

Fenómenos de la “programación” *in utero*: efectos del alto nivel de estrés y de la desnutrición durante el embarazo

J MARTÍN MALDONADO-DURÁN,^a TERESA LARTIGUE^b

RESUMEN

El artículo revisa la evidencia científica respecto a los “efectos de programación” de la exposición *in utero* a experiencias adversas. Éstos ocurren en el metabolismo y conducta del feto, el niño y tienen efectos a largo plazo en el adulto. Un nivel elevado de estrés psicosocial en la madre da lugar a resultados obstétricos negativos y efectos adversos en la conducta del niño. Se revisan los efectos de la desnutrición intrauterina y del bebé de bajo peso para su edad gestacional en términos del síndrome X (diabetes, hipertensión, enfermedad isquémica cardiaca y obesidad), así como la posible predisposición a depresión y otros trastornos mentales en la edad adulta. Estos estados son prevenibles y una intervención temprana podría aliviar esos efectos negativos.

PALABRAS GUÍA: Efecto de programación, síndrome X, desnutrición intrauterina, estrés psicosocial.

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo evalúa la información reciente sobre los efectos de un nivel elevado de estrés psicosocial en la madre y los efectos de la desnutrición del bebé *in utero*. Se examinan los efectos en la embarazada y las consecuencias para el bebé, así como sus implicaciones a largo plazo.¹ El propósito es alertar al clínico sobre la necesidad de implementar estrategias de intervención para evitar o aliviar los efectos negativos de estos factores de riesgo. Es necesario que el médico familiar, el especialista en ginecoobstetricia, la partera, el personal de

enfermería y el profesional de salud mental estén al tanto de las consecuencias negativas de estas tensiones para que ayuden a las familias a buscar la forma de resolver las tensiones por medio de intervenciones tempranas. Se debe asignar una prioridad social al bienestar psicológico y emocional de la mujer embarazada y la pareja.

ALTO ESTRÉS PSICOSOCIAL DURANTE EL EMBARAZO

Dada la creciente movilidad y urbanización de las familias, la preeminencia de la familia nuclear y la “modernización”, muchas prácticas tradicionales de cuidado de la gestante se han abandonado.² Muchas mujeres en estado de gravidez tienen que trabajar arduamente y están expuestas a múltiples tensiones: privación económica, dificultades psicosociales y tensiones intrafamiliares. Una buena proporción de ellas están expuestas a la violencia doméstica.³ Además, una proporción significativa de embarazos no son planeados o deseados.

^a Associate Professor.
Dep. of Psychiatry. School of Medicine. University of Kansas City, Missouri, USA.

^b Co-Chaire para Latinoamérica del Comité de Mujeres y Psicoanálisis de Asociación Psicoanalítica Internacional,

Correspondencia:

Dra. Teresa Lartigue
Bosque de Caoba 67, Col. Bosques de las Lomas,
Del. Miguel Hidalgo, C.P. 11700, México D.F. Tel.: 5596-0009.
Correo electrónico: lartigue@prodigy.net.mx

Recibido: 17 de septiembre de 2007.

Aceptado: 28 de noviembre de 2007.

El alto nivel de estrés o tensión emocional y la ansiedad excesiva en la futura madre tienen efectos negativos para ella y su bebé. Éstos no se manifiestan sólo en el presente y a corto plazo pueden tener un impacto negativo y duradero en la vida del niño.

EFFECTOS DEL ESTRÉS PSICOSOCIAL

Hay pocos estudios sobre los mecanismos nocivos específicos del estrés⁴ y existen varias preguntas sin esclarecer: ¿En qué etapa del embarazo tienen el peor efecto negativo?, ¿cuáles son las circunstancias negativas que tienen el peor efecto?, ¿por qué mecanismos actúan?, ¿cuál será la duración de las tensiones y la ansiedad para afectar negativamente?, ¿existen diferencias entre los estresores agudos y crónicos?

Las mujeres que viven en peores condiciones de vida, de habitación, socioeconómicas, en un medio ambiente con más violencia y criminalidad tienen el mayor nivel de estrés y peores resultados obstétricos.^{4,5} Esto subraya la importancia de los factores socioculturales además de los individuales en la vida de una persona específica. De hecho, lo que en un grupo social es estresante, en otro puede no serlo. En un estudio realizado en el norte de Rusia se encontró en un grupo de 1,399 mujeres,⁶ que vivir en un departamento donde habitará más de una familia y tener un compañero que tomara bebidas alcohólicas en forma excesiva, son los principales estresores: los cuales se asocian con disminución del peso del feto. Por el contrario, vivir con los padres es un factor de protección. Por contraste, en otros grupos culturales puede considerarse como negativo que la mujer viva con sus padres.

Desgraciadamente, los factores de estrés son muy frecuentes. La violencia doméstica durante el embarazo ocurre con alta frecuencia en varios países, incluyendo Estados Unidos de Norteamérica, el Reino Unido y en países como México. Los estresores tienden a confluir: la pobreza crea ciclos de desventajas y mayores tensiones, menor acceso a cuidados de salud, pobres condiciones de vivienda, más

dificultades en el medio ambiente y una menor oportunidad de nutrirse. La pobreza es un denominador común o "marcador" que produce una "programación" del feto a tener trastornos de salud a largo plazo, tales como los infartos al miocardio e hipertensión arterial.⁷

Asimismo, la falta de apoyo psicosocial tiene efectos negativos, tanto en la salud física como mental.⁸ Cuando se tiene una menor red de apoyo, hay una reducción inmunológica en la actividad de las células "asesinas" y una peor respuesta defensiva. Se ha sugerido que el estrés afecta negativamente el funcionamiento inmunológico de la gestante.⁹ Algunas de las consecuencias obstétricas que se han asociado con tensión excesiva durante el embarazo se describen a continuación.

Aborto espontáneo

Varios estudios han mostrado una asociación entre la muerte de algún pariente de la mujer durante su embarazo y mayor riesgo aborto espontáneo. También con tensiones excesivas en el sitio de trabajo.

Prematurez

Hay una correlación entre mayor estrés y riesgo de parto prematuro.¹⁰ En un estudio con 508 embarazadas en Alemania,¹¹ hubo correlación significativa entre mayor tensión, ansiedad, estrés y parto prematuro. Entre los marcadores estuvieron: no contar con una "red de apoyo" de otras mujeres en quienes confiar y un bajo involucramiento emocional del compañero (novio o esposo), así como tener múltiples síntomas psicósomáticos. Otra investigación, realizada en Carolina del Norte,¹² EU con 1,962 gestantes, encontró asociación entre un número de preocupaciones respecto al embarazo y parto prematuro. Otro semejante en Chile,¹³ con 192 mujeres, encontró que en 56% de ellas el embarazo no era planeado y en 32% era percibido como negativo. Un 62% informó vivir con alto nivel de estrés y 81% estaban insatisfechas con el apoyo psicosocial disponible para ellas. Hubo una correlación entre más estresores y menor duración del embarazo y menor peso al nacer. Además, la



cuarta parte de las gestantes tenía desnutrición. Una investigación multicéntrica en diez hospitales y con 2,596 gestantes, entre la 25 y 29 semanas,¹⁴ exploró la asociación entre baja autoestima, alto nivel de estrés, nacimiento prematuro y peso bajo para la edad gestacional. Las asociaciones fueron significativas.

Preeclampsia

Existe una relación entre la ansiedad y depresión durante el embarazo y preeclampsia. Ésta es más frecuente si estas alteraciones han existido desde el primer trimestre. Es posible que la tensión y la ansiedad aumenten la concentración de hormona liberadora de corticotropina de la placenta, lo cual se asociaría con la hipertensión arterial.

¿Anomalías congénitas?

Se ha investigado^{15,16} la correlación entre factores de estrés y tener un neonato con bajo perímetro cefálico. Esto se debería a un menor crecimiento cerebral *in utero* (disminución de 5% del tamaño del cerebro). Sin embargo, Obel y cols.¹⁷ estudiaron el curso de este mismo fenómeno en 4,211 embarazos en Dinamarca y no encontraron evidencia de tal asociación. Otros autores han sugerido que las peleas con el compañero u otros miembros de la familia pueden causar esos mismos efectos, incluyendo posibles malformaciones craneofaciales.

Bajo peso al nacer

Al estar expuesta a un número de tensiones significativas, la gestante está en mayor riesgo de tener no sólo parto prematuro^{18,19} sino un bebé pequeño para su edad gestacional.^{14,20}

EFFECTOS DE LA “PROGRAMACIÓN” DEL FETO IN UTERO

Hay un creciente interés en la posibilidad de que algunos trastornos que se presentan en el adulto tengan su origen en la etapa fetal. Se cree que lo que ocurre al feto puede tener impacto a largo plazo, cambiando el funcionamiento de algunos órganos o sistemas, causando algunas enfermedades crónicas, muchos años después. A esto se ha llamado como fenómeno de “pro-

gramación”.²¹ Un posible mecanismo de tal programación sería afectar el funcionamiento de las glándulas: el funcionamiento hormonal del niño y finalmente del adulto.²² También podría ser que los cambios en el feto afecten la expresión genética de algunas células y el funcionamiento de distintos sistemas.

ESTRÉS PSICOSOCIAL, ANSIEDAD Y “PROGRAMACIÓN” DEL FETO

Glover y su grupo en el Reino Unido,²³ han demostrado que el alto estrés en el embarazo tiene varios efectos negativos en el feto. Han observado que ocurren contracciones de la arteria uterina en los momentos en que la gestante está expuesta al estrés. Tales contracciones causan una reacción de estrés en el producto mismo: menor posibilidad de oxigenación y alteraciones fisiológicas. Uno de los resultados es un peso más bajo al nacer. En un estudio con 100 mujeres en el tercer trimestre del embarazo, 27% de aquellas con el nivel más alto de ansiedad presentó un aumento en el índice de resistencia de la arteria uterina. Sólo 4% de las mujeres sin ansiedad tenía tal aumento. Otros estudios han encontrado correlación entre ansiedad-tensión en la madre y un aumento en la frecuencia cardíaca del feto.²⁴

Asimismo, existe una asociación²³ entre un alto nivel sanguíneo de cortisol en la madre y en el feto. Cuando este nivel es excesivo, podría contribuir a alteraciones en el desarrollo de algunas áreas del cerebro, por ejemplo de las áreas involucradas en la regulación de las emociones (como el hipocampo). Se ha demostrado que una concentración excesiva de cortisol tiene un efecto neurotóxico en el cerebro.²⁵

Se ha encontrado que a mayor estrés en la madre hay más actividad física en el feto.²⁶ Sin embargo, otro estudio encontró precisamente lo opuesto.²⁷ En cuanto al efecto en el comportamiento del feto, éste tendrá menor capacidad de habituación y mayor reactividad física.²⁸

Un grupo en Alemania investigó los efectos del estrés crónico en el tercer trimestre,²⁹ (87

mujeres) comparando la conducta del recién nacido de madres con alto y con bajo nivel de tensión. En el primer grupo, tuvieron peor funcionamiento conductual usando la escala de Evaluación Conductual de Brazelton, indicando dificultades de regulación en las áreas de orientación, modulación de sus estados de conciencia y para mantener un esfuerzo sostenido.

EFFECTOS A LARGO PLAZO

Desde hace quince años, van den Bergh³⁰ había notado la asociación entre alto nivel de estrés en el embarazo y cambios conductuales en el bebé, como comportamiento irritable y difícil en el lactante. En efecto, la ansiedad en la futura madre^{30,31} se relaciona con una mayor frecuencia de dificultades emocionales en el hijo o hija. Un grupo en Suecia encontró que el bebé tenía un temperamento más irritable, se enojaba fácilmente y era más demandante.³² Esto se observa incluso cuando el niño tiene cuatro años: más dificultades de regulación (para dormir, irritabilidad, llanto excesivo, etc.) y temperamento más difícil. El estudio longitudinal de Avon (ALSPAC), en el Reino Unido, evaluó las dificultades en la conducta de los niños (por medio del reporte de sus padres) a los 47 y 81 meses de edad. Las dificultades más frecuentes fueron conducta agresiva e hiperactividad en niños y niñas.

Otros investigadores han señalado la correlación entre el estrés *in utero* y alteraciones de integración sensorial en el menor. Esto significa que el niño tiene dificultades para procesar la información visual, auditiva, táctil, además de problemas en su funcionamiento motriz.³³

Efectos semejantes son los informados por el grupo de la Universidad de Utrech, Holanda.²⁰ Éste evaluó el grado de tensión emocional antenatal y si había alteraciones cognitivas más tarde en los hijos e hijas. El estrés se midió con la escala de dificultades de la vida diaria y con la concentración de cortisol en la saliva en 170 mujeres en su primer embarazo. Cuando había alto grado de tensión hacia la mitad del embarazo, fue posible predecir peores calificaciones en el nivel de

desarrollo intelectual y motriz a los ocho meses de vida. La ansiedad que tuvo mayor poder de predicción de un efecto negativo fue el miedo acentuado de ser madre durante el segundo trimestre del embarazo.

Xiao y cols.,³⁴ sugieren que el estrés crónico causa una hipoxia relativa en el feto, el cual ajusta su metabolismo y se "adapta" a este estado.

Linnert y cols.³⁵ en un estudio de metaanálisis, encontraron una asociación positiva entre el elevado estrés durante el embarazo y trastorno por déficit de atención (TDA). Otro estudio,³⁶ que utilizó la Escala de síntomas conductuales en el niño (*Child Behavior Checklist*) de Achenbach, encontró una correlación entre las manifestaciones clínicas de dificultades de atención y antecedentes de mayor estrés en la madre durante el embarazo.

DESNUTRICIÓN IN UTERO

La desnutrición *in utero* es de interés por varias razones. El fenómeno es frecuente y tiene consecuencias a largo plazo. Es necesario entender sus causas y sus secuelas, además de intentar remediarlos. Se ha descubierto que el bajo peso para la edad gestacional (BPEG), conlleva efectos a largo plazo, tanto en términos del estado de salud física y mental del niño, como del adulto. Es complicado distinguir la desnutrición de los otros factores de riesgo asociados con la pobreza, la cual también tiene a largo plazo consecuencias negativas.³⁷ Es necesario distinguir entre prematuridad y bajo peso al nacer. En la desnutrición, el bebé puede tener una maduración adecuada, pero es más pequeño de lo esperado.

Una definición operacionalizada de desnutrición materna es que la mujer pese menos de 50 kg, en la etapa pregestacional, o cuya talla es menor a 150 cm. También aquella cuyo índice de masa corporal es menor de 19.8 (o sea 19.8 kg por metro cuadrado de superficie corporal),³⁸ el tejido adiposo es de menor volumen y pesa menos de lo esperado para su edad.

El crecimiento del feto *in utero* está multideterminado: un factor es el genético y existen otros, determinados por el medio



ambiente intrauterino (suficiencia de la placenta, nutrición de la madre, tabaquismo de ésta, etc.). Una madre que ha tenido un bebé con pobre crecimiento intrauterino tiene mayor riesgo de que ocurra lo mismo en un embarazo subsecuente.³⁹ La desnutrición materna suele acompañarse de otras deficiencias: como de ácido fólico y de hierro; esta última deficiencia puede causar anemia y con ello menor crecimiento del feto.

Otros determinantes menos frecuentes son las anomalías congénitas o cromosómicas (por ejemplo las trisomías), así como la presencia de una infección intrauterina (p. ej. citomegalovirus). Otra causa, más frecuente, es la preeclampsia, la cual causa insuficiencia placentaria.

Calcular el peso del feto es difícil y existe un amplio margen de error; al evaluarse por ultrasonido, puede haber un error de 20%.³⁹ Se ha sugerido una distinción entre el bebé “constitucionalmente” pequeño y el que tiene retraso del crecimiento intrauterino. Algunos autores recomiendan sospechar desnutrición *in utero* cuando el perímetro abdominal del neonato es menor que la percentila 2.5 para su edad gestacional.³⁹ El perímetro abdominal se considera una aproximación adecuada al estado nutricional del bebé.

Por desgracia, en los países “en desarrollo” la desnutrición intrauterina es frecuente, ya que afecta entre 13-30% de las mujeres embarazadas.^{40,41} El bebé que nace con desnutrición tiene una mortalidad cinco a diez veces mayor que el de peso normal.⁴¹

El bajo peso al nacer se determina por el peso del bebé, cuando éste es menor de 2,500 g (en el caso de un neonato de término); otra definición es cuando un bebé tiene un peso al nacer por debajo de la percentila 10 para su edad gestacional. Es común clasificar el retraso del crecimiento intrauterino en simétrico y asimétrico.⁴² En el simétrico, la cabeza y el resto del cuerpo son pequeños. En el asimétrico, la cabeza es proporcionalmente más grande. Se estima que en este caso ha habido un efecto “protector” del cerebro. Por regla general, un neonato con peso menor de 2,000 g (y es de término) tiene retraso simétrico.

Esta forma es la más común en los países pobres. Existe una relación inversa entre el perímetro cefálico al nacimiento y el riesgo de enfermedad cerebrovascular en la edad adulta.³⁷

Dunger y Ong²² utilizan el término “fenotipo ahorrativo” (*thrifty phenotype*, en inglés) para denotar estos problemas, frase que sugiere que el cuerpo “ahorra” en crecimiento para adaptarse a la escasez de nutrientes.⁴³

En los países industrializados la causa principal es el consumo de tabaco. En los países pobres, es la baja ingesta de alimentos por la futura madre.^{38,44} Cuando la mujer no aumenta suficiente peso está en riesgo.⁴⁵ Cuando la futura madre al nacer tuvo cuando nació un peso menor del óptimo para la edad gestacional, tenderá a tener bebés más pequeños.^{46,47} El feto masculino es más vulnerable a los efectos de la pobre nutrición *in utero*.²¹

Efectos en el niño

En el bebé, se ha observado un temperamento más difícil,³² es más irritable y llora con mayor facilidad. En el niño de edad escolar se ha observado una asociación con síntomas de trastorno por déficit de atención e hiperactividad.⁴⁸

El Síndrome X

Barker y cols.⁷ reportaron que las madres que habían sufrido hambruna durante su embarazo (durante la Segunda Guerra Mundial en Escocia), y sus hijos habían nacido con desnutrición *in utero*, presentaron un mayor riesgo de sufrir infartos de miocardio, hipertensión arterial y diabetes en la edad adulta.⁴⁹ Algo semejante se observó en una cohorte de quince mil personas en Suecia.⁵⁰ Los autores proponen la hipótesis de que si la desnutrición ocurre desde el primer trimestre, hay mayor riesgo de tener un accidente cerebrovascular (hemorragia) en la edad adulta. Si ocurre en el segundo trimestre, el riesgo es de presentar enfermedad coronaria, posiblemente a través de un efecto de resistencia a la insulina.⁵¹

El síndrome X es una constelación de trastornos que tienden a coexistir y se mani-

fiestan en el adulto, sus componentes principales son: hiperlipidemia, diabetes mellitus tipo II e hipertensión arterial, en enfermedades cardiovasculares, todos asociados con antecedente de bajo peso para la edad gestacional.⁵¹ De hecho, se ha observado que estas personas desde la infancia tienen mayor actividad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal^{52,53} y elevación del cortisol sanguíneo. Desde luego que el síndrome X está multideterminado y contribuyen factores genéticos, el estilo de vida y la dieta.

La evidencia indica que los efectos negativos de la desnutrición *in utero* son proporcionales a su gravedad.²² Estudios a largo plazo en Holanda también muestran asociación entre la pobre nutrición *in utero* y menor tolerancia a la glucosa en la edad adulta,⁵⁴ obesidad en la adultez temprana⁵⁵ y bajo peso al nacer en la generación subsecuente. Otras consecuencias son bronquitis crónica, mayor índice de masa corporal y enfermedad cardíaca,^{56,57} hipertensión arterial e hiperlipidemia. Otros estudios confirman estas asociaciones.⁴⁰

La reducción del crecimiento fetal altera el desarrollo del tejido adiposo, pues éste se reduce en forma importante en el bebé, debido a baja acumulación de grasa en los adipocitos. Si más tarde en su vida estos niños "compensan" su peso bajo con mayor ingestión de alimentos, tienden a manifestar obesidad central.

Deficiencia de otros nutrientes

La deficiencia de zinc en el plasma de la madre se asocia con consecuencias como el retraso del crecimiento del feto, anomalías congénitas, prematuridad o aborto espontáneo, así como con preeclampsia.^{58,59}

El déficit de vitamina A se observa en mujeres que ingieren pocos productos lácteos y frutas frescas. Se asocia con menor peso al nacer, pérdida perinatal y desprendimiento prematuro de la placenta.⁶⁰

CONSECUENCIAS EN LA SALUD MENTAL A LARGO PLAZO

Los trastornos emocionales como la depresión y otros tienen múltiples determinantes, incluyendo factores genéticos, experiencia de

la vida temprana, en la edad escolar, situaciones de estrés, etc.

Thompson y cols.⁶¹ estudiaron la relación entre depresión en la edad adulta y antecedente de desnutrición *in utero*. Evaluaron 882 adultos que habían nacido entre 1920 y 1930. Hubo asociación significativa con depresión. El riesgo más alto ocurrió en varones con peso bajo al nacer y un peso más alto al año de edad (peso compensatorio). En Finlandia⁶² se encontró que los varones con este antecedente tenían mayor probabilidad de no casarse. Permanecer solteros en su etapa adulta, al parecer conllevó a una mayor frecuencia de depresión y otros riesgos para la salud: mayor posibilidad de tener enfermedad cardiovascular y menor duración de vida.

La desnutrición *in utero* también se ha correlacionado con rasgos de personalidad antisocial en el adulto.⁶³ En Holanda se evaluaron los registros de hombres que tuvieron un examen psiquiátrico a los 18 años (100,543 hombres). Aquellos con antecedente de desnutrición *in utero* tuvieron mayor riesgo de mostrar rasgos de personalidad antisocial. Las madres de estos varones habían padecido por la hambruna de 1944 en Holanda, resultado del bloqueo de provisiones para esa región por el ejército nazi.

Otro estudio sobre los efectos de la hambruna en China (en el área de Anhui, entre 1959 y 1961) reveló que los individuos desnutridos *in utero* tuvieron un riesgo dos veces mayor que el de la población general de presentar esquizofrenia.⁶⁴

Implicaciones

¿Cómo reducir el nivel de tensión-estrés? Cambiar estas situaciones requiere de un esfuerzo social, para que se valore la situación de la pareja que está esperando un hijo. En el plano individual, los esfuerzos para reducir la ansiedad y tensión pueden beneficiar a la pareja y el feto. Es claro que hay condiciones difíciles de cambiar, como la pobreza. Sin embargo, cuando se reconoce la importancia de mantener una situación de calma en todo lo posible y la familia trata de disminuir las tensiones, pueden hacerse mayores esfuerzos para no exponer a la gestante a situaciones difíciles que son evitables.



Urizar y cols.⁶⁵ crearon un programa que enseña a hacer frente a las angustias y tensiones, el cual disminuyó el nivel sanguíneo de cortisol y la percepción del estrés en la mujer misma. Se les pidió que hicieran cosas para sentirse mejor y evitar aquellas situaciones preocupantes. Cada mujer eligió su propia actividad para reducir tensiones.

Hay relación entre mayor apoyo psicosocial y mejor resultado en la salud física del bebé.⁶⁶

Un estudio de metaanálisis revisó las intervenciones con mayor éxito. Entre éstas está el dar consejos y orientación psicosocial, ayuda tangible a las madres (en términos de transporte, ayuda con trámites, etc.), visitas domiciliarias, proveer información y tranquilizar a la futura madre. Maniobras simples, tales como el masaje practicado por el compañero u otra persona,⁶⁷ resultan en un menor nivel de ansiedad.

ABSTRACT

This article reviews scientific evidence on the “programming effects” of *in utero* adverse experiences on the metabolism and behavior of the fetus, the child and the long term effects into adulthood. High level of psychosocial stress in the mother lead to adverse obstetric outcomes and negative behavioral effects in the child. The influences of poor nutrition *in utero* and the effects of “small for gestational age” babies are reviewed in terms of the “x syndrome” (diabetes, hypertension, ischemic cardiac disease and obesity), as well as possibly higher predisposition to depression and other mental disorders in the adult. These conditions are preventable and early intervention could diminish those negative effects.

KEY WORDS: *Programming effects, X syndrome, malnutrition in utero, psychosocial stress.*

REFERENCIAS

1. Alvarado R, Medina E, Aranda W. Componentes psicosociales del riesgo durante la gestación. Revisión bibliográfica. Rev Psiquiatría 1996; 13: 30-41.
2. Kennel JH, McGrath SK. Commentary: practical and humanistic lessons from the third world for caregivers everywhere. Birth 1999; 26: 9-10.
3. Maldonado-Durán JM, Lartigue T, Feintuch M. Perinatal Psychiatry: Infant mental health interventions during pregnancy. Bull Menninger Clin 2000; 64: 317-43.
4. Hobel C, Culhane J. Role of psychosocial and nutritional stress on poor pregnancy outcome. J Nutr 2003; 133: S1709-S17.
5. Zapata BC, Rebolledo A, Atalah E, Newman B, King, MC. The influence of social and political violence on the risk of pregnancy complications. Am J Pub Health 1992; 82: 685-90.
6. Grjibovski A, Bygren LO, Svartbo B, Magnus P. Housing conditions, perceived stress, smoking, and alcohol: determinants of fetal growth in Northwest Russia. Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83(12):1159-66.
7. Barker DJP, Forsén T, Uutela A, Osmond C, Eriksson JG. Size at birth and resilience to effects of poor living conditions in adult life: longitudinal study. Br Med J 2001; 323: 3281-5.

8. Grammer K, Schreiner S, Artzmüller M, Dittami J. Die evolutionäre Psychologie des Kindes: Soziale Intelligenz und Überleben [La psicología evolutiva del niño. Inteligencia social y supervivencia]. En: Alt KW, Kemkes-Grottenhaler (eds.). Kinderwelten [Los mundos de los niños]. Colonia: Bohlau Verlag; 2002, p. 6-23.
9. Coussons-Read M, Okun M, Simms S. The psychoneuroimmunology of pregnancy. *J Reproduc Infant Psychol* 2003; 21: 103-12
10. Althabe F, Carroli G, Lede R, Belizán JM, Althabe OH. El parto pretérmino: detección de riesgos y tratamientos preventivos. *Rev Panam Salud Pública* 1999; 5: 373-85.
11. Rauchfuss M, Gauger U. Vorzeitige Wehen und Frühgeburt, eine psychosomatische Störung? Ergebnisse einer prospektiven Studie [Trabajo de parto y parto prematuro, ¿es un trastorno psicósomático? Resultados de un estudio prospectivo]. *Zentralbl Gynakol* 2003; 125: 167-78.
12. Dole N, Savits DA, Hertz-Picciotto, Siega-Riz AM, McMahon MJ, Buekens P. Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol* 2003; 157(1): 14-24.
13. Alvarado R, Medina E, Aranda W. El efecto de variables psicosociales durante el embarazo, en el peso y la edad gestacional del recién nacido. *Rev Med Chil* 2002; 130: 561-8.
14. Copper RL, Goldernberg RL, Das A, Elder N, Swain M, et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty five weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1286-92.
15. Lou HC, Hansen D, Nordentoft M, Pryds O, Jensen F, Nim J, Hemmingsen R. Prenatal stressors of human life affect fetal brain development. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 826-32.
16. Weinstock M. Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behavior of the offspring. *Prog Neurobiol* 2001; 65: 427-51.
17. Obel C, Hedegaard M, Henriksen TB, Secher NJ, Olsen J. Stressful life events in pregnancy and head circumference at birth. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 802-6.
18. Glynn LM, Wadhwa PD, Dunkel-Schetter C, Chicz-Demet A, Sandman CA. When stress happens matters: Effects of earthquake timing on stress responsivity in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 637-42.
19. Wadhwa PD, Sandman CA, Porto M, Dunkel-Schetter C, Garite TJ. The association between prenatal stress and infant birth weight and gestational age at birth: a prospective investigation. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 858-65.
20. Huizink AC, Robles de Medina PG, Mulder EJH, Visser GHA, Buitelaar JK. Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy. *J Child Psychol Psychiatry* 2003; 44: 810-18.
21. Barker DJP. Mothers, babies and health in later life. Edimburgo: Churchill Livingstone; 1998.
22. Dunger DB, Ong KK. Endocrine and metabolic consequences of intrauterine growth retardation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 597-615.
23. Gitau R, Cameron A, Fisk NM, Glover V. Fetal exposure to maternal cortisol. *Lancet* 1998; 352: 707.
24. Monk C, Myers MM, Sloan RP, Ellman LM, Fifer WP. Effects of women's stress-elicited physiological activity and chronic anxiety on fetal heart rate. *J Develop Behav Pediatr* 2003; 24: 32-9.
25. Uno H, Eisele S, Sakai A, Shelton S, Baker E, DeJesus O, Holden J. Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain. *Horm Beh* 1994; 28, 336-48.
26. DiPietro JA, Hawkins ML, Hilton SC, Costigan KA, Pressman EK. Maternal stress and affect influence fetal neurobehavioral development. *Dev Psychol* 2002; 38: 659-69.
27. Groome LJ, Swiber MJ, Bentz LS, Holland SB, Atterbury JL. Maternal anxiety during pregnancy: Effect on fetal behavior at 38 to 40 weeks of gestation. *J Develop Behav Pediatr* 1995; 16: 391-6.
28. Sandman CA, Glynn L, Wadhwa PD, Chicz-DeMet A, Porto M, Garite T.



- Maternal hypothalamic-pituitary-adrenal dysregulation during the third trimester influences human fetal responses. *Develop Neurosci* 2003; 25: 41-9.
29. Rieger M, Pirke KM, Buske-Kirschbaum A, Wurmser H, Papousek M, Hellhammer DH. Influence of stress during pregnancy on HPA activity and neonatal behavior. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1032: 228-30.
 30. Van den Bergh B. The influence of maternal emotions during pregnancy on fetal and neonatal behavior. *Pre Perinatal Psychol* 1990; 5: 119-30.
 30. O'Connor TG, Heron J, Golding J, Glover V. Maternal antenatal anxiety and behavioral/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis. *J Child Psychol Psychiatry* 2003; 44: 1025-36.
 31. O'Connor TG, Heron J, Golding J, Beveridge M, Glover V. Maternal antenatal anxiety and children's behavioral-emotional problems at 4 years. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 502-8.
 32. Pesonen AK, Raikonen K, Kajantie E, Heinonen K, Strandberg TE, Jarvenpaa AL. Fetal programming of temperamental negative affectivity among children born healthy at term. *Dev Psychobiol* 2006; 33: 731-40.
 33. Foster SM. The effects of maternal stress in pregnancy on sensory integration in children. *Journal of Prenatal and Perinatal Psychology and Health* 2006; 21: 83-90.
 34. Xiao D, Huan X, Bae S, Cudsay CA, Longo LD, Zhang L. Cortisol-mediated regulation of uterine artery contractility: effect of chronic hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H716-22.
 35. Linnet KM, Dalsgaard S, Obel C, Wisborg K, Henriksen TB, Rodriguez A, et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors. Review of the current evidence. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1028-40.
 36. Laucht M, Esser G, Baving L, Gerhold M, Howsch I, Ihle W, et al. Behavioral sequelae of perinatal insults and early family adversity at 8 years of age. *J Am Acad Child Adol Psychiatry* 2002; 39: 1229-37.
 37. Rey J, Bresson JL. Consequences à long terme de la nutrition foetale. [Consecuencias a largo plazo de la nutrición fetal]. *Arch Pediatr* 1997; 4: 359-66.
 38. Martins EB, Nuñez Urquiza. Consumo calórico, estado nutricional materno, y retraso del crecimiento intrauterino. *Cad Saude Publica* 2003; 19: 279-85.
 39. Lerner JP. Fetal growth and well-being. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004; 31: 159-76.
 40. Krishnaswamy K, Naidu AN, Prasad MPR, Reddy GA. Fetal malnutrition and adult chronic disease. *Nutr Rev* 2002; 60: S35-9.
 41. Mahajan SD, Singh S, Shah P, Gupta N, Kochupillai N. Effect of maternal malnutrition and anemia on the endocrine regulation of fetal growth. *Endocr Res* 2004; 30: 189-203.
 42. Das UG, Sysyn GD. Abnormal fetal growth: intrauterine growth retardation, small for gestational age, large for gestational age. *Ped Clin North Am* 2004; 51: 639-54.
 43. Gluckman PD, Cutfield W, Hofman P, Hanson MA. The fetal, neonatal and infant environments, the long term consequences for disease risk. *Early Hum Dev* 2005; 81: 51-9.
 44. Kramer MS. Determinant of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987; 65: 663-737.
 45. Strauss RD, Dietz WH. Low maternal weight in the second or third trimester increases the risk of intrauterine growth retardation. *J Nutrition* 1999; 129: 988-93.
 46. Collins JW, David RJ, Prachand NG, Pierce ML. Low birth weight across generations. *Matern Child Health J* 2003; 7: 229-37.
 47. Klebanoff MA, Meirik O, Berendes HW. Second-generation consequences of small-for-dates birth. *Pediatrics* 1989; 84: 343-7.
 48. Lahti J, Raikonen K, Kajantie E, Heinonen K, Pesonen AK, Jarvenpaa AL, Strandberg T. Small body size at birth and behavioural symptoms of ADHD in children aged five to six years. *J Child Adol Psychiatry* 2006; 47: 1167-74.
 49. Rasmussen KM. The "fetal origins" hypothesis. Challenges and opportunities

- for maternal and child nutrition. *Annu Rev Nutr* 2001; 21: 73-95.
50. Leon DA, Lithell HO, Vagero D, Koupilovd I, Mohsen R, et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15,000 Swedish men and women born 1915-29. *Br Med J* 1998; 317: 241-5.
 51. Levy-Marchal C, Jaquet D. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Pediatr Diabetes* 2004; 5: 147-53.
 52. Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: U49-62.
 53. Seckl JR, Meaney MJ. Glucocorticoid programming. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1032: 63-84.
 54. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976; 295: 253.
 55. Ravelli ACJ, van der Meulen JHP, Michels RPI, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998; 351: 173-7.
 56. Roseboom TJ, van der Meulen JH, van Montfrans GA, Ravelli ACJ, Osmond C, Barker DJP, Bleker OP. Maternal nutrition during gestation and blood pressure in later life. *J Hypertens* 2001a; 19: 29-34.
 57. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Twin Res* 2001b; 4: 293-8.
 58. Jameson S. Zinc status in pregnancy: the effect of zinc therapy on perinatal mortality, prematurity and placental ablation. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 678: 178-92.
 59. Ladipo O. Nutrition in pregnancy: mineral and vitamin supplements. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(Suppl. 1): 280S-290S.
 60. Ramakrishnan U, Manjrekar R, Rivera J, Gonzalez-Cossio T, Martorell R. Micronutrients and pregnancy outcome: a review of the literature. *Nutr Res* 1999; 19: 103-59.
 61. Thompson C, Syddall H, Rodin I, Osmond C, Barker DJP. Birth weight and the risk of depressive disorder in later life. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 450-5.
 62. Phillips DIW, Handelsman DJ, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C, Barker DJP. Prenatal growth and subsequent marital status: longitudinal study. *Br Med J* 2001; 322: 771.
 63. Neugebauer R, Hoek HW, Susser E. Prenatal exposure to wartime famine and development of antisocial personality disorder in early adulthood. *JAMA* 1999; 281: 455-62.
 64. Atlschuler EL. Schizophrenia and the Chinese famine of 1959-1961. *JAMA* 2005; 294: 2968.
 65. Urizar GG, Milazzo M, Huynh-Nhu L, Delucchi K, Sotelo R, Muñoz RF. Impact of stress reduction instructions on stress and cortisol levels during pregnancy. *Biol Psychiatry* 2004; 67: 275-82.
 66. Hodnett ED, Fredericks S. Support during pregnancy for women at increased risk of low birthweight babies. *Cochrane Database Systems Systematic Reviews* 2000. No. 2. CD 000198.
 67. Field T. Massage therapy effects. *Am Psychol* 1998; 53: 1270-81.
 68. Ladipo O. Nutrition in pregnancy: mineral and vitamin supplements. *Am J Clinical Nutrition* 2000; 72(Suppl): 280S-90S.

