Aguirre.

se explica por la mayor prevalencia del estrés prenatal entre los más pobres. Por lo tanto, si la sociedad chilena quiere moverse hacia estándares de mayor igualdad de oportunidades no puede dejar de prestar atención a políticas públicas que colaboren a prevenir y apoyar a las mujeres en riesgo de experimentar situaciones de estrés tóxico, ya que éste mina el potencial de los niños aun antes de nacer.

PALABRAS CLAVE: estrés prenatal, estrés tóxico, protección a la infancia, neuroprotección infantil, intervenciones tempranas, desigualdad, pobreza.

RECIBIDO: mayo 2016; **ACEPTADO:** diciembre 2016.

PRENATAL STRESS AND ITS EFFECTS. THE RATIONALE FOR EARLY INTERVENTION FOR EARLY-LIFE NEUROPROTECTION

ABSTRACT: *This article makes an exhaustive review of scientific evidence of prenatal toxic stress, the ways in which it affects developing fetuses, the risk factors and the effects on the child's subsequent development in both the short and long term. The conclusion is that part of the differences in neurocognitive development seen among socioeconomic levels, reflected, for example, by learning outcomes, are due to the greater prevalence of prenatal stress among the poor. Therefore, if Chilean society wishes to move towards more equal opportunities, it must design public policies that help prevent toxic stress and support women at risk of it since toxic stress undermines the potential of children before they are even born.*

KEYWORDS: *prenatal stress, toxic stress, early-life protection, early-life neuroprotection, early intervention, inequality, poverty.*

RECEIVED: May 2016; **ACCEPTED:** December 2016.

1. INTRODUCCIÓN

Este artículo presenta la información existente en la literatura sobre el efecto nocivo del estrés tóxico durante el período prenatal, especialmente a nivel neurocognitivo, derivado de eventos traumáticos que pueda experimentar la madre. Se plantea que los primeros eventos traumáticos del niño pueden comenzar en el periodo prenatal y se discute sobre la importancia de una intervención temprana de neuroprotección en los programas orientados a la primera infancia.

El objetivo principal de esta revisión es mostrar la evidencia que señala que las eventos traumáticos experimentados por mujeres embar-

zadas pueden influir en el desarrollo neurocognitivo del feto, con consecuencias a corto, mediano y largo plazo. La metodología utilizada para la elaboración de este artículo fue una revisión narrativa, que permite sintetizar la información existente sobre el tema (Green et al. 2006). Se seleccionaron principalmente revisiones sistemáticas sobre el tema, así como fuentes primarias que, a juicio de los autores, aportaban evidencia relevante, profundizaban un tema o contrastaban distintos resultados y abrían el espectro de la discusión. Si bien todas las fuentes utilizadas tienen metodologías robustas y aparecen publicadas en revistas de alto prestigio, es necesario señalar que la metodología utilizada tiene sus limitaciones, ya que la revisión narrativa es intencionada, por lo que el artículo tiene el sesgo de responder a la subjetividad de los autores y su metodología no puede ser replicada (Green et al. 2006). Dado lo anterior, no se pretende levantar evidencia que soporte decisiones clínicas, sino propiciar una discusión y relevar el tema del estrés prenatal, sus efectos, y las implicancias que puede tener una intervención temprana para la salud pública.

El texto se estructura en seis apartados: en primer lugar se justifica la relevancia del tema, dando cuenta de los mecanismos que podrían explicar la relación entre pobreza y resultados en aprendizajes. En un segundo apartado se define qué entenderemos por estrés tóxico, cuáles son los mecanismos por los que afectaría el desarrollo del feto y sus efectos a lo largo de la vida. A continuación se abordan los factores de riesgo asociados al estrés tóxico y los distintos mecanismos utilizados para su diagnóstico y medición. En cuarto lugar se presenta un panorama de las intervenciones que existen relacionadas con el tema, mencionando algunos ejemplos internacionales. A su vez, se da cuenta de los avances que se han hecho en Chile para el acompañamiento a las madres y los cuidados en la primera infancia. Por último, se presentan las conclusiones de esta revisión.

2. RELEVANCIA DEL TEMA: CEREBRO, POBREZA Y DESIGUALDAD

La relación entre pobreza y aprendizaje está bien documentada: los niños y las niñas que viven en pobreza obtienen peores resultados en las mediciones académicas que el resto de la población. Esto se puede medir ya desde la primera infancia, pero el patrón continúa durante toda

la vida: menores aprendizajes en la escuela, menores puntajes en pruebas estandarizadas, lo que a largo plazo resulta en menos oportunidades laborales y salarios más bajos (Hair et al. 2015; Putnam 2016). Esta realidad se aprecia claramente en Chile, donde el porcentaje de varianza en los resultados de la prueba internacional PISA que es explicado por el nivel socioeconómico alcanza el 69 por ciento, versus el 55 por ciento de promedio en los países pertenecientes a la OCDE (Ministerio de Educación 2013).

Hasta ahora no había mucho conocimiento sobre los mecanismos por los que la pobreza afecta el aprendizaje y los logros. Una publicación reciente presenta una revisión sistemática de los antecedentes que relacionan pobreza con desarrollo cerebral, destacando el rol decisivo que juega el entorno social en el desarrollo cognitivo de niños y niñas, y cómo el estrés sostenido, la falta de estimulación y de nutrientes, entre otros factores que ocurren con mayor frecuencia en pobreza, afectan el desarrollo estructural del cerebro (Johnson et al. 2016).

Estudios recientes señalan que la correlación existente entre la diferencia en logros de aprendizaje y el nivel socioeconómico podría estar influenciada por el desarrollo de las estructuras, función y conectividad cerebral (Hair et al. 2015; Teicher et al. 2016). Las diferencias en el desarrollo del lóbulo frontal (vinculado a las funciones ejecutivas) y el lóbulo temporal (vinculado al lenguaje) podrían explicar hasta el 20 por ciento de los déficits de aprendizaje de los niños y niñas de menores ingresos (Hair et al. 2015). Por otra parte, diversos estudios sobre la biología del estrés han demostrado que una activación excesiva o prolongada de los sistemas de respuesta al estrés puede afectar el desarrollo normal de los niños y niñas, no sólo en la infancia temprana, sino también durante el embarazo, debido al estrés experimentado por la madre. Como revisaremos más adelante, lo anterior podría tener efectos perjudiciales para el aprendizaje, el comportamiento y la salud durante toda la vida (Hair et al. 2015; Glover 2014; Talge et al. 2007; Shonkoff et al. 2009; Glover 2011; Van der Bergh et al. 2005; Shonkoff et al. 2012; Garner et al. 2012; Shonkoff et al. 2014; Johnson et al. 2013; Monk et al. 2012; Biaggi et al. 2016).

Considerando que existe evidencia que demuestra que la magnitud del estrés de la madre varía en función del contexto social en que ella vive (Belsky y Fearon 2002; Bernazzani et al. 2005; Zhu et al. 2014),

es posible pensar que el estrés materno durante la etapa de embarazo podría explicar parte de las diferencias que se observan en los logros de aprendizaje de niños y niñas de distinto nivel socioeconómico.

Con esto en vista, el tema del estrés tóxico prenatal debiera ser de suma relevancia para la política pública, no sólo porque puede ser un factor involucrado en las desigualdades sociales en el largo plazo, sino también por el alto costo que tiene tratar las diversas condiciones físicas y psicológicas que han sido relacionadas con él.

Sin embargo, a pesar del conocimiento de los efectos nocivos y a largo plazo que tienen los eventos traumáticos, el estrés tóxico, la depresión materna en el embarazo y los primeros años de vida del niño, existe todavía una brecha entre los avances en el conocimiento científico y su incorporación en el ámbito de las intervenciones en salud y políticas públicas (Shonkoff et al. 2014; Britto et al. 2016). Si bien conceptos como el *estrés tóxico*, la *epigenética* o la *neuroplasticidad* han sido recientemente incorporados a las políticas públicas, como revisaremos más adelante, el desarrollo y alcance de las intervenciones tempranas es todavía incipiente, sobre todo en Chile (Richter et al. 2016).

3. EL ESTRÉS TÓXICO: DEFINICIÓN, MECANISMOS DE ACCIÓN Y EFECTOS

3.1. La biología del estrés

El estrés puede ser definido como un estado de tensión física o mental resultante de factores que tienden a alterar el equilibrio existente (Hair et al. 2015), producido por una percepción de desbalance entre las demandas ambientales (estresores agudos o crónicos) y los recursos individuales (condiciones socioeconómicas, personalidad, estilo de vida, apoyo social) (Nast et al. 2013). La capacidad del ser humano para manejar el estrés es controlada por un conjunto de circuitos cerebrales interrelacionados y sistemas hormonales especialmente diseñados para responder de manera adaptativa a los desafíos medioambientales. Las respuestas fisiológicas al estrés incluyen la activación de una variedad de hormonas y neurotransmisores en diferentes órganos del cuerpo.

Hay dos sistemas hormonales que están involucrados e interrelacionados en el proceso: el sistema simpático-adrenérgico, que produce adrenalina en la parte central de la glándula suprarrenal, y el eje hipota-

lámico-hipofisario-suprarrenal (HPA, por su sigla en inglés), que produce cortisol en la capa exterior o corteza de la glándula suprarrenal. Este eje es el principal responsable de la iniciación, regulación y término de la respuesta al estrés. Tanto la adrenalina como el cortisol se producen en circunstancias normales en respuesta a muchas formas de estrés agudo, y ayudan a preparar el cuerpo para responder de forma eficiente frente a alguna amenaza. La adrenalina altera el flujo sanguíneo, moviliza las reservas de energía y prepara los sistemas fisiológicos de respuesta. El cortisol, por su parte, también moviliza las reservas de energía, pone en alerta el sistema nervioso central frente a la percepción de amenaza, mejora ciertos tipos de memoria y activa la respuesta inmune. Mientras que los aumentos transitorios de estas hormonas del estrés son protectores e incluso esenciales para la supervivencia, la exposición a niveles altos o prolongados puede ser perjudicial e incluso tóxica para el organismo (Talge et al. 2007; Shonkoff et al. 2014).

3.2. ¿Qué es el estrés tóxico?

El National Scientific Council on the Developing Child ha propuesto una taxonomía conceptual que comprende tres tipos distintos de respuestas de los niños y niñas frente al estrés, que se podrían presentar también en el feto: positivo, tolerable y tóxico. Esta tipología fue elaborada en relación con el potencial que tienen las respuestas de causar alteraciones fisiológicas permanentes como consecuencia de la intensidad y la duración de la exposición al estresor (Shonkoff et al. 2012).

Una respuesta positiva al estrés corresponde a un estado fisiológico que es breve y va de leve a moderado en su magnitud, como, por ejemplo, un aumento de la frecuencia cardíaca o cambios leves en las hormonas del estrés, que pueden ser adecuados como respuesta del individuo ante una amenaza. Central para una respuesta positiva al estrés es la disponibilidad de un adulto cuidador sensible que ayuda al niño a enfrentar el factor estresante, proporcionando de ese modo un efecto protector que facilita el retorno del sistema de respuesta al estrés a sus niveles de línea base y que genera memoria, es decir, permite al cerebro del niño aprender de dicha experiencia (Shonkoff et al. 2012). Hay estudios que muestran que la presencia de un adulto cuidador sensible puede prevenir las alzas en el cortisol en infantes, incluso en los que experimentan miedo o ansiedad temporales (Shonkoff et al. 2014).

El estrés tolerable se asocia con la exposición a experiencias que presentan una mayor magnitud de adversidad o de amenaza (por ejemplo, la muerte de un familiar, una lesión grave o un desastre natural). Sin embargo, cuando un adulto cuidador proporciona el soporte adecuado, el riesgo de que estas circunstancias produzcan una activación excesiva de los sistemas de respuesta al estrés que resulte en alteraciones fisiológicas y perjuicios de largo plazo se reduce considerablemente (Shonkoff et al. 2012).

El estrés tóxico es la respuesta más peligrosa, y se produce como consecuencia de la activación intensa, frecuente o prolongada de los sistemas de respuesta al estrés. Eventos estresantes que son crónicos, incontrolables o experimentados en ausencia de la protección de un adulto cuidador pueden provocar este tipo de respuesta (Shonkoff et al. 2012). Algunos estresores asociados al estrés tóxico en un niño o niña son el abuso infantil, la negligencia, el abuso de sustancias por parte de los padres y la depresión materna (Shonkoff et al. 2014; Johnson et al. 2013).

Si bien es cierto que una respuesta intensa del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal frente a una amenaza puede ser considerada como una respuesta evolutivamente adaptativa, puede ser simultáneamente disfuncional y dañina (Teicher et al. 2016). El presente artículo se centra en este último tipo de estrés, el estrés tóxico, que es crónico y sostenido, pues responde a elementos ambientales o estresores crónicos psicosociales, principalmente relacionados con eventos traumáticos tempranos en la vida.

3.3. ¿Cómo afecta el estrés tóxico materno al feto?

Sin duda la genética contribuye a explicar la reacción que cada persona tiene frente al estrés, pero las primeras experiencias e influencias ambientales pueden tener un impacto considerable en esa respuesta, empezando desde el período prenatal. Si bien los mecanismos biológicos precisos que explican estos efectos aún no se han dilucidado del todo, es probable que las modificaciones epigenéticas del ADN desempeñen un rol en la influencia del estrés tóxico (Glover 2014; Talge et al. 2007; Monk et al. 2012; Oberlander et al. 2008). Las modificaciones epigenéticas son modificaciones en la expresión de los genes produ-

cidos por experiencias ambientales y que no involucran cambios en la secuencia del ADN.

El periodo prenatal es un periodo crítico para los cambios epigenéticos, ya que el feto posee una adaptación fisiológica a las características del ambiente intrauterino en el que se está desarrollando, proceso denominado “programación fetal” (Talge et al. 2007). Una de las consecuencias primarias del estrés tóxico experimentado por la madre durante el embarazo es la desregulación del eje HPA en el feto en formación (Glover 2014; Johnson et al. 2013; Monk et al. 2012; Shonkoff et al. 2009; Shonkoff et al. 2012; Shonkoff et al. 2014). En casos de estrés extremo y crónico durante el embarazo y los primeros años de vida, la desregulación de los niveles de cortisol puede afectar las regiones del cerebro implicadas en el miedo, la ansiedad y la respuesta impulsiva, lo que puede generar una sobreproducción de conexiones neuronales; mientras que las regiones dedicadas al razonamiento, la planificación y el control del comportamiento pueden producir un menor número de conexiones neuronales (Shonkoff et al. 2012; Shonkoff et al. 2014; Teicher et al. 2016).

Es así como una exposición extrema del feto al estrés tóxico puede cambiar el sistema de respuesta al estrés de esa persona, de manera que en el futuro reaccione frente a eventos que podrían no ser estresantes para los demás y, por lo tanto, activar el sistema de respuesta al estrés con más frecuencia y durante periodos más largos de lo necesario (Shonkoff et al. 2012; Shonkoff et al. 2014). Como detallaremos en la siguiente sección, este desgaste altera la respuesta inmune del organismo (Shonkoff et al. 2009; Shonkoff et al. 2012; Johnson et al. 2013), afectando el desarrollo de áreas cerebrales involucradas en el desarrollo cognitivo, del lenguaje y socioemocional (Hair et al. 2015; Shonkoff et al. 2012), y aumentando el riesgo, incluso a largo plazo, de enfermedades físicas y mentales (Shonkoff et al. 2009; Shonkoff et al. 2014; Felitti et al. 1998; Teicher et al. 2016).

A pesar de todos los avances en el área, existe poco acuerdo acerca de cuál es el periodo de la gestación en que el estrés materno es más perjudicial (Glover 2014; Talge et al. 2007; Van den Bergh et al. 2005). Esto puede deberse a la diversidad de medidas y metodologías de los estudios, pero también a que podrían estar operando distintos mecanismos en diferentes momentos del embarazo. A su vez, distintos estresores podrían tener también diferentes mecanismos y efectos (Teicher et al. 2016).

Se han barajado variadas hipótesis respecto del mecanismo por el cual actúa el estrés tóxico a nivel fetal, como la que plantea que el estrés produce la activación del sistema simpático-adrenérgico, y si bien la noradrenalina parece no cruzar la placenta, puede afectar indirectamente al feto a través de contracciones, o por un flujo anormal de sangre hacia el útero (Talge et al. 2007; Van den Bergh et al. 2005). Otro mecanismo posible, y en el que hasta ahora la mayoría de las investigaciones se han enfocado, es la hipótesis relacionada con el eje HPA y cómo las hormonas del estrés, específicamente los glucocorticoides (llamado cortisol en humanos), son transmitidas a través de la placenta (Glover 2014; Talge et al. 2007).

Si bien la mayoría del cortisol es metabolizado a medida que cruza la placenta, esto no impediría que en algunos casos se transmita una cantidad suficiente como para causar un efecto clínicamente significativo en el desarrollo del cerebro del feto. Un mecanismo posible en el traspaso de la hormona es el cambio en las funciones de la placenta, específicamente de la enzima 11 β -HSD2, que convierte el cortisol en la inofensiva cortisona. Si la barrera disminuye, el feto se expone a mayores niveles de cortisol. Así, se ha encontrado una correlación negativa entre alta ansiedad y estrés en las madres y los niveles de la enzima 11 β -HSD2 en la placenta (Glover 2014; Monk et al. 2012).

3.4. Efectos del estrés tóxico

La evidencia respalda las conclusiones neurobiológicas ya mencionadas, al mostrar que el estrés experimentado por la madre durante el embarazo puede tener efectos de corto, mediano y largo plazo en el niño (Hair et al. 2015, Glover 2014; Talge et al. 2007; Shonkoff et al. 2009; Glover 2011; Van der Bergh et al. 2005; Shonkoff et al. 2012; Garner et al. 2012; Shonkoff et al. 2014; Johnson et al. 2013; Monk et al. 2012; Teicher et al. 2016). Las repercusiones de la exposición del feto al estrés tóxico pueden comenzar con efectos físicos en el periodo perinatal, tales como menor peso al nacer y parto prematuro (Glover 2014; Talge et al. 2007; Glover 2011; Van den Bergh et al. 2005; Monk et al. 2012), que a su vez son factores de riesgo para otros problemas de desarrollo (Talge et al. 2007); también se observan efectos físicos para la madre, como es la hipertensión gestacional (Glover 2014; Van den

Bergh et al. 2005). Como se mencionó antes, además puede generar una desregulación del sistema de respuesta al estrés (Johnson et al. 2013; Monk et al. 2012; Shonkoff et al. 2009; Shonkoff et al. 2012, Shonkoff et al. 2014) y del sistema inmune (Shonkoff et al. 2009; Shonkoff et al. 2012; Johnson et al. 2013) del feto en gestación. Estudios recientes incluso han relacionado el estrés prenatal con bajos resultados en mediciones de desarrollo neurocognitivo en el niño recién nacido (Glover 2014; Talge et al. 2007; Van den Bergh et al. 2005; Biaggi et al. 2016).

El estrés tóxico puede tener efectos en el desarrollo posterior del niño o niña en el lenguaje (Van den Bergh et al. 2005; Shonkoff et al. 2012), en las habilidades psicomotoras (Talge et al. 2007), en mayores probabilidades de presentar problemas socioemocionales (como ansiedad y depresión), problemas conductuales (como trastorno por déficit de atención con hiperactividad —o ADHD, por su sigla en inglés— y trastornos de conducta) y problemas cognitivos (Glover 2014; Talge et al. 2007; Van den Bergh et al. 2005; Shonkoff et al. 2012; Monk et al. 2012; Biaggi et al. 2016; Zhu et al. 2014; Fontein-Kuipers et al. 2014; Van den Bergh y Marcoen 2004). A largo plazo, se incrementa el riesgo tanto de enfermedades mentales (como depresión, trastornos de ansiedad, alcoholismo, abuso de drogas), como de enfermedades físicas (cardiovasculares, obesidad, diabetes y accidentes cerebro vasculares) (Glover 2014; Talge et al. 2007; Shonkoff et al. 2012; Shonkoff et al. 2014; Johnson et al. 2013; Biaggi et al. 2016, Felitti et al. 1998).

La magnitud de estos efectos no es sólo estadísticamente significativa, sino también clínicamente significativa, con repercusiones serias a nivel de salud pública. El riesgo de desarrollar problemas emocionales y conductuales aumenta del 5 por ciento en la población general al 10 por ciento en los hijos de madres en el grupo con altos niveles de estrés, después de controlar por otros factores confundentes, incluida la depresión postnatal (Hair et al. 2015; Talge et al. 2007). En relación con el desarrollo cognitivo, hay estudios que reportan que el estrés prenatal podría explicar hasta el 17 por ciento de la varianza de las habilidades de los niños y niñas en lenguaje receptivo (Glover 2014; Talge et al. 2007; Zhu et al. 2014). En el caso de los trastornos conductuales, un estudio encontró que el estrés tóxico en el periodo prenatal puede explicar hasta el 22 por ciento de la varianza en síntomas de ADHD en menores de ocho o nueve años (Van den Bergh y Marcoen 2004).

Tabla 1. RESUMEN DE POSIBLES EFECTOS DEL ESTRÉS TÓXICO PRENATAL

Efectos en el periodo perinatal	<ul style="list-style-type: none"> • Menor peso al nacer (Glover 2014; Talge et al. 2007; Van den Bergh et al. 2005; Biaggi et al. 2016) • Parto prematuro (Biaggi et al. 2016; Glover 2014; Talge et al. 2007; Shonkoff et al. 2009; Van den Bergh et al. 2005) • Desregulación del eje HPA (Glover 2014; Johnson et al. 2013; Monk et al. 2012; Shonkoff et al. 2009; Shonkoff et al. 2012, Shonkoff et al., 2014) • Alteración del sistema inmune (Shonkoff et al. 2009; Shonkoff et al. 2012; Johnson et al. 2013) • Menor desarrollo cognitivo del feto (en mediciones como el Brazelton Neonatal Assessment) (Glover 2014; Talge et al. 2007; Van den Bergh et al. 2005; Biaggi et al. 2016) • En la madre: hipertensión gestacional (Glover 2014; Van den Bergh et al. 2005), alteración en el vínculo madre-hijo/a, menos habilidades parentales (Monk et al. 2012), depresión postnatal (Biaggi et al. 2016)
Efectos en el desarrollo del niño/a	<ul style="list-style-type: none"> • Menor desarrollo del lenguaje (Van den Bergh et al. 2005; Shonkoff et al. 2012) • Menor desarrollo de habilidades psicomotoras (Talge et al. 2007) • Más probabilidad de problemas socioemocionales (como ansiedad, depresión y afecto negativo) (Glover 2014; Talge et al. 2007; Van den Bergh et al. 2005; Shonkoff et al. 2012; Monk et al. 2012; Biaggi et al. 2016) • Más probabilidad de problemas conductuales (ADHD y trastornos de conducta) (Glover 2014; Talge et al. 2007; Van den Bergh et al. 2005; Monk et al. 2012; Biaggi et al. 2016; Van den Bergh y Marcoen 2004) • Problemas cognitivos (en escalas como MDI, mediciones de lenguaje y notas escolares) (Glover 2014; Talge et al. 2007; Van den Bergh et al. 2005; Shonkoff et al. 2012; Biaggi et al. 2016) • Mayor riesgo de autismo (Glover 2014; Talge et al. 2007; Monk et al. 2012)
Efectos a largo plazo	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor riesgo de enfermedades mentales: depresión (Talge et al. 2007; Shonkoff et al. 2012; Johnson et al. 2013; Biaggi et al. 2016), trastornos de ansiedad (Shonkoff et al. 2014), adicciones (Shonkoff et al. 2012; Shonkoff et al. 2014) • Mayor riesgo de enfermedades físicas: enfermedades cardiovasculares (Shonkoff et al. 2012; Shonkoff et al. 2014; Johnson et al. 2013), diabetes (Shonkoff et al. 2014; Johnson et al. 2013), accidentes cerebro vasculares (Shonkoff et al. 2014), cáncer (Johnson et al. 2013), asma (Glover 2014; Johnson et al. 2013) y enfermedades autoinmunes (Johnson et al. 2013)

Fuente: Elaboración de los autores.

4. FACTORES DE RIESGO, DIAGNÓSTICO Y MEDICIÓN

La ansiedad y la depresión son trastornos comunes durante el embarazo (Talge et al. 2007; Biaggi et al. 2016; Fontein-Kuipers et al. 2014), con tasas que van desde el 10 hasta el 41 por ciento, según señalan estudios de la OMS (Fontein-Kuipers et al. 2014). En Chile, los estudios sobre depresión y ansiedad en mujeres durante el embarazo revelan prevalencias entre el 16 y 35 por ciento (Ministerio de Salud 2015). En línea con la tendencia mundial, la prevalencia es mayor en el estrato socioeconómico bajo, con una tasa de 41 por ciento comparada con el 28 por ciento en el estrato alto (Ministerio de Salud 2015). A pesar de su alta prevalencia y sus graves y persistentes repercusiones para la madre y el niño, los trastornos mentales del embarazo son de las condiciones menos reconocidas y tratadas (Biaggi et al. 2016).

Si bien el foco de interés de esta revisión es el estrés tóxico en el embarazo, es difícil encontrar en la literatura cifras, mediciones y tratamientos específicos para el estrés prenatal de forma aislada de otros trastornos mentales, posiblemente porque los problemas psicológicos más comunes durante el embarazo —la depresión, la ansiedad y el estrés— están fuertemente correlacionados (Glover 2014; Van den Bergh et al. 2005; Fontein-Kuipers et al. 2014). En algunos estudios incluso han sido agrupados bajo el constructo de “maternal distress” para estudiarlos, ya que se señala que centrar la atención en un solo componente del constructo sobreestima su importancia respecto del espectro completo de condiciones, por lo que sería más recomendable un enfoque más amplio y no fragmentado (Fontein-Kuipers et al. 2014). De todas maneras, es un desafío para la investigación identificar el efecto de cada uno de los trastornos, ya que, por ejemplo, hay estudios que dicen que la ansiedad autorreportada de las madres durante el embarazo tendría una relación más fuerte con el desarrollo de los niños que la depresión (Talge et al. 2007; Van den Bergh et al. 2005).

Los principales factores de riesgo y determinantes sociales asociados con la aparición de estrés tóxico, depresión y ansiedad en el embarazo son: tener un historial de depresión (Glover 2014; Biaggi et al. 2016); la falta de redes de apoyo (Biaggi et al. 2016); tener historial de violencia doméstica o abuso (Biaggi et al. 2016); el bajo nivel educacional y pobreza (Johnson et al. 2013; Biaggi et al. 2016); una mala re-

lación de pareja (Biaggi et al. 2016; Glover 2014; Shonkoff et al. 2009; Talge et al. 2007); sufrir eventos traumáticos durante el embarazo, tales como desastres naturales (Glover 2014; Talge et al. 2007; Monk et al. 2012), muerte de algún familiar (Glover 2014; Biaggi et al. 2016) o separación o divorcio durante el embarazo (Talge et al. 2007); estrés laboral prolongado (Talge et al. 2007; Van den Bergh et al. 2005) y malas condiciones laborales; embarazo no deseado, complicaciones o pérdidas en embarazos previos; y abuso de sustancias, ya sea antes o durante el embarazo (Biaggi et al. 2016). La calidad de la relación de la mujer con sus padres también es un factor de riesgo, sobre todo si hay un historial de abuso (Biaggi et al. 2016).

Un diagnóstico oportuno es clave para poder identificar mujeres con alto riesgo, pero no necesariamente sintomáticas, y ofrecer en esos casos intervenciones preventivas. Los eventos traumáticos de la madre pueden ser a la vez los primeros eventos traumáticos que experimenta el bebé antes de nacer. Para esto es necesario, durante los controles de rutina del embarazo, hacer una pesquisa de los antecedentes y presencia de eventos traumáticos en la madre y también un diagnóstico precoz de sintomatología asociada al estrés, ansiedad y depresión. La literatura plantea que lo óptimo es medirlo más de una vez, ya que habría muchas mujeres que presentan síntomas de depresión y ansiedad en diferentes momentos del embarazo (Biaggi et al. 2016).

La detección y medición del estrés prenatal no son sencillas. En primer lugar, el estrés es un concepto multidimensional complejo y, en segundo lugar, los instrumentos psicométricos diseñados para ello no siempre son apropiados para embarazadas, ya que hay algunos síntomas del estrés y la depresión, como por ejemplo los trastornos del sueño, que también son propios del embarazo (Nast et al. 2013). Existen dos formas de medir el estrés prenatal: usando marcadores biológicos y a través de la percepción del estrés por parte de la madre.

Para medir el estrés con marcadores biológicos se han utilizado, tanto en animales como en humanos, niveles de cortisol plasmático, ACTH plasmática, niveles de cortisol en la saliva, cambios en la presión sanguínea y ritmo cardíaco. Si bien son apropiados para medir el estrés agudo, es necesario tener un marcador que permita medir estrés crónico (Hair et al. 2015). Recientes estudios en embarazadas han encontrado correlación entre niveles percibidos de estrés y los niveles de

cortisol en el pelo (Hair et al. 2015), pero aún falta más evidencia para validarlos y establecer parámetros.

La segunda manera de medirlo es a través de la percepción de la madre, que es el indicador usado en la mayoría de los estudios (Talge et al. 2007). Hay una amplia variedad de escalas que se utilizan con este objetivo, las que están enfocadas en estresores cotidianos, en eventos vitales o en preocupaciones específicas del embarazo. Una revisión sistemática sobre escalas psicométricas utilizadas para medir estrés prenatal evaluó 43 instrumentos usados para distintos constructos del estrés, y como resultado de la revisión se recomienda una escala validada y con buenas propiedades psicométricas para los 7 constructos más usados en los estudios. Como ejemplo, para medir ansiedad se recomienda la State-Trait Anxiety Inventory; para medir depresión en el postparto, la Escala de Depresión Posparto de Edimburgo (EPDS, por su sigla en inglés); y para medir estrés relacionado con el embarazo y crianza, el Prenatal Distress Questionnaire (Nast et al. 2013).

Dado que la mayoría de las mujeres van a controles obstétricos durante su embarazo, ellos son una buena oportunidad para identificar mujeres en riesgo o con síntomas de estrés, depresión o ansiedad, y derivarlas para su diagnóstico y tratamiento (Biaggi et al. 2016). En Chile, el Ministerio de Salud recomienda a los profesionales de la salud aplicar la EPDS en el control de ingreso o en el segundo control de embarazo (Ministerio de Salud 2015). Esta escala es uno de los instrumentos más utilizados para la detección de los síntomas depresivos en el postparto, pero no tiene la misma certeza en la detección de la ansiedad ni el estrés, por lo que se hace necesario la utilización de escalas diseñadas con este fin (Glover, 2014).

5. INTERVENCIONES Y PROGRAMAS DE NEUROPROTECCIÓN

La mujer durante su embarazo experimenta una reorganización mental que le permite desarrollar su identidad maternal, lo que involucra la representación del niño o niña no nacido. La naturaleza y calidad de esta representación están influenciadas por varios factores, como su propia experiencia infantil con sus padres (especialmente con la madre), la relación de pareja, su estado psicológico y riesgos socioambientales.

Hay estudios que señalan que asuntos no resueltos son reactivados en el embarazo (Biaggi et al. 2016), por lo que no sorprende la alta prevalencia con que los trastornos mentales se presentan en el periodo perinatal. Por otro lado, en este período se presenta la oportunidad de reparar y disminuir los efectos adversos de traumas anteriores (Bydlowsky 2001).

Hay evidencia que señala que una percepción de alto apoyo social por parte de la madre está correlacionada con menos niveles de ACTH y cortisol (Talge et al. 2007), lo que sienta las bases para suponer que brindando apoyo social a las madres se pueden amortiguar los efectos de la activación del eje HPA. El apoyo social es un concepto multidimensional que incluye el brindar apoyo práctico, emocional y de información y consejos (Shonkoff et al. 2009). El embarazo surge así como un periodo emocionalmente crítico, pero que, a la vez, es una ventana de oportunidad para las intervenciones psicosociales, sobre todo si se considera que en el periodo prenatal los padres suelen estar motivados para buscar el bienestar del niño o niña y reducir los efectos de las disfunciones familiares (Biaggi et al. 2016; Fontein-Kuipers et al. 2014).

Al revisar la literatura sobre intervenciones exitosas se hace patente que aún falta evidencia sobre los programas enfocados al período prenatal, específicamente en estrés tóxico y sus determinantes, ya que gran parte de la literatura se refiere principalmente a programas de prevención y tratamiento de la depresión postparto. A continuación se exponen algunos aspectos a tener en consideración al pensar en una intervención para prevenir y tratar el estrés en el embarazo. Las intervenciones que aquí se presentan son psicosociales, ya que el uso de intervenciones basadas en medicamentos no corresponden al foco de este artículo.

Una de las variables a considerar es la población objetivo del programa. En una revisión sistemática sobre intervenciones prenatales para reducir el estrés maternal, se encontró que las intervenciones dirigidas a la población general (antes de que aparezca algún síntoma) no tenían efectos significativos; en cambio, las que se centraban en mujeres que ya sufrían de algún síntoma tuvieron un efecto, pequeño pero significativo. En ese sentido, lo recomendable sería focalizar las intervenciones en mujeres embarazadas que presentan factores de riesgo de presentar estrés tóxico o que ya padecen alguno de sus síntomas (Fontein-Kuipers et al. 2014).

Otro aspecto de los programas es el de las variables en las que se busca intervenir. Una de las consecuencias del estrés maternal en el embarazo es la dificultad en la interacción madre-hijo, lo que se refleja en fallas en las habilidades parentales (Monk et al. 2012), tales como baja sensibilidad materna y mayor hostilidad con el bebé (Olhaberry et al. 2013). Estas interacciones pueden tener efecto sobre el niño o niña, incluso a nivel epigenético (Monk et al. 2012). Los programas enfocados exclusivamente en el adulto pueden reducir los síntomas de la depresión en la madre, pero tienen un efecto limitado en el desarrollo del niño, pues no modifican las habilidades parentales. Las experiencias de trabajo enfocadas en el vínculo madre-hijo han mostrado resultados prometedores, tanto en los síntomas de la madre como en el desarrollo del niño o niña (Shonkoff et al. 2009; Olhaberry et al. 2013). Considerando que una buena relación de pareja es un factor protector del estrés y viceversa (Biaggi et al. 2016; Olhaberry et al. 2013), es interesante incorporar a la pareja en las intervenciones con madres gestantes.

Relacionado con lo anterior, surge la decisión sobre el momento más apropiado para las intervenciones. En general, las intervenciones que apuntan a reducir la ansiedad y la depresión materna se implementan antes y después del parto, mientras que las que están dirigidas a fortalecer el vínculo madre-hijo y las habilidades parentales suelen comenzar en el postparto. En este punto es importante considerar que el vínculo entre madre e hijo se inicia en la gestación y no sólo al momento del nacimiento, por lo que sería importante incluir un componente de vínculo temprano en las intervenciones prenatales (Olhaberry et al. 2013).

Respecto de intervenciones que han resultado exitosas, existe una gran variedad de modalidades estudiadas, pero la única intervención durante el embarazo que ha incluido seguimientos de largo plazo y que ha mostrado efectos significativos es la llamada “Nurse Family Partnership”. Este programa está dirigido a madres adolescentes vulnerables, las que reciben visitas de enfermeras especialmente capacitadas durante el embarazo y los dos años posteriores. El programa demostró tener efectos en las habilidades parentales y en el desarrollo de los niños y niñas, y a largo plazo demostró ser costo-efectivo. Al momento en que los menores tratados tenían 12 años, el Estado había tenido un ahorro neto de 800 dólares por familia (Glover 2014).

También hay otras intervenciones que han demostrado reducir los síntomas de la depresión, ansiedad y estrés en las madres, como las visitas en el hogar (Olhaberry et al. 2013; Shonkoff et al. 2010), la terapia interpersonal (Glover 2014) u otras que combinan entrega de material educativo con apoyo telefónico o trabajo grupal (Olhaberry et al. 2013), pero aún no se les han realizado estudios de seguimiento a largo plazo. Hay iniciativas con métodos menos convencionales, como por ejemplo intervenciones corporales que utilizan masajes terapéuticos que han tenido resultados positivos en el vínculo madre-hijo y en la sintomatología depresiva (Olhaberry et al. 2013); y otros que señalan que escuchar ciertos tipos de música baja los niveles de cortisol en el plasma y la ansiedad autorreportada de las madres (Glover 2014).

En el caso de Chile, un hito importante fue la elaboración del informe de propuestas del Consejo Asesor Presidencial para la Reforma de las Políticas de la Infancia en 2006. A partir de ahí nace el programa Chile Crece Contigo (ChCC), que luego se transforma en una política pública estable, conformando junto a Chile Solidario un sistema intersectorial de protección social. El programa ChCC se propone como una respuesta a la estructura socioeconómica en Chile y a la evidencia que señala que el estrato social en el cual nace un niño es el mejor predictor del lugar social que ocupará en la vida adulta, su nivel educacional y su situación de salud (Bedregal et al. 2015). Desde la puesta en marcha del sistema en 2007, se ha generado una red de servicios públicos con un mecanismo de gestión descentralizado, con base local fuertemente asentada en el municipio.

Chile Crece Contigo tiene como propósito acompañar el desarrollo de niños y niñas y sus familias, y se ejecuta desde el Ministerio de Salud. Consiste en una oferta de apoyo intensivo al control, vigilancia y promoción de la salud de niños y niñas en la primera infancia, desde la gestación hasta que cumplen cuatro años de edad. Una de las líneas es el fortalecimiento del desarrollo prenatal, enfatizando en la detección del riesgo biopsicosocial y el desarrollo de planes de cuidado con enfoque familiar. Ahí se realiza una atención integral a familias en situación de vulnerabilidad psicosocial, educación a la gestante y su pareja o acompañante significativo. Esto ha implicado que en los centros de atención primaria se aplique una escala de Evaluación Psicosocial Abreviada (EPSA) a las mujeres embarazadas, que mide nueve facto-

res de riesgo, entre los cuales está la presencia de síntomas depresivos. Además, en los controles de postparto se aplica la ya mencionada Escala de Depresión Postparto de Edimburgo (Rojas 2013).

Entre las fortalezas del programa está el que sea intersectorial, con una sólida inserción institucional través de las redes asistenciales y técnicas del sistema de salud pública y municipal chileno, de alta cobertura y con capacidad de innovación (Richter et al. 2016). Sin embargo, aún existen desafíos y áreas que se pueden fortalecer, como son los aspectos asociados con la neuroprotección del feto. Un diagnóstico y medición del estrés materno durante el embarazo, más la información proporcionada por la evaluación psicosocial que da la EPSA podrían derivar en intervenciones tempranas para disminuir el estrés tóxico y su potencial daño al feto.

La implementación de nuevos programas y políticas públicas se apoya en la historia y recursos que tienen los países en el área. Chile presenta fortalezas por tener décadas de una institucionalidad planificada y estable del sector de la salud, con amplia cobertura en los sectores vulnerables. A fines de la década de los sesenta se implementó un conjunto de programas y políticas de salud innovadoras que tenían como objetivo disminuir la desnutrición y mortalidad infantil (Medina et al. 1977), las que tuvieron un alto impacto sanitario y social (Monckeberg y Riumalló 1981; Raczynski y Oyarzo 1981). Hoy las problemáticas han cambiado, y el fortalecimiento y expansión de las intervenciones en el período prenatal constituyen una de las formas de responder, con un enfoque preventivo, a uno de los desafíos actuales más importantes, como es la protección infantil temprana y así contribuir a disminuir la inequidad en la sociedad chilena.

6. CONCLUSIONES

El estrés tóxico y las experiencias adversas a las que está expuesto el feto y el niño o niña durante sus primeros años de vida cambian la arquitectura de su cerebro, lo que tiene consecuencias a nivel físico, psicológico y neurocognitivo para él o ella, incluso en el largo plazo. Las madres que viven en condiciones de pobreza y privación son más propensas a experimentar estos trastornos y tienen menos redes para contrarrestar sus efectos (Johnson et al. 2016).

Una sociedad preocupada de reducir las desigualdades debe concentrarse en el origen de las mismas. Intervenir en la escuela es importante, pero muchas veces ya es demasiado tarde, ya que algunos efectos de los eventos traumáticos tempranos sobre la arquitectura cerebral (estructura, función e interconexión cerebral) se producen mucho antes de que los niños accedan al sistema preescolar, e incluso antes de sus primeros controles de salud.

Es necesario avanzar en el traspaso del conocimiento sobre los avances científicos a los legisladores, diseñadores de políticas públicas y profesionales de la salud relacionados con el embarazo y la primera infancia. Esto permite incorporar de manera más fluida los avances de las neurociencias a los programas y políticas de cuidado y protección de la infancia en general, y de neuroprotección infantil en particular.

Una política biopsicosocial en la que se entienda el rol clave que tienen el embarazo y los primeros años de vida en el futuro de niñas y niños, y que adopte un enfoque preventivo, además de promover la igualdad de oportunidades y una sociedad más justa, reduce costos asociados al tratamiento de muchas enfermedades y problemáticas que están asociadas a la exposición al estrés tóxico y las experiencias tempranas adversas.

REFERENCIAS

- Agurto, Irene & Ximena Sgombich. 2014. *Evaluación de las condiciones priorizadas en el programa de apoyo al recién nacido*. Santiago: Grupo Nous.
- Bedregal, Paula, Andrea Torres & Camila Carvallo. 2015. “Chile Crece Contigo: el desafío de la protección social a la infancia”. En *Las nuevas políticas de protección social en Chile*, editado por Osvaldo Larrañaga & Dante Contreras. Santiago: Uqbar.
- Belsky, Jay & Richard Fearon. 2002. “Infant–mother attachment security, contextual risk, and early development: A moderational analysis”. *Development and Psychopathology* 14 (2): 293-310.
- Bernazzani, Odette, Maureen Marks, Antonia Bifulco, Kathy Siddle, Paul Asten & Sue Conroy. 2005. “Assessing psychosocial risk in pregnant/postpartum women using the Contextual Assessment of Maternity Experience (CAME)”. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 40 (6): 497-508.
- Biaggi, Alessandra, Susan Conroy, Susan Pawlby & Carmine Pariante. 2016. “Identifying the women at risk of antenatal anxiety and depression: A systematic review”. *Journal of Affective Disorders* 191: 62-77.

- Black, Maureen, Susan Walker, Lia Fernald, Christopher Andersen, Ann DiGirolamo, Chunling Lu, Dana McCoy, Günther Fink, Yusra, Shawar, Jeremy Shiffman, Amanda Devercelli, Quentin Wodn, Emliy Vargas-Barón & Sally Grantham-McGregor. 2016. "Early childhood development coming of age: science through the life course". *The Lancet*, 4 de octubre. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31389-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31389-7).
- Britto, Pia, Stephen Lye, Kerrie Proulx, Aisha Yousafzai, Stephen Matthews, Tyler Vaivada, Rafael Perez-Escamilla, Nimala Rao, Patrick Ip, Lia Fernald, Harriet MacMillan, Mark Hanson, Theodoro Wachs, Haogen Yao, Hirokazu Yoshikawa, Adrian Cerezo, James Leckman & Zulfiqar Bhutta. 2016. "Nurturing care: promoting early childhood development". *The Lancet*, 4 de octubre. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31390-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31390-3).
- Burns, Nancy & Susan Groove. 2004. *Investigación en enfermería*. Madrid: Elsevier.
- Bydlowski, Monique. 2001. "Le regard intérieur de la femme enceinte, transparence psychique et représentation de l'objet interne". *Devenir* 13 (2): 41-52.
- Felitti, Vincent, Robert Anda, Dale Nordenberg, David Williamson, Alison Spitz, Valerie Edwards, Mary Koss & James Marks. 1998. "Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) study". *American Journal of Preventive Medicine* 14 (4): 245-258.
- Fernández, Lilian, Paula Riquelme, Patricia Conejeros, Loreto Faúndez, Felisa Solar, Andrea Palma, Claudia Orrego & Carmen Gloria Villafranca. 2006. *Sistematización programa de estimulación temprana. Sistematización y ejecución de un modelo de estimulación temprana en población infantil. Claves para la replicabilidad*. Santiago: Universidad de la Frontera-Universidad Católica de Temuco.
- Fontein-Kuipers, Yvonne J., Marianne Nieuwenhuijzen, Marlein Ausems, Luc Budé & Raymond de Vries. 2014. "Antenatal interventions to reduce maternal distress: a systematic review and meta-analysis of randomised trials". *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 121 (4): 389-397.
- Garner, Andrew, Jack Shonkoff, Benjamin Siegel, Mary Dobbins, Marian Earls, Laura McGuinn, John Pascoe & David Wood. 2012. "Early childhood adversity, toxic stress, and the role of the pediatrician: translating developmental science into lifelong health". *Pediatrics* 129 (1): 224-231.
- Glover, Vivette. 2011. "Annual research review: prenatal stress and the origins of psychopathology: an evolutionary perspective". *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 52 (4): 356-367.
- Glover, Vivette. 2014. "Maternal depression, anxiety and stress during pregnancy and child outcome; what needs to be done". *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 28 (1): 25-35.
- Green, Bart, Claire Johnson & Alan Adams. 2006. "Writing narrative literature reviews for peer-reviewed journals: secrets of the trade". *Journal of Chiropractic Medicine* 5 (3): 101-117.

- Hair, Nicole, Jamie Hanson, Barbara Wolfe & Seth Pollak. 2015. "Association of child poverty, brain development, and academic achievement". *JAMA Pediatrics* 169 (9): 822-829.
- Johnson, Sara, Anne Riley, Douglas Granger & Jenna Riis. 2013. "The science of early life toxic stress for pediatric practice and advocacy". *Pediatrics* 131 (2): 319-327.
- Johnson, Sara, Jenna Riis & Kimberly Noble. 2016. "State of the art review: poverty and the developing brain". *Pediatrics* 137 (4): 1-17.
- Medina, Ernesto, Ramiro Molina, Hernán Romero, Hernán Urzúa & Jorge Jiménez. 1977. *Medicina social en Chile*. Santiago: Aconcagua.
- Ministerio de Educación. 2013. "Equidad en los aprendizajes escolares en Chile en la última década". Serie Evidencias 2 (17).
- Ministerio de Salud. 2014. "Estudio de satisfacción usuaria y construcción de línea base. Programa de Apoyo al Recién Nacido (PARN)".
- Ministerio de Salud. 2015. "Guía perinatal".
- Monckeberg, Fernando & J.A. Riumalló. 1979. "Programa de centros de recuperación nutricional en Chile: una experiencia en la marginalidad". Presentación en Simposio Regional sobre la Pobreza Crítica en la Niñez, en Santiago de Chile, 3 al 7 de diciembre de 1979. UN-Cepal-Unicef.
- Monk, Catherine, Julie Spicer & Frances Champagne. 2012. "Linking prenatal maternal adversity to developmental outcomes in infants: the role of epigenetic pathways". *Development and Psychopathology* 24 (4): 1361-1376.
- Nast, Irina, Margarete Bolten, Gunther Meinlschmidt & Dirk Hellhammer. 2013. "How to measure prenatal stress? A systematic review of psychometric instruments to assess psychosocial stress during pregnancy". *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 27 (4): 313-322.
- Oberlander, Tim, Joanne Weinberg, Michael Papsdorf, Ruth Grunau, Shaila Misri & Angela Devlin. 2008. "Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses". *Epigenetics* 3 (2): 97-106.
- Olhaver, Marcia, Marta Escobar, Pamela San Cristóbal, María Pía Santelices, Chamarrita Farkas, Graciela Rojas & Vania Martínez. 2013. "Intervenciones psicológicas perinatales en depresión materna y vínculo madre-bebé: una revisión sistemática". *Terapia Psicológica* 31 (2): 249-261.
- Patrick, Linda & Sharon Munro. 2004. "The literature review: demystifying the literature search". *The Diabetes Educator* 30 (1): 30-38.
- Putnam, Robert. 2016. *Our Kids: The American Dream in Crisis*. Nueva York: Simon & Schuster.
- Raczynski, Dagmar & César Oyarzo. 1981. "¿Por qué cae la tasa de mortalidad en Chile?". *Estudios Cieplan* 6.
- Richter, Linda, Bernadette Daelmans, Joan Lombardi, Jody Heymann, Florencia Lopez Boo, Jere Behrman, Chunling Lu, Jane Lucas, Rafael Perez-Escamilla, Tarun Dua, Zulfiqar Bhutta, Karin Stenberg, Paul Gertler & Gary L.

- Darmstadt. 2016. "Investing in the foundation of sustainable development: pathways to scale up for early childhood development". *The Lancet*, 4 de octubre. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31698-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31698-1).
- Rojas, Graciela. 2013. *Análisis de la situación de uso de servicios y acceso a tratamiento de la depresión posparto en Centros APS de la Región Metropolitana*. Santiago: Universidad de Chile.
- Shonkoff, Jack P., Pat Levitt, Silvia Bunge, Judy Cameron, Philip Fisher, Nathan Flox, Thomas Boyce, Judy Cameron, Greg Duncan, Megan Gunnar & Ross Thompson. 2014 (2005). "Excessive stress disrupts the architecture of the developing brain". Working Paper 3 (Updated Edition). Centre on the Developing Child, Harvard University. http://developingchild.harvard.edu/wp-content/uploads/2005/05/Stress_Disrupts_Architecture_Developing_Brain-1.pdf.
- Shonkoff, Jack P., Greg J. Duncan, Hirokazu Yoshikawa H., Bernard Guyer, Katherine Magnuson & Deborah Philips. 2009. Working Paper 8. "Maternal depression can undermine the development of young children". Centre on the Developing Child, Harvard University. <http://developingchild.harvard.edu/resources/maternal-depression-can-undermine-the-development-of-young-children/>.
- Shonkoff, Jack P., Andrew Garner, Benjamin Siegel, Mary Dobbins, Marian Earls, Laura McGuinn, John Pascoe & David Wood. 2012. "The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress". *American Academy of Pediatrics* 129 (1): 232-246.
- Shonkoff, Jack P., Pat Levitt, Thomas Boyce, Judy Cameron, Greg Duncan, Nathan Fox, Megan Gunnar, Linda Mayes, Bruce McEwen, Charles Nelson & Ross Thompson. 2010. "Persistent Fear and Anxiety Can Affect Young Children's Learning and Development". Working Paper 9. Centre on the Developing Child, Harvard University. <http://developingchild.harvard.edu/wp-content/uploads/2010/05/Persistent-Fear-and-Anxiety-Can-Affect-Young-Childrens-Learning-and-Development.pdf>.
- Talge, Nicole, Charles Neal & Vivette Glover. 2007. "Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why?". *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 48 (3-4): 245-261.
- Teicher, Martin, Jaqueline Samson, Carl Anderson & Kyoko Ohashi. 2016. "The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity". *Nature Reviews Neuroscience* 17 (10): 652-666.
- Valles, Miguel. 1997. *Técnicas cualitativas de investigación social. Reflexión metodológica y práctica profesional*. Madrid: Síntesis.
- Van den Bergh, Bea & Alfons Marcoen. 2004. "High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8- and 9-year-olds". *Child Development* 75 (4): 1085-1097.
- Van den Bergh, Bea, Eduard Mulder, Maarten Mennes & Vivette Glover. 2005. "Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review". *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 29 (2): 237-258.

Zhu, Peng, Meng-Sha Sun, Jia-Hu Hao, Yu-Jiang Chen, Xiao-Min Jiang, Rui-Xue Tao, Kun Huang & Fang-Biao Tao. 2014. "Does prenatal maternal stress impair cognitive development and alter temperament characteristics in toddlers with healthy birth outcomes?". *Developmental Medicine & Child Neurology* 53 (3): 283-289. *EP*