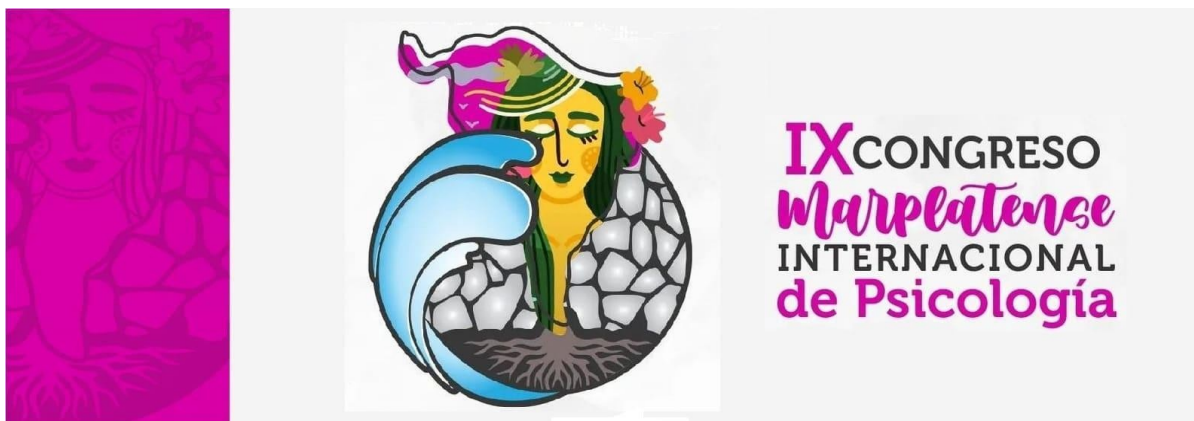




Titulo

ESTUDIO LONGITUDINAL SOBRE LOS EFECTOS DE LA SALUD MENTAL PERINATAL SOBRE EL NEURODESARROLLO TEMPRANO DE LA DESCENDENCIA

Autorxs:

Hernán López-Morales^{abcd*}, Julieta Sosa^{ab}, Josefina Deleonardis^{ab}, Marcela Carolina López^{ab}

Mails de contacto

hernanlopezmorales@mdp.edu.ar

Institución y/o lugar de referencia:

a Instituto de Psicología Básica Aplicada y Tecnología (IPSIBAT), Mar del Plata, Argentina.
 b Universidad Nacional de Mar del Plata (UNMDP), Mar del Plata, Argentina.
 c Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina.
 d Escuela Superior de Medicina, Universidad Nacional de Mar del Plata, Argentina.

Resumen:

Introducción: el contexto pandémico por la COVID-19 podría exacerbar la vulnerabilidad preexistente a presentar malestar psicológico en determinados grupos poblacionales, como mujeres embarazadas. La vulnerabilidad de este grupo está dada por el doble impacto de la adversidad, ya que podría generar efectos negativos tanto en ellas como en su descendencia. Si bien no hay estudios a la fecha que hayan indagado sobre los efectos del contexto pandémico sobre el desarrollo temprano de la descendencia, algunas experiencias precedentes, asociadas a emergencias sanitarias o desastres naturales, han demostrado que el estrés prenatal en contextos de adversidad podría tener efectos perjudiciales sobre la salud mental de las mujeres embarazadas y el bienestar de sus hijos. En consonancia con ello, la ansiedad y depresión prenatal podrían introducir cambios en las trayectorias de desarrollo fetal que, en última instancia, podrían alterar los comportamientos adaptivos de la descendencia, pudiendo afectar, por ejemplo, el neurodesarrollo general. **Objetivos:** (1) Analizar los efectos sobre el neurodesarrollo general en bebés de seis meses de los síntomas de ansiedad y depresión y experiencias negativas por la pandemia sufridas por sus madres durante el embarazo; (2) Poner a prueba un modelo de mediación en el cual las experiencias negativas debidas a la pandemia de COVID-19 fueran la variable independiente, la sintomatología psicopatológica materna de depresión y ansiedad el mediador y el neurodesarrollo la variable dependiente. **Metodología:** la muestra estuvo integrada

por 105 díadas madre-hijo, reclutadas entre marzo y mayo de 2020. Las diadas fueron evaluadas longitudinalmente, prenatal (segundo y tercer trimestre) y postnatalmente (6 meses). Se utilizaron el Cuestionario de Impacto de la Pandemia (C-PIQ), el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI) y el Inventario de Depresión de Beck-II para evaluar indicadores de ansiedad y depresión materna, respectivamente. Con respecto a los bebés, sus madres respondieron a una escala sobre dimensiones del neurodesarrollo general (ASQ:3), además de un cuestionario cerrado para identificar variables sociodemográficas y de salud materno-infantil. Se pusieron a prueba análisis de regresión lineal jerárquica (ajustado por covariables) para indagar la asociación entre la psicopatología prenatal/experiencias negativas de la pandemia y el neurodesarrollo y una serie de modelos de mediación donde las experiencias negativas de la pandemia fueron la variable independiente, la ansiedad materna el mediador y las dimensiones del neurodesarrollo la variable dependiente. Resultados: los resultados indicaron que las experiencias negativas de la pandemia estaban indirectamente asociadas con el neurodesarrollo socio-individual y motor fino de la descendencia, a través de la sintomatología ansiosa materna durante el tercer trimestre que funcionó como mediador. Discusión: el presente estudio es el primero en identificar los efectos tempranos en el neurodesarrollo general de bebés de seis meses expuestos al contexto de adversidad psicosocial durante la pandemia por COVID-19. De acuerdo a los resultados, altos niveles de ansiedad prenatal y experiencias negativas de la pandemia en la madre, predicen un menor neurodesarrollo general de bebés de seis meses. Todo ello configura un contexto de adversidad gestacional y de la primera infancia que subraya los posibles riesgos en el desarrollo de esos bebés. Por lo tanto, es importante señalar la necesidad de implementar políticas de salud pública que permitan una evaluación a tiempo de variables del neurodesarrollo durante la infancia temprana, lo que pueda poner en marcha intervenciones tempranas para disminuir los riesgos asociados a estos déficits.

Eje Temático:

Psicología Perinatal

Subtema:

Neurodesarrollo temprano

Palabras claves:

ansiedad prenatal; depresión prenatal; neurodesarrollo temprano; desarrollo socioemocional; COVID-19

Trabajo (máximo 8 páginas- incluida bibliografía y gráficos)

1. INTRODUCCIÓN

La guía más reciente de la OMS sobre la atención prenatal ha destacado la importancia de conocer e intervenir sobre variables psicosociales en gestantes y recién nacidos, con el objetivo de optimizar el bienestar físico y psicosocial de la madre, el bebé y la familia, a corto y largo plazo (OMS, 2020).

La incertidumbre que genera el contexto pandémico y el desconocimiento sobre las vías de transmisión del virus y el impacto en las mujeres embarazadas, la investigación de los efectos secundarios de la pandemia, como los problemas de salud mental en madres e hijos, adquiere especial relevancia. El embarazo podría ser un factor de riesgo adicional para la aparición de angustia psicológica o el desarrollo o agravamiento de algún trastorno psicopatológico durante la pandemia de COVID-19, lo que podría afectar tanto a madres como a sus hijos (Monk et al., 2012).

Pese al progresivo interés en el estudio de la salud mental de las mujeres embarazadas durante la pandemia, existen escasos estudios que reporten efectos a mediano y largo plazo que esta adversidad podría tener en los recién nacidos e infantes como resultado del aumento del estrés materno prenatal y la adversidad en la primera infancia (McDonald et al., 2021).

Se han publicado varias investigaciones que presentan evidencias sobre la relación entre la salud mental materna y el contexto pandémico por la COVID-19. Estos estudios han reportado un aumento en los síntomas de depresión (López-Morales et al., 2021a; Sun et al., 2020) y de ansiedad (Liu et al., 2020; López-Morales et al., 2021b).

Por otro lado, hay escasos estudios a la fecha que hayan indagado las relaciones entre el estrés prenatal durante la pandemia y el desarrollo temprano, los cuales han reportado una reducción en el desarrollo motor y personal-social en bebés de seis meses (Shuffrey et al., 2021), rendimiento cognitivo verbal, motor y general reducido (Deoni et al., 2021) y asociaciones negativas entre los días de separación madre-bebé comunicación, motricidad gruesa y dominios de desarrollo personal-social (Wang et al., 2020). Algunas experiencias precedentes asociadas a emergencias sanitarias, catástrofes o desastres naturales han demostrado también que el estrés prenatal podría tener efectos perjudiciales en la salud mental de las mujeres embarazadas y el bienestar de sus hijos (Cao-Lei et al., 2020). En función de esta información, es posible pensar que aumentos considerables de la depresión y la ansiedad prenatal podrían introducir cambios en las trayectorias de desarrollo fetal que, en última instancia, podrían alterar los comportamientos adaptativos de la descendencia. Especial interés tiene el estudio del neurodesarrollo temprano.

El neurodesarrollo temprano es un proceso de maduración que resulta en una adquisición sistemática de habilidades motoras (gruesa y fina), cognitivas, del lenguaje, así como en un desarrollo conductual y social durante los dos primeros años postnatales (Burger et al., 2020; Richter et al., 2017). Factores de riesgo biológicos, ambientales y contextuales pueden tener un efecto perjudicial en el desarrollo fetal e infantil. En línea con ello, el estrés prenatal ha sido asociado a varias consecuencias negativas en los niños, entre las que se destacan menor rendimiento cognitivo general (van der Waerden et al., 2017), peores habilidades verbales generales (Faleschini et al., 2019), déficits en habilidades del lenguaje de tipo productivo y receptivo (LaPlante et al., 2004), variaciones en el desarrollo mental y motor (Huizink et al., 2003), puntajes de neurodesarrollo general más bajos y con mayores probabilidades de mostrar al menos un retraso leve en el desarrollo en la comunicación, motricidad gruesa, motricidad fina, resolución de problemas y personales/habilidades sociales (Tuovinen et al., 2018).

Dadas las potenciales consecuencias psicológicas negativas que la pandemia y los diferentes contextos de confinamiento y aislamiento podrían tener, el objetivo de este estudio es analizar los efectos de la ansiedad y la depresión prenatal sobre el neurodesarrollo temprano de la descendencia. El contexto de adversidad prenatal podría configurar un estímulo negativo que

predisponga al aumento de la sintomatología psicopatológica en mujeres gestantes, afectando la trayectoria del desarrollo temprano de niños y niñas gestados durante la pandemia, especialmente en momentos de aislamiento y/o confinamiento.

2. MÉTODO

2.1. Participantes: La muestra estuvo integrada por 105 díadas madre-hijo (media de edad= 32.49; DE= 4.71) con embarazos únicos y a término, reclutadas entre marzo y mayo de 2020. Las diadas fueron evaluadas longitudinalmente en diferentes momentos prenatales (n=105) -segundo (media edad gestacional= 21.68; DE= 2.58) y tercer trimestre (media edad gestacional=30.8; DE= 1.37)- y una evaluación postnatal a los 6 meses (n=103), tanto de la madre como de sus bebés. Las características socioeconómicas, demográficas y de antecedentes de salud se resumen en la Tabla 1. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: tener entre 18-45 años, residir en Argentina, no padecer enfermedades físicas/ psicológicas graves, ausencia de factores de riesgo de COVID-19 adicionales al embarazo y embarazos únicos. Se excluyeron a aquellas embarazadas que hubieran reportado uso de psicofármacos o esteroides durante el embarazo y consumo de alcohol y/o drogas ilícitas. Con respecto a la descendencia, sólo se incluyeron recién nacidos de embarazos únicos y a término (≥ 37 y < 42 semanas de edad gestacional) y se excluyeron de la muestra a aquellos recién nacidos con mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico: peso al nacer < 2.5 kg; anomalías congénitas; daño neurológico y diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino (Enlow et al., 2011).

2.2. Aspectos éticos: La participación fue voluntaria y sujeta al consentimiento informado de las participantes. En cada encuesta administrada, las madres debían leer y consentir su participación como la de su hijo/a. Los procedimientos a implementar fueron sometidos y aprobados por Programa Temático Interdisciplinario en Bioética (PTIB) de la UNMDP. Se tomaron en cuenta los procedimientos recomendados por la *American Psychological Association*, los principios por la Declaración de Helsinki y aquellos principios establecidos por la Convención Internacional sobre los Derechos del Niño.

2.3. Instrumentos de evaluación

2.3.1. *Experiencias negativas de la pandemia:* se utilizó la escala de exposición del Cuestionario de Impacto Pandémico CAIR (C-PIQ) (Lang, 2020). Es un cuestionario de 28 ítems que evalúa la respuesta ante la pandemia por COVID-19 en términos de impacto en la salud mental, crecimiento y exposición a factores estresantes, ya sea directamente o a través de alguien cercano. A los fines de este estudio, sólo se utilizó la subescala de *exposición*, compuesta de ocho ítems de respuesta dicotómica (si-no) que evalúan si la persona que responde estuvo o no expuesta a diferentes estresores generados por la pandemia. El α de Cronbach en este estudio fue 0.88.

2.3.2. *Síntomas depresivos:* se utilizó la adaptación española (Sánz & Vázquez, 2011) del Beck Depression Inventory-II (BDI-II; Beck, Steer & Brown, 1996). El BDI-II evalúa la presencia y gravedad de los síntomas depresivos a través de 21 ítems que indican síntomas como tristeza, llanto, pérdida de placer, culpa, pesimismo, etc. El BDI-II ha mostrado previamente buena confiabilidad y validez ($\alpha = 0.89$, Sanz, Perdigón & Vázquez, 2003). La escala tiene buena consistencia interna (α de Cronbach fue 0.87) en estudios con mujeres embarazadas, lo que indica una buena confiabilidad (Bos et al., 2009). El α de Cronbach para el BDI en el presente estudio fue de 0.93.

2.3.3. *Síntomas de ansiedad:* se utilizó la escala de ansiedad estado de la versión en español (Spielberger et al., 1999) del Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI; Spielberger, Gorsuch & Lushene, 1970). El STAI es una medida de autoinforme compuesta por 40 ítems diseñados para evaluar por separado la ansiedad como estado y como rasgo. Para el propósito de este estudio, solo

se aplicaron los 20 ítems de la subescala de ansiedad del estado. El STAI ha mostrado previamente una buena fiabilidad y validez ($\alpha = 0.84$ a 0.93 , Riquelme & Casal, 2011). El α de Cronbach en el presente estudio fue de 0.86 .

2.3.4. Neurodesarrollo general: se administró la escala *Ages & Stages: 3* (ASQ:3), un cuestionario de pesquisa del neurodesarrollo madurativo infantil a través de la observación de pautas que deben ser alcanzadas en edades entre 0 meses y 5 años y 6 meses (Squires & Bricker, 2009). El instrumento cuenta con 30 ítems para evaluar cinco áreas: 1) Comunicación (vocalización, audición y comprensión); 2) Motricidad gruesa (movimiento de brazos, cuerpo y piernas); 3) Motricidad fina (movimiento de manos y dedos); 4) Resolución de problemas (aprendizaje y juego con juguetes); 5) Área personal-social (juego social solitario e interacciones con los demás). Cada uno de estos cinco dominios corresponde a las habilidades lingüísticas emergentes del bebé, el desarrollo motor grueso y fino, el funcionamiento cognitivo y el desarrollo socio-conductual, respectivamente. ASQ-3 es la escala de vigilancia del desarrollo más validada en el mundo. Las preguntas son de opción múltiple y fueron completadas por la madre. Los ítems se califican con una escala Likert de tres puntos (es decir, 10 = sí, 5 = a veces, 0 = todavía no). Los puntajes obtenidos se suman y se compara el total con un punto de corte establecido según la edad (Otalvaro et al., 2018). Cuenta con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 94% para la versión argentina (Otalvaro et al., 2018). Para este proyecto, se seleccionó el cuestionario *5 meses 0 días a 6 meses 30 días*.

2.4.5. Covariables: se administraron preguntas con opciones cerradas sobre edad, edad gestacional, nivel educativo, antecedentes de embarazos anteriores, afectación económica debido a la pandemia y presencia de enfermedades o complicaciones médicas prenatales. En los bebés, las preguntas cerradas exploraron sexo, peso al nacer y edad.

2.5. Análisis de datos: Los análisis se realizaron utilizando el software IBM SPSS 26 para Windows, con un p valor $< .05$. Se calcularon los estadísticos descriptivos para las características socioeconómicas y demográficas y para todas las variables informadas en la sección de instrumentos de evaluación. Se obtuvieron estadísticos descriptivos para las variables continuas y porcentajes para las variables categóricas. Se verificó la normalidad de las variables dependientes mediante el análisis de la asimetría y la curtosis (valores entre ± 2 puntos se consideraron límites aceptables para la normalidad; George & Mallery, 2016), presentando todas las variables valores aceptables.

Por último, se estimaron modelos de mediación en serie (Modelo 4) utilizando PROCESS (Hayes, 2013). En estos modelos, las experiencias negativas debidas a la pandemia fueron la variable independiente, los niveles de ansiedad/depresión los mediadores, y las dimensiones del neurodesarrollo general las variables dependientes, según corresponda. Se incluyeron las mismas covariables utilizadas en los análisis de regresión lineal. Se utilizó un procedimiento de *bootstrapping* con 10.000 remuestreos para evaluar el efecto indirecto. Este procedimiento crea intervalos de confianza acelerados y corregidos por sesgo del 95% (IC del 95%) de los efectos indirectos, que se consideran significativos cuando el cero no está contenido en los IC superior e inferior.

3. RESULTADOS

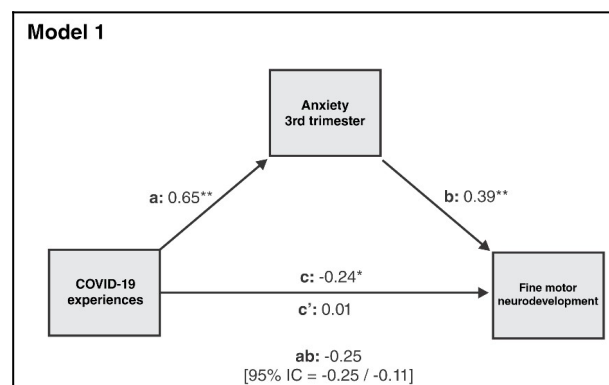
3.1. Características de la muestra y estadísticos descriptivos e inferenciales de las medidas psicopatológicas y del neurodesarrollo: Los estadísticos descriptivos de las pruebas administradas se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1.
Estadísticos descriptivos de los tests administrados

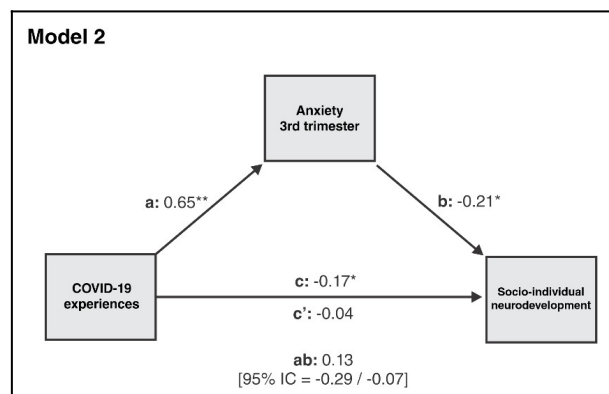
Variable		Segundo trimestre	Tercer trimestre	Postnatal (6 meses)
Experiencias negativas de la pandemia (C-PIQ)	Media	-	7.57	-
	DE	-	2.71	-
Ansiedad maternal (STAI)	Media	23.74	23.86	20.97
	DE	9.25	7.96	10.72
Depresión materna (BDI-II)	Media	10.39	11.31	9.54
	DE	6.37	6.93	5.43
Neurodesarrollo general (ASQ:3)	Comunicación	Media	-	51.82
		DE	-	5.71
	Motricidad gruesa	Media	-	50.52
		DE	-	8.76
	Motricidad fina	Media	-	46.00
		DE	-	12.43
	Resolución de problemas	Media	-	54.52
		DE	-	5.02
Socio-individual	Media	-	-	47.10
	DE	-	-	12.00

* $p < .05$ / ** $p < .01$

3.1. Modelos de mediación A: En este modelo, las experiencias negativas debido a la pandemia fueron la variable independiente, el nivel de ansiedad durante el tercer trimestre fue el mediador y el desarrollo de la motricidad fina de los bebés la variable dependiente. Como se observa en la Figura 2A, los niveles de ansiedad materna durante el tercer trimestre se asociaron significativa y negativamente con el desarrollo de la motricidad fina en los bebés de seis meses ($\beta = -0.39$, $p < .01$) y, junto con las covariables, explicaron el 24.6% de la varianza. Si bien las experiencias negativas de la pandemia y el desarrollo de la motricidad fina ($\beta = 0.01$, $p > .05$) no se asociaron significativamente, se registró un efecto indirecto de mediación significativo entre las experiencias negativas de la pandemia, la ansiedad materna y el desarrollo de la motricidad fina ($\beta = -0.25$, $IC = -0.25/-0.11$). **3.2.**



Modelo de mediación B: En este modelo, las experiencias negativas debido a la pandemia fueron la variable independiente, el nivel de ansiedad durante el tercer trimestre fue el mediador, y el desarrollo de la socio-individual de los bebés la variable dependiente. Como se observa en la Figura 2B, los niveles de ansiedad materna durante el tercer trimestre se asociaron significativa y negativamente con el desarrollo socio-individual en los bebés de seis meses ($\beta = -0.21$, $p < .05$) y, junto con las covariables, explicaron el 12.4% de la varianza. Aunque el efecto directo ($\beta = -0.04$, $p > .05$) de las experiencias negativas de la pandemia sobre el desarrollo socio-individual no fueron significativos, se halló un efecto indirecto significativo. Específicamente, se encontró que las experiencias



negativas de la pandemia estaban indirectamente asociadas con el desarrollo socio-individual de la descendencia a través del mediador ($\beta=-0.13$, $IC= -0.29/-0.07$).

4. DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo analizar los efectos de las experiencias negativas de la pandemia, la ansiedad y la depresión prenatal de mujeres expuestas al confinamiento por COVID-19 sobre el neurodesarrollo temprano de sus bebés a los seis meses postnatales. Se ha hipotetizado que el actual contexto de adversidad debido a la pandemia, y a las múltiples variables asociadas, podría configurar un estímulo negativo que predisponga al aumento de la sintomatología psicopatológica materna, lo que podría afectar la trayectoria del desarrollo temprano de sus niños gestados y nacidos durante el confinamiento. El embarazo es un período de transición que incluye dimensiones fisiológicas, psicológicas y sociales, por lo que la exposición a situaciones de adversidad que impacten sobre alguna de esas dimensiones incrementará no solo la posibilidad de que esas mujeres experimenten depresión, ansiedad o estrés, sino que también expone a sus hijos a posibles consecuencias negativas de índole fisiológico, emocional o cognitivo (King et al., 2021).

En el presente estudio, se presentan evidencias que indican que las experiencias negativas de la pandemia están indirectamente asociadas con el neurodesarrollo socio-individual y motor fino de la descendencia a través de la sintomatología ansiosa durante el tercer trimestre, que actuó como mediadora.

Nuestro estudio demostró que las experiencias negativas de la pandemia estaban indirecta y positivamente asociadas con un neurodesarrollo motor fino más lento. Cuando se analizan los antecedentes respecto a diseños de investigación similares, se concluye que los efectos de la psicopatología materna sobre el desarrollo motor es una de las relaciones menos estudiadas en lo que a neurodesarrollo temprano respecta (van den Bergh et al., 2015). A su vez, los reducidos estudios que abordaron el tema, han subrayado la existencia de resultados mixtos. A pesar de ello, la mayoría de las investigaciones reportan asociaciones negativas entre el estrés materno y desarrollo motor a los ocho meses (Huizink et al., 2003), dos años (Lin et al., 2017) e incluso efectos a largo plazo que se mantienen constantes hasta la niñez tardía y la adolescencia (Grace et al., 2015). Por otro lado, otros estudios han remarcado la ausencia de asociaciones significativas (Koutra et al., 2013) e incluso relaciones positivas entre niveles elevados de estrés moderado y desarrollo motor a los dos años de edad (DiPietro et al., 2006).

Más precisamente, en relación a los efectos de la adversidad materna por situaciones de catástrofes naturales o eventos similares, los hallazgos del *Project Ice Storm* han demostrado que niveles severos de estrés prenatal predicen un desarrollo motor más pobre en niños de cinco años y medio (Cao et al., 2014). Más recientemente, Simcock et al. (2016a) reportaron que altos niveles de estrés materno presentaban asociaciones positivas con el desarrollo motor a los dos meses, pero tales efectos se volvían negativos en niños de 6 y 16 meses de edad, particularmente cuando el evento estresante ocurría en la gestación tardía y la madre tenía una percepción negativa del contexto de adversidad padecido.

En relación a los efectos encontrados sobre el neurodesarrollo socio-individual, nuevamente este estudio condice con hallazgos precedentes. La hipótesis de que la ansiedad materna durante el embarazo predice un desajuste conductual y emocional en el niño no es nueva (Sontag & Wallace, 1934), pero los hallazgos de los pocos estudios disponibles en humanos están limitados por la falta de control estadístico de los factores de confusión o covariables, la naturaleza retrospectiva de los datos recabados, la presencia de estudios transversales y la falta de distinción entre el estrés prenatal y el postnatal (O'Connor et al., 2003). El actual estudio, sin embargo, ha tratado de subsanar algunas de esas limitaciones.

Como se mencionó anteriormente, la capacidad de regular la conducta e interactuar de manera apropiada con los otros congéneres es sensible a los efectos de contextos de adversidad psicosocial. La calidad de las experiencias vitales durante la infancia y la niñez temprana tienen un significativo efecto sobre el desarrollo subsecuente (Cambell et al., 2014). En línea con ello, especial interés ha tenido la relación entre la psicopatología materna y el desarrollo conductual infantil. Los resultados del metaanálisis de Madigan et al. (2018) son consistentes con los modelos teóricos que proponen que la ansiedad prenatal tiene un efecto adverso en el funcionamiento conductual de los niños. Específicamente, este estudio identificó que para las madres que experimentan ansiedad prenatal, las probabilidades de tener hijos con dificultades socio-conductuales es de casi 1.5 a 2 veces mayores que aquellas que no experimentan ansiedad prenatal.

Los mecanismos que median la influencia de la salud prenatal en el desarrollo fetal y de la temprana infancia aún no han sido suficientemente esclarecidos, aunque se presume que participan tanto factores genéticos como ambientales (Erickson et al., 2017). El período fetal se caracteriza por un rápido crecimiento del cerebro durante el cual procesos como la neurogénesis, la sinaptogénesis y la arborización dendrítica contribuyen a la organización estructural y funcional del cerebro infantil (Demers et al., 2021). Este período de exponencial crecimiento y desarrollo neuronal le otorga, simultáneamente, una especial sensibilidad al ambiente. La *hipótesis de programación fetal* (Barker & Osmond, 1986) sugeriría que las características físicas, conductuales y emocionales en la descendencia de madres con estrés prenatal son el resultado de alteraciones suficientemente estables en la estructura y función del cerebro y otros órganos de la descendencia (Demers, et al., 2021). Actualmente, existe cierto consenso de que la influencia materna sobre el feto está mediada por el impacto del cortisol de la madre en el desarrollo del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) del feto. Los glucocorticoides asociados al estrés podrían afectar dramáticamente el crecimiento fetal (Seckl & Holmes, 2007), el funcionamiento de los neurotransmisores (Wyrwoll & Holmes, 2012) y el desarrollo de oligodendrocitos (Byravan & Campagnoni, 1994), lo que podría alterar las trayectorias del neurodesarrollo.

Resumidamente, el presente estudio es el primero en indagar efectos tempranos en el neurodesarrollo de bebés expuestos prenatalmente al contexto de adversidad psicosocial representado por la pandemia por COVID-19. Este trabajo evidencia que las experiencias negativas de la pandemia están indirectamente asociadas con el neurodesarrollo socio-individual y motor fino de la descendencia, mediados por la sintomatología ansiosa materna durante el tercer trimestre. Todo ello puede considerarse un contexto de adversidad gestacional y de la primera infancia que debe incluirse dentro de los posibles riesgos en el desarrollo futuro de los bebés. Los indicadores registrados en este estudio podrían predisponer a déficits emocionales, cognitivos y conductuales durante la niñez y la adolescencia y aumentar los riesgos de desarrollar un abanico amplio de trastornos psicopatológicos y del neurodesarrollo (Erickson et al., 2017).

Bibliografía

- Barker, D.J. & Osmond, C. (1986). Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*, 1(8489), 1077-10781. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)91340-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)91340-1)
- Beck, A.T., Steer, R.A., & Brown, G.K. (1996). *Beck depression inventory-II*. The Psychological Corporation, San Antonio.
- Bos, S. C., Pereira, A. T., Marques, M., Maia, B., Soares, M. J., Valente, J., ... & Azevedo, M. H. (2009). The BDI-II factor structure in pregnancy and postpartum: Two or three factors?. *European Psychiatry*, 24(5), 334-340. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.10.003>
- Burger, M., Hoosain, M., Einspieler, C., Unger, M., & Niehaus, D. (2020). Maternal perinatal mental health and infant and toddler neurodevelopment-Evidence from low and middle-income countries. A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 268, 158-172. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.03.023>
- Byravan, S. & Campagnoni, A.T. (1994). Serum factors and hydrocortisone influence the synthesis of myelin basic proteins in mouse brain primary cultures. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 12, 343-351. [https://doi.org/10.1016/0736-5748\(94\)90084-1](https://doi.org/10.1016/0736-5748(94)90084-1)
- Campbell, F., Conti, G., Heckman, J. J., Moon, S. H., Pinto, R., Pungello, E., & Pan, Y. (2014). Early childhood investments substantially boost adult health. *Science*, 343(6178), 1478-1485. <https://doi.org/10.1126/science.1248429>

- Cao-Lei, L., De Rooij, S. R., King, S., Matthews, S. G., Metz, G. A. S., Roseboom, T. J., & Szyf, M. (2020). Prenatal stress and epigenetics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 117, 198-210. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.05.016>
- Cao, X., Laplante, D. P., Brunet, A., Ciampi, A., & King, S. (2014). Prenatal maternal stress affects motor function in 5½-year-old children: Project Ice Storm. *Developmental Psychobiology*, 56(1), 117-125. <https://doi.org/10.1002/dev.21085>
- DiPietro, J. A., Novak, M. F., Costigan, K. A., Atella, L. D., & Reusing, S. P. (2006). Maternal psychological distress during pregnancy in relation to child development at age two. *Child Development*, 77, 573–587. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2006.00891.x>
- Demers, C. H., Aran, Ö., Glynn, L. M., & Davis, E. P. (2021). Prenatal Programming of Neurodevelopment: Structural and Functional Changes. In A. Wazana, E. Székely, & T. F. Oberlander (Eds.), *Prenatal Stress and Child Development* (pp. 193–242). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-60159-1_9
- Deoni, S., Beauchemin, J., Volpe, A., & D'Sa, V. (Unpublished results). Impact of the COVID-19 pandemic on early child cognitive development: Initial findings in a longitudinal observational study of child health. *Medrxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.08.10.21261846>
- Erickson, N. L., Gartstein, M. A., & Dotson, J. A. W. (2017). Review of prenatal maternal mental health and the development of infant temperament. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 46(4), 588-600. <https://doi.org/10.1016/j.jogn.2017.03.008>
- Enlow, M. B., Kitts, R. L., Blood, E., Bizarro, A., Hofmeister, M., & Wright, R. J. (2011). Maternal posttraumatic stress symptoms and infant emotional reactivity and emotion regulation. *Infant Behavior and Development*, 34(4), 487-503. <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2011.07.007>
- Faleschini, S., Rifas-Shiman, S. L., Tiemeier, H., Oken, E., & Hivert, M. F. (2019). Associations of prenatal and postnatal maternal depressive symptoms with offspring cognition and behavior in mid-childhood: a prospective cohort study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(6), 1007. <https://doi.org/10.3390/ijerph16061007>
- George, D., & Mallery, P. (2016). *IBM SPSS Statistics 23 Step by Step: A Simple Guide and Reference* (14th ed.). Routledge. <https://doi.org/10.4324/9781315545899>
- Grace, S. L., Evindar, A., & Stewart, D. E. (2003). The effect of postpartum depression on child cognitive development and behavior: A review and critical analysis of the literature. *Archives of Women's Mental Health*, 6, 263–274. <https://doi.org/10.1007/s00737-003-0024-6>
- Hayes, A. F. (2013). *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach*. The Guilford Press.
- Huizink, A. C., Robles de Medina, P. G., Mulder, E. J., Visser, G. H., & Buitelaar, J. K. (2003). Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44(6), 810-818. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00166>
- King, S., Matvienko-Sikar, K.M. & Laplante, D.P. (2021). Natural Disasters and Pregnancy: Population-Level Stressors and Interventions. In A. Wazana, E. Székely, & T.F. Oberlander (Eds), *Prenatal Stress and Child Development* (pp. 523-564). Springer Nature. https://doi.org/10.1007/978-3-030-60159-1_18
- Koutra, K., Chatzi, L., Bagkeris, M., Vassilaki, M., Bitsios, P., & Kogevinas, M. (2013). Antenatal and postnatal maternal mental health as determinants of infant neurodevelopment at 18 months of age in a mother–child cohort (Rhea Study) in Crete, Greece. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 48(8), 1335-1345. <https://doi.org/10.1007/s00127-012-0636-0>
- Lang A.J. (2020). Complementary and integrative research (CAIR) lab. CAIR pandemic impact Questionnaire (C-piq). *NIH public health emergency and disaster research response*. [cited 2021 Aug 22]. Available from: https://www.phenxtoolkit.org/toolkit_content/PDF/CAIR_PIQ.pdf
- LaPlante, D. P., Barr, R.G., Brunet, A., Du Fort, G.G., Meaney, M.J., Saucier, J.F., Zelazo, P.R., & King, S. (2004). Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human toddlers. *Pediatric Research*, 56, 400–410. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000136281.34035.44>
- Lin, Y., Xu, J., Huang, J., Jia, Y., Zhang, J., Yan, C., & Zhang, J. (2017). Effects of prenatal and postnatal maternal emotional stress on toddlers' cognitive and temperamental development. *Journal of Affective Disorders*, 207, 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.010>
- Liu, H., Liu, F., Li, J., Zhang, T., Wang, D., & Lan, W. (2020). Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. *Journal of Infection*, 80(5), e7-e13. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.007>
- López-Morales, H., del-Valle, M. V., Andrés, M. L., Trudo, R. G., Canet-Juric, L., & Urquijo, S. (2021a). Longitudinal study on prenatal depression and anxiety during the COVID-19 pandemic. *Archives of Women's Mental Health*, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s00737-021-01152-1>
- López-Morales, H., del Valle, M. V., Canet-Juric, L., Andrés, M. L., Galli, J. I., Poó, F., & Urquijo, S. (2021b). Mental health of pregnant women during the COVID-19 pandemic: A longitudinal study. *Psychiatry Research*, 295, 113567. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113567>
- Madigan, S., Oatley, H., Racine, N., Fearon, R. P., Schumacher, L., Akbari, E., ... & Tarabulsy, G. M. (2018). A meta-analysis of maternal prenatal depression and anxiety on child socioemotional development. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 57(9), 645-657. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.06.012>
- McDonald, A.J., Mew, E.J., Hawley, N.L., & Lowe, S.R. (2021). Anticipating the long-term neurodevelopmental impact of the COVID-19 pandemic on newborns and infants: A call for research and preventive policy. *Journal of Affective Disorders Reports*, 6, 100213. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100213>
- Monk, C., Spicer, J., & Champagne, F. A. (2012). Linking prenatal maternal adversity to developmental outcomes in infants: the role of epigenetic pathways. *Development and Psychopathology*, 24(4), 1361. <https://doi.org/10.1017/S0954579412000764>

- O'Connor, T. G., Heron, J., Golding, J., Glover, V., & AL Spac Study Team. (2003). Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44(7), 1025-1036. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00187>
- Otalvaro, A.M.R., Grañana, N., Gaeto, N., Torres, M.A., Zamblera, N., Squires, J. (2018). ASQ-3: validación del cuestionario de edades y etapas para la detección de trastornos del neurodesarrollo en niños argentinos. *Arch Argent Pediatr*, 116, 7-13. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.7>
- Organización Mundial de la Salud (2020a). WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/anc-positive-pregnancy-experience/en/
- Richter, L. M., Daelmans, B., Lombardi, J., Heymann, J., Boo, F. L., Behrman, J. R., ... & Lancet Early Childhood Development Series Steering Committee. (2017). Investing in the foundation of sustainable development: pathways to scale up for early childhood development. *The Lancet*, 389(10064), 103-118. [https://doi.org/10.1016/S01406736\(16\)31698-1](https://doi.org/10.1016/S01406736(16)31698-1)
- Riquelme, A.G., & Casal, G.B. (2011). Actualización psicométrica y funcionamiento diferencial de los ítems en el State Trait Anxiety Inventory (STAI). *Psicothema* 23, 510-515.
- Sanz, J., & Vázquez, C. (2011). *Adaptación Española del Inventario para Depresión de Beck-II (BDI-II)*. Manual. Pearson, Madrid
- Sanz, J., Perdigón, A.L., & Vázquez, C. (2003). Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 2. Propiedades psicométricas en población general. *Clínica y Salud*, 14, 249-280.
- Seckl, J. R., & Holmes, M. C. (2007). Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal 'programming' of adult pathophysiology. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 3(6), 479-488. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0515>
- Shuffrey, L. C., Firestein, M. R., Kyle, M. H., Fields, A., Alcántara, C., Amso, D., ... & Dumitriu, D. (2022). Association of Birth During the COVID-19 Pandemic With Neurodevelopmental Status at 6 Months in Infants With and Without In Utero Exposure to Maternal SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Pediatrics*, e215563-e215563.
- Simcock, G., Kildea, S., Elgbeili, G., Laplante, D. P., Stapleton, H., Cobham, V., & King, S. (2016a). Age-related changes in the effects of stress in pregnancy on infant motor development by maternal report: The Queensland Flood Study. *Developmental psychobiology*, 58(5), 640-659. <https://doi.org/10.1002/dev.21407>
- Simcock, G., Laplante, D. P., Elgbeili, G., Kildea, S., Cobham, V., Stapleton, H., & King, S. (2016b). Infant Neurodevelopment is Affected by Prenatal Maternal Stress: The QF 2011 Queensland Flood Study. *Infancy*, 22(3), 282-302. <https://doi.org/10.1111/inf.12166>
- Sontag, L. W., & Wallace, R. F. (1934). Preliminary report of the Fels Fund. *American Journal of Diseases of Children*, 48, 1050-1057. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1934.01960180104006>
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., & Lushene, R.E. (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R.E., & Cubero, N.S. (1999). *STAI: Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo*. TEA ediciones, Madrid.
- Squires, J. & Bricker, D. (2009). *Ages & Stages Questionnaires (ASQ- 3): A Parent-Completed Child-Monitoring System*. 3rd ed. Stanford: Paul Brookes Publishing Company.
- Sun, G., Wang, Q., Lin, Y., Li, R., Yang, L., Liu, X., ... & Cheng, Y. (2020). Perinatal Depression of Exposed Maternal Women in the COVID-19 Pandemic in Wuhan, China. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 1476. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.551812>
- Tuovinen, S., Lahti-Pulkkinen, M., Girchenko, P., Lipsanen, J., Lahti, J., Heinonen, K., ... & Räikkönen, K. (2018). Maternal depressive symptoms during and after pregnancy and child developmental milestones. *Depression and Anxiety*, 35(8), 732-741. <https://doi.org/10.1002/da.22756>
- van den Bergh, B. R., Loomans, E. M., & Mennes, M. (2015). Early life influences on cognition, behavior, and emotion in humans: from birth to age 20. *Advances in Neurobiology*, 10, 315-131. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1372-5_15
- van der Waerden, J., Bernard, J. Y., De Agostini, M., Saurel-Cubizolles, M. J., Peyre, H., Heude, B., ... & EDEN Mother-Child Cohort Study Group. (2017). Persistent maternal depressive symptoms trajectories influence children's IQ: The EDEN mother-child cohort. *Depression and Anxiety*, 34(2), 105-117. <https://doi.org/10.1002/da.22552>
- Wang, Y., Chen, L., Wu, T., Shi, H., Li, Q., Jiang, H., ... & Qiao, J. (2020). Impact of Covid-19 in pregnancy on mother's psychological status and infant's neurobehavioral development: a longitudinal cohort study in China. *BMC medicine*, 18(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01825-1>
- Wyrwoll, C.S., Holmes, M.C. (2012). Prenatal excess glucocorticoid exposure and adult affective disorders: a role for serotonergic and catecholamine pathways. *Neuroendocrinology*, 95, 47-55. <https://doi.org/10.1159/000331345>