

El entorno del niño comienza en el útero

VIVETTE GLOVER¹

RESUMEN

El entorno del niño comienza en el útero. Este artículo revisa la evidencia de que si una mujer embarazada se siente estresada, ansiosa o deprimida durante el embarazo, esto puede afectar el desarrollo del cerebro fetal y posterior del niño. La mayoría de los niños no se ven afectados, pero existe un mayor riesgo de resultados emocionales y conductuales adversos. Los niños y las niñas pueden verse afectados de manera diferente. Los mecanismos subyacentes pueden incluir el eje HPA y cambios epigenéticos. Varias intervenciones prenatales y posnatales, incluida la crianza sensible y la música, pueden ayudar. **Palabras clave:** prenatal, estrés, feto, cerebro, epigenética, música.

ABSTRACT

The child's environment starts in the womb. This paper reviews the evidence that if a pregnant woman feels stressed, anxious or depressed during pregnancy this can affect the development of the fetal brain and later child. Most children are not affected, but there is an increased risk of adverse emotional and behavioural outcomes. Boys and girls may be affected differently. The underlying mechanisms may include the HPA axis and epigenetic changes. Several pre and postnatal interventions, including sensitive mothering and music, may help. **Key words:** prenatal, stress, fetus, brain, epigenetics, music.

RESUM

L'entorn del nen comença a l'úter. Aquest article revisa l'evidència que el fet que una dona embarassada se senti estressada, ansiosa o deprimida durant l'embaràs pugui afectar el desenvolupament del cervell fetal i posteriorment de l'infant. La majoria dels nens no es veuen afectats, però hi ha un major risc de resultats emocionals i conductuals adversos. Els nens i les nenes es poden veure afectats de manera diferent. Els mecanismes subjacents poden incloure l'eix HPA i canvis epigenètics. Diverses intervencions pre i postnatales, com ara la maternitat sensible i la música, hi poden ajudar. **Paraules clau:** prenatal, estrès, fetus, cervell, epigenètica, música.

Introducción

Una amplia gama de investigaciones tanto en animales como en humanos ha encontrado que el estrés materno durante el embarazo está asociado con un mayor riesgo de problemas emocionales, conductuales y cognitivos en el niño. Estos incluyen síntomas de ansiedad y depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos de conducta (O'Connor et al., 2002; O'Donnell et al., 2014), trastornos de personalidad (Winsper et al., 2015), problemas cognitivos (Pearson et al., 2016) y trastornos del espectro autista (Kinney et al., 2008). El

estrés prenatal también puede causar cambios en varios otros aspectos del desarrollo. Estos incluyen una aceleración de la historia de vida, con un mayor riesgo de parto prematuro (Wadhwa et al., 2001), una menarquia más temprana en las niñas (Duchesne et al., 2017) y una reducción de la longitud de los telómeros sugestiva de una vida útil más corta (Entringer et al., 2018). Se ha descubierto que el riesgo de esquizofrenia está especialmente asociado con el estrés severo en el primer trimestre (Guo et al., 2019). Los otros resultados pueden verse afectados por el estrés, la ansiedad o la depresión durante el embarazo.

¹Catedrática de Psicobiología Perinatal. Colegio Imperial de Londres.
Contacto: v.glover@imperial.ac.uk

Grandes estudios de población han controlado una amplia gama de posibles influencias de variables de confusión (de terceras variables) que sugieren un efecto directo del estrés prenatal en el resultado del niño, independientemente de la transmisión genética directa y la atención posnatal, que también pueden afectar los mismos resultados (O'Donnell et al., 2014; King y Laplante, 2005; Glover, 2019). No todos los niños se ven afectados por el estrés prenatal (O'Donnell et al., 2014), y los que sí lo están pueden verse afectados de diferentes maneras. Esto se debe, en parte, a las vulnerabilidades genéticas específicas de cada niño, las interacciones entre los genes y el entorno (O'Donnell et al., 2017) y la naturaleza de la atención posnatal. O'Donnell et al. (2014) hallaron que, cuando las mujeres se encontraban en el 15 % superior en síntomas de ansiedad o depresión, aumentaba el riesgo de que el niño tuviera un trastorno mental probable a los 13 años, de alrededor del 7 % al 13 %. Casi el 90 % de los niños no se vieron afectados de esta manera, pero duplicar el riesgo sigue siendo clínicamente importante.

Se ha demostrado que diferentes tipos de estrés prenatal para la madre aumentan el riesgo de problemas emocionales, conductuales y cognitivos para el niño y juegan un papel causal. Tal estrés en la madre incluye su nivel de síntomas de ansiedad y depresión, su ansiedad específica sobre el resultado de su embarazo, su exposición a muchas molestias diarias, a un desastre natural como una fuerte tormenta de hielo o un terremoto, a desastres causados por el hombre como el 11 de septiembre o la guerra, y a la crueldad emocional u otras formas de abuso doméstico por parte de su pareja (Glover, 2014, 2020). Estos estresores o tensiones externas y los niveles de ansiedad y depresión suelen ser incluso mayores en los países de ingresos bajos y medios que en los países de ingresos altos. Puede haber estresores adicionales debido a la pobreza, la escasez de alimentos, los efectos del cambio climático, niveles más altos de violencia interpersonal y motivos de preocupación por el resultado del embarazo debido a la alta mortalidad infantil o materna.

Programación fetal

La teoría de la programación fetal propone

que el ambiente en el útero, durante diferentes períodos sensibles para resultados específicos, puede alterar el desarrollo del feto, con un efecto duradero en el niño (Barker, 2003). Barker y sus colegas desarrollaron este concepto en relación con sus hallazgos de que el bajo peso al nacer, o el crecimiento deficiente en el útero, está asociado con la vulnerabilidad a la enfermedad cardiovascular y al síndrome metabólico más adelante en la vida. Pero el concepto se aplica también al desarrollo del cerebro. El cerebro es particularmente plástico, o sensible a las influencias ambientales, en el período fetal y postnatal temprano. Sin embargo, los cambios en el útero no significan que no se puedan volver a alterar más adelante. Por ejemplo, algunos de los efectos sobre el desarrollo neurológico del estrés de los eventos vitales prenatales o el aumento del cortisol en el útero pueden amortiguarse mediante el apego sensible entre la madre y el niño después del nacimiento (Bergman et al., 2010).

Efectos en el cerebro fetal e infantil

El período fetal es crítico para el desarrollo del cerebro humano, y la forma en que se desarrolla puede verse influenciada por el entorno (Lautarescu et al., 2020). El cerebro crece más rápidamente durante el período fetal y durante el primer año después del nacimiento; el cerebro del recién nacido es aproximadamente el 36 % del volumen del cerebro adulto (Pulli et al., 2019). El desarrollo del cerebro fetal se divide en tres fases: período embrionario (desde la concepción hasta la octava semana de gestación), período fetal temprano (hasta la mitad de la gestación) y período fetal tardío (desde la mitad de la gestación hasta el nacimiento) (Monk et al., 2019). El cerebro en desarrollo contiene miles de millones de neuronas, la mayoría de las cuales se producen a mitad de la gestación. A lo largo del período fetal, el desarrollo del cerebro implica la producción, migración, conexión y diferenciación de neuronas. A las 20 semanas, al final del período fetal temprano, el cerebro tiene las estructuras necesarias para un funcionamiento maduro, aunque todavía con una placa cortical suave. La migración neuronal alcanza su punto máximo entre las semanas 12 y 20 de gestación. La mielina se detecta por primera vez entre las

semanas 20 y 28 y mejora la velocidad y la precisión de la comunicación neuronal. Durante el último período fetal, la segunda mitad de la gestación, hay una especialización en las diferentes regiones del cerebro y comienzan a formarse vías conectivas y sinapsis. En la semana 34, se forman aproximadamente 40.000 nuevas sinapsis cada segundo, un proceso que continúa en la vida posnatal temprana (Pulli et al., 2019). Por lo tanto, el cerebro fetal está en construcción a lo largo de la gestación y su desarrollo puede verse afectado por las señales biológicas que recibe. Los efectos de sustancias químicas externas como el tabaco, la nicotina, la cocaína y algunas otras drogas son bien conocidos. También son importantes las señales biológicas endógenas de la madre, incluidas las provocadas por la obesidad materna (Li et al., 2016; Pulli et al., 2019), el funcionamiento del sistema inmunitario o las alteraciones provocadas por su estado de ánimo o estrés. El tiempo de gestación en que se experimenta el estrés y la etapa de desarrollo del cerebro fetal pueden afectar las consecuencias que este tiene.

Efectos del estrés prenatal en el desarrollo del cerebro fetal

Estudios con animales

La investigación con una variedad de animales, incluidas ratas (Maccari et al., 2003, 2014), cobayas (Bennett et al., 2017) y monos (Schneider et al., 1998, 2017) ha demostrado que inducir estrés prenatal en el laboratorio puede tener efectos duraderos en el neurodesarrollo de la descendencia, con alteraciones tanto en el cerebro como en el comportamiento. Los estudios en animales pueden controlar los efectos posnatales mediante la crianza cruzada de la descendencia de madres estresadas prenatalmente con nuevas madres que no estaban estresadas prenatalmente. Se ha observado con frecuencia en la descendencia un aumento de la ansiedad y dificultades cognitivas, junto con una mayor capacidad de respuesta del eje Hipotalámico Pituitario Adrenal (HPA) (Emack y Matthews, 2011). También se han observado con frecuencia diferencias de género (Glover y Hill, 2012). En general, el estrés prenatal aumenta la ansiedad, la depresión y las respuestas al

estrés en las crías hembras más que en los machos. Estos son más propensos a mostrar déficits de aprendizaje y de memoria. Cada vez hay más evidencia de que están involucrados una variedad de procesos epigenéticos que incluyen modificaciones de histonas, metilación del ADN y pequeños ARN no codificantes (Hamada y Matthews, 2019). Algunos de los cambios del neurodesarrollo asociados con el embarazo y el estrés podrían ser contrarrestados por el ambiente postnatal.

Estudios humanos

Se han utilizado varios tipos de resonancia magnética para examinar los efectos del estrés prenatal en el desarrollo del cerebro humano, incluida la resonancia magnética estructural, de difusión y funcional. Pulli et al (2019) revisaron algunos de estos estudios de resonancia magnética y comentaron que muchas posibles variables de confusión (terceras variables), incluidos el sexo del bebé, el peso al nacer y la edad, y el alcohol prenatal materno, el tabaquismo, la medicación, los efectos del estatus socioeconómico (SES), el origen étnico, la edad y el índice de masa corporal (IMC) pueden afectar los resultados y no todos son a menudo controlados. La mayoría de los estudios son con muestras pequeñas, inferiores a 100 sujetos, por lo que no era posible controlar múltiples variables de confusión (terceras variables), a diferencia de los grandes estudios poblacionales, con varios miles de sujetos, que analizan los resultados psicométricos realizados, por ejemplo (O'Donnell et al., 2014).

Sin embargo, estos estudios de resonancia magnética brindan información interesante sobre los cambios cerebrales estructurales y funcionales asociados con el estrés prenatal, y cómo estos pueden ser la base de muchos de los cambios emocionales, cognitivos y de comportamiento observados. Los hallazgos son generalmente consistentes con los estudios de comportamiento de población más numerosa. El aumento del volumen de la amígdala podría ser la base de los aumentos de la ansiedad o la vigilancia, y la reducción de la materia gris cortical es compatible con la depresión y los problemas cognitivos. Con los estudios sobre recién nacidos, las diferencias no se debieron

a la naturaleza de la atención posnatal. Varios estudios han observado diferencias entre hombres y mujeres, al igual que en los estudios con animales.

Los hallazgos replicados de manera más consistente son los del adelgazamiento cortical (Sandman et al., 2014; Lebel et al., 2016; El Marroun et al., 2016; Davis et al., 2019) y reducciones en el volumen de materia gris (Buss et al., 2010; Marečková, Marecek et al., 2018). Se ha encontrado una disminución del volumen del cerebelo tanto en niños como en adultos (Buss et al., 2010).

También se han observado cambios en el sistema límbico, con aumentos en el volumen de la amígdala tanto en niños (Wen et al., 2017) como en adultos (Jones et al., 2019). Se ha observado una disminución del volumen del hipocampo de niños expuestos a la ansiedad materna (Qiu et al., 2013), así como una disminución de la corteza cingulada anterior en adultos cuyas madres experimentaron eventos vitales estresantes durante el embarazo (Marečková, Klasnja et al., 2018).

Algunos de estos estudios han asociado los cambios cerebrales observados con el comportamiento de la descendencia. El adelgazamiento cortical en las áreas prefrontales del hemisferio derecho se asoció con un comportamiento de externalización a los siete años (Sandman et al., 2014) y el adelgazamiento cortical, principalmente en las regiones frontal y temporal, se asoció con síntomas depresivos elevados en la adolescencia (Davis et al., 2019). Se ha encontrado adelgazamiento cortical en el trastorno depresivo mayor independientemente del estrés prenatal (Suh et al., 2019). La amígdala es una estructura cerebral involucrada en la regulación emocional, y los volúmenes de amígdala más grandes se asocian con trastornos del comportamiento. Jones et al. (2019) encontraron que el estrés subjetivo de estar expuesto a una tormenta de hielo canadiense al final del embarazo estaba asociado con un mayor volumen de amígdala y esto explicaba niveles más altos de comportamiento externalizante a los 11 años. Al ajustar por factores posnatales, el efecto solo fue significativo en las niñas. No hubo asociaciones con la internalización.

Uno de los mecanismos por los cuales el estrés

materno prenatal puede afectar el desarrollo del cerebro fetal es por la interrupción del circuito de la materia blanca (Sarkar et al., 2014), y esto puede demostrarse mediante resonancia magnética de difusión. A pesar de algunas inconsistencias, los resultados generales sugieren que el estrés prenatal está asociado con cambios en la materia blanca en las áreas límbica y frontal del cerebro del niño. Se han informado aumentos en la difusividad (difusividad media, difusividad radial o difusividad axial) en la amígdala (Wen et al., 2017), sustancia blanca frontal (Dean et al., 2018; Lebel et al., 2016) tractos frontales de la amígdala (Hay, 2019) y el fascículo uncinado (Lautarescu et al., 2019; Sarkar et al., 2014). La exposición al estrés prenatal se asoció con una disminución de anisotropía fraccionada (AF, una medida de conectividad cerebral), en una muestra de recién nacidos (Rifkin-Graboi et al., 2013), pero con un aumento de AF en una muestra de niños (Wen et al., 2017).

El fascículo uncinado conecta la amígdala con la corteza frontal y las anomalías en este tracto en niños y adultos se han asociado con comportamiento antisocial y trastornos del estado de ánimo. Por lo tanto, es de interés que se haya demostrado que este tracto es anormal después del estrés prenatal en diferentes estudios, uno en recién nacidos prematuros (Lautarescu et al., 2019) y uno en niños de siete años (Sarkar et al., 2014).

Al igual que con los hallazgos obtenidos a partir la resonancia magnética estructural, el sexo parece ser un factor importante, ya que el estrés materno afecta el desarrollo cerebral de las crías masculinas y femeninas de maneras diferentes (Dean et al., 2018).

Mecanismos subyacentes

Se están comenzando a comprender algunos de los mecanismos biológicos de los efectos del estrés prenatal en el comportamiento y la cognición posteriores de la descendencia (Monk et al., 2019). Sobre la base del trabajo en modelos animales, muchos de los estudios de los mecanismos subyacentes en los seres humanos se han centrado en el eje HPA y el papel del cortisol. En modelos de roedores, la extirpación de la glándula suprarrenal o la inyección de

corticosteroides en la madre preñada pueden bloquear o replicar algunos de los efectos del estrés prenatal en la descendencia (Zagron y Weinstock, 2006). Este es el sistema más estudiado también en humanos, aunque es probable que participen muchas otras vías.

La exposición materna a los glucocorticoides sintéticos durante el embarazo se relaciona con una peor salud mental en la niñez y la adolescencia (Khalife et al., 2013). Bergman et al. (2010) demostraron que la función cognitiva alterada en los bebés se asoció con niveles más altos de cortisol en el líquido amniótico. Los hijos de madres que habían consumido altos niveles de regaliz durante el embarazo (que contiene un inhibidor natural de la 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo II [11 β -HSD2], la enzima que convierte el cortisol en su forma inactiva cortisona en la placenta), y por lo tanto, estuvieron expuestos a niveles más altos de cortisol *en el útero*, tenían tres veces más probabilidades de mostrar síntomas de TDAH, así como puntajes de coeficiente intelectual más bajos y una pubertad más temprana (Raikkonen et al., 2017). La función del eje HPA puede cambiar por muchos tipos diferentes de estrés, y esto puede explicar por qué factores estresantes tan variados pueden estar involucrados en la programación fetal del cerebro.

No se sabe qué cambios biológicos inducidos por el estrés en la madre están implicados. Las respuestas de cortisol materno pueden ser parte del mecanismo, pero no la parte principal. A diferencia de la mayoría de las especies, en los humanos, la placenta libera grandes cantidades de hormona liberadora de corticotropina (CRH) en la circulación materna en todas las madres a medida que avanza el embarazo y esto, a su vez, libera cortisol. Esto hace que el eje HPA de la madre sea menos sensible al estrés externo a medida que aumenta la gestación (Bleker et al. 2017). Su sistema inmunitario y las citoquinas proinflamatorias pueden estar involucradas, pero se necesitan más pruebas al respecto. Una historia de trauma materno temprano se ha asociado con niveles elevados (Blackmore et al., 2011).

Sin embargo, el feto puede estar expuesto a niveles elevados de cortisol independientemente de los cambios en los niveles maternos,

cuando la madre se siente estresada, debido al aumento del paso de cortisol a través de la placenta. Glover et al. (2009) han encontrado una mayor correlación entre los niveles de cortisol maternos y del líquido amniótico cuando la madre tenía niveles más altos de ansiedad. Por tanto, los niveles fetales también serán más altos si los niveles maternos lo son. Varios grupos de investigación han descubierto que el estrés o la ansiedad prenatal se asocia con una expresión alterada de varias enzimas en la placenta, incluida una regulación a la baja de 11 β -HSD2, la enzima que metaboliza el cortisol, por ejemplo (O'Donnell et al., 2012).

Aunque la mayor parte de la investigación sobre los mecanismos biológicos subyacentes de los efectos del estrés prenatal en el desarrollo del cerebro fetal se ha realizado en el eje HPA, es muy probable que el sistema inmunitario también esté involucrado. Rasmussen et al. (2019) han demostrado que la concentración de interleulina-6 materna durante el embarazo se asocia con variaciones en el circuito frontolímbico del recién nacido y esto, a su vez, se correlaciona con la cognición del bebé a los 12 meses.

La epigenética también se está estudiando en relación con los mecanismos subyacentes (Monk et al., 2012). Se han encontrado cambios epigenéticos en la placenta y en la sangre del cordón umbilical asociados con la ansiedad y la depresión prenatales. Se ha demostrado que la ansiedad prenatal está asociada con un reloj epigenético acelerado en el niño, lo que sugiere un envejecimiento más rápido, pero solo en los hombres (McGill et al., 2022).

Intervenciones

La mayoría de las intervenciones para la ansiedad y la depresión utilizadas fuera del embarazo, como los antidepresivos y las terapias de conversación, también son eficaces en el período perinatal. La mayoría de los antidepresivos son seguros durante el embarazo, pero algunos no lo son, por lo que se necesita ser experto para recetarlos. Sin embargo, hasta el momento no ha habido ensayos a largo plazo que demuestren que estas intervenciones también benefician al futuro niño, aunque cabría esperar que lo hicieran. Se ha descubierto que algunos

cuidados posnatales, como la maternidad sensible, amortiguan algunos de los efectos del estrés durante el embarazo en el niño (Bergman et al., 2008). Se han utilizado otras intervenciones para ayudar a reducir el estrés durante el embarazo, como el yoga, la meditación y la jardinería. Recientemente ha habido un especial interés en el uso de la música.

Se ha demostrado que la música es beneficiosa para reducir los síntomas de depresión y ansiedad, incluso en el período perinatal (Fancourt, Williamon et al., 2016; Sanfilippo et al., 2021). La musicoterapia (que incluye tanto escuchar como hacer música), como una intervención adicional además del tratamiento habitual, redujo los síntomas de depresión y ansiedad de los participantes cuando se midió mediante la evaluación clínica y el autoinforme. También se ha descubierto que la música grupal comunitaria, como las sesiones de percusión (Fancourt, Perkins et al., 2016), mejora la salud mental de las personas.

Tomados en conjunto, estos estudios sugieren que la creación activa de música y el hecho de escucharla pueden reducir la ansiedad en el embarazo. Sin embargo, se debe trabajar más para comprender qué puede hacer que estas intervenciones sean exitosas (p. ej., música elegida por el participante frente al investigador) y para qué subgrupos pueden ser más beneficiosas este tipo de intervenciones.

Conclusión

Existe muy buena evidencia de que el estrés, la ansiedad o la depresión prenatales maternos pueden alterar el desarrollo del cerebro fetal y aumentar el riesgo de problemas emocionales, conductuales y cognitivos para el niño. Se necesita hacer más estudios para detectar estos problemas en las mujeres embarazadas y proporcionar la ayuda adecuada.

Traducción del inglés de Marta Gomà.

Bibliografía

- Barker, D. J. (2003). The developmental origins of adult disease. *European Journal of Epidemiology*, 18(8), 733-736.
- Bennett, G. A., Palliser, H. K., Shaw, J. C., Palazzi, K. L., Walker, D. W. y Hirst, J. J. (2017). Maternal stress in pregnancy affects myelination and neurosteroid regulatory pathways in the guinea pig cerebellum. *Stress*, 20(6), 580-588.
- Bergman, K., Sarkar, P., Glover, V. y O'Connor, T. G. (2008). Quality of child-parent attachment moderates the impact of antenatal stress on child fearfulness. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 49(10), 1089-1098.
- Bergman, K., Sarkar, P., Glover, V. y O'Connor, T. G. (2010). Maternal prenatal cortisol and infant cognitive development: moderation by infant-mother attachment. *Biological Psychiatry*, 67(11), 1026-1032.
- Blackmore, E. R., Moynihan, J. A., Rubinow, D. R., Pressman, E. K., Gilchrist, M. y O'Connor, T. G. (2011). Psychiatric symptoms and proinflammatory cytokines in pregnancy. *Psychosomatic Medicine*, 73(8), 656-663.
- Bleker, L. S., Roseboom, T. J., Vrijkotte, T. G., Reynolds, R. M. y de Rooij, S. R. (2017). Determinants of cortisol during pregnancy - The ABCD cohort. *Psychoneuroendocrinology*, 83, 172-181.
<https://10.1016/j.psyneuen.2017.05.026>
- Buss, C., Davis, E. P., Muftuler, L. T., Head, K. y Sandman, C. A. (2010). High pregnancy anxiety during mid-gestation is associated with decreased gray matter density in 6-9-year-old children. *Psychoneuroendocrinology*, 35(1), 141-153.
- Davis, E. P., Hankin, B. L., Glynn, L. M., Head, K., Kim, D. J. y Sandman, C. A. (2019). Prenatal Maternal Stress, Child Cortical Thickness, and Adolescent Depressive Symptoms. *Child development*, 91(2), e432-e450.
<https://doi.org/10.1111/cdev.13252>
- Dean, D. C., 3rd, Planalp, E. M., Wooten, W., Kecskemeti, S. R., Adluru, N., Schmidt, C. K., . . . Davidson, R. J. (2018). Association of Prenatal Maternal Depression and Anxiety Symptoms With Infant White Matter Microstructure. *JAMA Pediatrics*, 172(10), 973-981.
- Duchesne, A., Liu, A., Jones, S. L., Laplante, D. P. y King, S. (2017). Childhood body mass index at 5.5 years mediates the effect of prenatal maternal stress on daughters' age at menarche: Project Ice Storm. *Journal of Developmental*

- Origins of Health and Disease*, 8(3), 382.
- El Marroun, H., Tiemeier, H., Muetzel, R. L., Thijssen, S., van der Knaap, N. J., Jaddoe, V. W., . . . White, T. J. (2016). Prenatal Exposure to Maternal and Paternal Depressive Symptoms and Brain Morphology: A Population-Based Prospective Neuroimaging Study in Young Children. *Depress Anxiety*, 33(7), 658-666.
- Emack, J. y Matthews, S. G. (2011). Effects of chronic maternal stress on hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) function and behavior: no reversal by environmental enrichment. *Hormones and Behavior*, 60(5), 589-598.
- Entringer, S., de Punder, K., Buss, C. y Wadhwa, P. D. (2018). The fetal programming of telomere biology hypothesis: an update. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 373(1741).
- Fancourt, D., Perkins, R., Ascenso, S., Carvalho, L. A., Steptoe, A. y Williamon, A. (2016). Effects of Group Drumming Interventions on Anxiety, Depression, Social Resilience and Inflammatory Immune Response among Mental Health Service Users. *PLoS ONE*, 11(3), e0151136.
- Fancourt, D., Williamon, A., Carvalho, L. A., Steptoe, A., Dow, R. y Lewis, I. (2016). Singing modulates mood, stress, cortisol, cytokine and neuropeptide activity in cancer patients and carers. *Ecancermedicalscience*, 10, 631
- Glover, V. (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.
- Glover, V. (2019). Is the association between maternal stress during pregnancy and the child's depression partly causal, and what should we do about it? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 139(4), 301-303
- Glover, V. (2020). Prenatal mental health and the effects of stress on the foetus and the child. Should psychiatrists look beyond mental disorders? *World Psychiatry*, 19(3), 331-332.
- Glover, V., Bergman, K., Sarkar, P. y O'Connor, T. G. (2009). Association between maternal and amniotic fluid cortisol is moderated by maternal anxiety. *Psychoneuroendocrinology*, 34(3), 430-435.
- Glover, V. y Hill, J. (2012). Sex differences in the programming effects of prenatal stress on psychopathology and stress responses: an evolutionary perspective. *Physiology & Behavior*, 106(5), 736-740.
- Guo, C., He, P., Song, X. y Zheng, X. (2019). Long-term effects of prenatal exposure to earthquake on adult schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 1-6.
- Hamada, H. y Matthews, S. G. (2019). Prenatal programming of stress responsiveness and behaviours: Progress and perspectives. *Journal of Neuroendocrinology*, 31(3), e12674.
- Jones, S. L., Dufoix, R., Laplante, D. P., Elgbeili, G., Patel, R., Chakravarty, M. M., . . . Pruessner, J. C. (2019). Larger Amygdala Volume Mediates the Association Between Prenatal Maternal Stress and Higher Levels of Externalizing Behaviors: Sex Specific Effects in Project Ice Storm. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13, 144.
- Khalife, N., Glover, V., Taanila, A., Ebeling, H., Jarvelin, M. R. y Rodriguez, A. (2013). Prenatal glucocorticoid treatment and later mental health in children and adolescents. *PLoS ONE*, 8(11), e81394.
- King, S. y Laplante, D. P. (2005). The effects of prenatal maternal stress on children's cognitive development: Project Ice Storm. *Stress*, 8(1), 35-45.
- Kinney, D. K., Miller, A. M., Crowley, D. J., Huang, E. y Gerber, E. (2008). Autism prevalence following prenatal exposure to hurricanes and tropical storms in Louisiana. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(3), 481-488.
- Lautarescu, A., Craig, M. C. y Glover, V. (2020). Prenatal stress: Effects on fetal and child brain development. *International Review of Neurobiology*, 150, 17-40.
- Lautarescu, A., Pecheva, D., Nosarti, C., Nihouarn, J., Zhang, H., Victor, S., . . . Counsell, S. J. (2019). Maternal Prenatal Stress Is Associated With Altered Uncinate Fasciculus Microstructure in Premature Neonates. *Biological psychiatry*, 87(6), 559-569.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.08.010>
- Lebel, C., Walton, M., Letourneau, N., Giesbrecht, G. F., Kaplan, B. J. y Dewey, D. (2016). Prepartum and Postpartum Maternal Depressive Symptoms Are Related to Children's Brain Structure in Preschool. *Biological psychiatry*, 80(11), 859-868.

- Li, Y. M., Ou, J. J., Liu, L., Zhang, D., Zhao, J. P. y Tang, S. Y. (2016). Association Between Maternal Obesity and Autism Spectrum Disorder in Offspring: A Meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(1), 95-102.
- Maccari, S., Darnaudery, M., Morley-Fletcher, S., Zuena, A. R., Cinque, C. y Van Reeth, O. (2003). Prenatal stress and long-term consequences: implications of glucocorticoid hormones. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27(1-2), 119-127.
- Maccari, S., Krugers, H. J., Morley-Fletcher, S., Szyf, M. y Brunton, P. J. (2014). The consequences of early-life adversity: neurobiological, behavioural and epigenetic adaptations. *Journal of Neuroendocrinology*, 26(10), 707-723.
- Marečková, K., Klasnja, A., Bencurova, P., Andrášková, L., Brázdil, M. y Paus, T. (2018). Prenatal stress, mood, and gray matter volume in young adulthood. *Cerebral Cortex*, 29(3), 1244-1250.
- Marečková, K., Marecek, R., Bencurova, P., Klánová, J., Dusek, L. y Brazdil, M. (2018). Perinatal stress and human hippocampal volume: Findings from typically developing young adults. *Scientific reports*, 8(1), 4696.
- McGill, M. G., Pokhvisneva, I., Clappison, A. S., McEwen, L. M., Beijers, R., Tollenaar, M. S., . . . O'Donnell, K. J. (2022). Maternal Prenatal Anxiety and the Fetal Origins of Epigenetic Aging. *Biological psychiatry*, 91(3), 303-312.
- Monk, C., Lugo-Candelas, C. y Trumpff, C. (2019). Prenatal Developmental Origins of Future Psychopathology: Mechanisms and Pathways. *Annual Review of Clinical Psychology*, 15, 317-344.
- Monk, C., Spicer, J. y Champagne, F. A. (2012). Linking prenatal maternal adversity to developmental outcomes in infants: the role of epigenetic pathways. *Development and psychopathology*, 24(4), 1361-1376.
- O'Connor, T. G., Heron, J., Golding, J., Beveridge, M. y Glover, V. (2002). Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *British Journal of Psychiatry*, 180, 502-508.
- O'Donnell, K. J., Bugge Jensen, A., Freeman, L., Khalife, N., O'Connor, T. G. y Glover, V. (2012). Maternal prenatal anxiety and downregulation of placental 11beta-HSD2. *Psychoneuroendocrinology*, 37(6), 818-826.
- O'Donnell, K. J., Glover, V., Barker, E. D. y O'Connor, T. G. (2014). The persisting effect of maternal mood in pregnancy on childhood psychopathology. *Development and Psychopathology*, 26(2), 393-403.
- O'Donnell, K. J., Glover, V., Lahti, J., Lahti, M., Edgar, R. D., Raikkonen, K. y O'Connor, T. G. (2017). Maternal prenatal anxiety and child COMT genotype predict working memory and symptoms of ADHD. *PLoS ONE*, 12(6), e0177506.
- Pearson, R. M., Bornstein, M. H., Cordero, M., Scerif, G., Mahedy, L., Evans, J., . . . Stein, A. (2016). Maternal perinatal mental health and offspring academic achievement at age 16: the mediating role of childhood executive function. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(4), 491-501.
- Pulli, E. P., Kumpulainen, V., Kasurinen, J. H., Korja, R., Merisaari, H., Karlsson, L., . . . Tuulari, J. J. (2019). Prenatal exposures and infant brain: Review of magnetic resonance imaging studies and a population description analysis. *Human Brain Mapping*, 40(6), 1987-2000.
- Qiu, A., Rifkin-Graboi, A., Chen, H., Chong, Y. S., Kwek, K., Gluckman, P. D., . . . Meaney, M. J. (2013). Maternal anxiety and infants' hippocampal development: timing matters. *Translational Psychiatry*, 3, e306.
- Raikkonen, K., Martikainen, S., Pesonen, A. K., Lahti, J., Heinonen, K., Pyhala, R., . . . Kajantie, E. (2017). Maternal Licorice Consumption During Pregnancy and Pubertal, Cognitive, and Psychiatric Outcomes in Children. *American Journal of Epidemiology*, 1-12.
- Rasmussen, J. M., Graham, A. M., Entringer, S., Gilmore, J. H., Styner, M., Fair, D. A., . . . Buss, C. (2019). Maternal Interleukin-6 concentration during pregnancy is associated with variation in frontolimbic white matter and cognitive development in early life. *Neuroimage*, 185, 825-835.
- Rifkin-Graboi, A., Bai, J., Chen, H., Hameed, W. B., Sim, L. W., Tint, M. T., . . . Qiu, A. (2013). Prenatal maternal depression associates with microstructure of right amygdala in neonates at birth. *Biological Psychiatry*, 74(11), 837-844.

- Sandman, C. A., Buss, C., Head, K. y Davis, E. P. (2014). Fetal Exposure to Maternal Depressive Symptoms Is Associated With Cortical Thickness in Late Childhood. *Biological Psychiatry*, 77(4), 324-334.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.06.025>
- Sanfilippo, K. R. M., Stewart, L. y Glover, V. (2021). How music may support perinatal mental health: an overview. *Archives of Women's Mental Health*, 24(5), 831-839.
- Sarkar, S., Craig, M. C., Dell'Acqua, F., O'Connor, T. G., Catani, M., Deeley, Q., . . . Murphy, D. G. (2014). Prenatal stress and limbic-prefrontal white matter microstructure in children aged 6-9 years: a preliminary diffusion tensor imaging study. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 15(4), 346-352.
- Schneider, M. L., Clarke, A. S., Kraemer, G. W., Roughton, E. C., Lubach, G. R., Rimm-Kaufman, S., . . . Ebert, M. (1998). Prenatal stress alters brain biogenic amine levels in primates. *Development and Psychopathology*, 10(3), 427-440.
- Schneider, M. L., Moore, C. F., Adkins, M., Barr, C. S., Larson, J. A., Resch, L. M. y Roberts, A. (2017). Sensory Processing in Rhesus Monkeys: Developmental Continuity, Prenatal Treatment, and Genetic Influences. *Child Development*, 88(1), 183-197.
- Suh, J. S., Schneider, M. A., Minuzzi, L., MacQueen, G. M., Strother, S. C., Kennedy, S. H. y Frey, B. N. (2019). Cortical thickness in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 88, 287-302.
- Wadhwa, P. D., Culhane, J. F., Rauh, V., Barve, S. S., Hogan, V., Sandman, C. A., . . . Glynn, L. (2001). Stress, infection and preterm birth: a biobehavioural perspective. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 15 Suppl 2, 17-29.
- Wen, D. J., Poh, J. S., Ni, S. N., Chong, Y. S., Chen, H., Kwek, K., . . . Qiu, A. (2017). Influences of prenatal and postnatal maternal depression on amygdala volume and microstructure in young children. *Translational Psychiatry*, 7(4), e1103.
- Winsper, C., Wolke, D. y Lereya, T. (2015). Prospective associations between prenatal adversities and borderline personality disorder at 11-12 years. *Psychological Medicine*, 45(5), 1025-1037.
- Zagron, G. y Weinstock, M. (2006). Maternal adrenal hormone secretion mediates behavioural alterations induced by prenatal stress in male and female rats. *Behavioural Brain Research*, 175(2), 323-328.