



FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA DE VALENCIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

TESIS DOCTORAL

Estudio de desarrollo psicomotor en gemelos dicigóticos que recibieron suplementos de progesterona natural durante el embarazo.

JOAN AVIÑÓ ISERN

DIRECTORES:

LUIS MIGUEL ROJO MORENO

ALFREDO PERALES MARIN

VICENTE SERRA SERRA

VALENCIA, JULIO 2021

INFORME DIRECTORS I TUTOR PER A DIPÒSIT DE TESI

Codirectors:

- 1.- Luis Miguel Rojo Moreno. N.I.F: 19828448X, Catedrático de Psiquiatría del Departamento de Medicina de la Universitat de València.
- 2.- Alfredo Perales Marín. N.I.F: 22509615K, Catedrático de Obstetricia y Ginecología del departamento de Pediatría de la Universitat de València.
- 3.- Vicente Serra Serra N.I.F: 21636808-H, Catedrático de Obstetricia y Ginecología del Departamento de Pediatría de la Universitat de València

Tutor

Luis Miguel Rojo Moreno, N.I.F: 19828448X, Catedrático de Psiquiatría del departamento de medicina de la Universitat de València, com a codirector, tutor de la tesi doctoral "Estudio de desarrollo psicomotor en gemelos dicigóticos que recibieron suplementos de progesterona natural durante el embarazo" de D Joan Aviñó Isern estudiant del programa de doctorat **3139 Medicina** (RD99/2011), de la Universitat de València, emeten informe *favorable* per a la realització del dipòsit i defensa de la tesi doctoral.

Data: 16/07/2021

ROJO MORENO, LUIS MIGUEL (AUTENTICACIÓN)
Firmado digitalmente por ROJO MORENO, LUIS MIGUEL (AUTENTICACIÓN)
Fecha: 2021.07.16 09:33:27 +02'00'

Luis Miguel Rojo Moreno
Director

ALFREDO JOSE PERALES MARIN
Firmado digitalmente por ALFREDO JOSE PERALES MARIN
Fecha: 2021.07.16 08:11:00 +02'00'

Alfredo Perales Marín
Director

VICENTE SERRA
Firmado digitalmente por VICENTE SERRA
Fecha: 2021.07.16 20:39:34 +02'00'

Vicente Serra Serra
Director

Luis Miguel Rojo Moreno
Firmado digitalmente por Luis Miguel Rojo Moreno
Fecha: 2021.07.16 09:36:14 +02'00'

Luis Miguel Rojo Moreno
Tutor

ESCOLA DOCTORAL
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

AGRADECIMIENTOS

A mis directores, Luis Rojo, Alfredo Perales y Vicente Serra, por su paciencia, sus innumerables aportaciones y su esfuerzo incondicional, pero sobre todo por contagiarme su pasión por la ciencia.

A mis padres, Joan y M^a Carmen, por transmitirme desde que tengo recuerdos la importancia de la formación.

A mi hija Maria, por enseñarme esas cosas tan importantes que no se aprenden en los libros.

Por último y muy especialmente a mi mujer, Maria, por su paciencia y por estar siempre a mi lado durante este largo camino.

ÍNDICE

1	JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	11
2	INTRODUCCIÓN	14
2.1	PROGESTERONA	14
2.2	VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS MATERNAS	22
2.2.1	Edad materna a la gestación	22
2.2.2	Tabaco	30
2.2.3	Índice de masa corporal materno al inicio del embarazo	38
2.3	VARIABLES MATERNAS DURANTE LA GESTACIÓN	42
2.3.1	pH arteria umbilical	43
2.3.2	Índice de pulsatilidad	46
2.3.3	Corticoides.....	47
2.3.4	Tocolíticos.....	51
2.4	VARIABLES DEL FETO Y DEL RECIÉN NACIDO	54
2.4.1	Edad gestacional.....	54
2.4.2	Apgar 5 minutos	60
2.4.3	Antropometría del recién nacido	62
2.4.4	Sexo	67
3	OBJETIVOS	72
4	METODOLOGÍA.....	73
4.1	DISEÑO	73
4.2	MUESTRA.....	74
4.3	INSTRUMENTOS DE MEDIDA.....	76
4.3.1	Matrices Progresivas de Raven. Escala Especial.....	76
4.3.2	Child Behaviour Checklist 6-18 años	87
4.4	VARIABLES OBSTÉTRICAS	106
4.4.1	Test de apgar	106
4.4.2	Edad gestacional.....	109
4.4.3	Índice ponderal de rohrer	109
4.4.4	Vacuoextracción.....	111
4.4.5	Cerclaje cervical.....	112
4.5	SISTEMÁTICA DE RECOGIDA DE DATOS	113

4.5.1	Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia	118
4.5.2	Hospital Universitario Doctor Peset.....	120
4.5.3	Hospital General Universitario de Alicante.....	121
4.5.4	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.....	122
4.5.5	Instituto Valenciano de Infertilidad.....	124
4.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.....	125
5	RESULTADOS	133
5.1	PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO.....	133
5.1.1	Participación en el estudio según tipo de progesterona administrada a las madres.	133
5.1.2	Participación en el estudio según variables epidemiológicas maternas.....	135
5.1.3	Participación en el estudio según variables maternas durante la gestación....	137
5.1.4	Participación en el estudio según variables del feto o del recién nacido.....	141
5.2	RELACIÓN ENTRE NIVEL INTELECTUAL SEGÚN TEST DE RAVEN E INSERCIÓN MATERNA DE PROGESTERONA.....	145
5.3	RELACIÓN ENTRE CHILD BEHAVIOR CHECKLIST (CBCL/6-18) Y SUS COMPONENTES E INSERCIÓN MATERNA DE PROGESTERONA.....	149
5.4	RELACIÓN DE VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS MATERNAS CON CBCL Y RAVEN.....	153
5.4.1	Edad materna a la gestación	153
5.4.2	Tabaco	162
5.4.3	Índice de masa corporal materno al inicio del embarazo	166
5.4.4	Hipertensión arterial materna	174
5.4.5	Concepción.....	176
5.4.6	Etnia materna.....	178
5.4.7	Paridad	179
5.5	RELACIÓN DE LAS VARIABLES MATERNAS DURANTE LA GESTACIÓN CON CBCL y RAVEN.....	180
5.5.1	pH arteria umbilical.....	180
5.5.2	Índice de pulsatilidad arteria uterina.....	182
5.5.3	Corticoides.....	186
5.5.4	Tocolíticos.....	190
5.5.5	Diabetes gestacional	194
5.5.6	Rotura prematura de membrana pretérmino.....	195
5.6	RELACIÓN DE LAS VARIABLES DEL FETO Y DEL RECIÉN NACIDO CON CBCL Y RAVEN. 198	

5.6.1	Edad gestacional al nacimiento.....	198
5.6.2	Apgar 5 minutos.	205
5.6.3	Medidas antropométricas.....	207
5.6.4	Complicaciones del recién nacido.....	216
5.6.5	Sexo.	220
5.7	RELACIÓN ENTRE LAS DOS VARIABLES PRINCIPALES DEL ESTUDIO: CBCL Y RAVEN.	222
5.8	RESUMEN DE LAS ASOCIACIONES MÁS RELEVANTES ENCONTRADAS.	225
5.9	ANÁLISIS DE REGRESIÓN.	227
6	DISCUSIÓN.....	247
6.1	PROGESTERONA.....	247
6.2	EDAD MATERNA A LA GESTACIÓN.	251
6.3	TABACO.	255
6.4	INDICE DE MASA CORPORAL MATERNO AL INICIO DEL EMBARAZO.	258
6.5	pH ARTERIA UMBILICAL.....	259
6.6	INDICE DE PULSATILIDAD ARTERIA UTERINA.....	261
6.7	CORTICOIDES.....	263
6.8	TOCOLÍTCOS.	266
6.9	EDAD GESTACIONAL.....	267
6.10	APGAR 5 MINUTOS.....	269
6.11	ANTROPOMETRÍA DEL RECIÉN NACIDO.	270
6.12	SEXO.	275
7	FORTALEZAS Y DEBILIDADES.	276
8	CONCLUSIONES.....	281
9	BIBLIOGRAFÍA.....	283
10	ANEXOS.....	312
10.1	MATRICES PROGRESIVAS DE RAVEN. ESCALA ESPECIAL.	312
	312
10.2	Child Behavior Checklist (CBCL/6-18).....	330

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Interacción pasiva gen ambiente en el período prenatal (Rice et al., 2008) ..	31
Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios en el metanálisis de Linnet. (Linnet et al., 2008).	32
Figura 3. Vía transplacentaria del cortisol (Glover, 2015).....	48
Figura 4. Puntuación de los 8 síndromes del CBCL (Farooqui et al., 2007).....	56
Figura 5. Herramientas de detección usadas para evaluar el comportamiento de los niños (Arpi, 2013).	58
Figura 6. Diagrama de flujo de los estudios del metanálisis (Momany et al., 2007).	63
Figura 7. Estadística descriptiva para los síndromes (Van der Luis et al, 2017).	70
Figura 8. Diagrama de flujo tipo CONSORT (Schulz et. al., 2010).	75
Figura 9. Baremo test Matrices Progresivas de Raven. Escala Especial (Pelorosso, 2003).	85
Figura 10. Baremo percentil. Matrices Progresivas de Raven (Cayssials, 1993).	86
Figura 11. Protocolos ASEBA (Achenbach y Rescorla, 2001).....	87
Figura 12. Síndromes empíricos CBCL.	90
Figura 13. Correlación (r de Pearson) entre las escalas DSM y las escalas empíricas del CBCL; n: 1753. (Achenback y Rescorla, 2001).	100
Figura 14. Puntuación Apgar (Apgar, 1953).	108
Figura 15. Índice ponderal de recién nacidos de sexo masculino. n: 13.615 (Sanchez et al., 2010).	111
Figura 16. Índice ponderal de recién nacidos de sexo femenino. n: 13.155 (Sanchez et al., 2010).	111
Figura 17. Diagrama de flujo. Participación en el ensayo clínico según hospital de referencia.	117
Figura 18. Diagrama de flujo. Participación en el ensayo clínico Hospital La Fe.	119
Figura 19. Diagrama de flujo. Participación en el ensayo clínico Hospital Dr Pesset.	120
Figura 20. Diagrama de flujo. Participación en el ensayo clínico Hospital General Universitario de Alicante.....	121
Figura 21. Diagrama de flujo. Participación en el ensayo clínico Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.	123
Figura 22. Diagrama de flujo. Participación en el ensayo clínico Insituto Valencia de Infertilidad.	124
Figura 23. Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Ansiedad-depresión.	125
Figura 24. Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Retraimiento.	126
Figura 25. Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Quejas somáticas.	126
Figura 26. Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Problemas sociales.	127
Figura 27. Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Problemas de atención.	127
Figura 28. Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Conducta infractora.	128
Figura 29. Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Conducta agresiva.	128
Figura 30. Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Problemas sexuales.....	129
Figura 31. Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Problemas de internalización.	129
Figura 32. Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Problemas de externalización.	130
Figura 33. Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Puntuación total CBCL.	130

Figura 34. Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Test Raven.	131
Figura 35. Diagrama de flujo. Participación en el estudio según progesterona administrada.....	133
Figura 36. Edad materna y Raven. Diagrama de dispersión.	157
Figura 37. Edad materna y problemas sexuales. Diagrama de dispersión.....	158
Figura 38. Gráfico cajas y bigotes. Relación entre edad materna y CBCL total.	161
Figura 39. Gráfico cajas y bigotes. Relación entre edad materna y Raven.....	161
Figura 40. Gráfico de barras. Relación entre tabaco y los síndromes del CBCL.....	164
Figura 41- Gráfico de barras. Relación entre tabaco y CBCL total.	164
Figura 42. Gráfico de barras. Relación entre tabaco y Raven.	165
Figura 43. Diagrama de dispersión. Relación entre IMC al inicio del embarazo y Raven.	173
Figura 44. Diagrama de dispersión. Relación entre Índice pulsatilidad en la semana 28 y Raven.	184
Figura 45. Diagrama de dispersión. Relación entre Índice pulsatilidad en la semana 32 y Raven.	185
Figura 46. Gráfico de líneas. Relación entre edad gestacional y Raven.....	203
Figura 47. Gráfico de líneas. Relación entre edad gestacional y CBCL total.....	204
Figura 48. Gráfico de barras. Relación entre complicaciones del recién nacido y CBCL.	219
Figura 49. Diagrama de dispersión. Relación entre CBI y Raven.	224
Figura 50. Gráfico de cajas y bigotes. Relación entre Índice de Rohrer e Internalización.....	273
Figura 51. Gráfico de cajas y bigotes. Relación entre Índice de Rohrer y CBCL total.....	274

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Prueba de Kolmogorov-Smirnov.	125
Tabla 2. Participación en el estudio según tipo de progesterona administrada a las madres.	134
Tabla 3. Análisis estadístico chi-cuadrado según dosis de progesterona (200 o 400mg).	134
Tabla 4. Participación en el estudio.	135
Tabla 5. Participación en el estudio.	135
Tabla 6. Participación en el estudio.	136
Tabla 7. Participación en el estudio.	136
Tabla 8. Participación en el estudio.	137
Tabla 9. Participación en el estudio.	138
Tabla 10. Participación en el estudio.	138
Tabla 11. Participación en el estudio.	139
Tabla 12. Participación en el estudio.	140
Tabla 13. Participación en el estudio.	141
Tabla 14. Participación en el estudio.	142
Tabla 15. Participación en el estudio.	142
Tabla 16. Participación en el estudio.	143
Tabla 17. Participación en el estudio.	144
Tabla 18. Raven (percentil) según tratamiento asignado.	146
Tabla 19. Tabla Raven (percentil) según tipo de progesterona.	146
Tabla 20. Cociente intelectual medio.	147
Tabla 21. Cociente intelectual alto.	147
Tabla 22. Cociente intelectual bajo.	147
Tabla 23. Relación entre CBCL e ingesta materna de progesterona. Análisis estadística U de Mann-whitney.	149
Tabla 24. Relación entre CBCL e ingesta materna de progesterona. Análisis estadístico Anova de un factor.	151
Tabla 25. Edad materna. Análisis de Correlación.	155
Tabla 26. Edad materna. Punto de corte a los 35 años. Análisis estadístico U de Mann-Whitney.	160
Tabla 27. Tabaco. Análisis estadístico U de Mann-Whitney.	163
Tabla 28. IMC materno al inicio del embarazo. Análisis de correlación.	167
Tabla 29. IMC materno al inicio del embarazo. Punto de corte 30. Análisis estadístico U de Mann-whitney.	169
Tabla 30. IMC materno al inicio del embarazo. Punto de corte 25. Análisis estadístico U de Mann-whitney.	171
Tabla 31. Hipertensión arterial materna. Análisis estadístico U de Man-whitney.	175
Tabla 32. Concepción. Analisis estadístico U de Man-whitney.	177
Tabla 33. pH arterial. Análisis de correlación de Spearman.	181
Tabla 34. Índice de pulsatilidad arteria uterina. Análisis de correlación de Spearma	183
Tabla 35. Corticoides. Análisis estadístico U de mann-whitney.	187

Tabla 36. Relación entre uso de corticoides y edad gestacional. Análisis estadístico U de Mann-whitney.	188
Tabla 37. Relación entre uso de corticoides y peso del neonato. Análisis estadístico U de Mann-whitney	188
Tabla 38. Uso de corticoides. Gemelos nacidos en la semana 34 o inferior. Análisis estadístico U de Mann-whitney.	189
Tabla 39. Tocolíticos. Análisis estadístico U de Mann-Whitney.	191
Tabla 40. Relación entre uso de tocolíticos y edad gestacional. Análisis estadístico U de Mann-whitney.	192
Tabla 41. Relación entre uso de tocolíticos y peso del neonato. Análisis estadístico U de Mann-whitney.	192
Tabla 42. Uso de tocolíticos. Gemelos nacidos en la semana 34 o inferior. Análisis estadístico U de Mann-whitney.	193
Tabla 43. Rotura prematura de membranas pretérmino. Análisis estadístico U de Mann-Whitney.	196
Tabla 44. Relación RPM pretérmino con peso neonato y edad gestacional. Análisis estadístico U de Mann-Whitney.	197
Tabla 45. Edad gestacional. Análisis de correlación de Spearman.	199
Tabla 46. Edad gestacional. Punto de corte 32, 34 y 37 semanas. A	202
Tabla 47. Apgar 5 minutos. Índice de correlación de Spearman.	206
Tabla 48. Peso neonato. Índice de correlación de Spearman.	208
Tabla 49. Índice de Rohrer. Índice de correlación de Spearman.	211
Tabla 50. Índice de Rohrer. Punto de corte percentil 10. Análisis estadístico U de Mann-whitney. Toda la muestra.	213
Tabla 51. Índice de Rohrer. Punto de corte percentil 10. Análisis estadístico U de Mann-whitney. Muestra a partir de la semana 33.	215
Tabla 52. Sumatorio de complicaciones. Índice de correlación de Spearman.	217
Tabla 53. Complicaciones del recién nacido. Análisis estadístico U de Mann-whitne	218
Tabla 54. Diferencias por sexo. Análisis estadístico U de Mann-whitney.	221
Tabla 55. Relación entre CBCL y Raven. Análisis de correlación de Spearman.	223
Tabla 56. Asociaciones más relevantes de nuestro ensayo clínico.	226
Tabla 57. Puntuación variables binarias. Análisis de regresión lineal.	228
Tabla 58. Análisis de regresión lineal múltiple.	229
Tabla 59. Análisis de regresión. Síndrome ansiedad-depresión.	231
Tabla 60. Análisis de regresión. Síndrome retraimiento.	232
Tabla 61. Análisis de regresión. Síndrome quejas somáticas.	233
Tabla 62. Análisis de regresión. Síndrome problemas sociales.	234
Tabla 63. Análisis de regresión. Síndrome alteración del pensamiento.	235
Tabla 64. Análisis de regresión. Síndrome problemas de atención.	236
Tabla 65. Análisis de regresión. Síndrome conducta infractora.	237
Tabla 66. Análisis de regresión. Síndrome conducta agresiva.	238
Tabla 67. Análisis de regresión. Síndrome problemas sexuales.	239
Tabla 68. Análisis de regresión. Síndrome internalización.	241
Tabla 69. Análisis de regresión. Síndrome externalización.	243
Tabla 70. Análisis de regresión. Síndrome CBCL-total.	245
Tabla 71. Análisis de regresión lineal. Test Raven.	246

1 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

En los últimos años se están incrementando de forma importante los embarazos múltiples en nuestra sociedad. Este hecho es debido a dos razones fundamentalmente; en primer lugar, a la expansión de la utilización de técnicas de reproducción asistida y en segundo lugar al mayor porcentaje de embarazos en edad avanzada. La incidencia de embarazos pretérmino está alrededor del 7-11% de todas las gestantes y alrededor del 50% de los embarazos gemelares (Romero et al., 2014; Murray et al., 2018).

El parto pretérmino es el principal problema obstétrico en la actualidad. Su diagnóstico y tratamiento oportuno son de importancia básica en el manejo de la prematuridad.

Las tasas de mortalidad neonatal se encuentran estrechamente ligadas con la incidencia de la prematuridad. Los nacimientos pretérmino representan tres cuartas partes de todas las muertes neonatales no asociadas con malformaciones (Romero et al., 2014).

La morbilidad asociada a partos prematuros es elevada. Las principales causas de ingreso en unidades neonatales son síndrome de dificultad respiratoria (SDR), sepsis, neumonía intrauterina, ictericia, infección tras rotura prematura de membranas, dificultad respiratoria transitoria y enfermedad de membrana hialina (Zamudio et al., 2013; Méndez et al., 2017). Como vemos la mayor parte de las causas de morbilidad corresponden a patología respiratoria.

El parto prematuro también es el factor más importante que determina la morbilidad y mortalidad neonatal entre los gemelos. El riesgo de parto prematuro es de ocho a nueve veces mayor en gestaciones gemelares que en gestaciones únicas. Se han propuesto varias intervenciones para reducir la tasa de parto prematuro en gestaciones gemelares, como reposo en cama, tocolisis profiláctica, asesoramiento nutricional, cerclaje y pesario cervical. Desafortunadamente, estas intervenciones no han demostrado evidencia en

reducir el riesgo de parto prematuro en gestaciones gemelares (Chauhan et al., 2010).

Actualmente, hay pruebas convincentes de que la administración de progesterona vaginal a mujeres asintomáticas con gestación única y cuello uterino corto ecográfico, disminuye el riesgo de parto prematuro y morbilidad neonatal (Romero et al., 2014).

La eficacia de la progesterona vaginal para evitar el parto prematuro en mujeres con gestación doble, ha sido menos estudiada y es más controvertida. En el estudio del cual partimos se pretendía estudiar la influencia de la progesterona en la prevención del parto pretérmino de gemelos dicigóticos. Las conclusiones fueron que la terapia de progesterona vaginal fue generalmente bien tolerada, pero no pudo prevenir los nacimientos prematuros en embarazos gemelares. La dosis de progesterona de 400 mg no ofreció ventajas sobre el régimen de 200 mg (Serra, Perales et al., 2013).

Tampoco se pudo demostrar eficacia en embarazos gemelares en otros estudios (Dodd et al., 2017).

Sin embargo, existe un metanálisis que concluye que sí existe eficacia para embarazos gemelares con unas características determinadas. Según este estudio, la administración de progesterona vaginal a mujeres asintomáticas, con gestación gemelar, y cuello uterino corto ecográfico, reduce el riesgo de parto prematuro. Además reduce la morbilidad neonatal, sin efectos nocivos demostrables en neurodesarrollo infantil (Romero et al., 2017).

Roberto Romero hace especial énfasis en que no se observan “efectos nocivos demostrables en el neurodesarrollo infantil”. Otra autora como Christine K. Wagner, afirma que la progesterona no puede considerarse simplemente una hormona femenina; la evidencia científica indica que la progesterona guía los procesos fundamentales de desarrollo dentro de las regiones cerebrales más estrechamente asociadas con la función emocional y, que en este sentido, sería necesario en investigaciones futuras valorar la posible influencia de la progesterona en el desarrollo emocional de los recién nacidos (Wagner, 2008).

A pesar de la controversia respecto a su eficacia, la utilización de la progesterona durante el embarazo es cada vez mayor. Las causas son el aumento exponencial de embarazos múltiples, y las escasas alternativas terapéuticas para combatir el parto pretérmino, y la consiguiente morbilidad neonatal.

La progesterona ejerce efectos temporales y anatómicamente específicos sobre los procesos de desarrollo del sistema nervioso. La exposición exógena de progesterona podría producir efectos duraderos en la función cerebral del neonato, y por lo tanto, influir en su desarrollo psicomotor, comportamental e intelectual (Wagner, 2008).

Es evidente que la cuestión no resuelta de si la exposición prenatal a la progesterona influye en la capacidad cognitiva y emocional del niño, permanece clínicamente importante y en la necesidad de una evaluación más rigurosa. Menos datos existen aún sobre la influencia en la capacidad cognitiva y emocional de gemelos dicigóticos. En éstos, se sigue administrando progesterona prenatal, a pesar de que los estudios muestran una controvertida eficacia para la prevención de partos prematuros.

2 INTRODUCCIÓN

2.1 PROGESTERONA

Implicación en el desarrollo neural

La progesterona es una hormona esteroide que actúa a nivel de diferentes tejidos del aparato reproductor femenino, ejerciendo diversos efectos cuyo fin último es promover las condiciones óptimas para que pueda anidarse en el útero un posible óvulo fecundado. Debido a la capacidad de la progesterona para modificar determinadas funciones del útero, se la emplea ya sea en forma de inyectable intramuscular, gel vaginal, cápsulas de uso oral o formando parte de un dispositivo intrauterino de liberación prolongada en las mujeres embarazadas.

Pero la progesterona no sólo actúa a nivel del aparato reproductor femenino. Existen varios estudios que relacionan la progesterona prenatal y neonatal con el desarrollo neural. Las conclusiones coinciden en que existe una clara implicación de la progesterona en el desarrollo y diferenciación neural tanto prenatal como neonatal.

Estudios realizados mediante inmunocitoquímica concluyen que la progesterona se expresó en las regiones no habitualmente asociadas con la reproducción, sino más bien asociadas con la cognición, la psicomotricidad, y la función visual, tales como la neocorteza, el hipocampo, el putamen caudado y el núcleo geniculado lateral (Heberden, 2017).

Las hormonas esteroideas ejercen sus efectos en los tejidos diana a través de la activación de los receptores nucleares específicos que, como factores de transcripción, pueden ejercer poderosos efectos sobre la expresión génica y la función celular. La sensibilidad del cerebro en desarrollar progesterona se confiere, al menos en gran parte, a la expresión de PR (receptor de progesterona) en regiones específicas del cerebro durante los períodos críticos del desarrollo. Mediante inmunocitoquímica, se ha demostrado la existencia del receptor de progesterona en el sistema hipotálamo-hipofisario-adrenal, estrechamente relacionado con trastornos emocionales y comportamentales (Mahmoud et al., 2016).

En un estudio de similares características, pero realizado en ratas, se detectó inmunoreactividad a la proteína PR en numerosas regiones del cerebro, tales como, el núcleo periventricular anterolateral, el núcleo preóptico medial y el núcleo ventromedial del hipotálamo. También en el neocortex, el hipocampo, putamen caudado y el núcleo geniculado lateral. Pero lo más interesante de este estudio es que la expresión de PR fue significativamente más elevada en el período perinatal que en la edad adulta. Estos hallazgos son consistentes con la idea emergente de que la progesterona, y sus receptores, pueden desempeñar un papel fundamental en los mecanismos específicos y fundamentales del desarrollo neural (Quadros et al., 2007).

En la misma línea, Brunton reflexiona sobre el papel tan importante que juegan los esteroides neuroactivos en la formación y funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal durante el desarrollo fetal. Este eje, está implicado en la neurobiología de los trastornos emocionales y del comportamiento, entre otras razones, porque se encarga de la producción de dopamina. Entre los esteroides neuroactivos, Brunton destaca la progesterona, y reflexiona sobre algunos estudios que demuestran que los factores que generan estrés materno durante el embarazo, posteriormente influyen en la capacidad de generar esteroides. En este sentido, plantea la posibilidad de que la utilización de progesterona durante el embarazo pueda reducir la frecuencia de aparición de algunas patologías emocionales en la infancia.

Para concluir, anima a una mayor investigación del posible uso profiláctico de la progesterona durante el embarazo, con el propósito de prevenir patologías emocionales (Brunton, 2015).

Existen observaciones experimentales, con estudios in vitro mediante inmunocitoquímica, sugiriendo que la progesterona modula otros sistemas de receptores de membrana tales como el serotoninérgico, el noradrenérgico y el dopaminérgico, todos ellos implicados en prácticamente la totalidad de las patologías psiquiátricas. (Pluchino et al., 2016).

Redundando sobre la vía dopaminérgica, Willing y Wagner realizan un proyecto con ratas. Administran un antagonista de los receptores de progesterona durante el período neonatal, y logran demostrar mediante procesos inmunocitoquímicos, la disminución de la actividad de la vía dopaminérgica mesocortical. Su conclusión es que la progesterona, durante el período pre y neonatal, puede tener un papel importante en el desarrollo de trastornos psiquiátricos y comportamentales posteriores. Por este motivo, creen que el uso de progesterona sintética en humanos durante el período de desarrollo neonatal, puede tener un papel importante (Willing y Wagner, 2016).

Cada vez es más evidente que, las hormonas esteroideas y sus receptores, no sólo ejercen efectos sobre las regiones del cerebro en la función reproductiva y/o neuroendocrina, sino también influyen en el desarrollo y el funcionamiento de la corteza cerebral. Esta teoría la hemos podido constatar en los estudios nombrados anteriormente.

Pero una cosa es demostrar la influencia de la progesterona en la neurogénesis y funcionamiento cerebral, sobre todo en las áreas que modulan las emociones, y otra cosa bien distinta es demostrar que la exposición a diferentes dosis de progesterona durante el embarazo, puede afectar en última instancia al desarrollo emocional e intelectual en la infancia.

Implicación en el desarrollo emocional e intelectual en la infancia

En un estudio realizado por Meyer-Bahlbur se administra progesterona prenatal entre los meses cuarto y séptimo del embarazo. Lo comparan con otro grupo al que administran placebo. Eligieron estos meses porque pensaban que era el período en el que se estaba formando el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. No objetivan diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en las áreas de actividad física, irritabilidad, comportamientos inadecuados, habilidades atléticas o tendencia a la homosexualidad. Sí se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a habilidades sociales, más desarrolladas en el grupo influenciado con progesterona (Meyer Bahlburg, Grisanti y Ehrhardt, 1977).

Otro estudio, realizado por Meyer Bahlbur con idéntica metodología, en el mismo año, pero con una muestra solo de niñas, sugiere que la exposición a progesterona en el período prenatal se correlaciona positivamente con la psicomotricidad en la infancia (Ehrhardt, Grisanti y Meyer Bahlburg, 1977).

Estos primeros estudios generaron controversia en la opinión científica por diversas limitaciones metodológicas e inconsistencias. Los autores no pudieron replicar sus resultados originales con una metodología más precisa (Meyer Bahlburg y Ehrhardt, 1980).

En otro estudio, Dalton divide a las gestantes en dos grupos, aquellas que habían recibido un mínimo de 500mg de progesterona natural, mediante inyección intramuscular, a lo largo del embarazo y gestantes controles que no habían recibido progesterona durante el embarazo. Todas las madres eran europeas y no había niños adoptados en la muestra. Concluye que, los niños cuyas madres recibieron progesterona durante el embarazo, eran significativamente más propensos a estar de pie y caminar en su primer cumpleaños. Además, tenían un mayor logro académico a los 9-10 años de edad, en comparación con los controles.

Curiosamente, se informó de que el éxito académico mostró un efecto dependiente de la dosis; el rendimiento académico es mayor en los niños cuyas madres habían recibido más de 5 gramos de progesterona. Por otro lado, el rendimiento académico también era mayor en los niños cuyas madres habían iniciado la exposición a progesterona antes de la semana 16, y ésta había durado más de 8 semanas (Dalton, 1976; Dalton 1979).

Christine. K. Wagner en el año 2008 concluyó, a partir de una revisión de los estudios realizados por Dalton, que adolecían de importantes limitaciones metodológicas e inconsistencias, por lo que es difícil sacar una conclusión simple, sin embargo, estos hallazgos sugieren la importancia de supervisar el desarrollo psicosocial y psicosexual de los niños expuestos a progesterona durante la gestación (Wagner, 2008).

Más recientemente, Trotter, administra progesterona postnatal a recién nacidos pretérmino durante las 6 semanas posteriores al parto. La progesterona era administrada de forma intravenosa, y la dosis media fue de 21,20 (desde 11,23 a 27,36) mg/Kg/día. A continuación, evalúan el desarrollo psicomotor con respecto a recién nacidos pretérmino, que no han estado influenciados con progesterona las semanas posteriores al parto. Comprueban que el desarrollo de los recién nacidos influenciados con progesterona es normal, en comparación con el retardo significativo en el desarrollo de los no influenciados (Trotter et al., 2001).

En otro estudio, con una metodología muy similar a la nuestra y además con una muestra de gemelos dicigóticos, se realiza un ensayo clínico doble ciego, con dos subgrupos, uno de control con placebo y otro de progesterona, administrada para la prevención del parto prematuro en embarazos gemelares. La administración era mediante gel de progesterona diariamente durante 10 semanas desde la semana 24 del embarazo. Posteriormente siguen a los gemelos hasta los 6 años de edad. No encontraron diferencias respecto a la incidencia de muerte, patologías médicas, anomalías congénitas ni a la necesidad de hospitalizaciones de los gemelos. Tampoco observan diferencias con respecto al desarrollo social, emocional ni cognitivo (McNamara et al., 2015).

En 2016, en Dinamarca, 492 niños son expuestos a progesterona durante el embarazo y 497 a placebo. Se trata de un estudio doble ciego dividido en dos grupos (placebo-control). A las madres, todas con embarazos gemelares, se les administraban cápsulas vaginales de progesterona desde la semana 18 a la 23. Los niños son estudiados hasta los 5 años de edad. Se evalúa a los niños mediante el test ASQ y no se objetivan diferencias respecto a comunicación oral, resolución de problemas o interacción social. En la parte correspondiente a los gemelos dicigóticos (que son realmente los que corresponderían a una muestra semejante a nuestro estudio) se observa una correlación negativa entre la exposición a progesterona y la impulsividad, ejerciendo por tanto la progesterona como factor protector. Su conclusión es que futuras investigaciones respecto a esta correlación son necesarias para poder extraer conclusiones (Vedel et al., 2016).

Willing y Wagner, dos autores de los que ya hemos hablado, y que se han dedicado a investigar exhaustivamente sobre la influencia de la progesterona prenatal en el posterior desarrollo emocional de los recién nacidos, realizan un estudio con ratas a las que dividen en dos grupos según exposición a progesterona en la etapa de desarrollo fetal. A las ratas expuestas a progesterona se les inyectaba diariamente a lo largo de todo el período de gestación (aprox. 3 semanas) progesterona sintética (17- hidroxiprogesterona) a razón de 0,5mg/Kg. Su conclusión es que las ratas expuestas a progesterona durante el período prenatal presentan mayor flexibilidad cognitiva y menor impulsividad. Y no sólo eso, sino que mediante inmunocitoquímica, logran demostrar la mayor transmisión dopaminérgica en el área cerebral del sistema límbico en las ratas influenciadas con progesterona. Pero más interesante aún es una de sus reflexiones; “en humanos la progesterona puede transferirse mediante los circuitos materno-fetales, y los fetos pueden estar expuestos a progesterona mucho más allá del último tratamiento y más tiempo de lo que se pensaba originalmente. Muchas regiones del cerebro en desarrollo son sensibles a las progestinas; ampliamente demostrada está la vía dopaminérgica mesocortical, un circuito neural importante para los comportamientos cognitivos complejos más adelante en la vida.

En este estudio la exposición a progesterona, durante el desarrollo fetal de la vía dopaminérgica mesocortical, mejora la transmisión dopaminérgica en el sistema límbico y, en último término, mejora la flexibilidad cognitiva de las ratas cuando ya han nacido. Una investigación más exhaustiva de los posibles beneficios de la exposición a progesterona durante el embarazo, más allá de evitar el parto pretérmino, es necesaria” (Willing y Wagner, 2016).

En nuestro estudio, vamos a emplear también otros datos clínicos maternos, fetales y del recién nacido más allá de la progesterona, y los vamos a intentar asociar con el desarrollo emocional e intelectual de los niños. Para ello siempre nos basaremos en la misma muestra de madres embarazadas de gemelos dicigóticos.

Dividiremos estas variables en tres apartados.

Variables epidemiológicas maternas.

- Guardan relación con datos clínicos previos al embarazo.

Variables maternas durante la gestación.

- Guardan relación con datos clínicos que suceden durante el tiempo que transcurre la gestación hasta el parto.

Variables del feto y del recién nacido.

- Guardan relación con datos clínicos o eventos que se refieren al feto o el recién nacido.

2.2 VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS MATERNAS

2.2.1 Edad materna a la gestación

Posponer la paternidad es un hecho cada vez más frecuente en la mayor parte de países avanzados en las últimas décadas. En los países que forman parte de la Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo, la edad media materna para tener el primer hijo ha pasado de los 23 años en 1970 a los 29 años en 2015. La tendencia es similar en los padres (OECD; 2015). En este sentido, el conocimiento de como influye la edad parental avanzada en la descendencia resulta cada vez de más relevancia.

Numerosos estudios relacionan la edad materna y paterna avanzadas con patologías psiquiátricas, si bien es cierto que también existe algún estudio que sugiere todo lo contrario, es decir que la edad parental avanzada podría actual de factor protector respecto a algunas enfermedades psiquiátricas.

Por lo general, existe una creciente creencia de que la edad parental avanzada está asociada a una mayor morbilidad en la descendencia, incluidas las patologías psiquiátricas. La asociación entre, la edad parental avanzada y el aumento de morbilidad en la descendencia, ha recibido incluso un nombre concreto y es conocido como “parental age effect” (Kluiver et al., 2017). La relación se asocia a diversas etiologías. La más contrastada es el aumento de errores en la segregación cromosómica a medida que avanza la edad de los progenitores. Estos errores podrían dar paso a mutaciones genéticas que, pueden no manifestarse en los progenitores, pero sí en su descendencia (Hassold et al., 2009). Otra etiología bien estudiada es la llamada “de novo mutation hypothesis”; se trata de mutaciones en las células germinales (espermatozoides y óvulos) que se van propagando en las divisiones de dichas células. Varios autores han podido demostrar el aumento de mutaciones en las células germinales, las llamadas mutaciones de novo, cuando más avanzada es la edad de los padres (Crow, 2000; Hassold et al., 2009).

Otra hipótesis guarda relación con mecanismos que se asocian a alteraciones epigenéticas. Cuando dichas alteraciones se producen resultan en una alteración de la estructura de cromatina y los patrones de metilación del DNA. La metilación del DNA disminuye a medida que avanza la vida. Esta disminución de la metilación está implicada en alteraciones de la expresión de los genes. Milekic y colaboradores van más allá y afirman que la desregulación transcripcional de los genes, sobre todo los implicados en el desarrollo cerebral, se hereda a la descendencia y que por lo tanto, los hijos de progenitores en edad avanzada, tendrán más riesgo de presentar patologías psiquiátricas (Milekic et al., 2015).

La última hipótesis que también se ha relacionado se llama “environmental resource hypothesis”; es decir, a mayor tiempo de exposición parental a factores ambientales adversos como estrés psicosocial, alcohol, tabaco y otros tóxicos, mayor riesgo de patología psiquiátrica en la descendencia. Evidentemente en términos generales, a edad más avanzada de los padres, mayor índice de exposición a estos factores externos adversos (Janecka et al., 2017).

Por patologías, la relación más estudiada, y en la que coinciden todas las investigaciones es la de la esquizofrenia y la edad parental avanzada. Existen numerosos estudios e incluso algunas revisiones al respecto (Kluiver et al., 2017; Tearne 2015). Una de las hipótesis más contrastadas es que se relaciona con una mayor predisposición a mutaciones genéticas en la descendencia (Hubert et al., 2011). Janecka va más allá, no solo se relacionaría con mutaciones genéticas en la descendencia, sino también en el mayor riesgo de mutaciones genéticas previas a la fecundación de los gametos masculino y femenino. Apunta además, a otros factores que podrían influir en esta relación, como alteraciones epigenéticas y acumulación de factores externos; estrés psicosocial, alcohol, tabaco y otros tóxicos (Janecka et al., 2017).

Majella realiza en Dinamarca un estudio en el que intenta homogeneizar las variables conocidas que puedan afectar al inicio de una esquizofrenia, tanto en la muestra de casos como de controles. Intenta trabajar con una muestra de pacientes con unos progenitores de características socioeconómicas y psicosociales similares. Obtiene 7704 casos y 192590 controles. Concluye que existe una relación inherente entre esquizofrenia y edad avanzada en progenitores. Considera que la causa más probable corresponde a mutaciones genéticas y alteraciones epigenéticas (Majella et al., 2011).

Otra asociación muy contrastada se trata del autismo. Existe una amplia evidencia de que la edad parental avanzada se relaciona con el autismo (Janecka et al., 2017). Croen plantea que la asociación de la edad materna con patologías del espectro autista parece estar confirmada, pero, poco se ha estudiado respecto a la posible influencia de la edad paterna. Encuentra una asociación independiente tanto de la edad materna avanzada, como también de la edad paterna, con un incremento de morbilidad de patologías del espectro autista (Croen et al., 2007). Las posibles etiologías podrían ser similares a las de la esquizofrenia. Kluiver por ejemplo afirma que “si bien las alteraciones genéticas y epigenéticas, además de los factores ambientales, impresionan ser la causa fundamental de la asociación, una mayor investigación al respecto resulta necesaria” (Kluiver et al., 2017).

Larsson y colaboradores afirman que existe una asociación entre edad parental avanzada y autismo, pero apuntan también a otros factores perinatales como el estado de bienestar del recién nacido, las semanas de gestación (mayor riesgo en recién nacidos con menos de 35 semanas de gestación) y la presentación en nalgas (Larsson et al., 2005).

Bastante contrastada está también la asociación entre edad parental avanzada y trastorno bipolar (Frans et al., 2008; Tearne, 2015). Lehrer objetiva dicha asociación, pero con una significación estadística más importante cuando el trastorno bipolar presenta síntomas psicóticos a lo largo de su evolución (Lehrer et al., 2016).

Para el resto de patologías psiquiátricas existe más controversia en los resultados. D'Onofrio, en un ensayo clínico del que ya hemos hablado, objetiva una asociación negativa entre edad materna y diversos síntomas psiquiátricos en la descendencia: problemas de atención, problemas de hiperactividad, ideas suicidas y problemas de abuso de sustancias. Es decir, a mayor edad materna, más probabilidades de que aparezcan los síntomas psiquiátricos nombrados (D'Onofrio et al, 2014).

Weiser examinó el funcionamiento social de jóvenes de 16 y 17 años, pertenecientes a la academia militar israelí, según edad materna a la gestación. El funcionamiento social fue evaluado mediante una entrevista semiestructurada y se realizaron preguntas del perfil siguiente; “Cuántos buenos amigos tienes?”, “Tienes novia?” “Normalmente prefieres estar con un grupo de compañeros o solo?”. Tras ajustar todos los posibles factores de confusión, incluyendo por supuesto la edad del padre, se objetivó un riesgo significativo de peor funcionamiento social en la descendencia de madres de edad avanzada (≥ 40 años), comparado con la descendencia de madres de 25 a 29 años (Weiser et al., 2008).

Saha estudió el impacto de la edad materna avanzada en los resultados del test CBCL (Child Behaviour Checklist), mismo test que hemos utilizado en nuestra investigación. Evalúa a la descendencia a los 7 años de edad. Controla posibles factores de mediación: edad paterna, sexo, semanas de gestación, estatus familiar y posibilidades económicas. Objetiva que la edad materna avanzada está asociada con una disminución del riesgo de sintomatología ansioso-depresiva, retraimiento social y somatizaciones, pero con un incremento del riesgo de irritabilidad, problemas de desobediencia, agresividad y conductas infractoras. A pesar de ser un estudio con una muestra amplia ($n=55.908$ embarazadas) se aprecian limitaciones; en primer lugar por tratarse de una muestra de participantes solo de Estados Unidos y no tener por tanto en cuenta otras culturas con diferentes componentes emocionales y conductuales; en segundo lugar por tratarse de descendientes nacidos entre 1959 y 1965. En este sentido, no se tiene en cuenta la tendencia actual a retrasar mucho más la edad de tener hijos, además de los cambios de patrones de conducta y pensamiento en los últimos años.

Y, en tercer lugar, por analizar la descendencia sólo a los 7 años. En este sentido, parece complicado generalizar los resultados debido a los cambios emocionales continuos que se producen en la infancia (Saha et al., 2009).

La relación entre la edad materna avanzada y el funcionamiento conductual en la descendencia, en diferentes períodos de la infancia y la adolescencia, fue evaluado en Nueva Zelanda. Se realizó un estudio longitudinal sobre una cohorte de niños (n=1.265) nacidos durante 1977. Se definió como alteración de conducta peleas, desobediencia, irritabilidad, mentir, robar y otras conductas consideradas desafiantes. Los informadores fueron tanto padres como profesores y se realizaron tres evaluaciones a los 8, 10 y 12 años. Encontraron que la edad materna avanzada está asociada con menores reportes de alteraciones de conducta. Sin embargo, también encontraron que las diferencias en la familia, trasfondo social y, el ambiente en la infancia tras el nacimiento, eran suficientes para explicar la mayoría de las asociaciones. Hay que tener en cuenta en este sentido, que las características parentales son más propicias para la educación en madres con edad más avanzada al nacimiento de sus hijos. El motivo es que, por lo general, se presumen más recursos y aptitudes para la educación (Fergusson et al., 1993; Fergusson et al., 1999).

En la bibliografía existe evidencia respecto a la relación entre edad parental avanzada y cociente intelectual. En 2014 Myrskylä realiza un estudio en Suecia; se trata de un estudio de seguimiento, doble-ciego y equilibrado en dos grupos paralelos. Divide la muestra en hermanos de mismos progenitores. Al ser hermanos de los mismos padres evita algunos posibles factores de confusión como podrían ser el nivel socio-cultural de los progenitores. En total, la muestra asciende a 565.433 suecos nacidos entre 1951 y 1976. Los datos de cociente intelectual se obtienen del Registro Sueco del Servicio Militar obligatorio y fue evaluado cuando los hermanos tenían entre 17 y 20 años de edad. Tras el análisis, no existe asociación entre la edad paterna y el cociente intelectual de la descendencia. En cambio, se observa una asociación negativa con la edad materna. Además, edades maternas comprendidas entre 40 y 44 años estaban asociadas con un cociente intelectual en la descendencia significativamente menor que en las edades maternas comprendidas entre 25 y

29 años. Como reflexión comenta que los resultados son lógicos si tenemos en cuenta que la edad materna avanzada está relacionada con mayores complicaciones en el parto, acumulación de daños en el DNA de las células germinales o la menor calidad de los óvulos. “Sin embargo, la tendencia en los padres de mayor edad es a tener más recursos económicos y sociales; este hecho puede actuar de factor confusor para no encontrar asociación con la edad paterna o incluso que en algunos estudios previos se evidencie una asociación positiva entre edad parental e inteligencia en la descendencia” (Myrskylä et al., 2013).

Cuando Myrskylä se refiere a algunos estudios en los que se obtienen resultados contrapuestos se refiere por ejemplo a Saha que realizó un estudio similar en 2009. Los test neurocognitivos se realizaron a los 8 meses, 4 años y 7 años. Encontraron una asociación negativa entre la edad paterna y el rendimiento neurocognitivo de la descendencia en la infancia. Además, se observó un mayor riesgo de presentar dislexia en hijos de padres en edad avanzada. En cambio esta asociación fue, aunque con resultados menos sólidos, positiva para el caso de la edad materna (Saha et al., 2009).

En otro estudio más antiguo, y al que también hace referencia Myrskylä cuando habla de resultados contradictorios, se observó una asociación positiva entre edad maternal avanzada y habilidades cognitivas de la descendencia (Zybert, Stein y Belmont, 1978).

Muy interesante resulta en este contexto el estudio realizado en 2005 por Malaspina y colaboradores, precisamente porque se pone mucho énfasis en controlar los posibles factores que puedan actuar de confusores. En este sentido, se comparan jóvenes de perfiles familiares similares en lo referente a estatus social, ocupación laboral, posibilidades económicas y orden de la descendencia; además se tienen también en cuenta características perinatales de los jóvenes como peso fetal y aparición de cualquier tipo de estrés perinatal.

Se trata de una muestra de jóvenes de 16 años pertenecientes al registro de la armada israelí. Se recogen datos del certificado de nacimiento de los jóvenes y de los departamentos de obstetricia y pediatría. A los jóvenes se les administra una batería amplia de test relacionados con el coeficiente intelectual; entre ellos el test de matrices progresivas de Raven, como es el caso de nuestro estudio, pero en una versión adaptada a la adolescencia en la que se evalúa lenguaje no verbal, razonamiento abstracto y habilidades para la resolución de problemas. Se estudió una muestra amplia de 44 175 participantes (26 023 hombres; 18 152 mujeres). Se observó una asociación negativa entre edad paterna, y materna, con el cociente intelectual en la adolescencia. Especialmente significativa resultó la asociación entre madres mayores de 40 años y menor cociente intelectual en la adolescencia ($p < 0,001$) (Malaspina et al., 2005; Malaspina et al., 2015).

En 2014 se publicó un estudio con una muestra muy importante ($n = 2.615.081$) en el que se evaluó a niños y adolescentes nacidos entre 1973-2001 en Suecia. Se observó una asociación negativa entre rendimiento académico de los niños y edad materna al parto. Para evaluar el rendimiento académico en esta ocasión se tuvieron en cuenta las calificaciones académicas, logros académicos secundarios y un test de rendimiento intelectual que incluía razonamiento lógico-inductivo, habilidades verbales, percepción viso-espacial y habilidades teóricas (D'Onofrio et al., 2014).

Después de estos últimos estudios parece clara la tendencia general a considerar la edad materna avanzada, y también paterna, un factor de riesgo para que la descendencia presente mayores dificultades de aprendizaje.

Además tenemos que tener en cuenta un aspecto sobre el cual todavía no hemos reflexionado. La edad materna avanzada es un factor de riesgo independiente para la más común de las enfermedades genéticas, el Síndrome de Down que, en un porcentaje relativamente elevado de casos, se asocia a discapacidad intelectual (Newberger, 2000). Además, la edad materna avanzada, ha sido asociada también a discapacidad intelectual en la descendencia en ausencia de Síndrome de Down, pero relacionada con otras alteraciones neurológicas tales como epilepsia, parálisis cerebral u otro tipo de patologías en las que se encuentra afectado el sistema nervioso central (Drews et al., 1995).

2.2.2 Tabaco

La exposición fetal a tabaco durante el embarazo ha sido asociada a numerosos problemas psiquiátricos. A pesar de ello, la etiología mediante la cual, la exposición a tabaco durante la gestación presenta una asociación con los problemas emocionales en la descendencia sigue sin estar clara (D'Onofrio et al., 2010).

Debido a que la mayoría de problemas emocionales no surgen hasta varios años después al período de exposición, examinar los factores intermedios que se encuentran más cerca de la exposición podría ayudar a aclarar las vías etiológicas. Uno de esos factores es el peso al nacimiento; se considera que los hijos nacidos de madres fumadoras durante la gestación pesan aproximadamente un 5% menos que los no expuestos a tabaco (Bernstein et al., 2000). La nicotina restringe el flujo sanguíneo placentario aumentando el riesgo de malnutrición fetal (Lips et al., 2005). Otros componentes del tabaco, como el monóxido de carbono y las beta-carbolinas, pueden también impedir el crecimiento interrumpiendo el acceso fetal al oxígeno (Lambers y Clark, 1996).

Talati estudió la relación entre la exposición fetal a tabaco, peso fetal al nacimiento y psicopatología en la descendencia. Concluyó que el peso al nacimiento no actúa como moderador en la asociación entre exposición a tabaco y psicopatología; “Los posibles mecanismos biológicos mediante los cuales la exposición a tabaco incrementa el riesgo de psicopatología en la descendencia no están mediados por el peso al nacer. Por consiguiente, los esfuerzos enfocados a mejorar el peso de los recién nacidos, no disminuirán el riesgo de psicopatología de la descendencia motivado por la exposición directa a tabaco durante la gestación” (Talati et al., 2017).

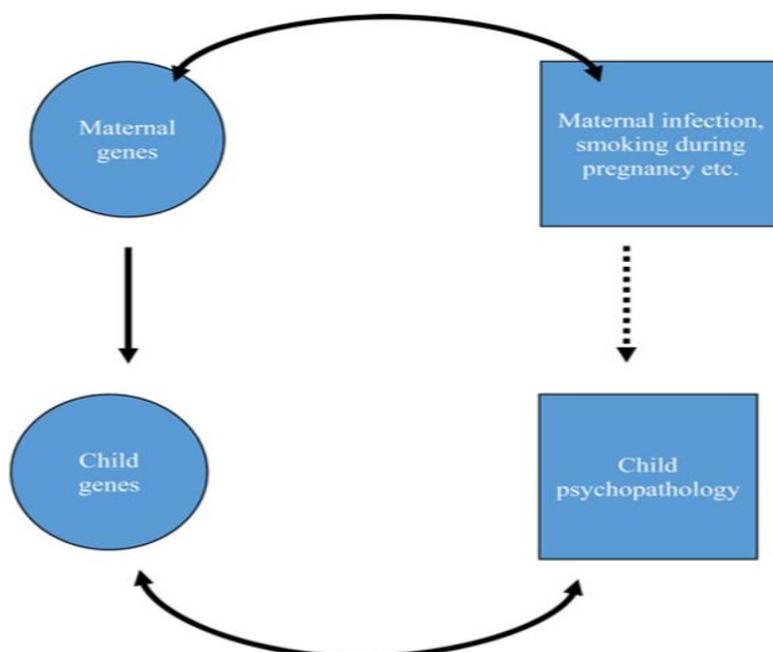
Conviene tener en cuenta también, que, la exposición a tabaco durante la gestación, se asocia a hidrocefalia, microcefalia y Síndrome de Down en la descendencia. Todas ellas asociadas con un aumento de psicopatología y menor rendimiento intelectual (Honein et al., 2001).

La nicotina, así como el resto de componentes del tabaco, atraviesan la barrera placentaria, y cuando la madre fuma de forma crónica, puede alcanzar incluso niveles más altos en el feto que en la propia madre (Rogers, 2009).

Los receptores colinérgicos de nicotina están localizados alrededor de toda la corteza cerebral fetal, incluyendo las neuronas dopaminérgicas y serotoninérgicas. La excesiva estimulación de estos receptores durante la gestación puede alterar su sensibilidad en detrimento del crecimiento neuronal y la correcta formación de sistemas neuronales (Slotkin et al., 2006).

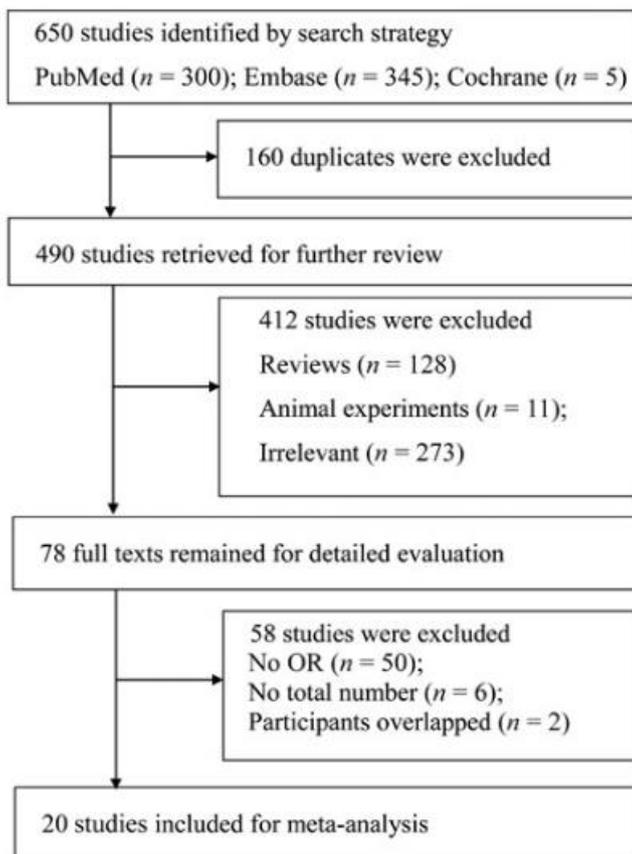
Existen otros motivos que pueden explicar esta asociación sin necesidad de que exista un contacto directo del tabaco con el feto. Algunos factores ambientales, como puede ser en este caso la exposición materna a tabaco, pueden alterar, e incluso generar mutaciones en el genoma materno. Estas alteraciones o mutaciones se podrían transmitir a la descendencia y ser la causa de la aparición de psicopatología (Rice et al., 2018).

Figura 1. Interacción pasiva gen ambiente en el período prenatal (Rice et al., 2008)



Una de las asociaciones más estudiada y contrastada, incluso por diversos metanálisis, se trata de la encontrada entre la exposición a tabaco durante el embarazo y la incidencia de Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDHA) en la infancia. Se trata además de una relación dosis dependiente, en la cual, a mayor consumo de tabaco en la gestación, mayor riesgo de presentar TDHA en la descendencia (Huang et al., 2018; Linnet et al., 2008).

Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios en el metanálisis de Linnet. (Linnet et al., 2008).



Langley estudió una muestra de 8000 niños de ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children), un proyecto realizado en Boston que investiga sobre las posibles asociaciones entre variables parentales y la evolución de su descendencia. Compararon el riesgo de presentar síntomas de déficit de atención e hiperactividad entre los niños cuyas madres y padres fumaron durante el embarazo, y los niños cuyas madre y padres no fumaron. Concluyeron que la descendencia de madres y padres (incluso en ausencia de consumo de tabaco en las madres) fumadores tenía mayor riesgo de presentar síntomas de déficit de atención e hiperactividad, mientras que no encontraron asociación con consumo pasivo de tabaco. Los investigadores concluyeron que la asociación entre madres fumadoras y TDHA en la descendencia puede ser más atribuible a mutaciones genéticas parentales y/o factores ambientales que a una relación con la exposición directa a tabaco en el útero (Langley et al., 2012).

Otra relación estudiada y contrastada en la bibliografía se trata de la exposición directa materna a tabaco durante el embarazo, y la mayor predisposición a comportamientos externalizadores en la descendencia: irritabilidad, heteroagresividad, ausencia de remordimientos, transgresión de las normas, desobediencia a la figura de autoridad, consumo de tóxicos, amenazas a iguales... Existen incluso diversos metanálisis en que los autores concluyen que existe una fuerte asociación (Ruisch et al., 2018; Herrmann et al., 2008; Wakschlag et al., 2002).

KimStene-Larsen reportó un aumento significativo del riesgo de comportamientos externalizadores en niños de 18 meses de edad cuyas madres fumaban más de 10 cigarrillos al día, no obteniendo significación estadística si éstas fumaban menos. Confirma de esta forma la dosis dependencia del tabaco para la aparición de psicopatología en la descendencia (KimStene-Larsen et al., 2009).

Brion encontró la misma asociación en una cohorte de niños de 4 años. La asociación persistía a pesar de ajustar diversos posibles factores de confusión, tales como, el estatus socioeconómico familiar, la psicopatología parental y el consumo de tabaco por parte del padre. Tras estos resultados concluyó que la asociación parecía mediada por la exposición intrauterina a tabaco (Brion et al., 2010).

En este sentido resulta muy interesante la investigación realizada por Gaysina y colaboradores. Utilizan datos de tres estudios previos con tres asociaciones genéticas madre-hijo diferentes; ya sea genéticamente relacionado, no genéticamente relacionado con adopción del niño al nacimiento o a la concepción. Los autores tuvieron la oportunidad de evaluar la asociación en las parejas madre-hijo que diferían no solo con respecto a la exposición a tabaco durante el embarazo sino también respecto a su relación genética. Pues bien, los niños expuestos a tabaco materno en el útero presentaron mayor riesgo de problemas de conducta independientemente de la relación genética madre-hijo. Controlaron posibles factores de confusión como educación maternal, psicopatología parental y estatus socioeconómico familiar. Este estudio reforzaría un supuesto efecto adverso de la exposición intrauterina a tabaco, restando fuerza a la idea de una posible etiología genética por mutaciones previas secundarias al consumo de tabaco (Gaysina et al., 2013).

Menos consistente, a la vista de la bibliografía existente, resulta la relación entre las madres fumadoras y sintomatología ansioso-depresiva en la descendencia.

Un estudio longitudinal de Ashford investiga la asociación entre consumo de tabaco materno durante el embarazo y comportamientos internalizantes en la descendencia. Entendemos como comportamientos internalizantes el preocuparse mucho, tendencia al lloriqueo, anticipar las situaciones con cogniciones negativas, sentimiento de inutilidad, ánimo bajo, sentimiento de culpabilidad, escasas relaciones sociales, timidez, pesadillas, sensación constante de estar cansando, tendencia a la somatización (Cefaleas, vértigos, náuseas...). Se trata de una muestra de 400 niños evaluados a las edades de 5, 10 y 18 años.

Los autores de este estudio observan asociación, tanto para las conductas internalizadoras, como también para las externalizadoras. Además, reflexionan sobre las ventajas de su estudio ya que logran controlar un posible factor de confusión como pueden ser las conductas externalizadoras, algo muy importante según ellos, puesto que existe una alta comorbilidad en niños con conductas tanto internalizadoras como externalizadoras (Ashford et al., 2008).

Similares resultados encontraron Indredavik y colaboradores. Las puntuaciones de conductas internalizadoras a la edad de 14 años eran significativamente más altas en niños cuyas madres fumaron durante el parto. Esta asociación se mantenía a pesar de controlar posibles factores de confusión como estatus socioeconómico familiar y salud mental parental (Indredavik et al., 2007).

Menezes y colaboradores estudiaron una muestra de adolescentes de 18 años. Observaron menor satisfacción personal y más riesgo de presentar un episodio depresivo en la descendencia de madres fumadoras. El riesgo, además, se incrementaba cuando las madres habían fumado durante el embarazo más de 20 cigarrillos. Es decir, según su estudio existe una asociación dosis-dependiente (Menezes et al, 2013). Idénticos resultados, y también objetivando dosis dependencia obtuvieron Ekblad y colaboradores en una amplia muestra de jóvenes finlandeses (n= 175.009) (Ekblad et al., 2010).

Como hemos comentado en este subgrupo los resultados son mixtos y menos consistentes. Existe alguna investigación que no encuentra asociación (Melchior et al., 2015); no obstante, la tendencia general es a considerar la exposición a tabaco en el útero un factor de riesgo para sintomatología ansioso-depresiva en la descendencia.

Respecto al cociente intelectual, la mayor parte de los estudios coinciden en encontrar una asociación negativa con la exposición fetal a tabaco. Clifford publicó un metaanálisis en el que se revisaron todos los estudios realizados desde el año 2000 al 2011 sobre esta asociación. Revisaron un total de 1044 artículos y excluyeron aquellos que no controlaban factores de confusión tales como edad materna, educación de los padres y estatus socioeconómico familiar. Los artículos valorados por estos autores utilizan varias medidas cognitivas; las podríamos resumir en inteligencia, discapacidad intelectual, capacidad de atención, funciones ejecutivas, neurodesarrollo y logros económicos. Su conclusión es que “existen resultados sólidos en la bibliografía para considerar una asociación directa y negativa entre exposición a tabaco durante el embarazo y menores habilidades intelectuales en la infancia y la adolescencia (Clifford et al., 2012).

Hay algunos estudios posteriores a este metanálisis que resulta interesante nombrar. En 2013 Cho usó una muestra de 5119 niños de 7 a 9 años para investigar sobre la influencia de la exposición a tabaco en el rendimiento cognitivo. La muestra y los datos los obtuvieron de un estudio más amplio realizado en Boston llamado ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children). Este autor intenta encontrar asociaciones entre variables parentales y la evolución de su descendencia. Dividieron a los niños en tres subgrupos: alta exposición fetal a nicotina (>17mg por día), baja exposición fetal a nicotina (\leq 17mg por día) y nula exposición. Su trabajo se basó en monitorizar las habilidades de lectura en las áreas correspondientes a velocidad, fluidez, precisión, ortografía y comprensión. Encontraron una asociación negativa entre la exposición a tabaco y las habilidades de lectura identificando además una relación dosis dependiente (Cho et al., 2013).

Eicher realizó un ensayo clínico de similares características. Apreció una menor capacidad de desarrollo del lenguaje en los niños con exposición directa a tabaco durante el embarazo (Eicher et al., 2013).

En un estudio más reciente se evalúa a niños de 6 años, nacidos después de la semana 37, y con más de 2500 g de peso al nacer. Los padres completaron el test Third Edition Ages and Stages Questionnaire (n = 246), y los hijos el National Institutes of Health Toolbox Cognition Battery (n = 200). El objetivo era evaluar el desarrollo neurocognitivo. Se tuvieron en cuenta como posibles factores de modulación la ingesta calórica materna durante el embarazo, la edad materna al embarazo, etnia parental, nivel de estudios parentales, patologías psiquiátricas parentales y también la exposición a tabaco en el post-parto. La conclusión, en consonancia con los estudios analizados hasta ahora, fue un mejor desarrollo neurocognitivo en la descendencia no expuesta a tabaco durante el embarazo (Moore et al., 2019).

2.2.3 Índice de masa corporal materno al inicio del embarazo

Para el valor del índice de masa corporal materno al inicio del embarazo todavía tiene muy poca influencia el desarrollo fetal. El peso del resultado guarda relación con las características antropométricas de la madre. Este es el motivo por el cual clasificamos el IMC materno al inicio del embarazo dentro del apartado de características epidemiológicas maternas.

La obesidad se considera una epidemia mundial que también afecta a las mujeres en su fase reproductiva (Bentham et al., 2017).

Bolton realiza una revisión sobre cómo el sobrepeso y la obesidad pueden afectar adversamente al desarrollo fetal. Plantea diversos mecanismos:

- El sobrepeso y la obesidad materna aceleran la respuesta inflamatoria durante el embarazo. Este hecho puede resultar en una desregulación del transporte placentario provocando exceso o deficiencia de micronutrientes, y, en último término, un aumento del estrés oxidativo.
- El sobrepeso y las dietas ricas en grasa asocian niveles sistémicos de mediadores inflamatorios aumentados. Dado el reconocido papel dual de estas moléculas inmunes (como la interleuquina [IL]-6, IL-1 β) en la función placentaria y en el desarrollo cerebral, cualquier desorganización de su delicado entramado debida a inflamaciones precoces en la vida, puede alterar de forma permanente la trayectoria del desarrollo cerebral fetal.
- Por último, los cambios persistentes en la función metabólica y cerebral como consecuencia del ambiente pueden alterar la regulación epigenética de las vías inflamatorias (Bolton et al., 2014)

Si el sobrepeso y la obesidad afectan al ambiente intrauterino y al desarrollo cerebral fetal, podríamos pensar en la posibilidad de que existan diferencias en el desarrollo emocional y cognitivo de los niños según características antropométricas maternas. Existen varios ensayos clínicos que investigan sobre esta posible asociación. Un estudio informó sobre una mayor agresividad, impulsividad y otros problemas de comportamiento externalizantes, en niños de mujeres con sobrepeso en comparación a hijos de mujeres de peso normal en el inicio del embarazo (Antonioni et al., 2014).

Otro ensayo clínico también demostró que los niños de 6 años de mujeres con obesidad al inicio del embarazo, tenían más probabilidades de una amplia gama de comportamientos adversos que incluyen más síntomas emocionales, más déficit de atención/hiperactividad (TDAH), y más problemas del habla y el lenguaje, en comparación con los niños de madres con peso normal en el embarazo. Los resultados se mantuvieron después del ajuste por factores de confusión relevantes. Se consideraron factores de confusión relevantes el aumento de peso a lo largo del embarazo, la diabetes gestacional, la duración de la lactancia materna, la posible aparición de depresión materna postparto y el peso del recién nacido al nacer (Jo et al., 2015). En la misma línea Robinson obtiene las medidas antropométricas maternas en el primer trimestre del embarazo, cuando todavía tiene muy poca influencia el desarrollo fetal y mucha importancia las características metabólicas maternas. Evalúa a los niños de forma longitudinal a los 5, 8, 10, 14 y 17 años mediante el Child Behavior Checklist (CBCL/4-18). Demostró que el sobrepeso y la obesidad materna se asocian a un aumento significativo del riesgo de presentar problemas afectivos durante toda la infancia, en comparación con los hijos de mujeres con un IMC saludable antes del embarazo (Robinson et al, 2013). Finalmente, Mina evalúa síntomas neuropsiquiátricos en 112 niños de entre 3 y 5 años cuyas madres estaban participando en un estudio de obesidad en el embarazo. Los niños de madres obesas al inicio del embarazo puntuaban significativamente más alto en la escala Conners que evalúa TDHA, en la escala ESSENCE-Q utilizada para el screening de problemas del neurodesarrollo, en el Cuestionario de higiene del sueño (CSHQ) que evalúa problemas del sueño y en el Cuestionario de Capacidades y Dificultades (SDQ) puntuaban

significativamente más alto en problemas de hiperactividad, problemas de conducta y en la escala de dificultades emocionales totales. En el CBCL presentan puntuaciones significativamente más altas en ansiedad-depresión, problemas de atención, conducta agresiva, problemas de externalización y en la escala CBCL total. Y todo esto tras controlar los posibles factores mediadores más relevantes: sexo del niño, edad gestacional, nivel socioeconómico familiar, edad materna, paridad, exposición a tabaco durante el embarazo y presencia de problemas emocionales en las madres. Concluye que la obesidad materna al inicio del embarazo es un predictor significativo de problemas neuropsiquiátricos infantiles en múltiples escalas, independientemente de factores demográficos, factores prenatales y síntomas concurrentes maternos de ansiedad y depresión (Mina et al., 2017).

También existen en la literatura investigaciones respecto a la asociación entre IMC materno y rendimiento intelectual de los niños. Un estudio evaluó el comportamiento infantil y la función cognitiva en 772 parejas madre-hijo de una población griega. Se evaluó a los hijos a la edad de 4 años. Para valorar el rendimiento intelectual se utilizó la escala McCarthy y para evaluar el comportamiento emocional el Cuestionario de Capacidades y Dificultades (SDQ) y el test de Déficit de Atención e hiperactividad. Demostraron que la obesidad materna en el embarazo se asocia a una menor función cognitiva y también con mayores dificultades de comportamiento y síntomas de TDAH en niños en la edad de 4 años. Entre los factores confusores se controló la obesidad paterna que no está asociada a diferencias de comportamiento emocional ni rendimiento cognitivo en los hijos (Daraki et al., 2017).

Dos estudios examinaron la asociación entre IMC materno previo al embarazo y función cognitiva infantil. El primero evalúa el rendimiento intelectual utilizando la Prueba de Logro de Amplio Rango-Revisada (WRAT) para las edades de 6 y 10 años, y la Prueba de Logro Individual Wechsler a los 14 años. Los puntajes académicos se asociaron inversamente con el IMC materno previo al embarazo. Es decir, a mayor IMC materno previo al embarazo, menor rendimiento intelectual de los hijos a los 6, 10 y 14 años (Pugh et al.2016).

En el segundo se realiza un estudio de cohorte en el que se comparan dos muestras de madres en el período previo al embarazo, una española (n=1967) y una griega (n=412). Se estudian posteriormente los hijos entre los 11 y 22 meses de edad. Demostraron que la obesidad previa al embarazo se asocia a una función cognitiva infantil reducida a los 11-22 meses en ambas cohortes, también después de ajustar variables socioeconómicas e IMC paterno (Casas et al., 2013).

2.3 VARIABLES MATERNAS DURANTE LA GESTACIÓN

En los últimos años ha habido un resurgimiento del concepto de que los eventos que ocurren muy temprano en el desarrollo tienen implicaciones para la salud en el futuro. Varias líneas de evidencia sugieren la importancia de factores prenatales en el desarrollo de patologías médicas muy diversas en la infancia y la adolescencia (Entringer et al., 2016).

El bienestar fetal guarda relación con el ambiente intrauterino en el cual se desarrolla. El feto intenta en la medida de lo posible adaptarse al ambiente según disponibilidad de nutrientes y oxígeno. Esta adaptación puede ocasionar cambios en la estructura y funcionamiento cerebral y tener implicaciones para la aparición posterior de psicopatología en la infancia (Leon, 2001). La alimentación materna y los niveles de micronutrientes también han sido sugeridos como factores importantes para el desarrollo fetal (Mathews et al, 1999).

Un número importante de estudios han objetivado problemas emocionales en los niños de madres con síntomas depresivos y ansiosos durante el embarazo (Mina et al., 2014; Rice et al., 2008; Clavarino et al., 2010; Van den Bergh et al., 2004).

Pero la mayor parte de líneas de investigación no consideran los problemas emocionales maternos como la única causa de estrés gestacional. Se considera estrés gestacional un término genérico que engloba diferentes tipos de exposiciones a factores adversos durante la gestación. Brown, por ejemplo, considera el estrés gestacional, cualquier deficiencia en la nutrición o disfunción en el ambiente fisiológico intrauterino que pueda provocar dificultades en el bienestar fetal (Brown, 2000).

Field realiza una revisión sistemática sobre el estrés gestacional. Concluye que puede ser causado por variables sociodemográficas (bajo estatus social, cultural y económico), psicosociales (patología mental parental, tensión familiar, escaso optimismo parental, nulíparas, menor control percibido del embarazo, menor compromiso con el embarazo, mayor estrés laboral y baja autoestima) y fisiológicas (ácidos grasos poliinsaturados, elevados niveles de cortisol, bajos niveles de la enzima que metaboliza el cortisol, elevación de las enzimas proinflamatorias, pH arterial, índice de pulsatilidad...). Además, en su revisión, tras el análisis de todos los estudios publicados al respecto desde el año 2010 a 2016, concluye que existen múltiples etiologías de estrés prenatal, todas ellas conducen a una pérdida de bienestar fetal, y queda demostrado en la literatura que este hecho influye negativamente en el desarrollo emocional y cognitivo de los niños (Field, 2017). En este apartado analizaremos algunas de las variables fisiológicas que pueden generar estrés gestacional.

2.3.1 pH arteria umbilical

El análisis del pH arterial del cordón umbilical puede revelar si hubo hipoxia fetal en el período pre o perinatal. El análisis del estado ácido-básico de sangre de cordón umbilical sigue siendo un criterio objetivo usado para determinar el estado metabólico del feto en el parto y por tanto de su bienestar fetal (Hidalgo-Lopezosa et al., 2016). Los límites utilizados para determinar cuándo un resultado de pH de cordón es bajo, y por tanto pueda existir riesgo de pérdida de bienestar fetal, son variados. Un corte exacto para definir como significativa es la acidemia fetal no puede determinarse claramente a partir de la literatura. La mayor parte de los estudios considera un pH arterial de cordón de 7 como límite, por debajo del cual, existe importante riesgo de morbi-mortalidad neurológica neonatal (Graham et al., 2008).

Malin objetiva una fuerte asociación entre el pH arterial de cordón umbilical y una serie de resultados neonatales clínicamente importantes como la mortalidad neonatal, encefalopatía hipóxica isquémica, hemorragia interventricular, exploración neurológica patológica, parálisis cerebral y síndromes respiratorios. Estos mismos autores consideraron que la determinación del pH se justifica como una medida de prevención importante y que ésta no debería limitarse sólo a la población de riesgo. Sugieren un estudio prospectivo más amplio y a más largo plazo para evaluar su capacidad pronóstica, así como su rentabilidad (Malin et al., 2010).

Un estudio en gemelos de edades comprendidas entre 5 y 7 años, analiza si existen diferencias en desarrollo emocional en los niños según pH arteria umbilical al nacimiento. No encuentra ningún tipo de asociación (Schneider et al., 1985). En otro estudio más reciente, Hafström plantea que está claro que los bebés que desarrollan asfixia perinatal motivada por acidemias graves tienen un mayor riesgo de muerte y resultados neuropsiquiátricos adversos. Pero poco se sabe sobre los bebés aparentemente sanos que presentan acidosis metabólica al nacer. El objetivo de su estudio es evaluar si la acidosis metabólica al nacer, en recién nacidos a término que parecen sanos, se asocia con anomalías del desarrollo emocional a largo plazo. Para ello utiliza la escala Child Behavior Checklist (CBCL). Tras el ensayo no objetiva asociación entre acidosis metabólica al nacimiento (pH arterial menor a 7,05) y problemas emocionales o de comportamiento a la edad de 6.5 años (Hafström et al., 2012).

En otro ensayo similar, en el que también se utiliza la escala Child Behavior Checklist (CBCL) como método de screening, concluyen que el estado ácido-base al nacer, monitorizado a través del pH arteria umbilical, no es predictivo para el funcionamiento emocional y conductual a la edad de 4 años (Wildschut et al., 2005).

Un estudio prospectivo observacional evalúa el rendimiento académico de los niños a los cuatro años de edad y los compara según pH arterial al nacimiento. Considera acidemia cuando el pH de la arteria umbilical es menor a 7,05. Objetiva que los niños que presentaron acidemia en el parto tienen significativamente más dificultades en el habla a los 4 años y más dificultades en el curso académico (Ingemarsson et al., 1997). En la misma línea de investigación Wu, encuentra una asociación entre acidemia (pH arterial menor a 7) en el parto y más dificultades en el desarrollo del habla y del lenguaje a la edad de 4 años (Wu et al., 1998). En otro estudio similar evalúan el rendimiento intelectual de los niños a los 6 meses, 1, 2, 4 y 7 años y lo comparan según pH arterial al nacimiento. Concluyen que los niños con acidemia grave al nacimiento (pH arterial menor a 7) tienen significativamente mayor riesgo de presentar retraso mental y retraso en el desarrollo psicomotor (Gaudier et al., 1994).

Svirko a raíz de los resultados obtenidos hasta el momento realiza otro ensayo clínico evaluando los niños con un pH arterial superior a 7. Justifica su análisis a raíz de varias publicaciones científicas que afirman que una acidemia leve puede ser neuroprotectora. En este sentido según su hipótesis, unos valores de acidemia leve no afectarían al desarrollo emocional como si parece demostrado con acidemias con valores inferiores a 7. Estudia el rendimiento intelectual de los niños mediante el test de Non-verbal Intelligence (NNAT), el test de alfabetización de Wechsler y el test de matrices progresivas de Raven. Evalúa los niños entre los 6 y 8 años de edad. Objetiva una asociación negativa entre pH arterial al nacimiento y alfabetización e inteligencia no verbal, tras evaluar solo los recién nacidos con un pH arterial de 7 o superior, excluyendo así acidemias importante. Según estos resultados, las acidemias leves podrían favorecer el desarrollo de ciertas áreas de la cognitivo (Svirko et al., 2008).

2.3.2 Índice de pulsatilidad

Por lo general, el índice de pulsatilidad (IP) se evalúa a través de la insonación de la arteria umbilical y uterina fetal mediante la ecografía Doppler. Mide la impedancia dentro de la circulación feto-placentaria y es una medida indirecta de la resistencia al flujo sanguíneo (Mone et al., 2015).

El índice de pulsatilidad de la arteria umbilical y uterina se utiliza como medida representativa de la perfusión utero-placentaria. Cuando el índice de pulsatilidad está elevado, existe déficit de perfusión utero-placentaria. Este hecho en muchas ocasiones deriva en una restricción del crecimiento fetal, hipoxia fetal y otras complicaciones neonatales. En definitiva, el índice de pulsatilidad se considera otro marcador representativo del bienestar fetal (Gudmundsson et al., 2017).

Pero la relación entre el IP y el desarrollo emocional y cognitivo de los niños está menos clara. Una revisión de la utilización del IP concluyó que no había evidencia disponible para evaluar la capacidad de predecir resultados a largo plazo. En esta revisión se incluye el desarrollo emocional pero no el rendimiento intelectual (Alfirevic et al., 2010).

Otra revisión sistemática concluye que el índice de pulsatilidad patológico se asocia a déficit de la psicomotricidad, del desarrollo del lenguaje y del rendimiento cognitivo en general. También evidencia dificultades emocionales relacionadas con la interacción social, la atención y el comportamiento adaptativo (Levine et al., 2016).

En otro ensayo clínico, el objetivo era comparar el neurodesarrollo infantil en términos de rendimiento cognitivo y conductual en niños de 11 a 12 años, que tenían un IP fetal elevado en arteria umbilical a las 28, 32 y 34 semanas de gestación. Se comparaba con un grupo de control con mediciones normales. Se evaluaron solo aquellos casos en los que no había restricción de crecimiento fetal. El rendimiento cognitivo se evaluó mediante el test British Ability Score- II y el desarrollo emocional mediante la escala Child Behavior Checklist (CBCL).

Los niños que habían presentado IP fetal umbilical patológico tenían significativamente mayor riesgo de presentar menor rendimiento cognitivo en el procesamiento de la información y la memoria. No se objetivaron diferencias con los que respecta al desarrollo emocional (Mone et al., 2015).

2.3.3 Corticoides

A partir del colesterol la corteza suprarrenal sintetiza los glucocorticoides. Hay tres tipos de fabricación endógena; la cortisona, la corticosterona y el cortisol. En el humano el cortisol es el mayor glucocorticoide endógeno biológicamente activo, tiene 21 carbonos con un grupo 17-hydroxy. A partir de él se han producido numerosos derivados sintéticos como la prednisona, prednisolona, metilprednisolona, betametasona y dexametasona.

Su uso está indicado en insuficiencia suprarrenal aguda y crónica, enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, lupus, vasculitis), asma bronquial, enfermedades oculares (escleritis, epiescleritis), enfermedades de la piel (dermatitis de contacto, pénfigo), enfermedades gastrointestinales (celiaquía, colitis ulcerosa) y en hepatitis.

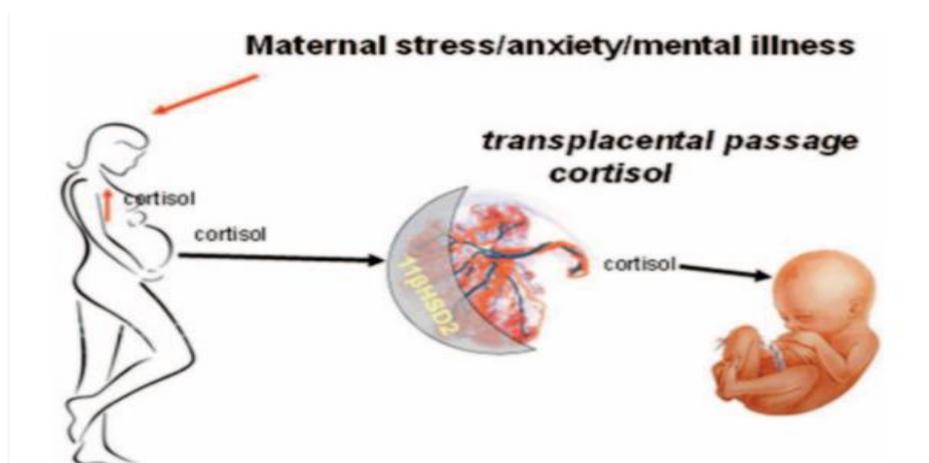
La sobreexposición del feto en desarrollo a glucocorticoides ha sido propuesta como uno de los mecanismos que propician un ambiente intrauterino adverso con repercusiones adversas para la descendencia, incluido el desarrollo emocional (Reynolds et al., 2013). El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) es el sistema hormonal más importante para la normal respuesta emocional. La disregulación del eje HHA en las madres ocurre tanto por factores biológicos como psicológicos durante el embarazo, y esta disregulación, termina finalmente en un aumento de los niveles plasmáticos de glucocorticoides que generan un ambiente intrauterino adverso (Field, 2017). En la literatura, se habla de algunos factores biológicos que generarían esta disregulación, tales como el menor IMC materno previo al embarazo, el aumento de la Proteína C Reactiva materna antes del embarazo, el sexo femenino del feto o ser nulípara (Bleker et al., 2017).

Con respecto a los factores psicológicos, tanto el estrés, como la ansiedad como la depresión materna han sido asociados a un incremento de los niveles de glucocorticoides (Bleker et al., 2019). Además, este hecho adquiere mayor relevancia debido a que el cerebro del niño en desarrollo es particularmente sensible a los efectos adversos de los glucocorticoides (McEwen 1999; Miller et al., 2005).

La sobreexposición del feto a glucocorticoides se debe a una mayor disponibilidad de glucocorticoides en la circulación materna, pero también a una mayor permeabilización de la placenta cuando existe un período de estrés prenatal (Mina et al., 2014).

La placenta desempeña un papel crucial en la moderación de la exposición fetal a factores maternos y presumiblemente en la preparación del feto para el entorno en el que se va a encontrar. Existe cierta evidencia tanto en modelos de ratas como en humanos de que el estrés prenatal puede reducir en la placenta la 11 β -HSD2, se trata de la enzima que metaboliza el cortisol a cortisona inactiva (figura 3) (Glover, 2015).

Figura 3. Vía transplacentaria del cortisol (Glover, 2015).



Por tanto, el estrés prenatal aumenta los niveles de cortisol en el feto no solo mediante la disregulación del eje HHA, sino también mediante una mayor transferencia placentaria y una menor metabolización de cortisol a cortisona inactiva.

El desarrollo del cerebro humano comienza temprano en la gestación, con genes clave involucrados en procesos de neurodesarrollo expresados sobre todo en el período embrionario temprano (Kang et al., 2011; Katorza et al 2018). Hay estudios que indican que el eje HHA, tanto materno como fetal, es progresivamente menos sensible al estrés a medida que avanza el embarazo y, por tanto, produce menos secreción de glucocorticoides. Debido a que el cerebro fetal se desarrolla en las primeras semanas de embarazo y a la mayor sensibilidad del eje HHA, se consideran las primeras semanas de gestación las más sensibles para el neurodesarrollo fetal (Glover, 2014).

Más allá de la evidencia de que los glucocorticoides fomentarían un ambiente intrauterino adverso, sobre todo para el desarrollo cerebral en las primeras semanas de gestación, existen ensayos clínicos que especifican las posibles consecuencias en la aparición de psicopatología en la descendencia. Khalife compara los niños expuestos a corticoides sintéticos durante el embarazo con controles. Los evalúa a la edad de 8 y 16 años. Objetiva una asociación entre el uso de corticoides sintéticos durante el embarazo y la mayor posibilidad de aparición de trastorno emocionales tanto a los 8 como a los 16 años. La asociación se mantiene tras controlar algunos posibles mediadores como peso al nacimiento o peso de la placente (Khalife, 2014).

Mina realiza una revisión sistemática sobre la asociación entre niveles de corticoides durante el embarazo y psicopatología en la infancia y adolescencia. Los niveles de corticoides según cada estudio analizado se miden de forma diferente. La mayor parte de los estudios lo miden mediante muestras de saliva debido a que es un método sencillo y se puede realizar en casa sin necesidad de desplazarse al centro médico. El glucocorticoide más analizado se trata del cortisol. Los estudios más importantes realizan mediciones cada dos días de embarazo con la finalidad de poder extraer un nivel promedio de cortisol.

Otros investigadores miden el cortisol en el líquido amniótico o en la orina materna. Mina concluye que los niveles altos de corticoides durante el embarazo están asociados a un aumento de psicopatología en la infancia. Entiende por psicopatología problemas emocionales (ansiedad, depresión e interacción social disfuncional), falta de atención e hiperactividad, alteraciones de conducta y tendencia a la infracción de normas. Tras analizar diversos ensayos clínicos, también objetiva una asociación entre elevada exposición a corticoides durante el embarazo y menor rendimiento cognitivo en la infancia (Mina et al., 2014).

Los glucocorticoides tienen otra indicación aparte de las nombradas anteriormente. Son comúnmente administrados en las últimas semanas de embarazo a las mujeres con riesgo de parto pretérmino (24-34 semanas). Los corticosteroides que atraviesan la barrera fetoplacentaria y que pueden ser utilizados son betametasona y dexametasona; su mayor efecto basado en su acción antiinflamatoria se presenta a las 48 horas de su administración, hasta el séptimo día. El consenso en las guías clínicas se basa en administrar dos dosis de 12 mg, una cada 24h, en caso de la betametasona y 4 dosis de 6mg, una cada 12 horas, en caso de la dexametasona. Se ha observado que su administración disminuye de forma significativa el riesgo de muerte perinatal, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, retinopatía del prematuro, infecciones sistémicas, alteraciones en el neurodesarrollo y parálisis cerebral. Su mecanismo de acción se basa probablemente en su acción antiinflamatoria (Pérez Ramirez et al., 2019).

Las dificultades respiratorias son la causa principal de los problemas de muerte y de salud graves de los neonatos que nacen muy temprano. Los corticoides tienen una evidencia contrastada en su utilidad para acelerar el desarrollo pulmonar debido a su acción antiinflamatoria, pues se conoce que los pulmones inmaduros presentan inflamación (Roberts, et al., 2017). Las embarazadas que presentan rotura de las membranas, o trabajo de parto prematuro espontáneo, pueden beneficiarse de los corticoesteroides para ayudar a madurar los pulmones del feto.

Esta indicación tiene algunas peculiaridades; son glucocorticoides siempre sintéticos, se administran en la última etapa del embarazo y su uso es fugaz (de dos a cuatro días). Los pocos ensayos clínicos que evalúan este uso no observan asociación entre exposición a corticoides y psicopatología en la infancia. Tampoco entre exposición a corticoides y rendimiento intelectual (Thorp et al., 2003; Trautman et al., 1995). Incluso existe un estudio que objetiva una relación entre niveles aumentados de corticoides en los últimos días de gestación y menor psicopatología estimada mediante CBCL. No obstante, los resultados son solo significativos en el síndrome de interacción social. Concluyen que más estudios son necesarios para poder extraer conclusiones (Hirvikoski et al., 2008).

2.3.4 Tocolíticos

Durante las últimas décadas se han utilizado un gran número de sustancias con actividad tocolítica. Un tocolítico es un tipo de fármaco utilizado para suprimir el trabajo de parto prematuro. Se indica para inhibir las contracciones uterinas cuando el parto se traduciría en el nacimiento prematuro de un bebé, así como para evitar que esas contracciones favorezcan el ascenso de microorganismos desde la vagina hasta la cavidad amniótica. A menudo, la supresión de las contracciones tiene efectos parciales, de modo que la administración de tocolíticos se indica para retrasar el nacimiento por unos pocos días. Muchas de estas sustancias han tenido que ser abandonadas; algunas por falta de eficacia y otras por presentar efectos secundarios intolerables.

Actualmente según la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia) los tocolíticos que cuentan con evidencias científicas que justifican su actividad útero-inhibidora y su empleo son:

- Antagonistas de la oxitocina.
- Bloqueadores de los canales del calcio.
- Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.
- Beta-miméticos.
- Donantes de óxido nítrico.

En términos generales, podríamos afirmar que los tocolíticos disminuyen las contracciones uterinas y/o el tono muscular del miometrio.

Según la SEGO están indicados en tres circunstancias:

- Tratamiento de la amenaza de parto pretérmino.
- Tratamiento del riesgo de pérdida de bienestar fetal asociado a las contracciones.
- Facilitar el intento de versión cefálica externa en la presentación podálica.

Existen varias revisiones sistemáticas sobre la seguridad de los diversos agentes tocolíticos. A pesar de que están descritos algunos efectos nocivos sobre el feto, no existe ninguna evidencia en la literatura de asociación entre el uso de agentes tocolíticos y diferencias en desarrollo emocional y cognitivo en la infancia (Lamont et al., 2019; Jorgensen et al., 2014).

Van Vliet realizó un ensayo clínico con nifedipino. Este fármaco es un bloqueador de los canales del calcio, pero además existen estudios in vitro que evidencian su efecto neuroprotector en el desarrollo cerebral fetal (Berger et al., 2012). A tenor de estos resultados, Van Vliet se plantea estudiar si los efectos neuroprotectores del nifedipino se traducen en diferencias en el desarrollo emocional de los niños expuestos durante el embarazo a este fármaco. Para ello evalúa a los niños a los dos años de edad mediante el test de desarrollo infantil ASQ.

En su ensayo objetivó una asociación entre exposición prenatal a nifedipino y mayor capacidad resolución de problemas. Debido a que es el primer ensayo clínico que evalúa las repercusiones en el desarrollo emocional de la exposición prenatal a nifedipino, el autor considera que se precisa mayor evidencia científica para poder extraer conclusiones (Van Vliet, 2016).

2.4 VARIABLES DEL FETO Y DEL RECIÉN NACIDO

2.4.1 Edad gestacional

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha advertido que, solo en Europa, medio millón de bebés nacen de forma anticipada, de los que 28.000 corresponden a España, constatando un aumento del 36 por ciento desde 1996. El índice nacional, por lo tanto, representa uno de cada 13 nacimientos, uno de los más altos del mundo. El riesgo de prematuridad es mucho más alto en embarazos gemelares que en embarazos simples. En 2015, en Estados Unidos, en el 56,6% de embarazos gemelares los recién nacidos eran prematuros frente al 9,7% de los embarazos únicos; esto se traduce en un riesgo 12 veces mayor para embarazos gemelares (Fuchs et al., 2016). Se trata por tanto, de un número muy alto de casos, y de ahí la importancia de estudiar su desarrollo.

La tasa de supervivencia de los recién nacidos pretérmino ha mejorado de forma notable durante las últimas décadas. Sin embargo un alto porcentaje de los casos presentan dificultades en el desarrollo. Estas deficiencias incluyen cognición, capacidad de aprendizaje, disregulación emocional, alteraciones de la conducta y alteraciones de la psicomotricidad (Duncan et al., 2018).

Hay diversos factores que podrían influir en esta asociación. El bajo peso al nacimiento parece tener una clara influencia en la aparición de patología psiquiátrica en la infancia, y en este sentido, también existe una clara evidencia de menor peso neonatal a menor edad gestacional (Rice et al., 2007).

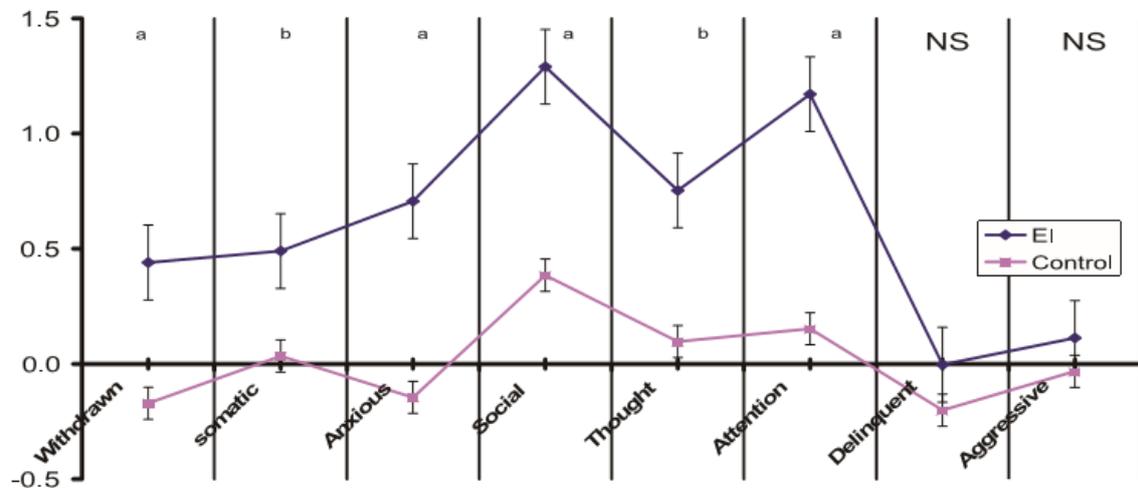
Otro riesgo potencial para la aparición de dificultades emocionales, sociales y trastornos psiquiátricos es el daño cerebral neonatal. Lesiones focales y difusas de la sustancia blanca cerebral están asociadas con baja edad gestacional. Un alto porcentaje de los recién nacidos pretérmino presenta alteraciones en la sustancia blanca comprobado mediante resonancia magnética.

Al mismo tiempo, la alteración en la sustancia blanca de los recién nacidos, está asociadas a dificultades sociales, emocionales y alteraciones de comportamiento en edad preescolar (Volpe, 2009).

En un estudio realizado en Australia comparan a niños nacidos a término con niños prematuros. Se evalúan a los niños en la edad de 2, 5 y 7 años con diferentes cuestionarios para valorar la posibilidad de aparición de problemas emocionales. En este ensayo, los niños prematuros tienen 3 veces más posibilidad de presentar psicopatología a la edad de 7 años. Lo más frecuente era la aparición de sintomatología ansiosa, déficit de atención e hiperactividad, inestabilidad emocional y problemas de interacción social (Treyvaud et al., 2013).

Farooqi realiza en Suecia un seguimiento de los recién nacidos pretérmino y los evalúa a la edad de 11 años mediante el test CBCL (Child Behavior Checklist). Posteriormente los compara con casos controles. Evidencia una mayor incidencia de problemas internalizantes (ansiedad/depresión, retraimiento y somatizaciones), problemas de atención, alteraciones del pensamiento y dificultad para la interacción social en los prematuros (figura 4). Los resultados son similares tanto cuando el CBCL es reportado por los padres como cuando éste es reportado por los profesores. Se mantienen la asociación cuando se controlan posibles factores mediadores: estatus familiar y presencia en los padres de patología orgánica grave y/o patología psiquiátrica. No se observa significación estadística cuando se comparan los problemas externalizantes (alteraciones de conducta, mala tolerancia a la imposición de límites, infracción de normas) (Farooqi et al., 2007).

Figura 4. Puntuación de los 8 síndromes del CBCL (Farooqui et al., 2007).



Existen otros estudios que asocian la edad gestacional al nacimiento con la futura capacidad cognitiva de los recién nacidos. Taylor objetivó una dificultad de aprendizaje de matemáticas en los nacidos prematuros. Además también observó problemas de aprendizaje conceptual, déficit en habilidades motoras perceptivas y deficiencias en la capacidad ejecutiva (Taylor et al., 2009).

Kirkegaard siguió a 5319 niños nacidos entre 1990 y 1992 con información de la edad gestacional al nacimiento. Cuando estos niños tenían entre 9 y 11 años de edad se obtuvo información correspondiente a su desarrollo escolar: lectura, ortografía y aritmética. La información se obtuvo mediante diversos cuestionarios completados tanto por los padres como por los profesores. Los niños con menor edad gestacional tenían más problemas en la lectura y la ortografía. Esta asociación se mantenía tras controlar diversos factores que pudieran estar actuando de mediadores: sexo del niño, edad y nivel de estudios parentales, paridad, niños de padres separados, consumo materno de tabaco, alcohol y cafeína (Kirkegaard, 2006).

Plugiese realiza una revisión bibliográfica en la que concluye que los niños prematuros tienen más déficits en los dominios neuropsicológicos tales como el lenguaje, la atención, la memoria, las funciones ejecutivas y el procesamiento visomotor y visoespacial. También objetiva una mayor probabilidad de aparición de trastornos de conducta y problemas emocionales. La incidencia y la severidad de los problemas aumenta a medida que disminuye la edad gestacional (Plugiese et al., 2013). Otros estudios de similares características también observan una asociación negativa entre edad gestacional y psicopatología. Es decir, evidencian un aumento progresivo de incidencia y severidad de la psicopatología a medida que disminuye la edad gestacional (Rautava et al., 2010; Stoelhorst et al., 2003).

Arpi y Ferrari realizan en 2013 una revisión bibliográfica de la relación entre edad gestacional y psicopatología en la infancia. Para ello analizan 14 ensayos clínicos publicados entre el año 2000 y 2012. En estos estudios para evaluar la psicopatología se utilizan diversas herramientas de detección, y la más frecuente es el CBCL 4/18 de Achenbach, precisamente la misma que hemos utilizado nosotros (figura 5). En la revisión sistemática se evalúan por tanto, problemas emocionales similares a los evaluados por nuestra investigación

Concluyen que existe suficiente evidencia científica para afirmar que la prematuridad se asocia a un incremento del riesgo de presentar psicopatología en la infancia. Fundamentalmente se asocia a pobre funcionamiento social, disregulación emocional, falta de atención y concentración, alteraciones de conducta, dificultades cognitivas, discapacidad motora, neurológica y en el lenguaje. Tras analizar los estudios objetivan además una asociación positiva entre la psicopatología y la duración de la hospitalización en cuidados intensivos. Es decir, a mayor duración de la hospitalización, mayor incidencia de psicopatología en la infancia. La edad gestacional tendría una asociación directa con la psicopatología una vez controlados los posibles factores confusores tanto ambientales como perinatales (Arpi, 2013).

Figura 5. Herramientas de detección usadas para evaluar el comportamiento de los niños (Arpi, 2013).

Assessment and author	Age	Scales			
CBCL/4-18 ASEBA – questionnaire, Achenbach ⁹	4-18y	<i>Total problem</i> Withdrawal Somatic complaints Anxious/depressed Social problems Thought problems Attention problems Delinquent behaviour Aggressive behaviour Sex problems	<i>Internalizing</i> Withdrawal Somatic complaints Anxious/depressed	<i>Externalizing</i> Delinquent behaviour Aggressive behaviour	
CBCL/2-3 ASEBA – questionnaire, Achenbach ⁹	2-3y	<i>Total problem</i> Withdrawal Anxious/depressed Sleep problems Somatic complaints Aggressive behaviour Destructive behaviour	<i>Internalizing</i> Withdrawal Somatic complaints Anxious/depressed	<i>Externalizing</i> Aggressive behaviour Destructive behaviour	
CBCL/1.5-5 ASEBA – questionnaire, Achenbach and Rescorla ¹⁰	1.5-2y	<i>Total problem</i> Emotionally reactive Anxious/depressed Somatic complaints Withdrawal Attention problems Aggressive behaviour Sleep problems	<i>Internalizing</i> Emotionally reactive Anxious/depressed Somatic complaints Withdrawal	<i>Externalizing</i> Attention problems Aggressive behaviour	
SDQ, Goodmann ¹¹	3-16y	<i>Total difficulties</i> Emotional symptoms (anxiety/depression symptoms) Conduct problems Hyperactivity/inattention Peer problems	<i>Prosocial behaviour</i> (actions that benefit other people and children)		
FTF, Korkman et al. ¹²	5-15y	<i>Social skills</i>	<i>Emotional/behavioural problems</i> Internalizing Externalizing Obsessive-compulsive		
BRS of BSID-II, Bayley ¹³	1-42mo	<i>Emotional regulation</i> Task persistence, attention Adaptation to change Frustration tolerance	<i>Motor quality</i> Overall quality of muscle tone Fine/gross motor movements	<i>Orientation engagement</i> Child's initiative, interaction with examiner Exploration/enthusiasm towards test materials Levels of positive affect and energy	
ITSEA, Briggs-Gowan and Carter ¹⁴	12-36mo	<i>Externalizing</i> Activity/impulsivity Aggression/defiance Peer aggression	<i>Internalizing</i> Depression/withdrawal General anxiety Separation distress Inhibition to novelty	<i>Dysregulation</i> Sleep Negative emotionality Eating Sensory sensitivity	<i>Competence</i> Compliance Attention Imitation play Mastery motivation Empathy Prosocial peer relations
BASC-2, Reynolds and Kamphaus ¹⁵	2-21y	<i>Externalizing</i> Hyperactivity Aggression	<i>Internalizing</i> Anxiety Depression Somatization	<i>Behavioural symptoms</i> Atypicality Withdrawal Attention problems	<i>Adaptive skills</i> Adaptability Social skills Activities of daily living Functional communication

CBCL, Child Behavior Checklist; ASEBA, Achenbach System of Empirically Based Assessment; SDQ, Strength and Difficulties Questionnaire; FTF, Five to Fifteen Questionnaire; BRS, Behaviour Rating Scale; BSID-II, Bayley Scales of Infant Development, second edition; IT-SEA, Infant Toddler Socio-Emotional Assessment; BASC-2, Behaviour Assessment System for Children, second edition.

En otro estudio reciente se analizan 1506 niños a la edad de 10 años. Se objetiva menor cociente intelectual y déficits en la función ejecutiva en niños prematuros. Para evaluar el cociente intelectual utilizan el cuestionario para la Evaluación de Discapacidades de la Organización Mundial de la Salud (WHO-DAS II) y en las funciones ejecutivas tienen en cuenta la memoria de trabajo, la atención auditiva, la generación de conceptos y la flexibilidad mental. Observan, además, como en la mayoría de los estudios que hemos analizado, un descenso de las dificultades a medida que aumenta la edad gestacional (Hirschberger et al., 2018).

El último metanálisis publicado respecto a la asociación entre neurodesarrollo y edad gestacional nos aporta conclusiones interesantes. Según este estudio existe una asociación negativa entre habilidades cognitivas y prematuridad. Se entiende por habilidades cognitivas tanto la inteligencia (evaluada por diversos test según estudios, en algunos casos se utiliza el Raven), como los resultados académicos. Por otra parte, concluyen que la prematuridad se relaciona con una mayor probabilidad de presentar psicopatología en la infancia y la adolescencia. Para evaluar la psicopatología la mayor parte de los estudios utilizan el CBCL. Se objetiva una asociación tanto en comportamientos internalizantes (ansiedad, síntomas depresivos, retraimiento y somatizaciones) como externalizantes (problemas de conducta, dificultad para la imposición de límites, tendencia a la infracción de normas). Finalmente también se concluye que existe una relación inversamente proporcional entre la frecuencia y severidad de la sintomatología (tanto cognitiva como psicopatología) y la edad gestacional (Synnes, 2018).

2.4.2 Apgar 5 minutos

La puntuación de Apgar es una prueba para evaluar a recién nacidos poco después de su nacimiento. Esta prueba evalúa la frecuencia cardíaca del bebé, su tono muscular y otros signos para determinar si necesita ayuda médica adicional o de emergencia (Apgar, 1953).

Por lo general, la prueba de Apgar (también conocida como "test de Apgar") se le administra al bebé en dos ocasiones: la primera vez, un minuto después del nacimiento, y de nuevo, cinco minutos después del nacimiento. A veces, si el estado físico del bebé resulta preocupante, se puede evaluar al bebé por tercera vez. El puntaje de Apgar se usa ampliamente para evaluar el estado físico del recién nacido y puede considerarse un indicador de eventos adversos pre y perinatales. Se consideran puntuaciones de 7 a 10 en el rango normal (American Academy of Pediatrics, 2006). El puntaje de Apgar se puede usar para evaluar la respuesta del recién nacido a la reanimación y en los casos que esté alterado puede indicar hipoxia y asfixia, entre otras complicaciones. Los eventos perinatales leves son relativamente frecuentes, y los cambios neuropsiquiátricos solo pueden detectarse más tarde durante el desarrollo infantil (Odd et al, 2009). En los casos más graves se puede asociar a parálisis cerebral y a encefalopatía isquémica (Natarajan et al., 2013).

En un estudio siguen a los niños desde el nacimiento hasta los 19 años de edad y analizan su desarrollo emocional según diversas condiciones obstétricas al nacimiento. Observan que los niños con una puntuación de Apgar de 7 a los 5 minutos tienen significativamente mayor probabilidad de presentar una enfermedad mental que los que puntúan 10 entre los 6 y los 12 años de edad. Además, concluye que el hecho de que estos niños sean particularmente propensos a sufrir trastornos mentales no se debe directamente al parto en sí, sino a un resultado de condiciones y eventos adversos que ocurrieron antes del nacimiento y que se reflejan finalmente en un Apgar a los 5 minutos patológico (Liang et al., 2012).

En otro estudio analizan la asociación entre diferentes riesgos perinatales y la posterior aparición de psicopatología. Identifican una asociación entre puntaje bajo en Apgar al minuto y mayor riesgo de presentar un trastorno del espectro autista. También encuentran asociación entre baja puntuación en Apgar al minuto y mayor riesgo en la infancia de trastornos ansioso-depresivos (Indredavik et al., 2010).

En la misma línea Larsson realiza un estudio analizando los diferentes factores relacionados con el autismo. Objetiva una asociación significativa entre puntuación de Apgar a los 5 minutos bajo y riesgo de presentar autismo (Larsson et al., 2005).

También existen estudios que objetivan mayor riesgo de presentar psicosis en los niños con puntuaciones Apgar anómalas (Kotlicka-Antczak, 2014; Dalman et al., 2001).

Grizenko identifica una asociación entre Apgar anómalo a los 5 minutos tras el nacimiento y mayor probabilidad de problemas externalizantes en niños evaluado mediante el CBCL. También con Trastorno por déficit de Atención e hiperactividad (TDHA) (Grizenko et al., 2016). Otro estudio en la misma línea encuentra asociación entre puntuaciones anómalas en el Apgar tras el nacimiento y mayor riesgo de presentar TDHA en la infancia (Sucksdorff et al., 2018).

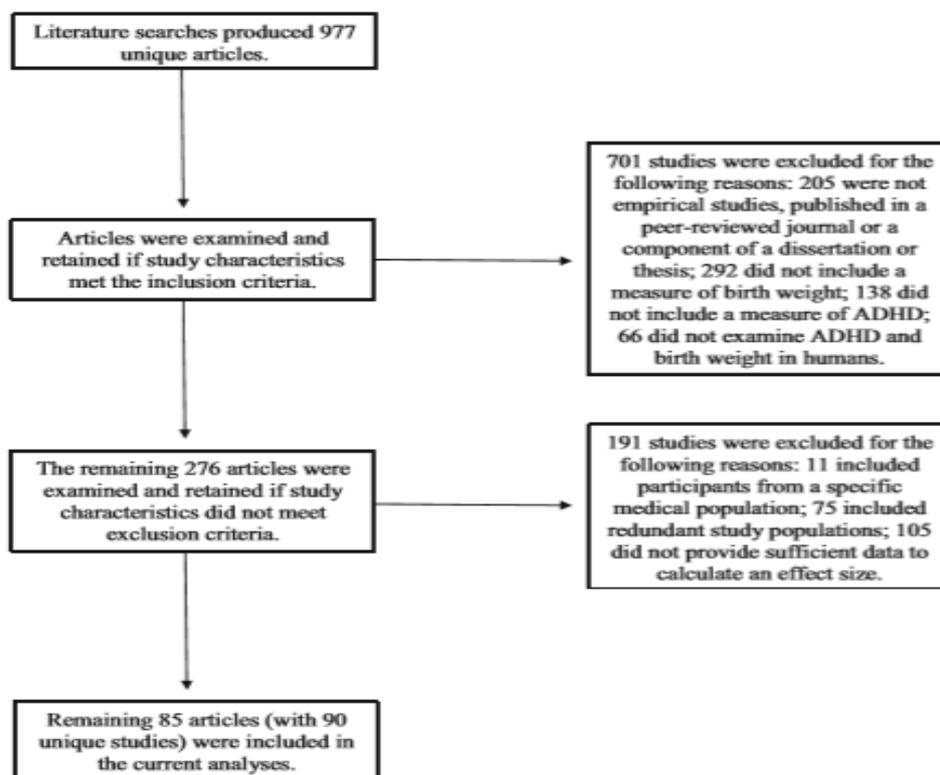
Natarajan sigue a una muestra de recién nacidos diagnosticados de encefalopatía isquémica al nacimiento. Evalúa su rendimiento intelectual a la edad de 6 y 7 años mediante la escala de inteligencia Wechsler. Objetiva una asociación entre puntuaciones en el test de Apgar más bajas a los 10 minutos tras el nacimiento y menor rendimiento intelectual en la infancia. Estos resultados se mantienen tras ajustar diversos posibles factores de confusión como el peso al nacimiento, la edad gestacional, el sexo, tratamiento para la hipotermia y centro de nacimiento (Natarajan et al, 2013). Otro estudio objetiva una asociación entre una puntuación del test Apgar a los 5 minutos menor a 7 y más dificultades de rendimiento intelectual en la infancia (Ehrenstein et al., 2009).

2.4.3 Antropometría del recién nacido

Sin duda, dentro de las diferentes variables que pueden incluirse en la antropometría, la más estudiada es el peso al nacimiento.

Momany realiza un metanálisis sobre la asociación entre peso neonatal y TDHA (Trastorno por Déficit de Atención e hiperactividad). En el TDHA se incluye una amplia sintomatología de la que destaca la falta de atención, la impulsividad y la hiperactividad. Estos síntomas en la mayor parte de los casos aparecen en la infancia. Afectan al desarrollo académico, pero también a la interacción de los niños con iguales y con las figuras de autoridad. El autor parte de 977 ensayos clínicos de los cuales va excluyendo algunos por diferentes razones: no ser estudios empíricos, ensayos no revisados por comités de expertos, los que no incluían una medida objetiva del peso o sobre todo de los síntomas del TDHA y los que no consideró interesantes por tratarse de una muestra pequeña o no representativa (figura 6). Se tuvieron en cuenta posibles factores de mediación: edad gestacional, región geográfica, test de medida del TDHA, informadores y edad del niño a la evaluación. Su conclusión fue que existe una robusta asociación entre el peso al nacimiento y el TDHA en todas sus formas de expresión (inatención, impulsividad e hiperactividad). Además, se observa una asociación negativa significativa, de tal modo que cuanto menor es el peso al nacimiento, más riesgo existe de presentar síntomas en la infancia (Momany et al., 2007).

Figura 6. Diagrama de flujo de los estudios del metanálisis (Momany et al., 2007).



En otra revisión se constata la relación entre bajo peso al nacer y psicopatología en la infancia. Para evaluar los problemas emocionales en la infancia, los ensayos integrados en la revisión se basan fundamentalmente en el Cuestionario de Capacidades y Dificultades (SDQ) y el Inventario de Comportamiento de los niños (CBCL). Se objetiva un mayor riesgo de presentar psicopatología en los niños con bajo peso al nacimiento. Concluyen que el bajo peso es un factor de riesgo para presentar en la infancia síntomas depresivos, ansiedad, problemas de atención, dificultades en la interacción social, impulsividad, heteroagresividad y tendencia a la infracción de normas. Los resultados de algunos de los estudios apuntan que, a pesar de poder considerarse el peso al nacimiento un factor de riesgo por sí solo para la presencia de problemas emocionales en la infancia, hay que tener en cuenta la posible influencia de factores relacionados con el ambiente familiar (estatus social, académico y cultural), además de otros factores genéticos (Rice, 2007).

Similares conclusiones se obtienen en el metanálisis publicado por Aarnoudse; pues concluye que el bajo peso al nacer es un factor de riesgo para presentar en la infancia comportamientos internalizantes (ansiedad, síntomas depresivos, retraimiento y somatizaciones) y externalizantes (problemas de conducta, dificultad para la imposición de límites, tendencia a la infracción de normas). Pero además Aarnoudse añade el estudio del rendimiento cognitivo en la infancia. Los diferentes estudios que analiza evalúan la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva, la fluencia verbal, el rendimiento matemático, el rendimiento en la lectura y los logros académicos. Concluye que existe un mayor riesgo de presentar un bajo rendimiento cognitivo en la infancia en los niños con bajo peso al nacer. Además, el riesgo se incrementa progresivamente a medida que el peso al nacer es más bajo (Aarnoudse et al., 2009).

Otra revisión sistemática se centra solamente en la sintomatología depresiva. Concluye que las posibilidades de presentarla aumentan de forma significativa en los niños cuyo peso al nacer estaba por debajo de 2500g (Wojcik et al., 2013).

Existe un estudio realizado con una muestra de 2046 gemelos dicigóticos procedentes de 1023 familias. Identifica un mayor riesgo de presentar sintomatología depresiva en la infancia y la adolescencia en los niños con bajo peso al nacer. Este riesgo aumenta de forma gradual a medida que el peso al nacimiento es menor (Rice et al., 2006).

Kirkegaard siguió a 5319 niños nacidos entre 1990 y 1992. Cuando estos niños tenían entre 9 y 11 años de edad obtuvo información correspondiente a su desarrollo escolar: lectura, ortografía y aritmética. La información se obtuvo mediante diversos cuestionarios completados tanto por los padres como por los profesores. Relacionó los resultados con la edad gestacional y el peso al nacimiento. Los niños con menor peso al nacer tenían más problemas en la lectura, la ortografía y la aritmética con diferencias estadísticamente significativas. Se observaba además una correlación gradual, es decir, a menor peso neonatal más dificultades de desarrollo escolar.

Tenían por tanto mayor riesgo de presentar dificultades de desarrollo escolar los recién nacidos con peso <2.500g. Incluso los recién nacido de peso entre 3000g y 3499g, tenían mayor riesgo de presentar dificultades en cualquiera de las tres habilidades de aprendizaje evaluadas (lectura, ortografía y aritmética), que los recién nacidos de peso entre 3500 y 4000g. Esta asociación se mantenía tras controlar diversos factores que pudieran estar actuando de mediadores: sexo del niño, edad y nivel de estudios parentales, paridad, niños de padres separados, consumo materno de tabaco, alcohol y cafeína. También se mantenía cuando el análisis se restringía a los nacidos a término (semana 39 y 40), descartando de este forma que la asociación tuviera alguna relación con la prematuridad (Kirkegaard, 2006).

Existen otras medidas antropométricas al nacimiento asociadas con la salud mental en la infancia. En un estudio realizado en Brasil estudian la posible relación entre el Índice de masa corporal al nacimiento, el perímetro cefálico y la aparición de problemas emocionales en la infancia. En concreto evalúan el estado emocional de los niños cuando tienen 11 años de edad mediante el Cuestionario de Capacidades y Dificultades (SDQ). Concluyen que los niños con un perímetro cefálico y un IMC bajo para su edad gestacional presentan más riesgo de psicopatología a los 11 años de edad que los recién nacidos con medidas antropométricas normales para su edad gestacional (Gallo et al., 2011).

Thomas evalúa la asociación entre el Índice de masa corporal del recién nacido y neurodesarrollo. Concretamente estudia el rendimiento intelectual evaluado mediante el WISC–III (Wechsler Intelligence Scale for Children) a los 8 años de edad y también la aparición de síntomas psicóticos no clínicos a los 12 años de edad. Habla de la cada vez mayor evidencia científica de la presencia de síntomas psicóticos no clínicos en la infancia, tales como alucinaciones visuales, auditivas, e ideas de perjuicio. Estos síntomas no significarían la presencia asegurada de una patología psicótica en la edad adulta pero sí aumentaría considerablemente el riesgo (Sharifi et al 2012).

La muestra del estudio corresponde a la cohorte británica ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children) y en esta ocasión se evalúan 6.000 niños nacidos después de la semana 37. Objetivan una asociación negativa entre el Índice de masa corporal y la aparición de síntomas psicóticos no clínicos. Es decir, a menor IMC al nacimiento, mayor riesgo de presentar sintomatología psicótica no clínica en la infancia y, por lo tanto, mayor riesgo de presentar en la edad adulta patología del espectro psicótico. Del mismo modo objetivan una asociación positiva con el rendimiento intelectual estimado mediante el test WISC-III. Esto significaría que a mayor IMC al nacimiento mayor rendimiento intelectual en la infancia (Thomas et al., 2009).

Niemi realiza la misma asociación, pero valora el IMC al nacimiento y a la edad de 7 años. Evalúa una muestra finlandesa de madres en seguimiento por trastorno mental grave. Objetiva que los niños con percentil más bajo de IMC al nacimiento según edad gestacional tienen mayor riesgo de presentar trastornos psicóticos en la edad adulta. De forma contraria los niños con IMC más alto a los 7 años tienen más riesgo de presentar trastornos psicóticos en la adultez. Concluye que estos resultados, aunque en principio puedan parecer contradictorios, tienen mucho sentido pues el IMC alto al nacimiento se considera un signo de desarrollo y crecimiento fetal satisfactorio, en cambio, a los 7 años, se considera un signo de obesidad infantil (Niemi et al., 2005).

Respecto al Índice de masa corporal, los resultados no son concluyentes puesto que hay otros ensayos clínicos con resultados contradictorios. Lukkari compara 508 adolescentes (208 hombres y 300 mujeres) ingresados en una unidad de hospitalización psiquiátrica entre 2001 y 2006 con otros 478 controles nacidos aproximadamente en el mismo período y en la misma área. Posteriormente estudia las medidas antropométricas al nacimiento y concluye que los pacientes eran de menor longitud y tenían un IMC más alto al nacimiento que los controles (Lukkari et al., 2014). Vasiliadis no encuentra tampoco asociación entre el IMC al nacimiento y la aparición de sintomatología depresiva (Vasiliadis et al., 2008).

Yang estudia la asociación entre peso, talla y desarrollo emocional e intelectual. A diferencia del resto de estudios no solo evalúa el peso y la talla al nacimiento, sino que realiza un seguimiento hasta los 6.5 años de edad. El rendimiento intelectual es evaluado mediante el test WASI (Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence) y otro cuestionario evaluado por los profesores en el que se les pregunta por escritura, lectura y matemáticas. El desarrollo emocional se evalúa mediante el Cuestionario de Capacidades y Dificultades (SDQ). Observa un mejor rendimiento cognitivo en los niños con mayor peso y longitud al nacimiento y en los primeros años de vida. De la misma forma observa menos posibilidad de aparición de psicopatología, sobre todo comportamientos externalizantes, en los niños con más peso y longitud al nacimiento y en los primeros años de vida. Las dos asociaciones se vuelven más débiles a medida que pasan los meses de vida; son significativas para crecimiento pre-natal, infancia temprana (0-3 meses) e infancia tardía (3-12 meses), no siendo la asociación significativa para la niñez temprana (1 a 5 años) (Yang et al., 2011).

2.4.4 Sexo

La elevada incidencia de patología psiquiátrica en niños y adolescentes se caracteriza por las diferencias entre géneros (Merikangas et al., 2010). Generalmente los niños puntúan más alto en conductas externalizantes (problemas de conducta, dificultad para la imposición de límites, tendencia a la infracción de normas), y las niñas en conductas internalizantes (ansiedad, síntomas depresivos, retraimiento y somatizaciones) (Nøvik, 2000; Heptinstall et al., 2002). Existen diferentes teorías para la explicación de estas diferencias por géneros. Fundamentalmente se dividen en tres: Psicométrica, social y biológica. Desde la perspectiva psicométrica, las diferencias de género pueden estar aumentadas por la naturaleza de nuestras unidades de medida. Algunos trastornos mentales no pueden ser observados directamente y son medidos por ítems que preguntan por elementos individuales relacionados con las características de comportamiento más manifiestas.

En este sentido, los elementos específicos de género pueden influir en las estimaciones de prevalencia. Por ejemplo, si el instrumento de medida evalúa comportamientos identificados ancestralmente en nuestra sociedad en los hombres, como por ejemplo la violencia, las respuestas pueden verse aumentadas, contribuyendo así a la idea de que existen más conductas externalizantes en los hombres. Todo lo contrario puede suceder en un ítem muy habitual en las unidades de medida como el "lloro", que suele evaluar síntomas depresivos, y que por tanto pueden estar infraestimados en los niños (de Winter et al., 2005; Rogler et al., 2001). Desde la teoría social, se argumenta que las mujeres, aunque afortunadamente en los últimos años está cambiando, han estado expuestas a un mayor número de eventos estresantes de la vida y han sido más vulnerables a ellos. Un ejemplo es la generalización de que las mujeres han invertido preferentemente su autoestima en una relación diádica íntima mientras que los hombres han tenido inversiones difusas de autoestima, extendida a través de relaciones íntimas, pero también sociales y en el trabajo. Afortunadamente en los últimos años se está equiparando el funcionamiento social, familiar y laboral entre géneros, por lo que si las diferencias se deben a un sesgo social como manifiesta esta teoría, irán disminuyendo con el paso de los años (Parker et al., 2010). Dentro de la corriente biológica, la más contrastada, existen varias etiologías; investigadores han demostrado una carga mutacional superior en las mujeres debido a un exceso de copias autosómicas perjudiciales. Estas diferencias en la base molecular, en algunas ocasiones funcionarían como factor protector y en otras ocasiones en un aumento de vulnerabilidad para ciertas patologías (Jacquemont et al., 2014).

En un ejemplo práctico, Robinson estudia a una cohorte de gemelos dicigóticos. De la cohorte de casi 10.000 gemelos solo escoge para el estudio aquellos en los que ambos hermanos hayan manifestados sintomatología del espectro autista. Objetiva que cuando existe un gemelo de cada sexo, el sujeto de sexo femenino tiene más dificultades de funcionamiento con diferencias estadísticamente significativas. También objetiva que cuando los dos hermanos son de sexo femenino existe mayor riesgo de que los padres vuelvan a tener descendencia con espectro autista.

Lo mismo sucede cuando es un hermano de cada sexo frente a cuando son los dos de sexo masculino. Este hecho sugiere que el sexo femenino precisa de una carga genética más importante para desarrollar la enfermedad. “Proporciona soporte empírico para la hipótesis del factor protector del género femenino contra el comportamiento autista y puede ser usado para informar e interpretar futuros genes relacionados con el espectro autista” (Robinson et al., 2013). Una explicación podría ser la teoría que relaciona la exposición prenatal a andrógenos con la aparición de rasgos del espectro autista (Auyeung et al., 2009).

Las hormonas gonadales juegan un papel muy importante en el establecimiento, la activación y la regulación del eje hipotálamo- hipofisario-adrenal (HHA). Desde el período perinatal hasta la edad adulta los esteroides gonadales pueden afectar de manera diferencial el eje (HHA), lo que resulta en diferencias de sexo para la capacidad de respuesta de este eje. Además, los esteroides gonadales también pueden contribuir a las influencias epigenéticas y organizativas en el eje (HHA). El eje hipotálamo- hipofisario-adrenal tiene diversas funciones de coordinación en el organismo tales como el crecimiento somático, la maduración gonadal, la liberación de hormonas tiroideas y también regula la capacidad de adaptación al estrés. En este sentido, si el HHA es el encargado de coordinar la adaptación a situaciones externas, y éste eje tiene diferencias en ambos sexos, no es de extrañar que después la presentación de trastornos neuropsiquiátricos también sea diferente (Oyola et al., 2017).

Hemos hablado de cuales pueden ser los motivos que propicien las diferencias de psicopatología por géneros, pero no hemos profundizado sobre cuales son estas diferencias. Van der Luis analiza una muestra de 3498 test CBCL, realizados en el Hospital Infantil de Rotterdam, desde 2001 a 2012. Estudia las diferencias de presentación de psicopatología según género. Identifica diferencias significativas en 7 de los 8 síndromes estudiados. Ansiedad-depresión, retraimiento y problemas somáticos aparecen con más frecuencia en las niñas. Problemas sociales, problemas de atención, infracción de normas y conductas agresivas aparecen con más frecuencia en los niños.

Concluye que las niñas presentan más comportamientos internalizantes (ansiedad, síntomas depresivos, retraimiento y somatizaciones) y los niños más comportamientos externalizantes (problemas de conducta, dificultad para la imposición de límites, tendencia a la infracción de normas) (Van der Luis et al., 2017).

Figura 7. Estadística descriptiva para los síndromes (Van der Luis et al, 2017).

Syndrome scale		N	Mean (SD)
Anxious/Depressed	Boys*	2039	7.30 (5.09)
	Girls	1179	8.97 (5.43)
Withdrawn/Depressed	Boys*	2057	4.73 (3.42)
	Girls	1192	5.44 (3.70)
Somatic Complaints	Boys*	2027	3.14 (3.11)
	Girls	1169	4.88 (3.87)
Social Problems	Boys*	2047	6.68 (4.07)
	Girls	1189	6.11 (4.38)
Thought Problems	Boys	1972	5.98 (4.40)
	Girls	1147	4.36 (4.36)
Attention Problems	Boys*	2051	9.30 (4.26)
	Girls	1187	7.44 (4.77)
Rule-breaking Behavior	Boys*	2041	4.04 (3.55)
	Girls	1177	3.24 (3.59)
Aggressive Behavior	Boys*	2036	12.25 (7.76)
	Girls	1189	9.64 (7.51)

Parker realiza una revisión bibliográfica sobre las diferencias de presentación de síntomas depresivos entre sexos. Concluye que las niñas tienen mayor tendencia a presentar síntomas depresivos, pero también ansiosos. Sugiere que, aunque esta asociación pueda estar influenciada en parte por diversos factores artefactuales, como aspectos psicométricos y sociales, se mantiene tras controlar estos posibles mediadores. Además, la asociación se hace más sólida a partir de la pubertad, por lo que el autor sospecha que los factores biológicos, en concreto los relacionados con el eje hipotálamo-hipofisario, pueden tener una influencia muy importante en esta asociación. Realiza una reflexión importante, pues no se trataría solo de una cuestión de frecuencia de presentación de síntomas depresivos, sino que además se manifestarían de forma distinta según género y responderían también de forma distinta a las terapias. Tras el análisis de diversos estudios concluye que los niños con síntomas depresivos tendrían más probabilidades de mostrar un contacto visual deficiente, interrumpir al entrevistador, ser más distantes a nivel emocional y

ser más impulsivo. Respecto a las alternativas terapéuticas, cuando nos referimos a la psicoterapia, las niñas tienen más capacidad para formar una alianza de tratamiento, mientras que los niños se muestran más recelosos, defensivos y cautelosos. También en algunos estudios encuentra diferencias de respuesta al tratamiento farmacológico, siendo lo más habitual una mejor respuesta de las niñas a antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y en los niños a los tricíclicos (Parker et al., 2010).

Fazel realiza una revisión sistemática de los trastornos mentales en niños y adolescentes (10 a 18 años) ingresados en instituciones correccionales. Su primera conclusión es que tienen significativamente más riesgo de presentar episodios psicóticos que la población general de niños y adolescentes. La segunda conclusión es que en instituciones correccionales, el sexo femenino presenta más prevalencia de síntomas depresivos. No encuentra diferencias entre sexos respecto a déficit de atención, síntomas psicóticos y tampoco respecto a conductas disruptivas (Fazel et al., 2008).

Van Damme analiza a niños y adolescentes ingresados en centros de menores en Bélgica. Estudian a un total de 304 niños y 240 niñas. Su finalidad es evaluar las diferencias por sexo respecto a trastornos psiquiátricos y a autoestima. Para los trastornos psiquiátricos utiliza la Entrevista Diagnóstica Schedule para niños-IV, y para la autoestima el Perfil de Autopercepción para Niños. Observa que las niñas presentan más comportamientos internalizantes (ansiedad, síntomas depresivos, retraimiento y somatizaciones) y, a destacar en concreto en este grupo, episodios depresivos y trastornos de ansiedad. Los niños presentan más comportamientos externalizantes (problemas de conducta, dificultad para la imposición de límites, tendencia a la infracción de normas), y también más consumo de sustancias tóxicas, en concreto alcohol, tabaco y cannabis. Respecto a la autoestima, ésta era significativamente menor en las niñas (Van Damme et al., 2014).

OBJETIVOS

- 1- Estudio del perfil psicopatológico y el rendimiento intelectual en la infancia de gemelos dicigóticos en función de la exposición a progesterona prenatal.
- 2- Estudio de la relación entre diferentes variables epidemiológicas maternas, fetales y del recién nacido con el perfil psicopatológico y rendimiento intelectual en la infancia de gemelos dicigóticos.

HIPÓTESIS

- 1- No existen diferencias respecto al perfil psicopatológico y el rendimiento intelectual en la infancia de gemelos dicigóticos, en función de la exposición a progesterona prenatal.
- 2- Esperamos encontrar significación estadística entre el perfil psicopatológico y el rendimiento intelectual en la infancia de gemelos dicigóticos con algunas de las variables epidemiológicas estudiadas, tales como; la edad materna a la gestación, la exposición a tabaco durante el embarazo, el IMC materno al inicio del embarazo, la edad gestacional al parto, el Apgar a los 5 minutos, la antropometría del recién nacido o el sexo del recién nacido.

4 METODOLOGÍA

4.1 DISEÑO

Se trata de un estudio de seguimiento después de intervención para valorar el efecto de la misma.

La intervención consistió en otro estudio multicéntrico, doble-ciego, aleatorizado y equilibrado en tres grupos paralelos (proporción de asignación 1:1:1).

En este estudio previo las mujeres se insertaban diariamente, desde la semana 20 a la 34 de gestación, una cápsula vía vaginal.

Las mujeres se dividieron en tres grupos; en uno de los grupos las cápsulas contenían placebo, en otro 200 mg de progesterona natural y en otro 400mg de progesterona natural. Se pretendía averiguar la influencia de la progesterona en la prevención del parto pretérmino de gemelos dicigóticos. En este estudio del cual partimos las progenitoras fueron seguidas hasta el parto y los neonatos hasta alcanzar los 12 meses de edad (Serra, Perales et al., 2013).

Ahora estos gemelos ya han crecido y nuestra intención es averiguar si existen diferencias, en cuanto a desarrollo emocional e intelectual, entre unos grupos y otros.

Todos los gemelos analizados son dicigóticos y tienen entre 6 y 9 años en el momento en que realizamos el estudio.

Consiste en un estudio doble-ciego y por este motivo, en el momento del análisis, desconocemos las características del embarazo de cada madre de la muestra y si ha estado o no influenciada con progesterona.

4.2 MUESTRA

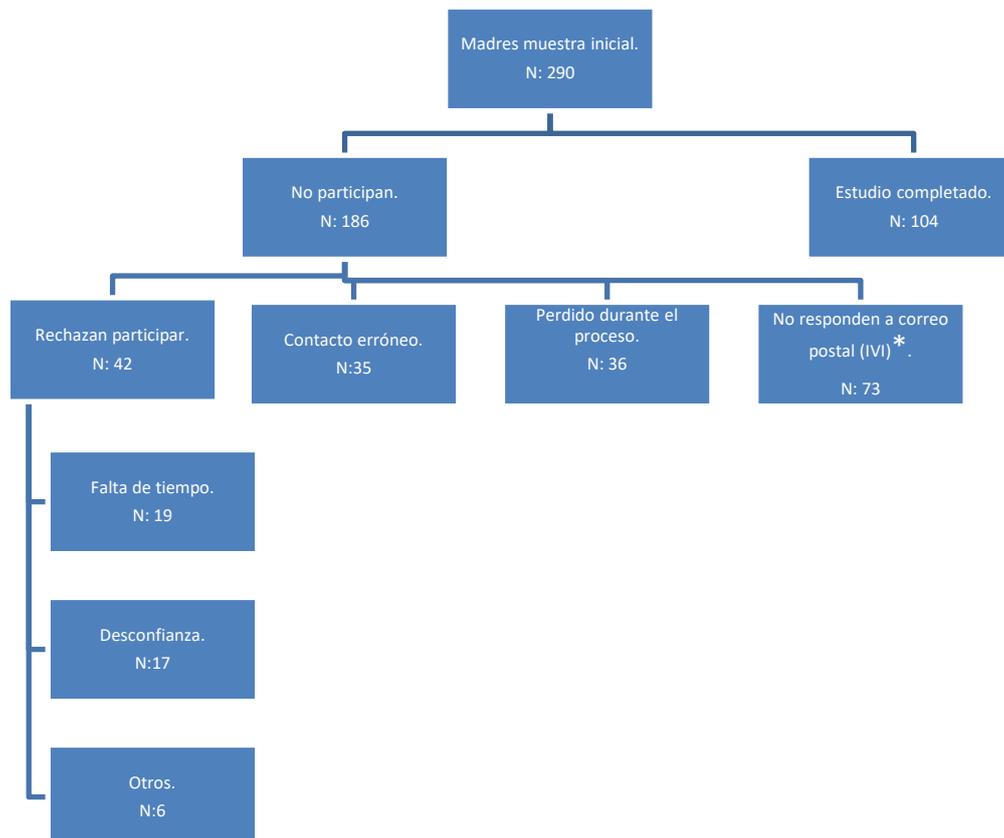
Se trata de una muestra cerrada de gemelos dicigóticos nacidos en el Hospital La Fe, Unidad Medicina Fetal (50 mujeres reclutadas); Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (94 mujeres reclutadas); Hospital General de Alicante (18 mujeres reclutadas); Instituto Valencia de Infertilidad (90 mujeres reclutadas); Hospital Universitario Doctor Peset (38 mujeres reclutadas). El reclutamiento empezó en Diciembre de 2005 y terminó en Enero de 2008.

Los criterios de exclusión inicial fueron: embarazos simples, embarazos gemelares monocoriónicos, trillizos o embarazos múltiples de orden superior, cerclaje cervical antes de las 14 semanas de gestación, antecedentes de problemas hepáticos, colestasis gestacional, aumento enzimas hepáticas, función renal patológica, alergia local a la progesterona natural micronizada, alergia a los cacahuetes (debido al excipiente utilizado en los pesarios vaginales), sangrado vaginal recurrente, infecciones vaginales recurrentes, anomalías fetales diagnosticadas por ultrasonidos, consumo de alcohol o drogas ilícitas y fumar más de 10 cigarrillos por día.

La muestra consta de 290 madres del estudio inicial una vez eliminadas las que cumplían criterios de exclusión. Finalmente nosotros hemos podido completar el estudio de 104. En total 207 niños puesto que uno de ellos nació muerto. De estos 207 niños el CBCL se evaluó en 206 y el Raven en 204.

De las madres que no participan en nuestro ensayo, y que sí participaron en el estudio inicial, existe un grupo de 42 madres que rechaza participar siendo los motivos principales la falta de tiempo o la desconfianza. No logramos contactar con 35 madres del estudio inicial y 36, que inicialmente aceptaron participar, se han perdido durante el proceso de entrevistas. En el apartado de sistema de recogida de datos analizaremos los motivos de no participación ya que varían según procedimiento de recogida (diferente según hospital de referencia) (figura 8).

Figura 8. Diagrama de flujo tipo CONSORT (Schulz et. al., 2010).



*En el capítulo de Sistema de Recogida de datos explicaremos este apartado.

4.3 INSTRUMENTOS DE MEDIDA

4.3.1 Matrices Progresivas de Raven. Escala Especial.

Nombre Original de la Escala: "Progressive Matrices (1938). Instructions, Sets A, B, C, & D".

Autores: J.C. Raven (Escala Original y Escala Especial); J. C. Raven, J. H. Court y J. Raven (Escalas Coloreada, General y Avanzada).

Editorial: H.K. Lewis, Londres. (Hay numerosas ediciones en español realizadas por la Editorial Paidos, Buenos Aires y T.E.A. Ediciones S.A., Barcelona).

Escala original, revisiones y extensiones:

1938: "Progressive Matrices (1938). Instructions, Sets A, B, C, & D", (Primera Edición en español, Paidos, Buenos Aires, 1950, a la que siguieron sucesivas ediciones).

1940 a 1948: Reimpresiones anuales, con ampliación de baremos.

1947: "Progressive Matrices (1947), Sets A, Ab, B, (Primera edición en español, 1954, Paidos, Buenos Aires, a la que siguieron sucesivas ediciones).

1956: "Progressive Matrices; Sets A, B, C, D and E; revised order".

1949-1989: Numerosas estandarizaciones en diferentes países.

1989: "The Raven Progressive Matrices: a review of national norming studies and ethnic and socio-economic variation within the United States

1991: "Manual for Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Scales. Sections 1, 2, 3 and 4". (Traducción al español "Test de Matrices Progresivas. Escalas Coloreada, General y Avanzada" Buenos Aires: Paidos, 1993).

Ningún tema en psicología ha provocado mayor controversia que el estudio de la inteligencia humana. El debate sobre la inteligencia se centra en la cuestión de si es útil evaluar a las personas de acuerdo a una sola dimensión de la competencia cognitiva.

Aunque las pruebas mentales son a menudo diseñadas para medir dominios específicos de la cognición, como fluidez verbal, habilidad espacial o memoria, en general las personas que hacen bien un tipo de prueba tienden a hacer bien los demás. Esta correlación sugiere que todas estas pruebas miden algún elemento global de la capacidad intelectual. La investigación ha dedicado mucho esfuerzo para aislar ese factor general, conocido en la actualidad como factor g, de otros aspectos de la capacidad cognitiva medidos en las pruebas mentales.

Las teorías de Spearman identificaban dos componentes como base del factor general de inteligencia (Spearman, 1927).

1. La capacidad de pensar con claridad en situaciones complejas, que se conoce como capacidad eductiva o extractiva.
2. La capacidad de almacenar y reproducir información, conocida como capacidad reproductiva.

El factor general, a pesar de ser un concepto antiguo, sigue siendo en la actualidad válido para explicar la mayoría de las diferencias entre los individuos en su desempeño de diversas pruebas mentales. Esto es así independientemente del contenido manifiesto de la prueba (palabras, números o figuras) e independientemente de lo que la capacidad específica de la prueba tiene por objeto evaluar (Pérez; Medrano, 2013).

Las Matrices Progresivas de Raven fueron creadas por John C. Raven en 1938 con el objetivo de evaluar a un grupo de oficiales de la armada de Estados Unidos. En su creación se tomaron como base las observaciones y teorías formuladas sobre el factor G, habiendo sido hasta hoy, a pesar de su antigüedad, la prueba más utilizada como medida de la inteligencia general.

Las pruebas fueron desarrolladas por Raven en principio para fines de investigación. Sin embargo, rápidamente se encontró una aplicación práctica a la prueba que comenzó a usarse de forma generalizada, y que como ya hemos dicho, se sigue utilizando a fecha de hoy.

Tiene una serie de particularidades muy interesantes y que son la clave de su éxito:

- Es independiente de:
 - o Lenguaje.
 - o Cultura.
 - o Escolaridad.

- Su sencillez de uso e interpretación.

Actualmente existen diferentes versiones, que se aplican según la edad y las habilidades del sujeto a examinar. Se trata de un test no verbal que mide la capacidad intelectual general mediante la comparación de formas y el razonamiento por analogías, independientemente de los conocimientos adquiridos. Brinda información sobre la capacidad y claridad del pensamiento, obligando a poner en marcha el razonamiento analógico, la percepción y la capacidad de abstracción (Van der Elst, Wim.et all 2013).

El Test de Matrices Progresivas en su escala general original, tuvo como propósito evaluar la inteligencia en los niveles más amplios del rendimiento personal.

La Escala General, se divide en cinco series, A, B, C, D y E, de doce problemas cada una, ordenados por dificultad creciente, pero de modo tal que el último problema de una serie resulta más difícil que el primero de la serie posterior. Las dos primeras series del test involucran problemas de educación de relatos y las tres últimas de correlatos. Asimismo, se ha encontrado que las dos primeras series son “fuertemente gestálticas”, es decir, que plantean problemas de percepción de totalidades.

En cambio, las 3 últimas requieren para su resolución de operaciones analíticas de educación de correlaciones (progresión de adición cuantitativa, espacial, de movimiento, numérica, de alternancia y de simetría) y de problemas de analogías (simples, complejas o combinación de varios principios).

Posteriormente la prueba fue revisada en sucesivas oportunidades, generalmente con el fin de obtener normas o baremos adecuados a diferentes poblaciones.

En 1947, Raven, consideró un cambio en la Escala General a fin de satisfacer los siguientes fines:

- Que fuese aplicable a personas que, por su edad, o por su déficit intelectual, acusaran una inteligencia inferior a la exigida para comprender la tarea de la Escala General.
- Que la dispersión de puntaje permitiese una mayor discriminación.
- Que su puntaje fuese menos susceptible a la influencia del azar.

De este modo, Raven, derivó de su test una Escala Especial (la escala utilizada en nuestro estudio) para medir la funciones perceptuales y racionales de niveles de madurez inferiores a los 12 años (5 a 11 años), de los débiles mentales y de personas con deterioro en la cognición.

Para adaptar su test a personas con una menor inteligencia, Raven acortó y simplificó la prueba. Suprimió las series C, D y E, que plantean los problemas más difíciles, y conservó las series A y B, que formulan problemas de relación perceptual. Adicionalmente, y con el propósito de obtener una mayor dispersión en los puntajes, entre A y B interpoló una nueva serie de dificultad intermedia, la serie "Ab". Además, con la intención de facilitar la comprensión de la tarea a realizar, así como para hacer más interesante y atractivo el test, decidió colorear los dibujos de las matrices.

La Escala Especial está constituida por 36 problemas distribuidos en tres series de 12 problemas cada una, designadas como series A, Ab y B. Los problemas están ordenados en complejidad creciente: el A1 es el más fácil y el B12 el más difícil. Los últimos dibujos están impresos en blanco y negro, a fin de que, si en el examen se verifica la posibilidad y conveniencia de someter a la persona a una medición más rigurosa, enfrentándole con problemas más complejos, se pueda continuar con el examen, con toda naturalidad, y con un mínimo de transición, con las series C, D y E de la Escala General.

Los problemas de la Escala constituyen una prueba de percepción estructurada y, en segundo término, una prueba de educación de relaciones. Las diferentes funciones que principalmente se examinan son: percepción de tamaño, percepción de orientación en el espacio en una dirección y en dos direcciones simultáneamente, comprensión de figuras discretas especialmente relacionadas con un todo, análisis de un todo en sus componentes, capacidad de concebir figuras correlativas y educación de correlaciones.

A continuación vamos a presentar una tabla por cada serie de la escala (A, Ab y B). Así intentaremos analizar los aspectos que evalúa cada uno de los ítems del test (Raven, 1989).

SERIE A		
La aprehensión de la identidad y el cambio en los dibujos continuos		
1	Completar un dibujo simple, continuo	Diferencia, semejanza e identidad del dibujo
2		Diferencia e identidad del dibujo
3		Semejanza, identidad
4		Semejanza, identidad
5		Semejanza, identidad
6		Semejanza, identidad, orientación
7		Semejanza, formación gúestáltica y complemento
8		Semejanza, formación gúestáltica
9	Completar un dibujo que presenta cambios progresivos	Semejanza, orientación, identidad
10		Semejanza, orientación, identidad
11		Semejanza, formación gúestáltica y complemento
12		Semejanza, orientación y formación de correlato

SERIA Ab		
La aprehensión de figura discretas relacionadas espacialmente		
1	Completar dibujos discretos	Diferencia, semejanza, identidad
2		Diferencia, semejanza, identidad, orientación
3		Semejanza, identidad, orientación
4	Completar dibujos discretos que envuelven tanto la aprehensión de las tres figuras como un todo relacionado a completar por la cuarta parte	Diferencia, simetría cerrada y orientación de la parte faltante
5		Diferencia, simetría cerrada y orientación de la parte faltante
6		Asimetría cerrada y orientación de la parte faltante
7		Diferencia, simetría abierta y orientación de la parte faltante
8		Asimetría cerrada, cambio y orientación de la parte faltante
9		Simetría abierta y orientación de la parte faltante
10		Simetría abierta y orientación de la parte faltante
11		Simetría abierta y orientación oblicua de la parte faltante
12		Asimetría abierta, cambio y orientación de la parte faltante

SERIE B		
La aprehensión de los cambios análogos en las figuras relacionadas espacial y lógicamente		
1	Completar dibujos discretos	Diferencia, semejanza, identidad
2		Diferencia semejanza, identidad
3	La aprehensión de tres figuras como un todo a completar	Semejanza, simetría y orientación de la parte faltante
4		Semejanza, simetría y orientación de la parte faltante
5		Semejanza, asimetría y orientación de la parte faltante
6	Razonamiento “concreto” o coherente por analogía con el razonamiento espacial	Cambio asimétrico y orientación oblicua de la figura faltante
7		Cambio asimétrico y orientación oblicua de la figura faltante
8		Cambio asimétrico de la figura modificada
9		Cambio asimétrico de la figura modificada
10	Razonamiento “discreto” o abstracto por analogía con el razonamiento lógico	Adición de un carácter dado a una figura modificada
11		Sustracción de un carácter dado a una figura modificada
12		Sustracción doble de un carácter dado a una figura

Pasos a seguir en la evaluación

Los puntajes que se obtienen con las Escala Raven son percentiles, es decir, medidas de posición que permiten conocer a qué porcentaje de la muestra de tipificación sobrepasa un individuo y por qué porcentaje es sobrepasado. Los límites de la normalidad se encuentran, a grandes rasgos, entre el percentil 16 y el percentil 84 considerando los criterios de la Organización Mundial de la Salud. No obstante, debe destacarse que los autores hacen discriminaciones más finas. Por debajo se encuentran los niveles correspondientes a la discapacidad intelectual y por encima los superiores a la normalidad.

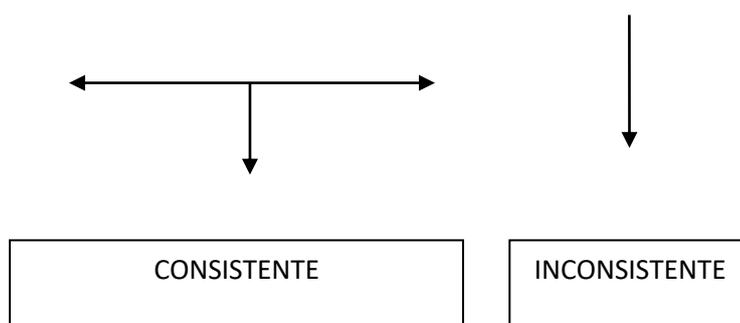
Cuando se evalúan los resultados del test deben seguirse los siguientes pasos:

1. Evaluar cada una de las respuestas como positivas o negativas.
2. Obtener los puntajes parciales (de cada serie) y total.
3. Verificar la consistencia de la puntuación (discrepancia).

Se verifica la consistencia de las respuestas al comprobarse si la composición del puntaje se ajusta a la esperada. Es una modalidad técnica para controlar las posibles respuestas al azar al elegir entre las distintas alternativas para completar cada matriz. Las matrices son “progresivas” por cuanto su construcción deriva de la aplicación de criterios cada vez más complicados para su ejecución correcta. Esta estructura de la prueba hace “esperable” una determinada distribución de las respuestas correctas, presentándose una disminución de ellas a través de las series A, Ab y B.

La consistencia se establece fácil y rápidamente al comparar la composición de los puntajes parciales con el puntaje total correspondiente. Entre el puntaje real y el esperado solo debe haber una diferencia (discrepancia) que oscile entre +2 y -2:

	Esperado	Niño A	Niño B	Niño C
Puntaje total	23	23	23	23
Serie A	9	11 (+2)	7 (-2)	9 (0)
Serie Ab	8	7 (-1)	10 (+2)	11 (+3)
Seria C	6	5 (-1)	6 (0)	3 (-3)



4. Convertir el puntaje total obtenido en percentil, al baremo correspondiente, de acuerdo al siguiente criterio:

- Para los percentiles 75, 90 ó 95, el puntaje directo total del sujeto debe ser igual o superior al que figura en el baremo para esos percentiles, de acuerdo a la edad considerada.
- Para el percentil 50, el puntaje directo total del sujeto debe ser igual, superior o inferior al que figura en el baremo para ese percentil, de acuerdo a la edad considerada.

- Para los percentiles 25, 10 y 5, el puntaje directo total del sujeto debe ser igual o inferior al que figura en el baremo para esos percentiles, de acuerdo a la edad considerada.

A lo largo de los años ha habido varios estudios para la validación de los baremos. Adjuntamos los baremos extraídos de un estudio con una muestra muy importante realizado en Buenos Aires. La mitad de la muestra eran varones y la mitad mujeres; no se identificaron diferencias según sexo (Pelorosso, 2003).

Figura 9. Baremo test Matrices Progresivas de Raven. Escala Especial (Pelorosso, 2003).

Pc/Años	6	6^{1/2}	7	7^{1/2}	8	8^{1/2}	9	9^{1/2}	10
95	30	32	34	35	36	36	36	36	36
90	28	30	32	32	33	34	35	36	36
75	24	26	28	29	30	31	32	32	33
50	19	21	24	25	26	27	28	29	30
25	15	17	19	21	22	24	25	26	27
10	12	13	16	17	18	20	21	22	23
5	10	11	13	15	16	18	19	21	22

En el uso de estos baremos, el profesional debería tener en cuenta que los procesos evolutivos están provocando cambios en el niño constantemente. Es natural, por lo tanto, que haya cambios aptitudinales en un niño desde el momento que tiene 6 años y 4 meses al momento que tiene 6 años y 9 meses. Tal y como se han dispuesto los baremos, parecería lógico aplicar el mismo baremo (5 y 1/2) en ambos momentos; sin embargo, el profesional puede considerar apropiado en algún caso emplear el baremo de una edad adyacente.

Otro hecho que ha generado un amplio debate es el diagnóstico de la capacidad intelectual según resultados en percentil del test Raven. No es el objetivo de nuestro estudio hacer diagnósticos de la capacidad intelectual, sino más bien estudiar que variables obstétricas pueden influir en la capacidad intelectual. No obstante, adjuntamos uno de los baremos que ha generado mayor consenso (Cayssials, 1993).

Figura 10. Baremo percentil. Matrices Progresivas de Raven (Cayssials, 1993).

Puntaje	Percentil	Rango	Diagnóstico de capacidad
Entre	95 – 99	I	Superior
Entre	75 – 94	II	Superior al término medio
Entre	26 – 74	III	Término medio
Entre	6 – 25	IV	Inferior al término medio
Entre	1 – 5	V	Deficiente

4.3.2 Child Behaviour Checklist 6-18 años

La propuesta de Achenbach, conocida por las siglas ASEBA (Achenbach System of Empirically Based Assessment), ofrece una evaluación rápida y efectiva del funcionamiento adaptativo y no adaptativo en diferentes rangos de edad. Los protocolos están formados no sólo por aspectos patológicos, sino también por competencias y otros aspectos positivos adaptativos, permitiendo así un mejor conocimiento de la persona evaluada. Las respuestas solicitadas suelen ser “objetivas”, refiriéndose un buen número de ellas a acontecimientos observables, hecho que favorece la fiabilidad de la información obtenida (Achenbach y Rescorla, 2001).

Existen diferentes escalas en función de la edad del sujeto evaluado para ser contestadas por diversas fuentes (figura 11). Los autores recomiendan realizar la evaluación a partir de múltiples informadores, dado que el comportamiento observado es susceptible de variar en función del contexto y de la interacción.

Figura 11. Protocolos ASEBA (Achenbach y Rescorla, 2001).

EDADES	INFORMANTES		
	Autoinforme	Padres	Maestros y cuidadores
1 ^{1/2} -5 años		Child Behavior Checklist (CBCL)	Caregiver-Teacher Report Form (C-TRF)
6-18 años	Youth Self-Report (YSR/11-18)	Child Behavior Checklist (CBCL/6-18)	Caregiver-Teacher Report Form (6-18)
18-59 años	Adult Self-Report (ASR)	Adult Behavior Checklist (ABCL)	
> 60	Older Adult Self-Report (OASR)	Older Adult Behavior Checklist (OABCL)	

El CBCL/6-18 (Achenbach y Rescorla, 2001) es el test utilizado en nuestro trabajo, y ha sido modelado sobre versiones anteriores de esta misma prueba (Achenbach, 1991b; Achenbach y Edelbrock, 1983), para ser contestado por los padres u otros cuidadores del niño que puedan observar su comportamiento en un contexto familiar. Consta de 120 ítems que evalúan problemas conductuales, emocionales y sociales mediante una escala de 3 puntos (0- No es cierto, 1-Algunas veces cierto, 2-Cierto muy a menudo). Asimismo, el protocolo también recoge información demográfica, posibles enfermedades y/o discapacidades del niño, preocupaciones, aspectos positivos y la evaluación de sus competencias en las áreas social, escolar y en otras actividades. La información recogida se refiere a los últimos 6 meses.

Este instrumento se puede utilizar con la finalidad de (Achenbach, 2001; Osa, 2004; Rescorla, 2005):

- Obtener una línea base del funcionamiento del niño, la cual, puede indicar la necesidad de intervención.
- Determinar qué conducta debe evaluarse más detalladamente.
- Seleccionar sujetos con un problema particular o determinados niveles de desviación de la norma.
- Identificar ciertas puntuaciones que puedan sugerir diagnóstico de salud mental.
- Determinar objetivos específicos de la intervención.
- Evaluar los efectos de distintos tratamientos o intervenciones.
- Realizar un seguimiento en el tiempo para evaluar la evolución a largo plazo.

El CBCL/6-18 es una prueba de evaluación elaborada desde el enfoque psicométrico-dimensional. En términos de poder predictivo, una escala dimensional siempre presenta una relación más fuerte con una variable independiente que el mismo constructo tratado de manera categorial. Esto es debido a que la categorización de los datos implica cierta pérdida de información. Cuando una distinción categorial es impuesta en un fenómeno dimensional puede perderse información importante; la precisión de la medida, y, su poder predictivo, pueden verse minimizados (Jensen et al., 1996).

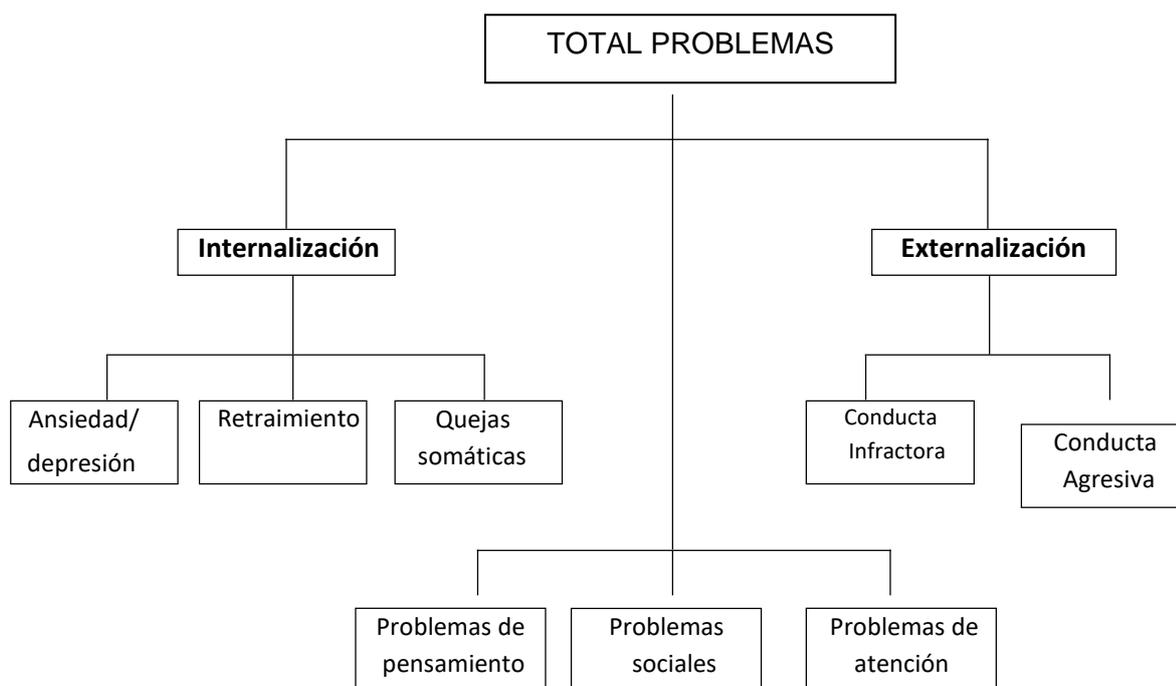
Las escalas de dimensiones a partir de las cuales se derivan síndromes psicopatológicos son comúnmente utilizadas tanto en la práctica clínica como en investigación. Su fácil administración, bajo coste y la rapidez con que proporcionan información han influido en la difusión de su uso. Además, su administración no requiere un entrenamiento por parte del evaluador tan exhaustivo como en el caso de las entrevistas estructuradas (Silva et al., 2005).

En nuestro test, los diferentes ítems han sido sometidos a análisis de componentes principales a fin de identificar grupos de problemas que tienden a coexistir. Los ocho síndromes resultantes son: ansiedad/depresión, aislamiento, quejas somáticas, problemas sociales, problemas de pensamiento, problemas de atención, conducta de romper normas y conducta agresiva.

Se han realizado análisis factoriales de segundo orden sobre los ocho síndromes. Estos análisis han puesto de manifiesto dos agrupaciones que diferencian entre trastornos interiorizados y trastornos exteriorizados.

La agrupación “Problemas de internalización” combina las escalas de retraimiento, quejas somáticas, y ansiedad/depresión. Problemas de externalización combina las escalas de conducta infractora y conducta agresiva (figura 12).

Figura 12. Síndromes empíricos CBCL.



En las siguientes tablas nos disponemos a desglosar las preguntas del CBCL/6-18 que se asocian a cada uno de los síndromes:

ANSIEDAD-DEPRESIÓN

- 14. Lloro mucho
- 29. Miedo a animales, situaciones o lugares distintos de la escuela.
- 30. Miedo de ir a la escuela.
- 31. Miedo de pensar o hacer algo malo.
- 32. Cree que tiene que ser perfecto.
- 33. Se queja o piensa que nadie lo quiere.
- 35. Siente que es inútil o inferior a los demás.
- 45. Es nervioso, demasiado sensible o tenso.
- 50. Es asustadizo o ansioso
- 52. Se siente demasiado culpable.
- 71. Es hipersensible o se avergüenza con facilidad
- 91. Dice que se quiere morir.
- 112. Es preocupadizo.

RETRAIMIENTO

- 5. Hay pocas cosas que le diviertan.
- 42. Prefiere estar solo antes que acompañado
- 65. Se niega a hablar.
- 69. Es reservado, taciturno.
- 75. Es muy reservado o tímido
- 102. Poco activo, lento o carece de energía.
- 103. No está contento, está triste o deprimido.
- 111. Está encerrado en sí mismo, no se relaciona con los demás.

QUEJAS SOMÁTICAS

- 47. Tiene pesadillas.
- 49. Padece de estreñimiento.
- 51. Le dan mareos o vértigos.
- 54. Siempre esta cansado.
- 56. a. Dolores (no incluir los de estómago o de cabeza).
- 56. b. Dolores de cabeza.
- 56. c. Nauseas, ganas de vomitar
- 56. d. Problemas con los ojos
- 56. e. Erupciones u otros problemas de la piel.
- 56. f. Dolores de barriga, retortijones
- 56. g. Vómitos.

PROBLEMAS SOCIALES

- 11. Está demasiado apegado a los adultos, es demasiado dependiente.
- 12. Se queja de que se siente solo.
- 25. No se lleva bien con otros niños/jóvenes
- 27. Se pone celoso fácilmente.
- 34. Se siente perseguido
- 36. Se da golpes a menudo o es propenso a tener accidentes.
- 38. Se burlan de él o ella a menudo.
- 48. No cae bien a otros niños.
- 62. Tiene movimientos descoordinados o torpes.
- 64. Prefiere jugar con niños más pequeños
- 79. Tiene problemas con la pronunciación o el habla.

ALTERACIONES DE PENSAMIENTO

- 9. No puede apartar ciertos pensamientos u obsesiones de su cabeza.
- 18. Se hace daño deliberadamente o ha intentado suicidarse.
- 40. Oye sonidos o voces que no existen.
- 46. Hace gestos nerviosos o tícs.
- 58. Se mete el dedo en la nariz, se pellizca la piel u otras partes del cuerpo.
- 59. Juega con sus genitales en público.
- 60. Juega demasiado con sus genitales.
- 66. Repite ciertos actos una y otra vez, compulsiones (describir).
- 70. Ve cosas que no existen (describir).
- 76. Duerme menos que la mayor parte de los niños.
- 83. Almacena cosas que no necesita (describa).
- 84. Hace cosas extrañas (describa).
- 85. Tiene ideas extrañas (describa).
- 92. Habla o camina dormido (describa).
- 100. No duerme bien (describa).

PROBLEMAS DE ATENCIÓN

- 1. Actúa de modo infantil para su edad.
- 4. No acaba las cosas que empieza.
- 8. No se puede concentrar o prestar atención por mucho rato.
- 10. No puede estar sentado tranquilo, es demasiado activo e inquieto
- 13. Distraído, parece estar en las nubes.
- 17. Sueña despierto o se pierde en sus pensamientos.
- 41. Es impulsivo, hace las cosas sin pensar.
- 61. Su rendimiento escolar es deficiente.
- 78. Es desatento o se distrae fácilmente.
- 80. Se queda mirando al vacío.

CONDUCTA INFRACTORA

- 2. Bebe alcohol sin la aprobación de sus padres.
- 26. No parece sentirse culpable después de portarse mal.
- 28. No respeta las normas en casa, la escuela o en otros lugares.
- 39. Va con malas compañías.
- 43. Dice mentiras o hace trampas.
- 63. Prefiere jugar con niños de más edad.
- 67. Se fuga de casa.
- 72. Prende fuegos.
- 73. Tiene problemas sexuales (describa)
- 81. Roba en casa.
- 82. Roba fuera de casa.
- 90. Jura, dice palabrotas.
- 96. Piensa demasiado en el sexo.
- 99. Se preocupa demasiado por el orden y la limpieza.
- 101. Falta a la escuela, hace novillos.

CONDUCTA AGRESIVA

- 3. Discute mucho.
- 16. Abusa, es cruel o desconsiderado con los demás.
- 19. Exige mucha atención.
- 20. Destruye sus cosas
- 21. Destruye cosas que pertenecen a su familia o a otros niños.
- 22. Es desobediente en casa.
- 23. Es desobediente en la escuela.
- 37. Se mete en muchas peleas
- 57. Agrede o ataca físicamente a otras personas.
- 68. Grita mucho.
- 86. Es testarudo, malhumorado o irritable.
- 87. Tiene cambios bruscos de humor o de estado de ánimo.
- 88. Está a menudo de mal humor (hace mala cara)
- 89. Es desconfiado.
- 94. Se burla mucho de otros niños.
- 95. Tiene rabietas o accesos de mal genio.
- 97. Amenaza a otros.
- 104. Es demasiado ruidoso.

Según una revisión realizada por la Universitat Oberta de Catalunya en 2017 (Moreno, 2017), cada uno de los síndromes corresponde una determinada psicopatología:

Ansiedad-depresión	Llanto. Culpabilidad. Preocupaciones. Hablar del suicidio. Miedos. No sentirse querido o valorado. Perfeccionismo. Nervios.
Retraimiento	Prefiere estar solo. Tímido. Poco hablador. Triste. Reservado. Pérdida de energía. Aislamiento.
Quejas somáticas	Alergias. Síntomas físicos no atribuidos a causas médicas
Problemas sociales	Quejas en referencia a sentirse solo. Dependencia. Burlas. Tener problemas en la pronunciación o el habla.
Alteraciones del pensamiento	Pensamientos extraños. Pensamientos obsesivos. Tics. Repetir ciertos actos en reiteradas ocasiones sin finalidad. Preocuparse demasiado por el orden y la limpieza.

<p>Problemas de atención</p>	<p>Impulsividad. Mucha actividad o inquietud. Comportamiento inmaduro. Déficit de atención y concentración. Dispersión. Déficit de coordinación. Deficiente rendimiento académico.</p>
<p>Conducta infractora</p>	<p>Tener malas compañías. Consumo de tóxicos. Atacar a otras personas. Mentir. Robar. Amenazar. Ausencia de culpabilidad. Destruir pertenencias de otros y las propias. Desobediente en la escuela. Encender fuegos. Pensar demasiado en temas sexuales.</p>
<p>Conducta agresiva</p>	<p>Discute mucho. Es fanfarrón. Desobediente. Celoso. Ataca a otras personas. Irritable. Ruidoso.</p>

En los últimos años diversos investigadores han intentado aplicar nuevos síndromes al test con la intención de ampliar su poder discriminatorio ante diversos problemas de índole psicopatológico. No ha sido una tarea fácil demostrar su validez y fiabilidad, por eso, a pesar de múltiples propuestas, pocos son los que se han ido imponiendo. El que más consenso ha obtenido, y que por tanto nosotros también vamos a utilizar en nuestra investigación es el síndrome de “Problemas Sexuales” (Ivanova et al., 2007). Consideramos que se trata de un tipo de problema que nos puede aportar una visión más amplia del funcionamiento emocional de los niños, y, además, aborda aspectos diferentes a los estudiados con los síndromes empíricos convencionales.

PROBLEMAS SEXUALES

- 5. Hay pocas cosas que le diviertan.
- 59. Juega con sus genitales en público.
- 60. Juega demasiado con sus genitales
- 73. Tiene problemas sexuales (describa)
- 96. Piensa demasiado en el sexo
- 110. Le gustaría ser del sexo opuesto.

La validez de las escalas de los síndromes empíricos nombrados anteriormente está fundamentada por cuatro décadas de investigación y los resultados de los distintos estudios han contribuido con su feedback a la mejora en cada una de sus versiones (Seneratn et al., 2008; Sardinero et al., 1997).

Por lo que refiere a la fiabilidad, todas las escalas de los síndromes han presentado valores alfa altos al ser aplicadas en muestras de diversas sociedades, apoyando así su consistencia interna (Ivanova et al., 2007). Otros estudios sustentan los mismos resultados a pesar de encontrar valores alfa ligeramente inferiores (Leung et al., 2006). La fiabilidad test-retest ha sido muy alta en las investigaciones realizadas por los propios autores del test (Achenbach y Rescorla, 2001).

Algunas investigaciones prestan más atención a las puntuaciones totales. Estudios realizados mediante regresiones múltiples, análisis de covarianzas y odds ratios, identifican puntuaciones significativamente más elevadas en muestras clínicas que en muestras procedentes de la población general (Schmeck et al., 2001; Bilenberg, 1999;).

Para la interpretación de los resultados de los diferentes síndromes, los autores han derivado de una muestra normal percentiles y puntuaciones tipo T que ayudan a establecer los límites entre la normalidad, las conductas límites y la patología. La baremación de las pruebas está en función del sexo y la edad (UAB, 2010).

No obstante, como ya hemos comentado también para el test Raven, no es nuestra finalidad establecer límites de la normalidad para hacer diagnósticos categoriales sino más bien mediante un abordaje dimensional, valorar la posible relación entre las variables obstétricas y los resultados de los síndromes del CBCL en este caso.

Numerosos estudios han demostrado la presencia de asociaciones importantes entre los diagnósticos DSM (Manual diagnóstico de trastornos mentales) y las puntuaciones de los síndromes derivados empíricamente del CBCL (Lavigne et al, 1998; Keenan et al., 2000).

A pesar de la no equivalencia diagnóstica con el DSM, los diversos síndromes pueden sugerir la presencia de un diagnóstico específico DSM que debe considerarse en cada caso. Se trata de dimensiones que ofrecen la posibilidad de cuantificar y normalizar, de manera estandarizada, problemas que aparecen en el DSM. Obtener puntuaciones altas en diversos síndromes puede sugerir la presencia de comorbilidad y facilitar el estudio de relaciones entre diferentes tipos de problemas que se asocian menos comúnmente. A la vez, el estudio de la asociación entre DSM y los síndromes empíricos propuestos por el CBCL puede facilitar la detección de aquellos niños y adolescentes, que no cumplen los criterios para ser diagnosticados de determinados trastornos, pero sí pueden necesitar ayuda para solucionar sus problemas.

La cuantificación de trastornos tradicionalmente diagnosticados de manera categorial facilita la evaluación de la gravedad. Además, su utilización permite evaluar intervenciones, aún cuando el diagnóstico DSM continúa presente (figura 13) (Achenbach, 2001, Rescorla, 2005).

Figura 13. Correlación (r de Pearson) entre las escalas DSM y las escalas empíricas del CBCL; n: 1753. (Achenbach y Rescorla, 2001).

	Ansiedad depresión	Retraimiento	Quejas somáticas	Problemas Sociales	Alteración pensamiento	Problemas de atención	Conducta infractora	Conducta agresiva	Interioriza ción	Externaliz ación	Total
Pr. Afectivos	0.65	0.67	0.49	0.55	0.55	0.48	0.40	0.52	0.71	0.48	0.66
Pr. ansiedad	0.79	0.44	0.35	0.53	0.45	0.37	0.27	0.41	0.68	0.39	0.58
Pr. Somáticos	0.27	0.25	0.90	0.26	0.25	0.22	0.19	0.25	0.52	0.25	0.38
Pr. Atención Hiperactivid.	0.38	0.30	0.30	0.57	0.48	0.88	0.54	0.68	0.42	0.63	0.71
Pr. Negativismo	0.38	0.30	0.29	0.48	0.41	0.55	0.62	0.88	0.43	0.80	0.70
Pr. conducta	0.32	0.34	0.29	0.51	0.38	0.58	0.90	0.76	0.39	0.78	0.67

En resumen, según la tabla anterior, estas serían las asociaciones más importantes de los síndromes empíricos estudiados en el CBCL con las escalas DSM:

Ansiedad-Depresión:

- Problemas afectivos.
- Problemas de ansiedad.

Retraimiento:

- Problemas afectivos.
- Problemas de ansiedad.

Quejas somáticas:

- Problemas somáticos.

Problemas de atención:

- Problemas de atención/hiperactividad.

Conducta infractora:

- Problemas de conducta.

Conducta agresiva:

- Problemas de negativismo.

Internalización:

- Problemas afectivos.
- Problemas de ansiedad.

Externalización:

- Problemas de negativismo.
- Problemas de conducta.

Pero las escalas DSM no son diagnósticos psiquiátricos como tal; se trata de un constructo utilizado en las últimas versiones del test CBCL para acercar los problemas psicopatológicos identificados en el CBCL a los diagnósticos psiquiátricos según catálogo DSM.

Por eso a continuación exponemos a que diagnósticos psiquiátricos DSM pertenecen con frecuencia los síndromes empíricos del CBCL (evaluados en nuestro estudio):

I- Ansiedad-depresión:

- Trastornos depresivos*.
- Trastornos de ansiedad**.

II- Retraimiento:

- Trastornos depresivos*.
- Fobia social.

III- Quejas somáticas:

- Trastornos depresivos*.
- Trastorno de síntomas somáticos.
- Trastorno de ansiedad por enfermedad.

IV- Problemas sociales.

- Trastornos depresivos*.
- Trastornos de ansiedad**.
- Trastorno negativista desafiante.
- Trastorno disocial.
- Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

V- Alteración del pensamiento.

- Trastornos depresivos*.
- Trastornos de ansiedad**.
- Trastorno obsesivo-compulsivo.

VI- Problemas de atención.

- Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.
- Trastornos depresivos*.
- Trastorno negativista-desafiante.

VII- Conducta infractora.

- Trastorno negativista-desafiante.
- Trastorno de conducta.
- Trastorno disocial.

VIII- Conducta agresiva.

- Trastorno negativista-desafiante.
- Trastorno de conducta.
- Trastorno disocial.
- Trastorno depresivo.*
- Trastorno de ansiedad.**
- Trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

* Trastornos depresivos

- Trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo.
- Trastorno depresivo mayor.
- Trastorno depresivo persistente (distimia).
- Trastorno depresivo inducido por una sustancias/medicamentos.
- Trastorno depresivo debido a otra afección médica.
- Otro trastorno depresivo especificado.
- Otro trastorno depresivo no especificado.
-

** Trastornos de ansiedad

- Trastorno de ansiedad por separación.
- Trastorno de ansiedad generalizada.
- Trastorno de ansiedad social (fobia social).
- Fobia específica.
- Trastorno de pánico.
- Agorafobia.
- Trastorno de ansiedad inducido por sustancias/medicamentos.
- Otro trastorno de ansiedad no especificado
- Trastorno de ansiedad debido a otra afección médica.
- Otro trastorno de ansiedad especificado.
- Otro trastorno de ansiedad no especificado.

Pasos a seguir en la evaluación:

Tarda en administrarse de 25 a 30 minutos. Está diseñado para ser completado de forma independiente por el padre, la madre o el cuidador. Sólo requiere una habilidad lectora de 5º año escolar. El formulario también se puede administrar por vía oral por un entrevistador que registre las respuestas del padre o madre.

Nuestro programa calcula automáticamente las preguntas que pertenecen a cada uno de los síndromes y suma la puntuación total.

4.4 VARIABLES OBSTÉTRICAS

Como ya hemos comentado anteriormente, se trata de un estudio conjunto entre los servicios de Psiquiatría y Obstetricia. Por este motivo nuestra intención será relacionar los test descritos con diversas variables obstétricas. Como el estudio va dirigido a la población científica general nos disponemos a describir algunas de las variables obstétricas utilizadas que pueden ser desconocidas para los lectores potenciales del estudio.

4.4.1 Test de apgar

El test de Apgar es una prueba para evaluar a recién nacidos poco después de su nacimiento. Esta prueba evalúa la frecuencia cardíaca del bebé, su tono muscular y otros signos para determinar si necesita ayuda médica adicional o de emergencia.

Por lo general, la prueba de Apgar (también conocida como "test de Apgar") se le administra al bebé en dos ocasiones: la primera vez, un minuto después del nacimiento, y de nuevo, cinco minutos después del nacimiento. A veces, si el estado físico del bebé resulta preocupante, se puede evaluar al bebé por tercera vez.

¿Qué significa "Apgar"?

La palabra Apgar se refiere a "**A**specto, **P**ulso, **I**rritabilidad (del inglés **G**rimace), **A**ctividad y **R**espiración."

En la prueba, se utilizan estos cinco factores para evaluar la salud del bebé. Y cada factor o aspecto se evalúa en una escala que va del 0 al 2, siendo 2 la máxima puntuación posible:

1. **A**specto (color de la piel)
2. **P**ulso (frecuencia cardíaca)
3. **I**rritabilidad (respuesta refleja) (de **G**rimace en inglés)
4. **A**ctividad (tono muscular)
5. **R**espiración (ritmo respiratorio y esfuerzo respiratorio)

Los médicos y el personal de enfermería suman las puntuaciones de estos cinco factores para calcular la puntuación de Apgar. La puntuación que puede obtener un bebé oscila entre 0 y 10. 10 es la máxima puntuación posible, pero la alcanzan muy pocos bebés. Esto se debe a que las manos y los pies de muchos bebés siguen azuladas hasta que entran en calor (figura 14) (Apgar, 1953).

Figura 14. Puntuación Apgar (Apgar, 1953).

Factor de Apgar	2	1	0
Aspecto (color de la piel)	Color normal por todo el cuerpo (manos y pies rosados)	Color normal (pero manos y pies azulados)	Coloración azul-grisácea o palidez por todo el cuerpo
Pulso (frecuencia cardíaca)	Normal (superior a 100 latidos por minuto)	Inferior a 100 latidos por minuto	Ausente (sin pulso)
Irritabilidad ("respuesta refleja")	Se retira, estornuda, tose o llora ante la estimulación	Leve gesto facial o muecas discretas ante la estimulación	Ausente (sin respuesta a la estimulación)
Actividad (tono muscular)	Activo, movimientos espontáneos	Brazos y piernas flexionados con poco movimiento	Sin movimiento, tono laxo
Respiración (ritmo respiratorio y esfuerzo respiratorio)	Ritmo y esfuerzo respiratorios normales, llanto adecuado	Respiración lenta o irregular, llanto débil	Ausente (sin respiración)

4.4.2 Edad gestacional

La edad gestacional se calcula a partir del último período menstrual, y se registra como semanas completas. Este es un método de fácil obtención (las fechas precisas se recogen de forma rutinaria en la consulta obstétrica) y de demostrada eficacia para la estimación de la edad concepcional. Sin embargo, en ocasiones la fecha del último ciclo menstrual es desconocida o insegura, o bien las madres presentan ciclos irregulares. En estos casos, la edad gestacional es corregida sistemáticamente según los datos ecográficos de la primera mitad de la gestación y de la exploración clínica neonatal.

4.4.3 Índice ponderal de rohrer

$$I.P = \frac{\text{Peso (gramos)} \times 100}{[\text{Longitud (cm)}]^3}$$

El crecimiento intrauterino es uno de los signos más importantes de bienestar fetal. En los casos de alteraciones de este crecimiento, su diagnóstico determina el manejo inmediato, mediano y a largo plazo que requieren estos niños de riesgo. Las variables antropométricas son muy utilizadas para la valoración del crecimiento intrauterino, en especial el peso, la talla y el perímetro cefálico. La relación peso/talla se usa para juzgar si el peso de un individuo es apropiado para su talla. En neonatología es muy usado el índice ponderal, también llamado índice de Rohrer. Parece ser más sensible que el peso al nacimiento en identificar riesgos neonatales de morbilidad relacionados con alteraciones del crecimiento intrauterino. Se utiliza además como un indicador de estados nutricionales de deterioro del recién nacido (Thompson, 2000).

Los diferentes índices derivados de la combinación de variables antropométricas proporcionan mayor información cuando se relacionan con la edad gestacional. Las curvas de crecimiento intrauterino permiten comparar un valor individual con un valor de referencia, y de esta forma precisar de forma más eficaz, el estado nutricional del recién nacido. Por este motivo es necesaria la creación de curvas de crecimiento intrauterino con los valores antropométricos correspondientes a cada edad gestacional valorada en semanas. Existen diversos artículos en la bibliografía sobre curvas de índice ponderal según edad gestacional. Es la forma más adecuada de identificar patrones inusuales de crecimiento intrauterino puesto que se puede expresar en percentiles.

Se acepta como límites normales de crecimiento cuando el parámetro estudiado (IP) se encuentra entre los percentiles 10 y 90.

Por encima del percentil 90 queda definido el grupo de recién nacidos grandes para su edad gestacional. Aunque la mayoría de los recién nacidos de este grupo son constitucionalmente normales, se incluyen también distintos tipos de problemas clínicos, como la diabetes materna, la isoimmunización Rh o la transposición de la aorta. Sin embargo, el principal grupo de riesgo está constituido por los recién en los que el IP se encuentra por debajo del percentil 10. Es decir, el grupo de recién nacidos con crecimiento prenatal retardado. Se considera que los que nacen con un percentil por debajo de 10 se encuentran en estado de desnutrición, y por lo tanto, presentan mayor morbi-mortalidad (Delgado et al, 1996). Este es el motivo por el que el punto de corte del percentil 10 será utilizado en nuestro análisis estadístico.

Nosotros utilizaremos la curva de índice ponderal para la edad gestacional realizada en un hospital de Montevideo tras analizar 26.770 gemelos. Define el percentil según edad gestacional (a partir de la semana 33) y sexo (figura 15 y 16) (Sanchez et al, 2010).

Figura 15. Índice ponderal de recién nacidos de sexo masculino. n: 13.615 (Sanchez et al., 2010).

Edad gestacional (semanas)	Número de casos	Percentil 10	Percentil 50	Percentil 90
33	86	2,31	2,65	3,04
34	107	2,32	2,63	3,02
35	181	2,32	2,64	3,02
36	397	2,38	2,71	3,05
37	1.122	2,39	2,73	3,11
38	2.791	2,44	2,77	3,12
39	3.710	2,49	2,80	3,16
40	3.732	2,50	2,81	3,16
41	1.222	2,49	2,80	3,15
42	267	2,53	2,83	3,13

Figura 16. Índice ponderal de recién nacidos de sexo femenino. n: 13.155 (Sanchez et al., 2010).

Edad gestacional (semanas)	Número de casos	Percentil 10	Percentil 50	Percentil 90
33	53	2,25	2,63	3,08
34	94	2,36	2,68	3,06
35	177	2,36	2,69	3,08
36	418	2,41	2,72	3,06
37	1.036	2,41	2,75	3,09
38	2.411	2,47	2,79	3,16
39	3.713	2,49	2,80	3,16
40	3.704	2,51	2,82	3,19
41	1.243	2,51	2,82	3,19
42	306	2,51	2,83	3,19

4.4.4 Vacuoextracción

Procedimiento mediante el cual se extrae el feto del claustro materno utilizando una fuente de vacío con o sin electricidad. Por lo general la vacuoextracción es segura y rápida.

4.4.5 Cerclaje cervical

El cerclaje cervical es usado para el tratamiento de la incompetencia istmicocervical, la cual es una condición donde el cuello uterino está ligeramente abierto y existe el riesgo de un aborto no provocado o un parto pretérmino. Este tratamiento es usualmente aplicado de forma profiláctica a mujeres que han sufrido abortos involuntarios en el pasado. Se utiliza en el segundo trimestre del embarazo y consiste en una sutura insertada alrededor del cuello uterino (Alfirevic et al., 2012).

4.5 SISTEMÁTICA DE RECOGIDA DE DATOS

Antes de iniciar el proceso de recogida de datos presentamos una memoria del proyecto de investigación al Comité de Ética del Hospital Universitario La Fe de Valencia. Una vez aprobado el trabajo de investigación por dicho comité iniciamos el proceso de recogida de datos.

El sistema de recogida ha sido el mismo para el Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Hospital General de Alicante y Hospital Dr Peset.

En todos estos hospitales el primer contacto con las madres ha sido vía telefónica.

Este primer contacto era realizado por mi parte. La finalidad era presentarme como Facultativo Especialista en Psiquiatría y explicar nuestra intención: realizar un seguimiento del estudio previo en el cual habían participado años atrás sobre el uso de progesterona natural para prevenir el parto prematuro gemelar.

En el caso de que las madres aceptaran participar se les pedía el correo electrónico el cual era incorporado en nuestro programa informático (*Entrevistas Clínicas Gemelares*). Este programa ha sido creado específicamente para la investigación gemelar por el grupo de trabajo del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia en colaboración entre el Servicio de Obstetricia y Ginecología (Dr. Perales) y el de Salud Mental (Dr. Rojo).

Una vez introducido el correo electrónico se les enviaba a las madres el consentimiento informado con una breve descripción general del estudio:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le solicita su participación. Se trata de una investigación que se realiza en colaboración entre el Servicio de Obstetricia y Ginecología (Dr Perales y Dr Serra) y el de Salud Mental (Dr. Rojo) y que ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico la Fe. Su finalidad fundamental es poder detectar factores que se relacionen con el riesgo de padecer alteraciones del desarrollo, del comportamiento o problemas psicológicos a lo largo de la infancia y adolescencia. El conocimiento de los factores de riesgo asociados a cualquier enfermedad, suele ser de gran ayuda en la prevención de la misma y/o en el inicio precoz de su tratamiento, lo cual favorece su pronóstico. El motivo por el que ha sido seleccionada es que usted tuvo un embarazo gemelar y en su momento participó en un estudio sobre el uso de progesterona natural para prevenir el parto prematuro gemelar.

Existe la posibilidad de que la progesterona pudiera haber contribuido a mejorar el desarrollo emocional de los bebés al haber conseguido retrasar la edad gestacional al nacimiento y, por ende, evitando los problemas de la prematuridad.

Una vez firmado el consentimiento informado por las madres procedíamos al envío de los dos test (CBCL y RAVEN) mediante el programa informático Entrevistas Clínicas Gemelares. Estos test eran completados telemáticamente y los recibíamos directamente de vuelta en nuestro programa. En caso del CBCL lo completaban las madres o padres en función del niño y en caso del RAVEN lo completaban los niños con la ayuda (solo informática no de influencia en la respuesta) de los padres.

Si por cualquier circunstancia tras contactar telefónicamente con las madres, éstas no dispusieran de correo electrónico, se les enviaba tanto el consentimiento informado como los test por correo postal con franqueo pagado.

Este caso entraña una dificultad puesto que al devolvernos las madres los test por correo ordinario no llega la información directamente al programa, y por tanto, tenemos que calcular nosotros manualmente los resultados. Es decir, en el CBCL calculamos la puntuación de cada síndrome y puntuaciones totales, y en el RAVEN puntuación absoluta y después relativa según edad del niño (percentil).

El sistema de recogida de datos en el IVI (Instituto Valenciano de Infertilidad) ha presentado alguna variación ya que nos tuvimos que adaptar el Comité de Ética de la institución para poder obtener información.

En este caso el primer contacto no era vía telefónica sino mediante una carta postal con franqueo pagado. En esta carta se explicaba la investigación y en caso de estar interesados se solicitaba un correo electrónico:

Hace un tiempo tuvo la amabilidad de participar en un estudio sobre el uso de progesterona natural para prevenir el parto prematuro gemelar. Nos complace informarle que gracias a usted y otras 290 embarazadas de gemelos pudimos completar dicho estudio. Las conclusiones del estudio fueron que los suplementos de progesterona natural son seguros durante el embarazo y podrían beneficiar a algunas embarazadas con algún otro factor de riesgo adicional de parto prematuro. Actualmente estamos participando en varios estudios internacionales sobre el tema para intentar perfilar mejor esta cuestión.

Al ser una práctica habitual en Medicina realizar un seguimiento a largo plazo de la salud de los bebés que hayan participado en cualquier tipo de investigación clínica, quisiéramos aprovechar esta carta para rogarle nuevamente su colaboración para poder finalizar el estudio previo en el cual usted intervino.

Una de las cuestiones que se ha planteado es valorar si la administración de progesterona natural pudiera haber contribuido a mejorar algo el desarrollo emocional de los bebés al haber conseguido retrasar la edad gestacional al nacimiento y, por ende, evitando los problemas de la prematuridad.

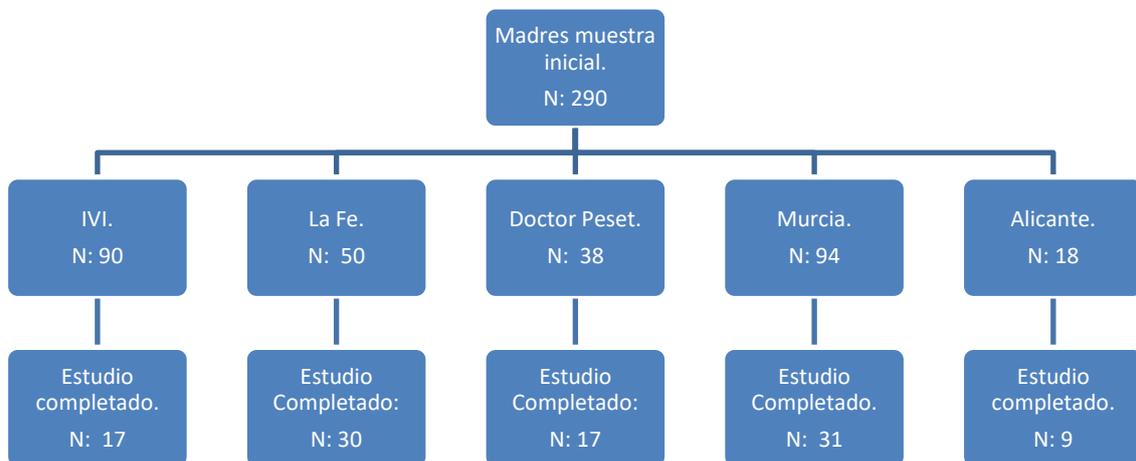
Su participación en este nuevo estudio únicamente consistiría en que nos permitiera enviarle un cuestionario de evaluación del desarrollo psicomotor de sus gemelos para que usted lo rellenara y nos lo devolviera cumplimentado. A tal efecto, sería muy útil si nos pudiera facilitar una dirección de correo electrónico para remitirle por este medio el citado cuestionario para que usted pueda cumplimentarlo cómodamente, cuando mejor le venga, desde su propio ordenador y nos lo pueda devolver también por este medio. En caso contrario, se lo remitiríamos por correo ordinario en sobre franqueado. Y si por lo que sea, no le viniera bien ayudarnos al cierre de este estudio, sepa que no tiene ninguna obligación y que igualmente le seguiremos estando agradecidos por la colaboración que previamente nos prestó durante su embarazo gemelar.

Una vez recibíamos la dirección electrónica ya procedíamos a enviar el consentimiento informado con el mismo procedimiento explicado anteriormente para los otros hospitales, de tal modo que la única diferencia en el IVI es la vía de contacto inicial.

En las siguientes páginas nos dedicaremos a valorar el grado de participación en el estudio según hospital de referencia.

En este Consort (figura 17) podemos observar de la muestra inicial de madres que partíamos de cada hospital, las que finalmente completaron el estudio.

Figura 17. Diagrama de flujo. Participación en el ensayo clínico según hospital de referencia.



Como se refleja en el Consort, existen diferencias importantes de participación según hospital de referencia. A continuación intentaremos interpretar los motivos de forma individualizada para cada hospital.

4.5.1 Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia

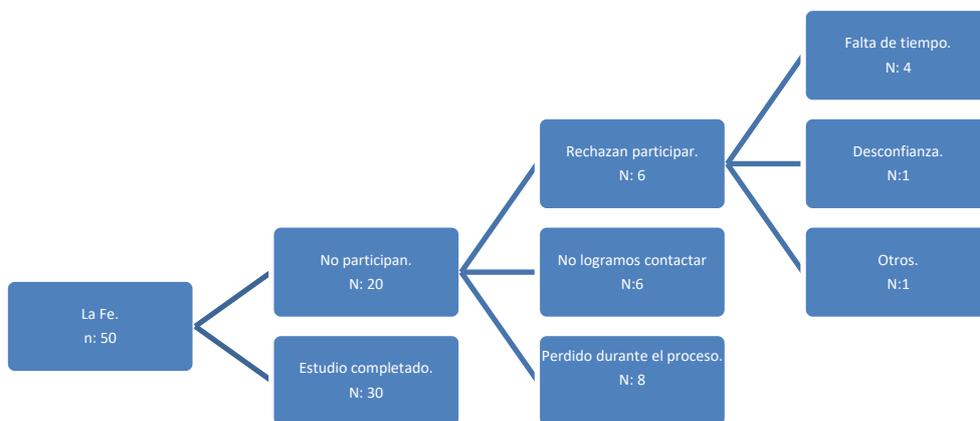
En el Hospital Universitario y Politécnico la Fe la participación ha sido alta puesto que ha participado el 60% de la muestra. Además solo una madre ha rechazado participar por desconfianza.

Dos de los investigadores principales y directores de la tesis doctoral (Dr Luis Rojo y Dr Alfredo Perales) pertenecen a este centro hospitalario y además con cargos de dirección en los servicios de Psiquiatría y Ginecología/ Obstetricia respectivamente. Esto pensamos que ha generado confianza y más predisposición en las madres de los gemelos para acceder a participar en el estudio.

Existen 6 madres con las que no logramos mantener ni siquiera un primer contacto. Esto es debido a una concatenación de dos circunstancias; la primera que han cambiado de contacto telefónico desde el primer estudio del cual partimos al actual, y la segunda que también han cambiado de Centro Sanitario (bien a otra Comunidad Autónoma o bien a un centro privado) puesto que no logramos el nuevo contacto telefónico a través del programa de la Conselleria Valenciana de Sanitat (Abucasis).

El apartado de “Perdido durante el proceso” hace referencia a las madres que aceptan participar, que nos proporcionan el correo electrónico para que les enviemos primero el consentimiento informado y después los test, pero que se pierdan en alguno de estos dos pasos. Es decir, o bien no llegan ni siquiera a aceptar el consentimiento informado que les enviamos, o bien aceptan el consentimiento informado pero después no realizan los test.

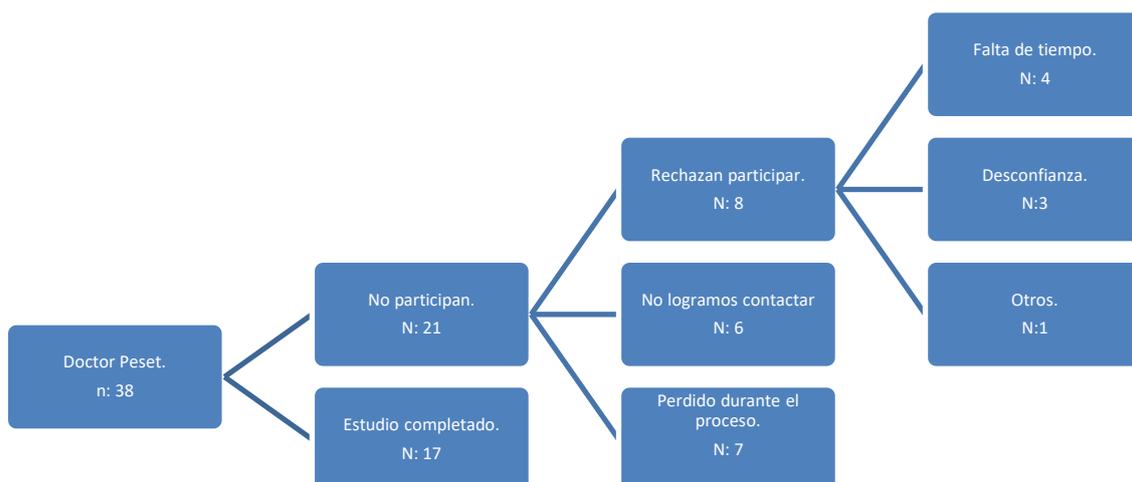
Figura 18. Diagrama de flujo. Participación en el ensayo clínico Hospital La Fe.



4.5.2 Hospital Universitario Doctor Peset.

Por lo que respecta al Hospital Universitario Doctor Peset el grado de participación ha sido media-baja (45%). Pensamos que al no pertenecer ninguno de los investigadores a este centro hospitalario, ha disminuido la predisposición de las madres a participar y ha podido genera algo más de desconfianza.

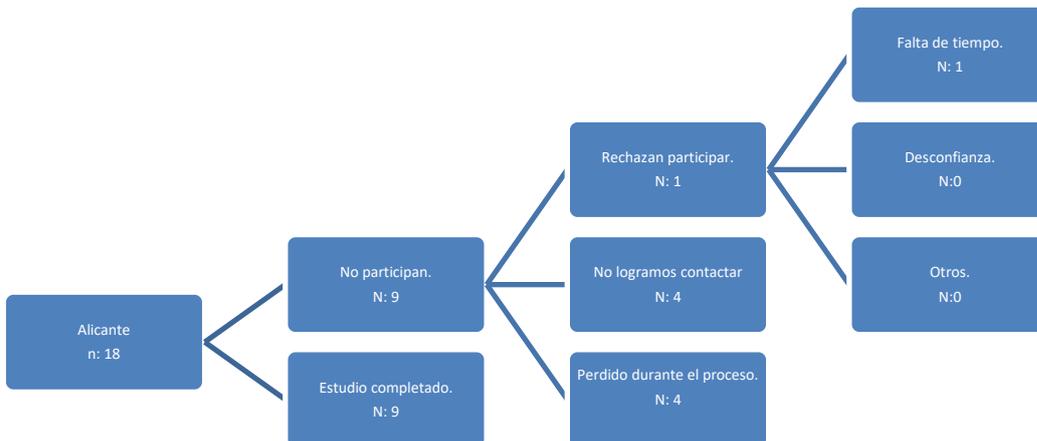
Figura 19. Diagrama de flujo. Participación en el ensayo clínico Hospital Dr Peset.



4.5.3 Hospital General Universitario de Alicante.

En el Hospital General Universitario de Alicante el grado de participación ha sido media (50%). Cabe destacar que ninguna madre ha rechazado participar por desconfianza. Estos datos nos sorprenden positivamente puesto que ninguno de los profesionales del trabajo de investigación ejerce en dicho centro hospitalario. Además el estudio está vinculado a la Universitat de València (ciudad diferente a la ciudad de residencia de las madres y que pensamos que, sobre todo en Murcia, ha podido generar desconfianza como analizaremos en el apartado correspondiente).

Figura 20. Diagrama de flujo. Participación en el ensayo clínico Hospital General Universitario de Alicante.



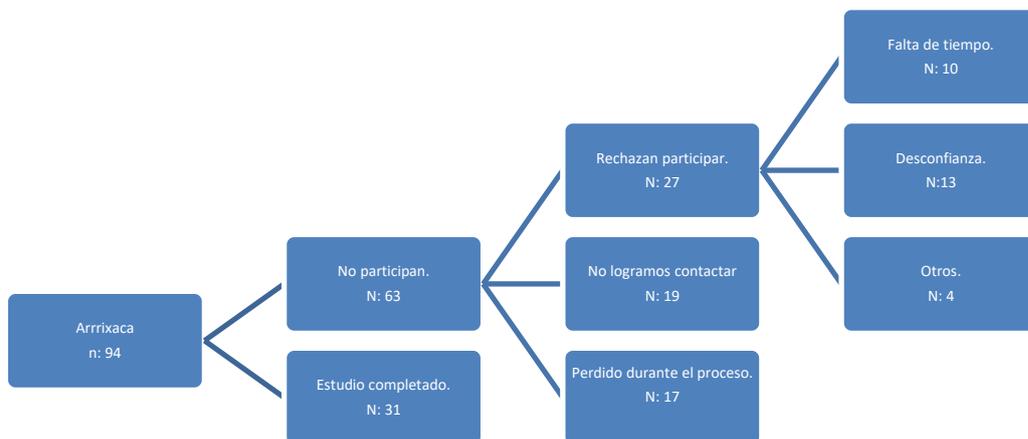
4.5.4 Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

En el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca el grado de participación ha sido medio-bajo (33% de participación). El menor porcentaje de participación creemos guarda relación con dos motivos fundamentales:

El primero es que no hemos logramos contactar con un alto porcentaje de madres comparado con otros centros hospitalarios. El contacto telefónico de referencia es el que se utilizó en el estudio anterior del cual partimos (8-10 años antes) y a diferencia de los centros hospitalarios públicos de la Comunidad Valenciana, no tenemos la oportunidad de buscar en ningún sistema informático de base de datos si han cambiado de número de teléfono. Cabe recordar que el programa sanitario de historia clínica es diferente en cada comunidad autónoma.

El segundo motivo tiene que ver con mayor desconfianza por parte de las madres cuando se les presenta el estudio. Ninguno de los profesionales integrantes del trabajo de investigación ejerce en el hospital donde las madres parieron a los gemelos ni trabaja siquiera en esta comunidad autónoma. Además el estudio está vinculado a la Universitat de Valencia perteneciendo las madres a la Región de Murcia. En este sentido pensamos que la mayor lejanía geográfica ha influido de forma negativa.

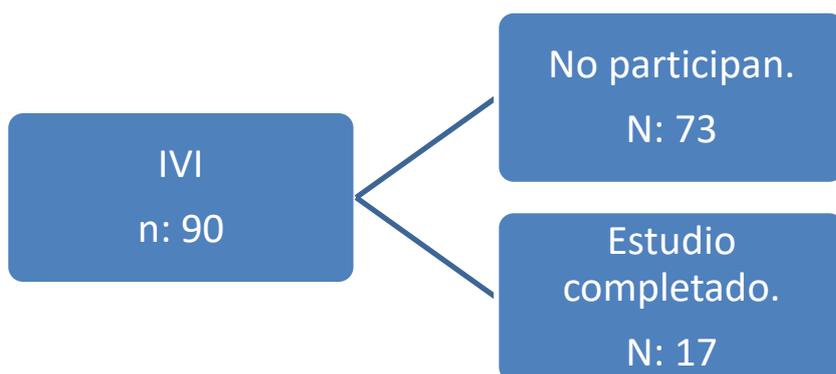
Figura 21. Diagrama de flujo. Participación en el ensayo clínico Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.



4.5.5 Instituto Valenciano de Infertilidad.

El centro hospitalario que nos queda por analizar es el IVI (Instituto Valenciano de Infertilidad). Se trata del centro donde menor participación hemos logrado; tan solo el 19%. Como ya hemos explicado anteriormente, el sistema de recogida de datos ha sido diferente para así poder adaptarnos a su Comité de ética. Tan solo iniciamos el proceso con las madres que nos remitieron el correo electrónico tras la carta que se envió por correo postal. Como dato positivo a destacar, todas las madres a las que tuvimos acceso al correo electrónico finalizaron posteriormente el estudio.

Figura 22. Diagrama de flujo. Participación en el ensayo clínico Insituto Valencia de Infertilidad.



4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.

El análisis estadístico se ha realizado utilizando el programa SPSS 16.

Las variables estudiadas nos proporcionan una muestra no paramétrica calculado mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (tabla 1).

Tabla 1. Prueba de Kolmogorov-Smirnov.

	Ansiedad - depresión	Retraimi- ento	Quej. somátic- as	Probl. sociales	Alter.pe- nsamie- nto	Prob. atención	Cond. infractora	Cond.A- gresiva	Probl. sexuales	Internali- zación	External- ización	Total CBCL	Raven
N	206	206	206	206	206	206	206	206	190	206	206	206	204
Z	2,451	3,384	3,546	2,521	3,357	2,343	3,455	2,513	3,741	2,971	2,964	2,020	3,642
Sig.	,000	0,000	0,000	,000	0,000	,000	0,00	,000	0,000	,000	,000	,001	0,000

Adjuntamos histograma de las diferentes variables según la prueba de Kolmogorov-Smirnov:

Figura 23. Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Ansiedad-depresión.

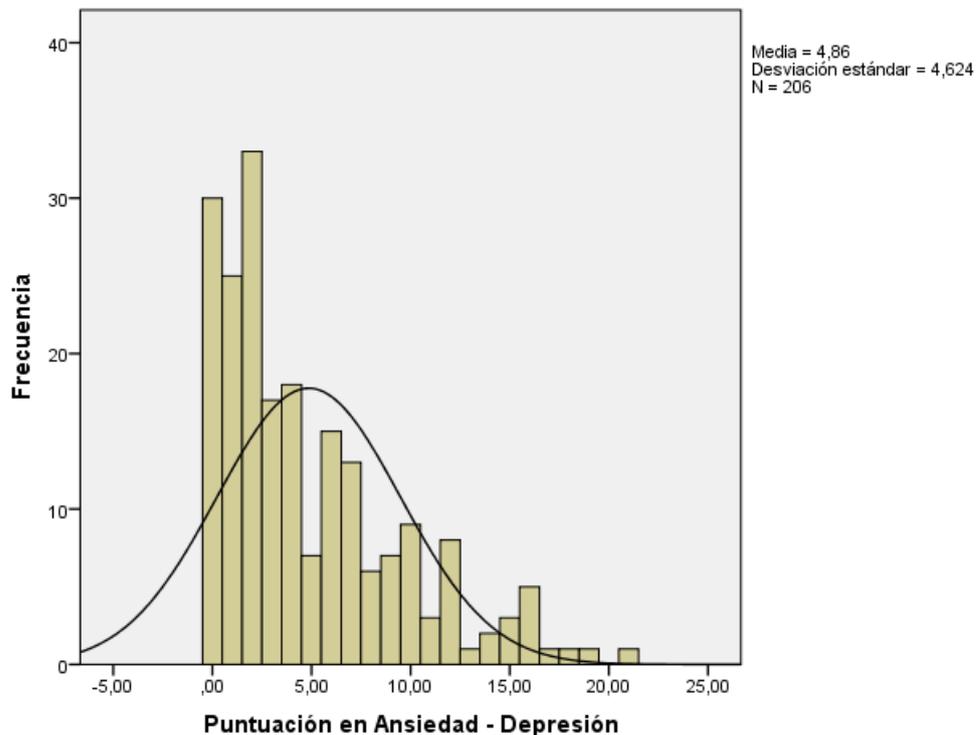


Figura 24. Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Retraimiento.

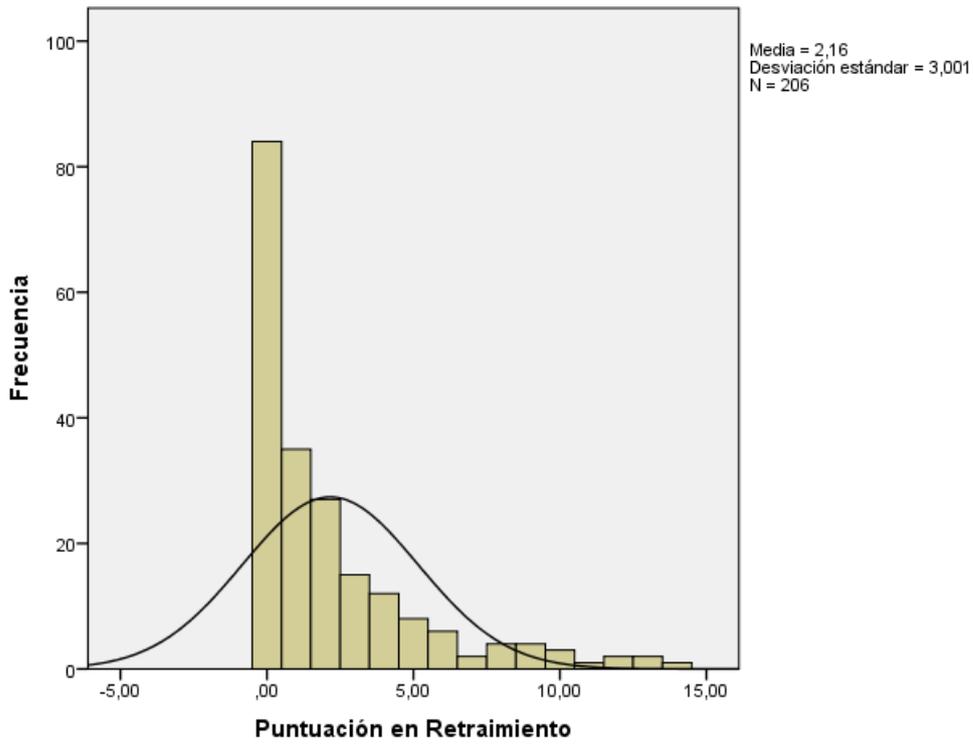


Figura 25. Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Quejas somáticas.

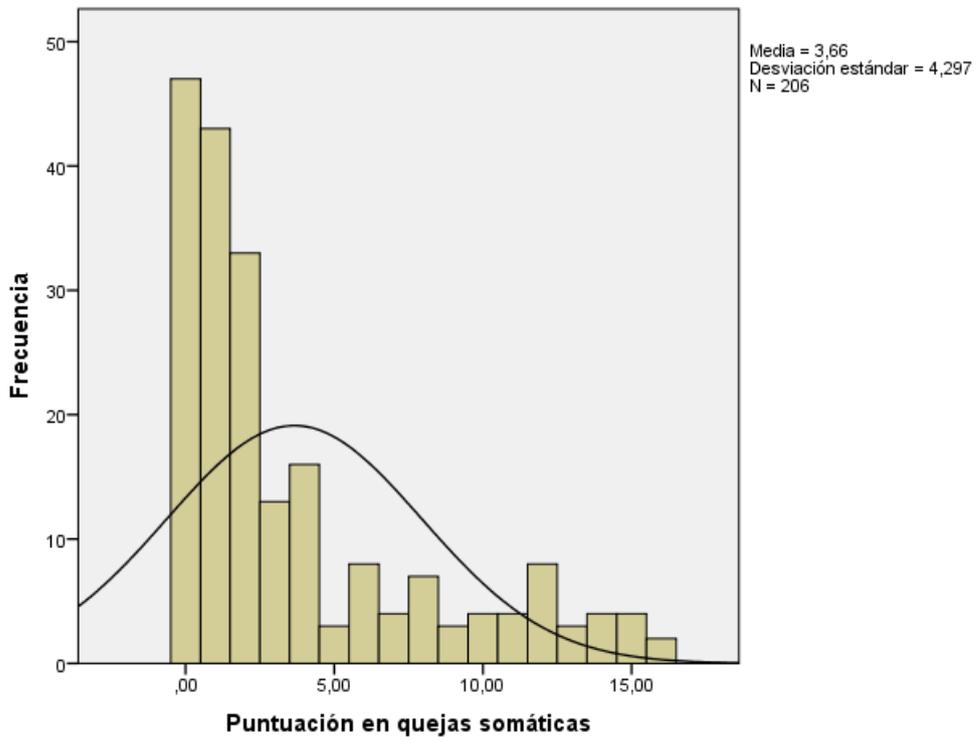


Figura 26. Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Problemas sociales.

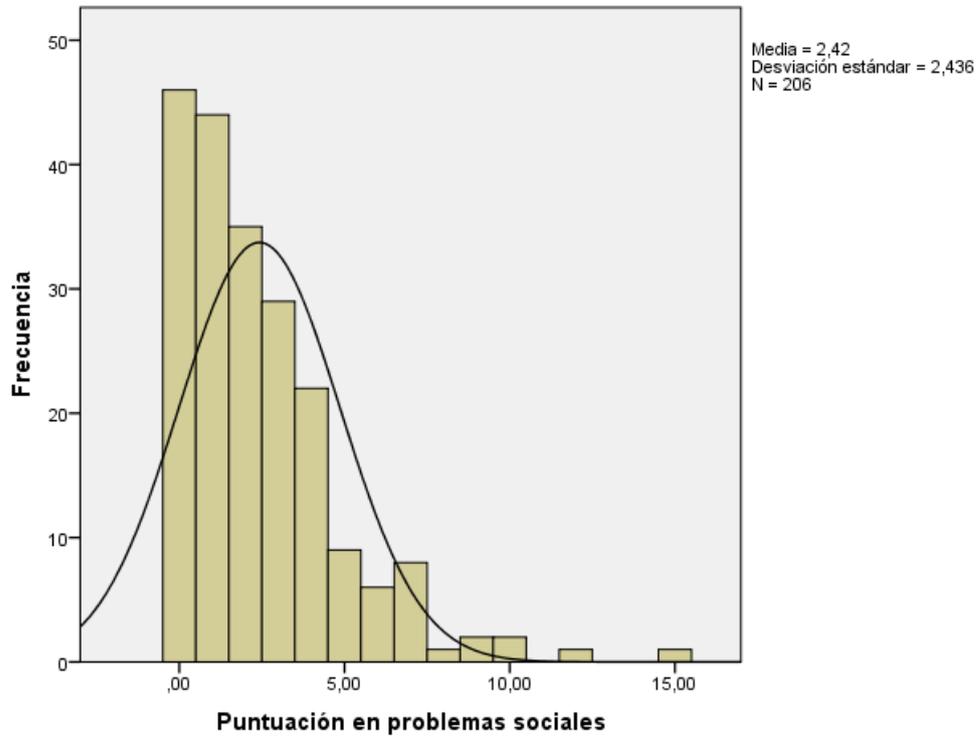


Figura 27. Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Problemas de atención.

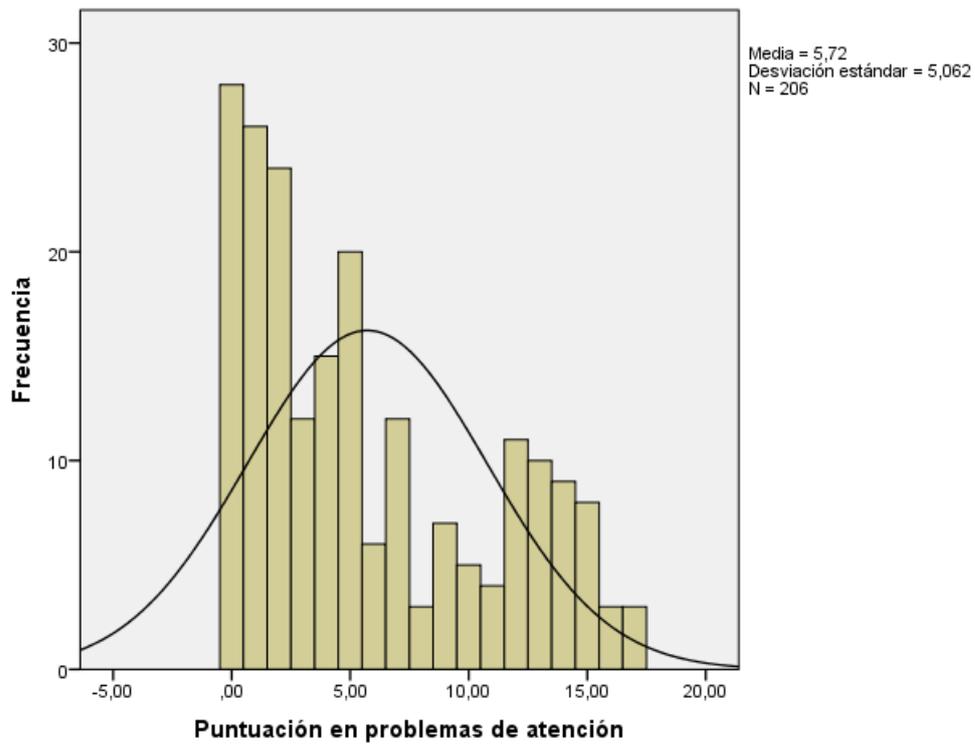


Figura 28. Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Conducta infractora.

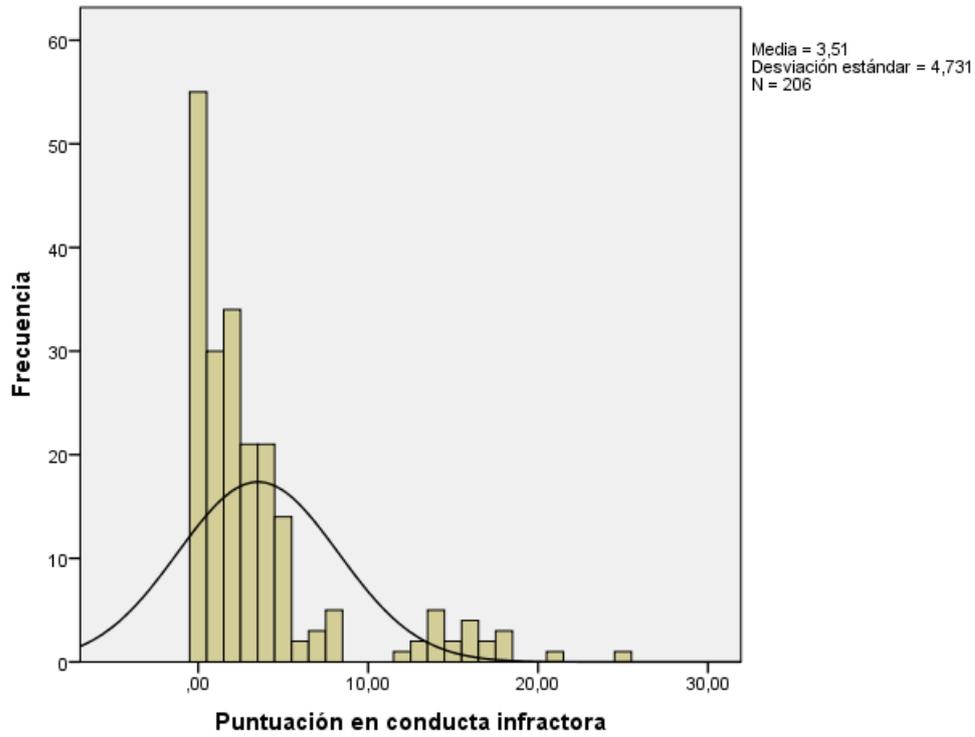


Figura 29. Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Conducta agresiva.

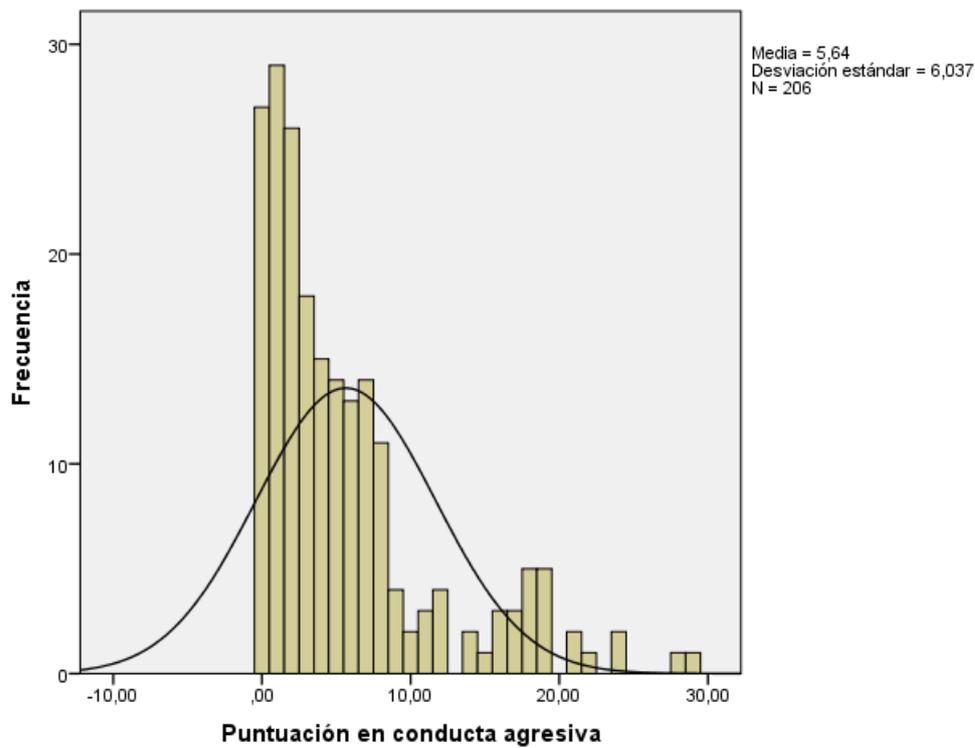


Figura 30. Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Problemas sexuales.

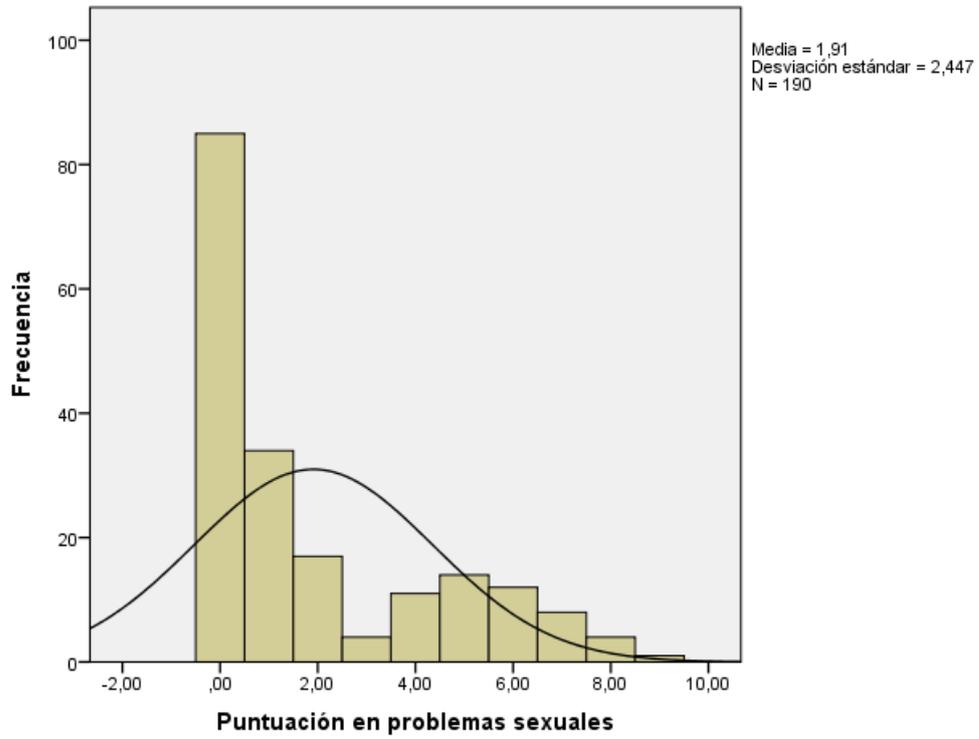


Figura 31. Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Problemas de internalización.

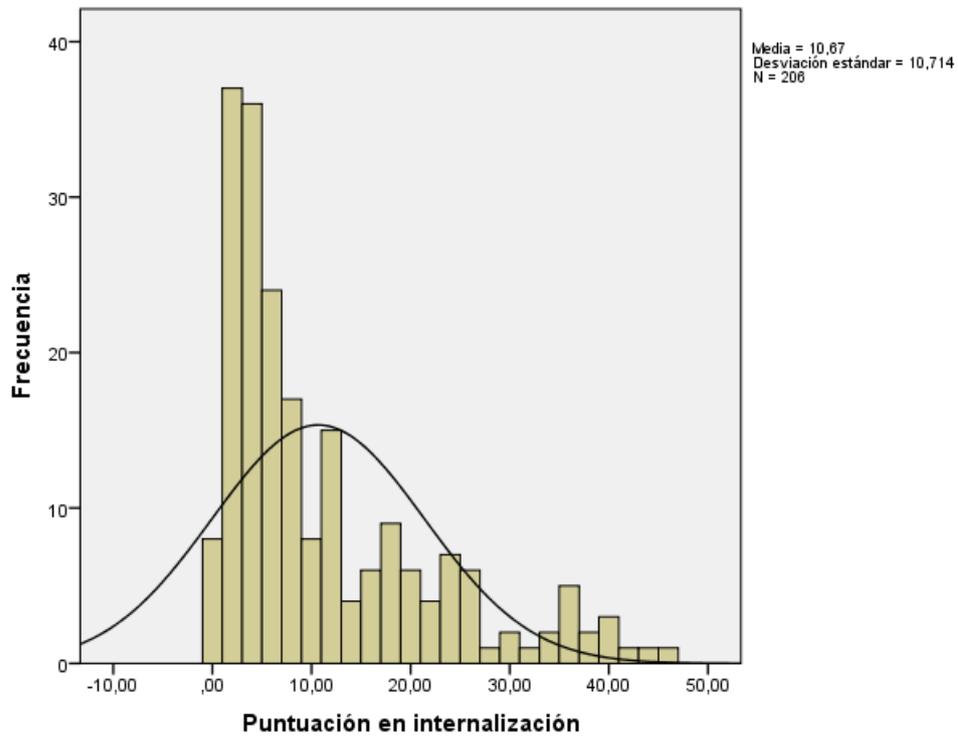


Figura 32. Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Problemas de externalización.

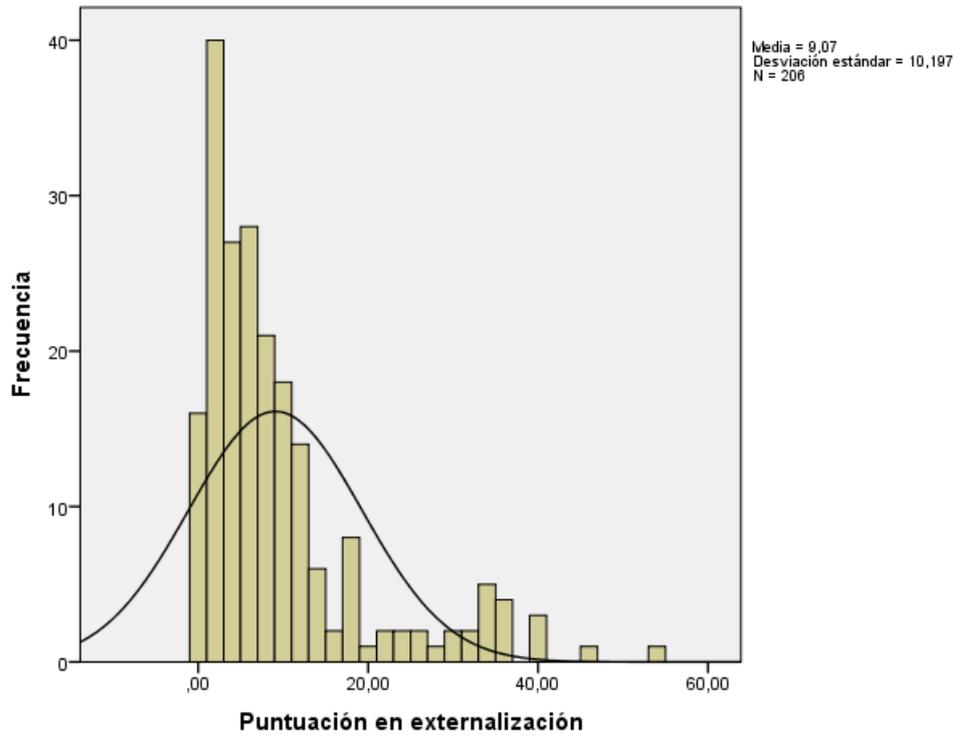


Figura 33. Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Puntuación total CBCL.

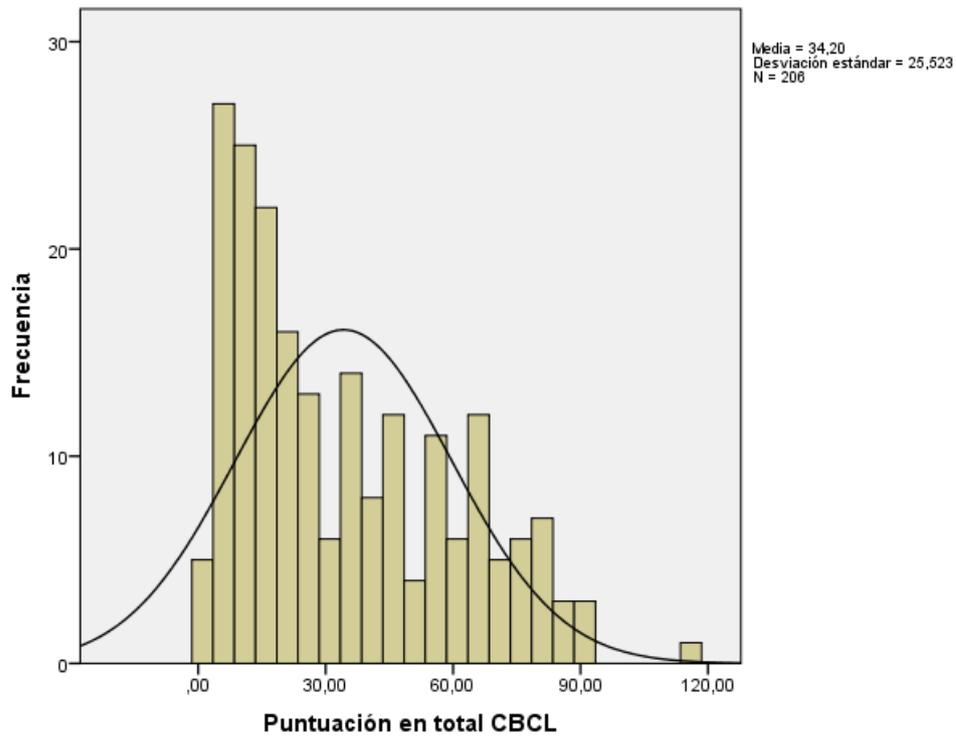
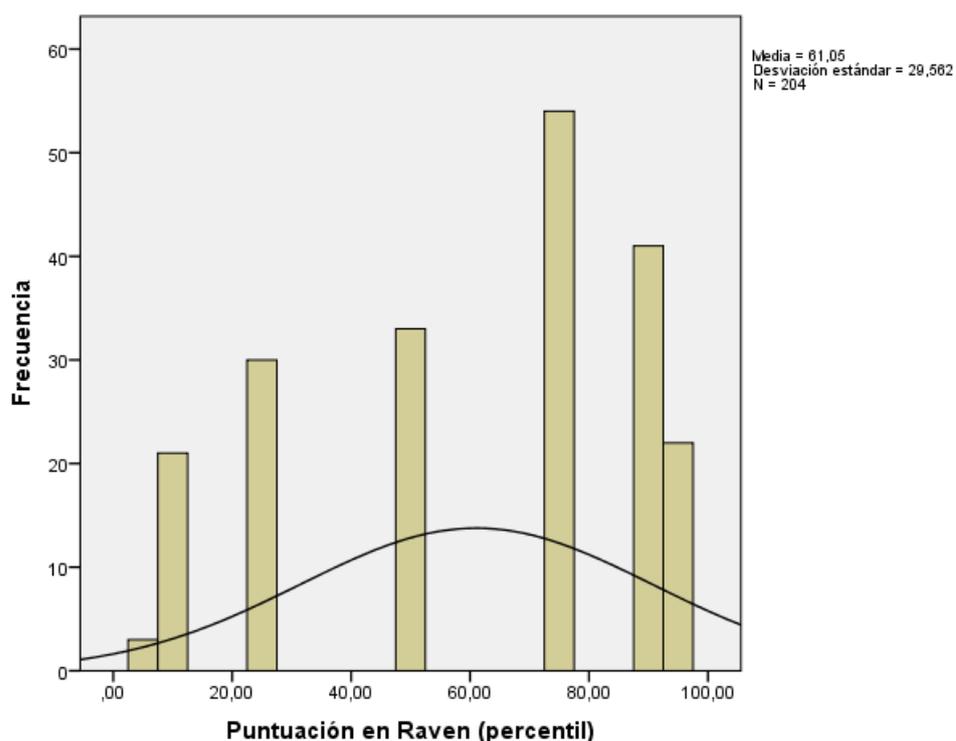


Figura 34. Prueba de Kolmogorov-Smirnov. Test Raven.



Los datos categóricos fueron comparados usando la prueba χ^2 de Pearson. También utilizamos la prueba exacta de Fisher en los momentos adecuados.

Las comparaciones entre los tres grupos de progesterona (placebo, 200mg y 400mg) se realizaron utilizando la Anova de un factor, seguida de un test de rango múltiple cuando la F fue significativa.

Las comparaciones entre madres tratadas con progesterona y madres no tratadas se realizó mediante la técnica estadística denominada U de Mann-Whitney. También utilizamos esta técnica para comparar los diferentes componentes del CBCL y RAVEN con variables maternas, del embarazo y del recién nacido.

Para las correlaciones de los resultados del RAVEN y CBCL con las diversas variables obstétricas utilizamos el coeficiente de correlación de Spearman.

$P < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

En los casos en que lo consideráramos necesario, y los cuales estarán debidamente indicados en los resultados, hemos intentado ser lo más precisos posible personalizando las variables según Índice de Masa Corporal (IMC) y Área de Superficie Corporal (ASC) de los gemelos.

El IMC es un índice más conocido; relaciona la estatura y el peso actual del individuo.

Índice de Masa Corporal

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Altura (m)}^2}$$

Actualmente, esta fórmula está cayendo en desuso en la comunidad científica porque se está observando que no diferencia entre la grasa corporal y la muscular, lo que hace que no sea muy exacta. El IMC asume una distribución entre la masa muscular y la masa grasa que no son ciertas. Generalmente sobreestima el tejido adiposo en aquellos con mayor masa corporal y subestima el exceso de grasa en aquellos con menor masa corporal (Sharma et al, 2019).

En este sentido el Área de la Superficie Corporal (ASC) o en sus siglas anglosajonas BSA (Body Surface Area) es para muchos propósitos mejor indicador metabólico dado que está menos afectado por la masa adiposa normal. Por ello es a menudo utilizado en dosificaciones de fármacos y por ello, nosotros utilizaremos también este índice cuando se trate de precisar con la mayor exactitud posible de dosis administrada de progesterona.

Para su cálculo se utiliza la fórmula de Mosteler (Mosterler, 1987):

$$\text{SC} = \sqrt{\frac{\text{Peso (Kg)} \times \text{Talla (cm)}}{3600}}$$

Con el Área de Superficie Corporal tratamos por lo tanto de personalizar y relativizar la dosis de progesterona, en función de la superficie corporal de los gemelos.

5 RESULTADOS

5.1 PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO.

A fin de validar la muestra de las madres que finalmente participaron y la posibilidad de sesgo de selección, hemos procedido a comparar las variables epidemiológicas, del resultado materno y fetal, así como la asignación al tratamiento progesterona – placebo.

Como hemos comentado ya en el apartado de metodología, obtenemos un total de 104 madres con el estudio completado. Suman un total de 207 gemelos analizados (un gemelo muerte prenatal).

5.1.1 Participación en el estudio según tipo de progesterona administrada a las madres.

De las 104 madres analizadas, 33 fueron tratadas con placebo, 39 con 200mg y 32 con 400mg diarios de progesterona respectivamente (figura 35).

Figura 35. Diagrama de flujo. Participación en el estudio según progesterona administrada.



Tabla 2. Participación en el estudio según tipo de progesterona administrada a las madres.

		Tipo de progesterona			Total
		Placebo	Progesterona 200 mg	Progesterona 400 mg	
Participación estudio	Sí	33	39	32	104
	No	62	59	65	186
Total		96	97	97	290

Tabla 3. Análisis estadístico chi-cuadrado según dosis de progesterona (200 o 400mg).

χ^2	0,819
P	0,664

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de dosis de progesterona en función de que participen o no en el estudio (tabla 3). Tampoco entre uso de progesterona y placebo.

El resto de variables diferentes a la progesterona las dividiremos en tres grupos, tal y como hemos hecho en la introducción, para valorar si han podido influir o no en la participación. Los grupos recordamos que consisten en variables epidemiológicas maternas, aspectos clínicos maternos durante la gestación y datos clínicos fetales/recién nacido.

5.1.2 Participación en el estudio según variables epidemiológicas maternas.

En este apartado estudiaremos los datos clínicos o eventos maternos que guardan relación con aspectos previos al embarazo.

Algunas de estas variables epidemiológicas son por ejemplo la raza, el número de gestaciones maternas previas o la paridad. En la tabla siguiente vemos que no existe relación entre ninguna de estas variables y la participación en el estudio (tabla 4).

Tabla 4. Participación en el estudio.

		Raza		Nº Gestación		Paridad	
		Caucásica	Otras	1ª	2 o más	Sí	No
Participación	Sí	88	9	62	42	27	77
	No	152	20	97	89	41	145
χ^2		0,79		1,21		0,37	
P		0,67		0,28		0,55	

Tampoco encontramos relación entre el tipo de concepción (espontánea, estimulación ovárica, fecundación in vitro) y la participación de las madres en el estudio (tabla 5).

Tabla 5. Participación en el estudio.

		Concepción		
		Espontáneo	Estimulación ovárica	FIV
Participación	Sí	2	32	38
	No	4	46	84
χ^2		2.05		
P		0.36		

Sí observamos que existe una relación estadísticamente significativa entre la mayor participación y la hipertensión arterial materna. No hemos encontrado

en cambio diferencias entre la participación y el consumo de tabaco materno o entre la participación y haber tenido la madre previamente un parto pretérmino (tabla 6).

Tabla 6. Participación en el estudio.

		Hipertensión arterial materna		Pretérmino previo		Tabaquismo	
		Sí	No	Sí	No	Sí	No
Participación	Sí	7	97	2	102	17	87
	No	2	179	1	185	34	152
χ^2		Fisher		Fisher		0.064	
P		0.01		0.293		0.8	

No observamos diferencias entre la participación y la edad materna. Tampoco entre la participación y el IMC materno en el 1er trimestre (tabla 7).

Tabla 7. Participación en el estudio.

	Participan	N	Media	DS	EM	p
Edad madre a la gestación	Sí	97	33,59	4,41	0,45	
	No	173	33,31	4,80	0,36	0,642
IMC_1er_trim	Sí	97	25,57	4,34	0,44	
	No	171	25,53	4,58	0,35	0,938

5.1.3 Participación en el estudio según variables maternas durante la gestación.

En este apartado estudiaremos todos los datos clínicos o eventos maternos que suceden durante el tiempo que dura la gestación hasta el parto.

Algunas de estas variables son por ejemplo el uso de corticoides y tocolíticos durante el embarazo. En este caso, no hemos encontrado diferencias entre la participación y el uso de tocolíticos ni corticoides (tabla 8).

Tabla 8. Participación en el estudio.

		Tocolíticos		Corticoides	
		Sí	No	Sí	No
Participación	Sí	20	84	15	89
	No	30	156	28	158
χ^2		0.26		0	
P		0.61		1	

Tampoco hay diferencias de participación de las madres que han precisado amniocentesis, las que presentan diabetes gestacional o rotura prematura de membranas pretérmino (tabla 9).

Tabla 9. Participación en el estudio.

		Amniocentesis		Diabetes Gestacional		RPM Pretérmino	
		Sí	No	Sí	No	Sí	No
Participación	Sí	11	91	5	99	4	100
	No	12	169	6	180	4	182
χ^2		1		Fisher		Fisher	
P		0.32		0.53		0.465	

Observamos que existe una relación estadísticamente significativa entre la mayor participación y la inducción al parto. También existe significancia estadística entre la participación y la terminación mediante vacuoextracción tanto del RN1 como el RN2. Es decir, aceptaron participar en el estudio significativamente más, las madres que habían tenido necesidad de inducción al parto o de terminarlo mediante vacuoextracción (tabla 10).

Tabla 10. Participación en el estudio.

		Inducción de Partos		Vacuoextracción 1º		Vacuoextracción 2º	
		Sí	No	Sí	No	Sí	No
Participación	Sí	20	83	29	78	21	78
	No	16	164	19	155	18	156
χ^2		5.63		11,14		5,23	
P		0.018		0,001		0,02	

La realización de cesárea, la utilización de cerclaje cervical y el parto en presentación cefálica (tanto RN 1 como 2) no se asociaron con una mayor participación en nuestro estudio (tabla 11).

Tabla 11. Participación en el estudio.

		Cesarea electiva		Cerclaje		Cefálica 1º		Cefálica 2º	
		Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No
Participación	Sí	35	68	0	104	74	29	55	46
	No	82	98	1	185	127	51	87	90
χ^2		3,15		Fisher		0,002		0,53	
P		0,08		1		0,96		0,47	

El índice de pulsatilidad de la arteria uterina en la semana 24 es significativamente más alto en las madres que participan en el estudio. No ocurre así con el resto de exploraciones del índice de pulsatilidad y resistencia en diferentes semanas de embarazo. Por este motivo pensamos que con toda probabilidad se trata de un hallazgo casual. No observamos diferencias entre la participación y la longitud cervical evaluada en diferentes semanas del embarazo (tabla 12).

Tabla 12. Participación en el estudio.

	Entrevista	N	Media	DS	EM	p
Cantidad dosis administrada	Sí	104	82,27	25,10	2,47	
	No	186	75,85	29,88	2,19	0,053
Longitud cervical 20 semanas	Sí	102	42,49	6,75	0,67	
	No	184	42,79	8,26	0,61	0,756
Longitud cervical menor entre semana 16 y 24	Sí	102	38,18	6,96	0,69	
	No	178	38,56	8,11	0,61	0,680
Longitud cervical semana 28	Sí	94	36,54	9,24	0,95	
	No	167	39,52	31,49	2,44	0,372
IR Umbilical semana 20	Sí	17	0,73	0,04	0,01	
	No	69	0,73	0,05	0,01	0,941
IR Umbilical semana 24	Sí	14	0,71	0,06	0,02	
	No	56	0,69	0,04	0,01	0,186
IR Umbilical semana 28	Sí	16	0,67	0,07	0,02	
	No	65	0,67	0,06	0,01	0,751
IR Umbilical semana 32	Sí	13	0,66	0,09	0,03	
	No	47	0,65	0,06	0,01	0,592
IR Umbilical semana 36	Sí	8	0,60	0,07	0,02	
	No	32	0,61	0,07	0,01	0,786
IR Uterina semana 20	Sí	18	0,65	0,11	0,03	
	No	14	0,67	0,14	0,04	0,576
IR Uterina semana 24	Sí	19	0,60	0,12	0,03	
	No	14	0,56	0,15	0,04	0,428
IR Uterina semana 28	Sí	22	0,60	0,14	0,03	
	No	12	0,63	0,14	0,04	0,486
IR Uterina semana 32	Sí	16	0,61	0,10	0,02	
	No	12	0,57	0,11	0,03	0,345
IR Uterina semana 36	Sí	9	0,51	0,09	0,03	
	No	7	6,95	16,78	6,34	0,349
IP Uterina semana 20	Sí	18	1,23	0,33	0,08	
	No	14	1,31	0,41	0,11	0,576

IP Uterina semana 24	Sí	28	0,98	0,35	0,07	
	No	56	0,81	0,29	0,04	0,022
IP Uterina semana 28	Sí	22	1,09	0,40	0,09	
	No	12	1,19	0,40	0,12	0,486
IP Uterina semana 32	Sí	16	1,12	0,28	0,07	
	No	12	1,01	0,32	0,09	0,345

5.1.4 Participación en el estudio según variables del feto o del recién nacido.

En este apartado estudiaremos todos los datos clínicos o eventos que guardan relación con el feto o el recién nacido.

Alguno de estos eventos sería por ejemplo la posibilidad de sepsis o la presencia de ductus en el recién nacido. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la participación en el estudio y la presencia de sepsis o ductus (tanto en RN1 como RN2) (tabla 13).

Tabla 13. Participación en el estudio.

		Sepsis RN1		Sepsis RN2		Ductus RN1		Ductus RN2	
		Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No
Participación	Sí	1	103	2	102	2	102	3	102
	No	1	185	2	184	4	182	1	185
χ^2 P		Fisher		Fisher		Fisher		Fisher	
		1		0.62		1		0.13	

Las anomalías en el recién nacido nacido y el tipo de desenlace del feto (vivo o muerto) tampoco influyen en la participación en el estudio (tabla 14).

Tabla 14. Participación en el estudio.

	Anomalías RN1		Anomalías RN2		Desenlace feto 1		Desenlace feto 2	
	Sí	No	Sí	No	RN Vivo	RN Muerto	RN Vivo	RN Muerto
Participación								
Sí	1	103	2	102	103	1	104	0
No	6	180	3	183	181	4	182	3
χ^2	Fisher		Fisher		Fisher		Fisher	
P	0.43		1		0,66		0.56	

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los neonatos que han permanecido en sala, UCI o cuidados intermedios/altos con respecto a la participación en el estudio (tabla 15).

Tabla 15. Participación en el estudio.

	Ingreso neonato 1			Ingreso neonato 2		
	Sala	UCI	C Int/altos	Sala	UCI	C Int/altos
Participación						
Sí	62	13	29	57	11	36
No	117	18	49	110	27	46
χ^2	0,66			3,2		
P	0,72			0,2		

Tampoco existen significación estadística entre la aparición de distrés respiratorios en los neonatos y la participación (tabla 16).

Tabla 16. Participación en el estudio.

		Distrés respiratorio RN 1		Distrés Respiratorio RN 2	
		Sí	No	Sí	NO
Participación	Sí	12	92	19	85
	No	24	162	23	163
χ^2		0.023		1.43	
P		0.88		0.232	

Observamos que existe relación estadísticamente significativa entre la mayor participación y pH arterial del recién nacido 2 más bajo. No existen diferencias en cambio con respecto al pH arterial del recién nacido 1. Parece observarse una mayor participación en las madres con recién nacidos (tanto 1 como 2) que tienen estancias más prolongadas en UCI, estancias hospitalarias más prolongadas, además de talla y peso más bajos, sin embargo las diferencias no fueron significativas. No existe relación entre la participación y los días de ventilación mecánica. Tampoco con la edad gestacional ni el Apgar a los 5 minutos (tabla 17).

Tabla 17. Participación en el estudio.

	Entrevista	N	Media	DS	EM	p
Peso_neonato1	Sí	104	2336,20	517,00	50,70	
	No	186	2422,08	499,67	36,64	0,167
Peso_neonato2	Sí	104	2304,23	496,71	48,71	
	No	185	2316,25	516,10	37,94	0,847
Talla1	Sí	87	45,93	2,98	0,32	
	No	147	46,59	2,78	0,23	0,092
Talla2	Sí	86	46,03	2,87	0,31	
	No	143	46,41	3,09	0,26	0,367
Días_ingreso_RN1	Sí	104	9,59	10,56	1,04	
	No	186	7,75	8,48	0,62	0,130
Días_ingreso_RN2	Sí	104	11,47	14,67	1,44	
	No	186	8,60	9,78	0,72	0,076
Días_UCI_RN1	Sí	104	0,96	2,94	0,29	
	No	186	0,85	3,21	0,24	0,769
Días_UCI_RN2	Sí	104	1,66	7,15	0,70	
	No	186	1,17	3,97	0,29	0,447
Días ventilación_RN1	Sí	104	0,22	0,99	0,10	
	No	186	0,41	2,26	0,17	0,422
Días ventilación_RN2	Sí	104	0,39	1,64	0,16	
	No	186	0,25	0,97	0,07	0,357
pHart1	Sí	70	7,29	0,07	0,01	
	No	93	7,29	0,12	0,01	0,873
pHart2	Sí	67	7,26	0,11	0,01	
	No	91	7,29	0,06	0,01	0,037
Edad gestacional al nacimiento	Sí	104	35,95	2,43	0,24	
	No	185	36,06	2,58	0,19	0,716
Apgar_5min_RN1	Sí	104	9,73	0,58	0,06	
	No	186	9,71	1,18	0,09	0,864
Apgar_5min_RN2	Sí	104	9,55	0,83	0,08	
	No	186	9,58	1,41	0,10	0,830

5.2 RELACIÓN ENTRE NIVEL INTELECTUAL SEGÚN TEST DE RAVEN E INSERCIÓN MATERNA DE PROGESTERONA.

Como ya hemos avanzado en material y métodos, con el test de Raven pretendemos evaluar, a través de la cumplimentación del test por parte de los gemelos, el factor general de inteligencia (Spearman, 1927), el cual se compone fundamentalmente de dos capacidades diferentes:

- La capacidad de pensar con claridad en situaciones complejas, que se conoce como capacidad eductiva.
- La capacidad de almacenar y reproducir información, conocida como capacidad reproductiva.

Intentamos por lo tanto en este apartado averiguar, si en la muestra de nuestro estudio, existe alguna relación entre cociente intelectual según test Raven y la administración de progesterona por parte de las madres durante el embarazo. Recordemos que todas las madres se insertaban de la semana 20 a la 34 una cápsula diaria con tres posibles contenidos: 200mg de progesterona, 400 mg de progesterona o placebo.

Tras analizar los resultados de nuestra muestra no observamos diferencias de cociente intelectual estimado mediante el test de RAVEN entre los gemelos que recibieron progesterona (200mg +400mg) y los que recibieron placebo (U de Mann-Whytnney = 0.446, $p= 0.877$).

Tampoco observamos diferencias estadísticamente significativas entre el cociente intelectual estimado mediante el test Raven y el uso de progesterona cuando se consideró la dosis administrada (Kruskal Wallis = 0.026, $p= 0.947$).

En la tabla 18 se muestra la distribución percentilada del test de Raven según administración de placebo o progesterona. En la tabla 19 cuando además se considera la dosis de progesterona administrada.

Tabla 18. Raven (percentil) según tratamiento asignado.

		Tto asignado		Total
		Placebo	Progesterona	
Raven (percentil)	5,00	1	2	3
	10,00	8	13	21
	25,00	12	18	30
	50,00	7	26	33
	75,00	19	35	54
	90,00	16	25	41
	95,00	4	18	22
Total		67	137	204

Tabla 19. Tabla Raven (percentil) según tipo de progesterona.

		Tipo_progesterona			Total
		Placebo	Progesterone 200 mg	Progesterone 400 mg	
Raven (percentil)	5,00	1	1	1	3
	10,00	8	5	8	21
	25,00	12	9	9	30
	50,00	7	15	11	33
	75,00	19	24	11	54
	90,00	16	12	13	41
	95,00	4	8	10	22
Total		67	74	63	204

Asimismo, cuando clasificamos el test de Raven en función de cociente intelectual medio, alto o bajo tampoco se observan diferencias (tablas 20, 21 y 22).

Tabla 20. Cociente intelectual medio.

	RAVEN	
	<50	≥50
Placebo	21	46
Progesterona (200 o 400)	33	104
χ^2	0.87	
p	0.36	

Tabla 21. Cociente intelectual alto.

	RAVEN	
	<90	≥90
Placebo	47	20
Progesterona (200 o 400)	94	43
χ^2	0.004	
p	0.95	

Tabla 22. Cociente intelectual bajo.

	RAVEN	
	10 o 5	≥25
Placebo	9	58
Progesterona (200 o 400)	15	122
χ^2	0.82	
p	0.78	

Por último intentamos normalizar la dosis de progesterona materna para la superficie corporal (Área de superficie corporal estimada mediante la fórmula de Mosteller 1987) y tampoco observamos asociación significativa entre la progesterona y cociente intelectual calculado mediante test Raven (Rho de Spearman = 0.56, $p= 0.345$).

5.3 RELACIÓN ENTRE CHILD BEHAVIOR CHECKLIST (CBCL/6-18) Y SUS COMPONENTES E INSERCIÓN MATERNA DE PROGESTERONA.

Analizados los diferentes componentes del CBCL: ansiedad-depresión, retraimiento, quejas somáticas, problemas sociales, alteraciones del pensamiento, problemas de atención, conducta infractora, conducta agresiva, problemas sexuales, internalización, externalización y puntuación total del test. No existen diferencias estadísticamente significativas entre las madres a las que se les administró progesterona y a las que se les administró placebo (tabla 23).

Tabla 23. Relación entre CBCL e ingesta materna de progesterona. Análisis estadística U de Mann-whitney.

Tto asignado		N	Media	Desviación típ.	p*
Ansiedad- depresión	Placebo	68	5,1618	5,3493	0.928
	Progesterona	138	4,7101	4,2343	
Retraimiento	Placebo	68	2,7059	3,3236	0.088
	Progesterona	138	1,8913	2,8016	
Quejas somáticas	Placebo	68	4,3824	5,0045	0.307
	Progesterona	138	3,2971	3,8709	
Problemas sociales	Placebo	68	2,4706	2,6903	0.923
	Progesterona	138	2,3986	2,3100	
Alteraciones delpensamiento	Placebo	68	2,3088	2,3956	0.216
	Progesterona	138	1,9928	2,5644	
Problemas de atención	Placebo	68	5,5588	4,9031	0.850
	Progesterona	138	5,7971	5,1547	
Conducta infractora	Placebo	68	3,0882	4,2381	0.368
	Progesterona	138	3,7246	4,9564	
Conducta Agresiva	Placebo	68	5,0000	5,1398	0.419
	Progesterona	138	5,9565	6,4274	
Problemas sexuales	Placebo	65	1,6923	2,3111	0.431
	Progesterona	125	2,0240	2,5159	
Internalización	Placebo	68	12,2500	12,4366	0.481
	Progesterona	138	9,8986	9,7097	
Externalización	Placebo	68	7,7941	8,2236	0.417
	Progesterona	138	9,6957	11,0140	
Total CBCL	Placebo	68	34,6029	25,5460	0.978
	Progesterona	138	34,0000	25,6025	

Tampoco existen diferencias significativas o asociación entre las diferentes dosis de progesterona (200 o 400) y el resultado tanto de la puntuación total del CBCL como de cada uno de sus componentes (tabla 24).

Cuando normalizamos la dosis de progesterona materna para la superficie corporal (estimada mediante la fórmula de Mosteller 1987) no se observa asociación significativa con ninguno de los parámetros estudiados del CBCL.

Llama la atención, al analizar cuantitativamente los diferentes parámetros en función de la dosis, la aparente dosis dependencia positiva entre la progesterona y las puntuaciones en externalización y problemas sexuales. Tras realizar un análisis de la varianza seguido de un test de Dunnett no se observan diferencias estadísticamente significativas respecto del placebo. Asimismo, al realizar un análisis de regresión no paramétrico no se observa asociación entre la dosis de progesterona y la puntuación de los problemas sexuales ($Rho=0.114$, $p=0.12$, así como la externalización $Rho=0.11$, $p=0.13$).

Tabla 24. Relación entre CBCL e ingesta materna de progesterona. Análisis estadístico Anova de un factor.

		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Sig. Anova de un factor
						Límite inferior	Límite superior	
Ansiedad- depresión	Placebo	68	5,164	5,349	,649	3,870	6,461	,297
	Progesterona 200 mg	75	4,208	3,792	,438	3,330	5,071	
	Progesterona 400 mg	63	5,329	4,666	,588	3,330	6,492	
	Total	206	4,860	4,624	,322	3,330	5,493	
Retraimiento	Placebo	68	2,705	3,323	,403	3,330	3,510	,185
	Progesterona 200 mg	75	1,853	3,241	,374	3,330	2,599	
	Progesterona 400 mg	63	1,936	2,191	,276	3,330	2,488	
	Total	206	2,160	3,000	,209	3,330	2,572	
Quejas somáticas	Placebo	68	4,382	5,004	,606	3,330	5,593	,204
	Progesterona 200 mg	75	3,120	3,788	,437	3,330	3,991	
	Progesterona 400 mg	63	3,507	3,987	,502	3,330	4,512	
	Total	206	3,655	4,296	,299	3,330	4,245	
Problemas sociales	Placebo	68	2,470	2,690	,326	3,330	3,121	,189
	Progesterona 200 mg	75	2,053	1,930	,222	3,330	2,497	
	Progesterona 400 mg	63	2,809	2,650	,333	3,330	3,477	
	Total	206	2,422	2,435	,169	3,330	2,756	
Alteraciones del pensamiento	Placebo	68	2,308	2,395	,290	3,330	2,888	,568
	Progesterona 200 mg	75	1,866	2,384	,275	3,330	2,415	
	Progesterona 400 mg	63	2,142	2,775	,349	3,330	2,841	
	Total	206	2,097	2,508	,174	3,330	2,441	

		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Sig. Anova de un factor
						Límite inferior	Límite superior	
Problemas de atención	Placebo	68	5,558	4,903	,594	3,330	6,745	,951
	Progesterona 200 mg	75	5,800	5,263	,607	3,330	7,011	
	Progesterona 400 mg	63	5,793	5,064	,638	3,330	7,069	
	Total	206	5,718	5,062	,352	3,330	6,413	
Conducta infractora	Placebo	68	3,088	4,238	,513	3,330	4,114	,206
	Progesterona 200 mg	75	3,160	4,037	,466	3,330	4,088	
	Progesterona 400 mg	63	4,396	5,829	,734	3,330	5,865	
	Total	206	3,516	4,730	,329	3,330	4,164	
Conducta Agresiva	Placebo	68	5,000	5,139	,623	3,330	6,244	,100
	Progesterona 200 mg	75	5,080	5,247	,605	3,330	6,287	
	Progesterona 400 mg	63	7,000	7,509	,946	3,330	8,891	
	Total	206	5,640	6,037	,420	3,330	6,470	
Problemas sexuales	Placebo	65	1,692	2,311	,286	3,330	2,265	,062
	Progesterona 200 mg	68	1,817	2,350	,285	3,330	2,186	
	Progesterona 400 mg	57	2,508	2,639	,349	3,330	3,209	
	Total	190	1,910	2,446	,177	3,330	2,260	
Internalización	Placebo	68	12,25	12,436	1,508	3,330	15,260	,230
	Progesterona 200 mg	75	9,173	9,556	1,103	3,330	11,372	
	Progesterona 400 mg	63	10,761	9,895	1,246	3,330	13,254	
	Total	206	10,674	10,713	,746	3,330	12,146	
Externalización	Placebo	68	7,794	8,223	,9977	3,330	9,784	,058
	Progesterona 200 mg	75	8,240	9,022	1,041	3,330	10,315	
	Progesterona 400 mg	63	11,42	12,856	1,619	3,330	14,666	
	Total	206	9,068	10,196	,710	3,330	10,468	
Total CBCL	Placebo	68	34,602	25,546	3,097	3,330	40,786	,339
	Progesterona 200 mg	75	31,080	22,580	2,607	3,330	36,275	
	Progesterona 400 mg	63	37,476	28,588	3,601	3,330	44,676	
	Total	206	34,199	25,523	1,778	3,330	37,705	

5.4 RELACIÓN DE VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS MATERNAS CON CBCL Y RAVEN.

En este apartado estudiaremos los datos clínicos o eventos maternos que guardan relación con aspectos previos al embarazo. Intentaremos averiguar la posible relación de estas variables con el coeficiente intelectual evaluado mediante test RAVEN y/o los componentes de test CBCL.

5.4.1 Edad materna a la gestación

Al estudiar la asociación mediante coeficiente de correlación de Spearman observamos que existen situaciones de variables que sugieren una débil relación excepto con problemas sexuales y Raven donde la asociación es estadísticamente significativa. Esto nos ha llevado a realizar complementariamente un análisis paramétrico utilizando el coeficiente de correlación de Pearson observando significaciones estadísticas en varias relaciones (tabla 25).

Un par de asociaciones nos indican significación estadística en ambos análisis de correlación lo cual aporta mayor consistencia y fiabilidad a la asociación:

- I. Existe una relación positiva entre edad materna en el embarazo y problemas sexuales. Esto significa que en la muestra de nuestro estudio, a mayor edad materna, más probabilidad de problemas sexuales en la infancia de los gemelos. Diferencias estadísticamente significativas para ambos métodos estadísticos de correlación.

- II. También existe una relación, en este caso negativa, entre edad materna en el embarazo y cociente intelectual estimado mediante test de Raven. Esto significa que en la muestra de nuestro estudio, el cociente intelectual de los hijos es más bajo cuando la edad materna en la gestación es mayor. Diferencias estadísticamente significativas para ambos métodos estadísticos de correlación.

Por otra parte el análisis estadístico realizado mediante coeficiente de correlación de Pearson nos aporta una correlación positiva de la edad materna durante la gestación con problemas de atención ($p=0,027$), conducta infractora ($p=0,008$), conducta agresiva ($p=0,003$), externalización ($p=0,005$) y CBCL total ($p=0,031$). Dicho en otras palabras, según este análisis, en nuestra muestra, a mayor edad de la madre durante la gestación, más riesgo de los gemelos a padecer problemas de atención y problemas de externalización (conducta infractora y conducta agresiva). Otra conclusión que podemos extraer es que existe más riesgo de psicopatología general en la infancia (CBCL total) en los gemelos cuyas madres son más mayores durante su embarazo.

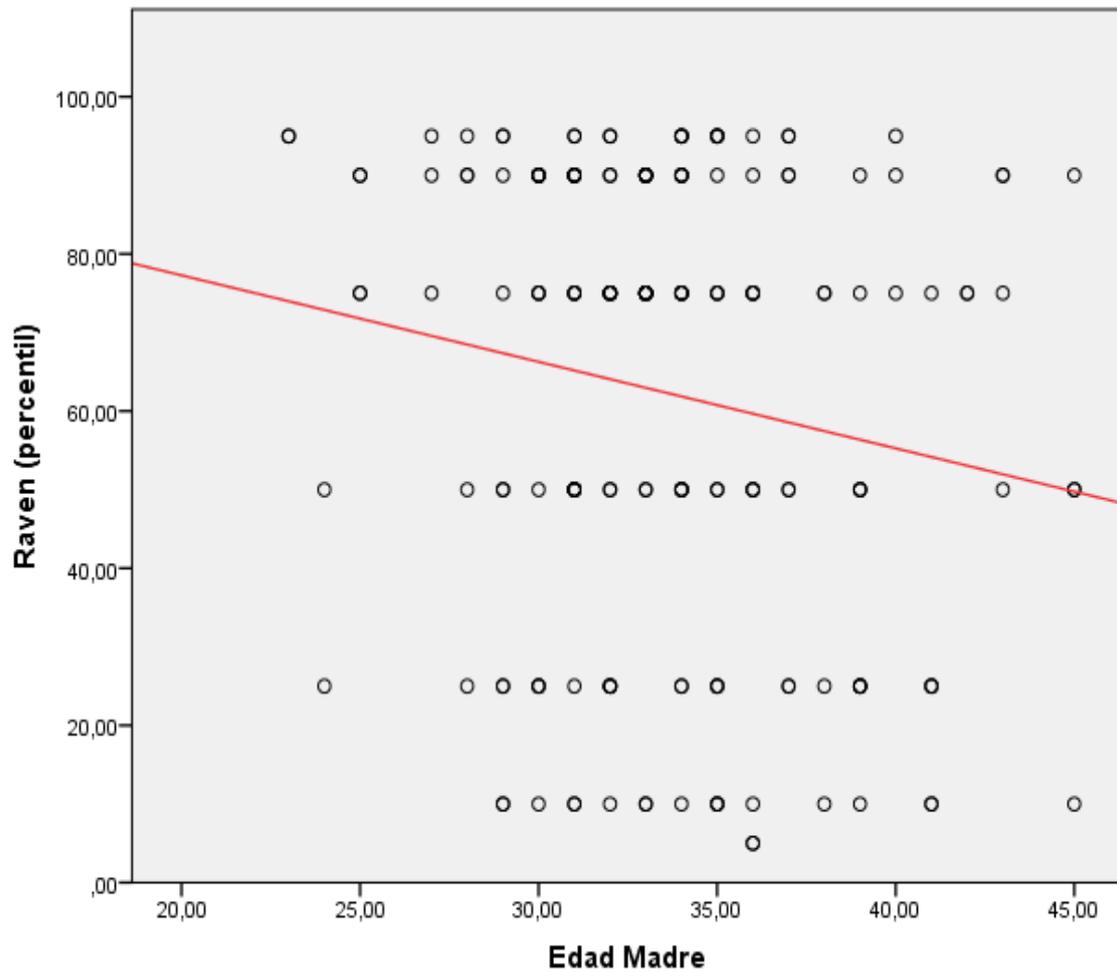
Tabla 25. Edad materna. Análisis de Correlación.

		Spearman	Pearson
Ansiedad - Depresion	Rho / r	0,003	-0,025
	P	0,963	0,728
	N	192	192
Retraimiento	Rho / r	0,088	0,054
	P	0,223	0,458
	N	192	192
Quejas Somáticas	Rho / r	0,107	0,126
	P	0,141	0,081
	N	192	192
Problemas sociales	Rho / r	0,035	0,014
	P	0,631	0,846
	N	192	192
Alt. Pensamiento	Rho / r	0,026	-0,029
	P	0,718	0,691
	N	192	192
Problemas de atención	Rho / r	0,109	0,16
	P	0,133	0,027
	N	192	192
Conducta infractora	Rho / r	0,076	0,191
	P	0,292	0,008
	N	192	192
Conducta agresiva	Rho / r	0,137	0,211
	P	0,058	0,003
	N	192	192
Problemas sexuales	Rho / r	0,218	0,224
	P	0,004	0,003
	N	176	176
Internalización	Rho / r	0,039	0,054
	P	0,588	0,453
	N	192	192

Externalización	Rho / r	0,112	0,203
	P	0,122	0,005
	N	192	192
Total CBCL	Rho / r	0,09	0,156
	P	0,215	0,031
	N	192	192
Raven (percentil)	Rho / r	-0,161	-0,165
	P	0,026	0,023
	N	190	190

Presentamos un diagrama de dispersión en el que se observan resultados de test Raven más altos cuando la edad materna es menor. Esta correlación queda muy clara cuando realizamos la línea de ajuste (figura 36).

Figura 36. Edad materna y Raven. Diagrama de dispersión.

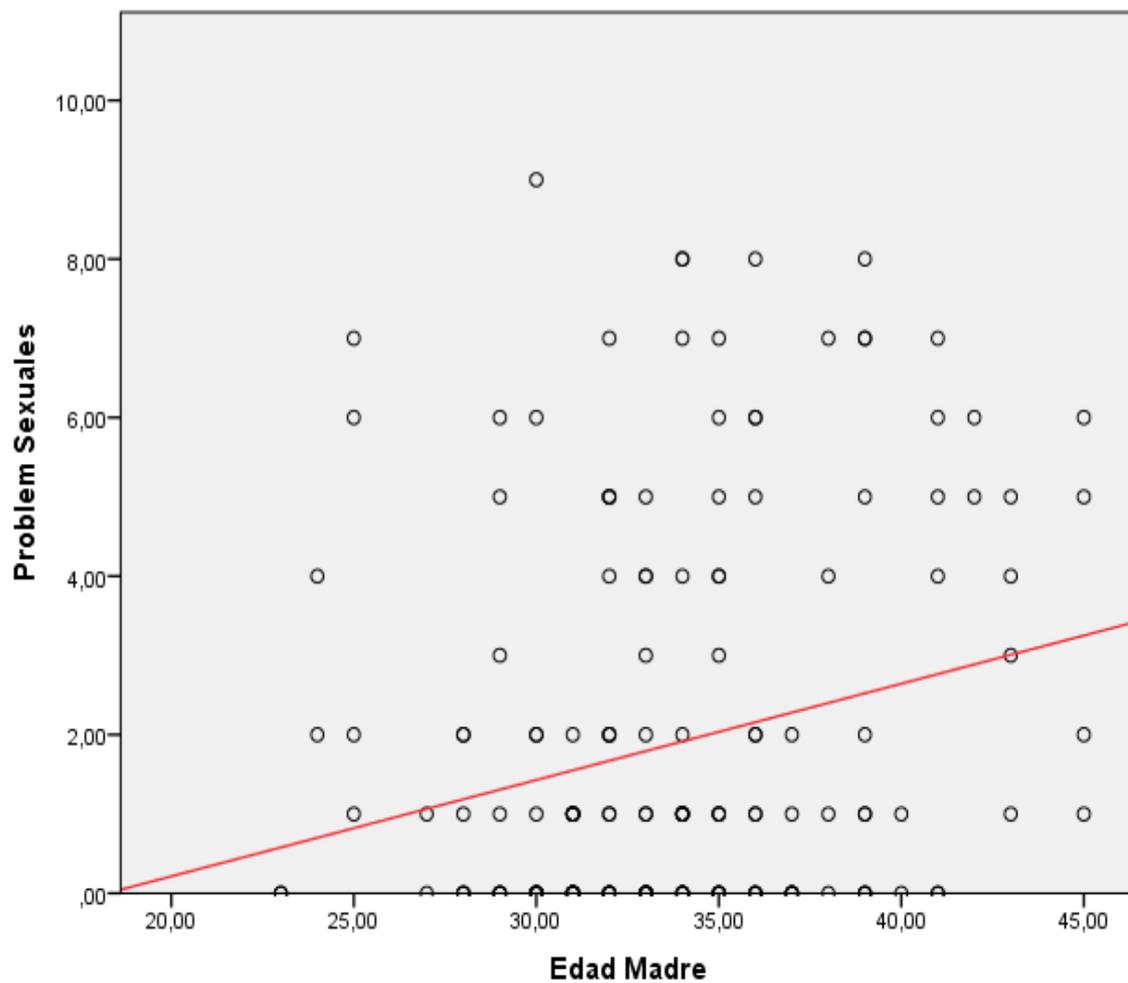


$$Y (\text{RAVEN}) = 99,29 - 1X$$

X = Edad Madre

Realizamos otro diagrama de dispersión en el que se observan más problemas sexuales cuando la edad materna en el embarazo es mayor. Esta correlación también queda muy clara cuando realizamos la línea de ajuste.

Figura 37. Edad materna y problemas sexuales. Diagrama de dispersión.



$$Y (\text{Problemas sexuales}) = -2,22 + 0,12X$$

X= Edad Madre

Asimismo ampliamos el análisis con respecto a la edad materna al inicio de la gestación, estratificando a las madres en dos grupos, utilizando como punto de corte la edad de 35 (tabla 26).

Observamos que los gemelos cuyas madres al inicio de la gestación tenían 35 años o más, presentan más problemas a lo largo de la infancia en los siguientes componentes del CBCL:

- Retraimiento ($p= 0,042$).
- Quejas somáticas ($p= 0,020$).
- Conducta infractora ($p=0,050$).
- Problemas sexuales ($p=0,004$).
- CBCL Total (Psicopatología general) ($p=0,044$).

Respecto al CBCL creemos importante resaltar el componente referente a los problemas sexuales con significación estadística en los 3 análisis realizados (Coeficiente de correlación de Spearman, Coeficiente de correlación de Pearson y U de Manwhitney). También destacar el CBCL total por la importancia de este síndrome en concreto, que representa la psicopatología general, y que tiene significación estadística tanto en el coeficiente de correlación de Pearson como en el análisis de U de Mann-Whitney (figura 38).

Especialmente interesante resulta la significación estadística entre edad materna y cociente intelectual estimado mediante test de Raven ($p= 0,014$) (figura 39). Esto significaría que, según nuestra muestra, el cociente intelectual de los gemelos sería más bajo en las madres con edad igual o superior a 35 años en el momento de la gestación. Estos datos cobran aún más consistencia comprobando en el análisis anterior (tabla 25) que en ambos coeficientes de correlación (Spearman y Pearson) existe una significación estadística con correlación negativa entre edad materna y Raven.

Tabla 26. Edad materna. Punto de corte a los 35 años. Análisis estadístico U de Mann-Whitney.

	EDAD	N	Media	Desviación tít.	p*
Ansiedad-Depresión	≤34	123	4,691	4,830	0,402
	≥35	69	5,072	4,453	
Retraimiento	≤34	123	1,715	2,546	0,042
	≥35	69	2,869	3,641	
Quejas somáticas	≤34	123	3,032	3,817	0,020
	≥35	69	4,739	4,903	
Problemas sociales	≤34	123	2,308	2,583	0,338
	≥35	69	2,492	2,246	
Alt. Pensamiento	≤34	123	1,926	2,294	0,496
	≥35	69	2,246	2,937	
Problemas de atención	≤34	123	5,024	4,554	0,071
	≥35	69	6,913	5,738	
Conducta infractora	≤34	123	2,723	3,571	0,050
	≥35	69	4,347	5,360	
Conducta agresiva	≤34	123	4,772	5,300	0,115
	≥35	69	6,492	6,420	
Problemas sexuales	≤34	110	1,454	2,191	0,004
	≥35	66	2,575	2,649	
Internalización	≤34	123	9,439	9,941	0,154
	≥35	69	12,682	11,994	
Externalización	≤34	123	7,520	8,445	0,074
	≥35	69	10,710	11,111	
Total CBCL	≤34	123	29,715	22,443	0,044
	≥35	69	40,159	29,030	
Raven (percentil)	≤34	121	66,611	27,227	0,014
	≥35	69	54,637	30,933	

*U de Mann-Whitney

Figura 38. Gráfico cajas y bigotes. Relación entre edad materna y CBCL total.

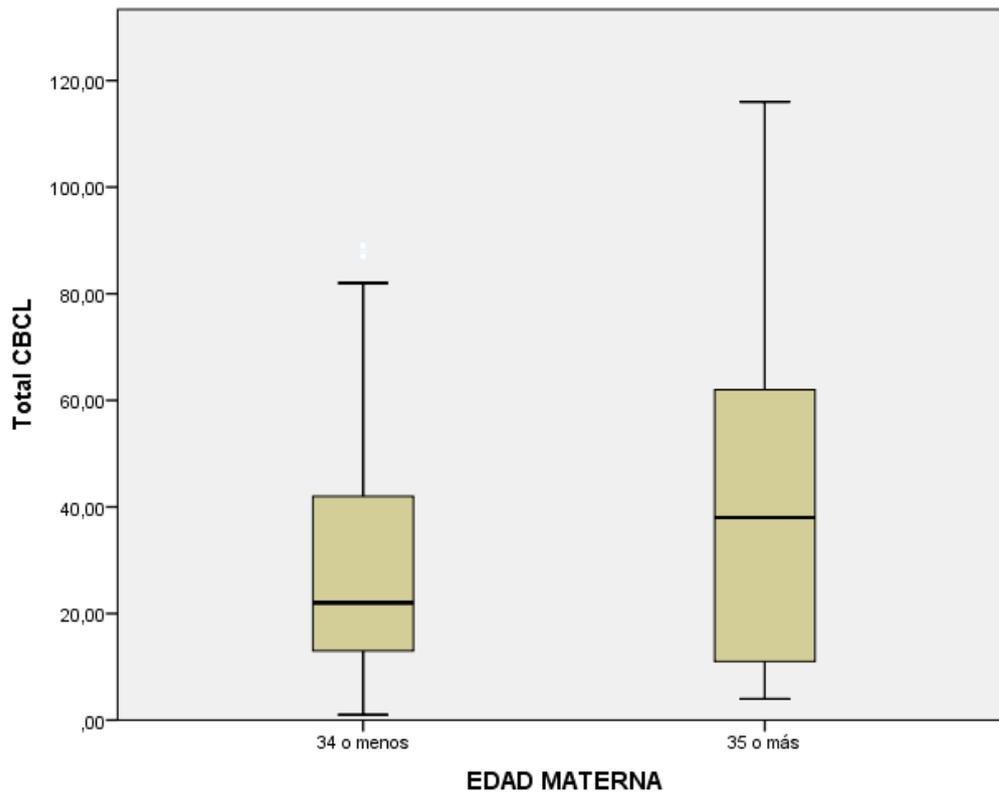
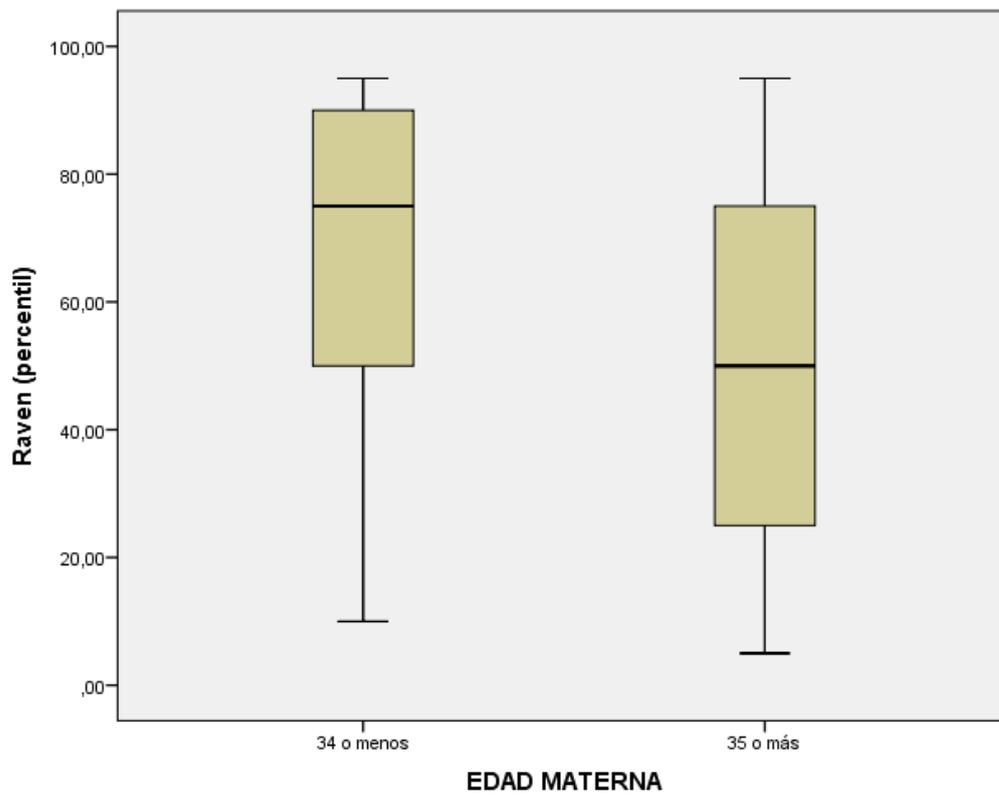


Figura 39. Gráfico cajas y bigotes. Relación entre edad materna y Raven.



5.4.2 Tabaco

En nuestra muestra, observamos una clara relación entre el tabaquismo de las madres durante el embarazo y el funcionamiento adaptativo de los gemelos durante la infancia calculado mediante test CBCL. Es decir, los gemelos cuyas madres fumaban en el embarazo puntúan más alto en todos los componentes estudiados del test CBCL (tabla 27 y figura 40).

Existen diferencias estadísticamente significativas entre tabaquismo materno en el embarazo y diversos componentes del CBCL; ansiedad-depresión, retraimiento, problemas sociales, conducta infractora, conducta agresiva, problemas sexuales, internalización, externalización y puntuación total del test.

A destacar la significación estadística con el CBCL total, es decir, psicopatología general. Dicho en otras palabras, en nuestra investigación, puntúan más alto en psicopatología general en la infancia los gemelos cuyas madres eran fumadoras durante el embarazo (figura 41).

Con respecto a la relación entre tabaco y cociente intelectual medido mediante test de Raven, observamos una tendencia a puntuaciones más altas en gemelos de madres no fumadoras. Sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas (tabla 27 y figura 42).

Tabla 27. Tabaco. Análisis estadístico U de Mann-Whitney.

		N	Media	Desviación típ.	p*
Ansiedad-Depresión	No	172	4,645	4,708	,029
	Sí	34	5,941	4,059	
Retraimiento	No	172	1,994	2,936	,035
	Sí	34	3,000	3,219	
Quejas somáticas	No	172	3,488	4,218	,135
	Sí	34	4,500	4,646	
Problemas sociales	No	172	2,273	2,416	,021
	Sí	34	3,176	2,430	
Alt. Pensamiento	No	172	2,011	2,349	,183
	Sí	34	2,529	3,202	
Problemas de atención	No	172	5,633	5,125	,398
	Sí	34	6,147	4,780	
Conducta infractora	No	172	3,046	4,140	,002
	Sí	34	5,882	6,577	
Conducta agresiva	No	172	5,139	5,672	,005
	Sí	34	8,176	7,192	
Problemas sexuales	No	160	1,712	2,340	,020
	Sí	30	2,966	2,760	
Internalización	No	172	10,129	10,630	,021
	Sí	34	13,441	10,866	
Externalización	No	172	8,139	9,261	,004
	Sí	34	13,764	13,200	
Total CBCL	No	172	32,023	24,684	,006
	Sí	34	45,205	27,199	
Raven (percentil)	No	171	62,485	29,232	,100
	Sí	33	53,636	30,600	

*U de Mann-Whitney

Figura 40. Gráfico de barras. Relación entre tabaco y los síndromes del CBCL.

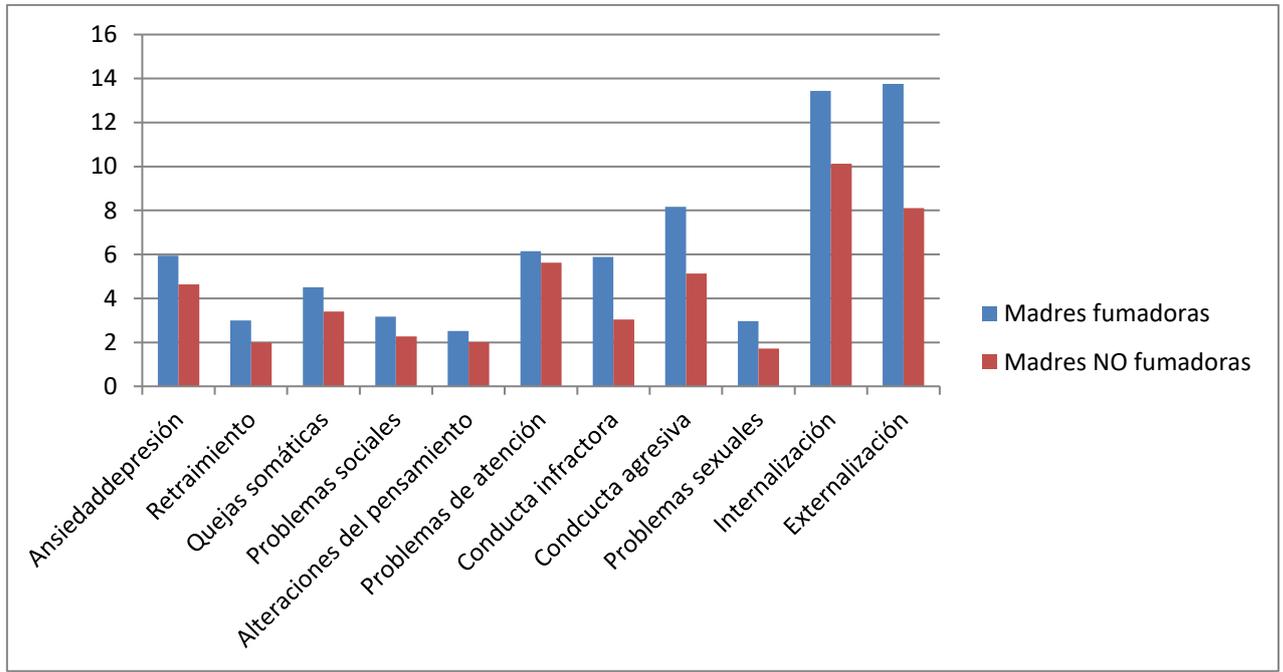


Figura 41- Gráfico de barras. Relación entre tabaco y CBCL total.

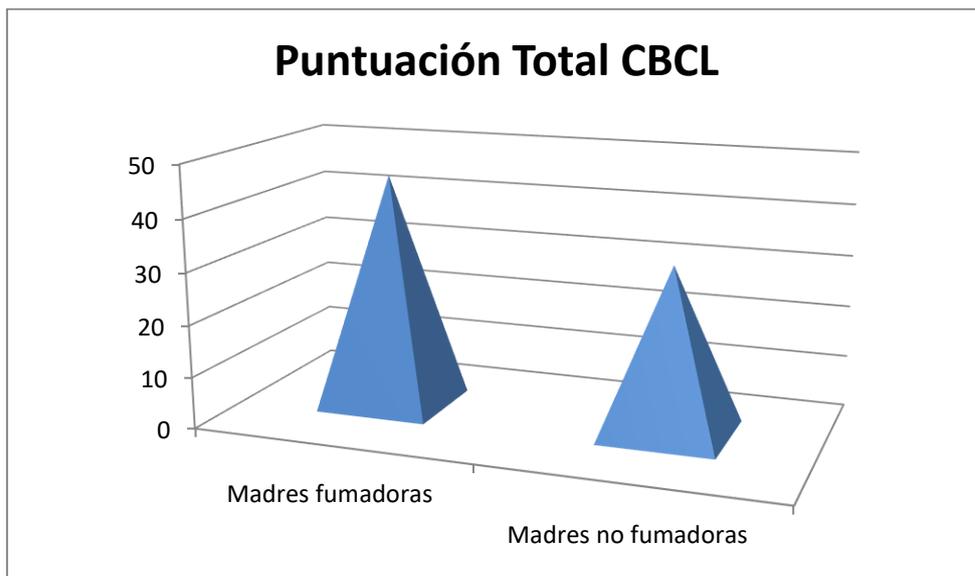
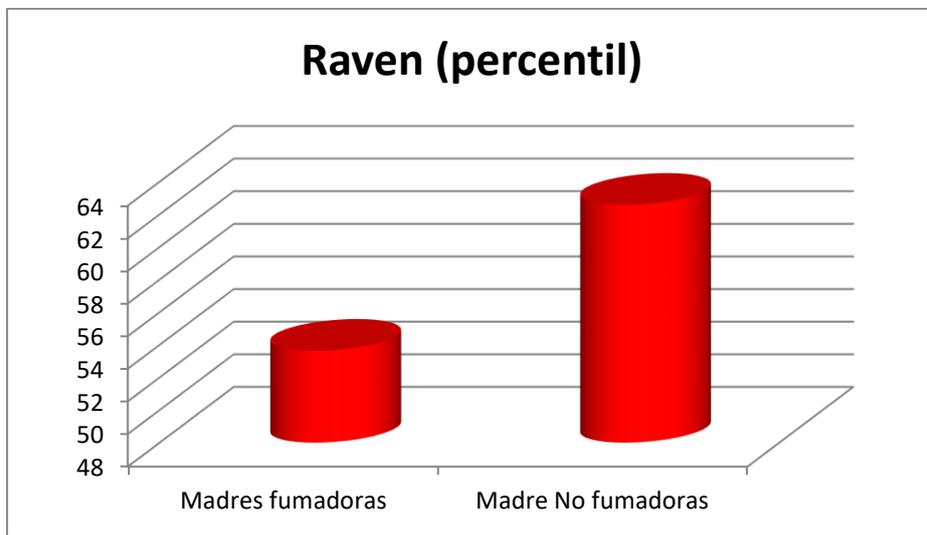


Figura 42. Gráfico de barras. Relación entre tabaco y Raven.



5.4.3 Índice de masa corporal materno al inicio del embarazo

Como en la mayoría de ocasiones iniciamos el análisis realizando un índice de correlación de Spearman (tabla 28). Respecto al CBCL observamos una correlación positiva con diferencias estadísticamente significativas entre el IMC materno en el primer trimestre y quejas somática ($p= 0,011$), problemas sociales ($p= 0,013$) y conducta infractora ($p=0,006$). Esto significa que en nuestra muestra, a mayor IMC materno en el primer trimestre, mayor probabilidad de que los gemelos presenten en la infancia quejas somáticas, problemas sociales y conducta infractora. No observamos asociación significativa entre el IMC en el primer trimestre y el CBCL total ni el resto de componentes del CBCL.

Con respecto al test Raven existe una correlación negativa con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,046$). Esto quiere decir que, en nuestra muestra, cuando el IMC materno en el primer trimestre es más alto, los gemelos presentan un cociente intelectual en la infancia más bajo estimado mediante test de Raven.

Tabla 28. IMC materno al inicio del embarazo. Análisis de correlación.

Ansiedad-depresion	Rho	,055
	Sig.	,450
	(bilateral)	192
	N	
Retraimiento	Rho	,037
	Sig.	,611
	(bilateral)	
	N	192
Quejas somáticas	Rho	,184
	Sig.	,011
	(bilateral)	
	N	192
Problemas sociales	Rho	,178
	Sig.	,013
	(bilateral)	
	N	192
Alt. Pensamiento	Rho	,051
	Sig.	,481
	(bilateral)	
	N	192
Problemas de atención	Rho	,117
	Sig.	,106
	(bilateral)	
	N	192
Conducta infractora	Rho	,197
	Sig.	,006
	(bilateral)	
	N	192
Conducta agresiva	Rho	,030
	Sig.	,680
	(bilateral)	
	N	192
Problemas sexuales	Rho	,088
	Sig.	,248
	(bilateral)	
	N	176

Internalización	Rho	,080
	Sig. (bilateral)	,270
	N	192
Externalización	Rho	,096
	Sig. (bilateral)	,184
	N	192
Total CBCL	Rho	,122
	Sig. (bilateral)	,091
	N	192
Raven (percentil)	Rho	-,145
	Sig. (bilateral)	,046
	N	190

Procedemos a seguir con el análisis estratificando a las madres según IMC en el primer trimestre. El primer punto de corte lo realizamos en el valor 30, a partir del cual se considera obesidad. Obtenemos una muestra de 32 madres que presentan obesidad y 160 con IMC dentro de la normalidad (tabla 29).

No observamos diferencias estadísticamente significativas con respecto al CBCL total y sus componentes. Dicho de otra forma, no encontramos ninguna relación entre la obesidad materna y la presencia de psicopatología de sus gemelos en la infancia.

En cambio, si relacionamos la obesidad materna con el cociente intelectual estimado mediante test de Raven sí observamos diferencias estadísticamente significativas. Es decir, en nuestra muestra, las madres obesas tienen hijos con un cociente intelectual más bajo en la infancia estimado mediante test de Raven ($p=0,045$).

Tabla 29. IMC materno al inicio del embarazo. Punto de corte 30. Análisis estadístico U de Mann-whitney.

IMC 1er trim		N	Media	Desviación típ.	p *
Ansiedad - depresión	≥ 30	32	5,937	4,931	0,091
	< 30	160	4,606	4,624	
Retraimiento	≥ 30	32	3,343	4,123	0,052
	< 30	160	1,887	2,710	
Quejas somáticas	≥ 30	32	4,843	4,873	0,090
	< 30	160	3,406	4,159	
Problemas sociales	≥ 30	32	2,937	2,108	0,027
	< 30	160	2,262	2,519	
Alt. Pensamiento	≥ 30	32	1,812	2,038	0,923
	< 30	160	2,087	2,633	
Problemas de atención	≥ 30	32	6,031	5,089	0,562
	< 30	160	5,637	5,090	
Conducta infractora	≥ 30	32	3,218	2,648	0,060
	< 30	160	3,325	4,630	
Conducta agresiva	≥ 30	32	4,753	4,898	0,643
	< 30	160	5,518	5,935	
Problemas sexuales	≥ 30	30	2,466	2,388	0,065
	< 30	160	1,753	2,425	
Internalización	≥ 30	32	14,125	12,893	0,060
	< 30	160	9,943	10,241	
Externalización	≥ 30	32	8,031	7,109	0,561
	< 30	160	8,793	10,020	
Total CBCL	≥ 30	32	37,403	21,792	0,124
	< 30	160	32,681	26,094	
Raven (percentil)	≥ 30	32	53,906	29,885	0,045
	< 30	158	63,955	28,770	

*U de Mann-Whitney

Para finalizar este apartado dividimos a las madres en dos grupos en función de si presentan sobrepeso o no. Esta división nos aporta una muestra de 95 madres con sobrepeso y 97 con peso saludable (consideramos peso saludable puesto que ninguna de ellas se encuentra en valores de delgadez severa) (tabla 30).

Los hijos de madres con sobrepeso puntúan más alto para quejas somáticas ($p= 0,003$), problemas sociales ($p= 0,003$), problemas de atención ($p= 0,019$), conducta infractora ($p= 0,005$) y CBCL total ($p= 0,037$). Es decir, en nuestra muestra, cuando las madres tienen sobrepeso durante el embarazo, los gemelos tienen mayor riesgo de presentar quejas somáticas, problemas sociales, problemas de atención y problemas de conducta infractora durante la infancia. Los gemelos también tienen mayor riesgo de presentar psicopatología en términos generales estimada mediante CBCL total cuando las madres tienen sobrepeso durante el embarazo.

Por otra parte observamos una relación estadísticamente significativa entre sobrepeso de las madres durante el embarazo y menor cociente intelectual estimado mediante test de Raven ($p= 0,034$).

Tabla 30. IMC materno al inicio del embarazo. Punto de corte 25. Análisis estadístico U de Mann-whitney.

	IMC 1er trim	N	Media	Desviación típ.	p *
Ansiedad - depresión	≥ 25	95	5,105	4,555	0,177
	< 25	97	4,556	4,826	
Retraimiento	≥ 25	95	2,368	3,323	0,355
	< 25	97	1,896	2,706	
Quejas somáticas	≥ 25	95	4,473	4,523	0,003
	< 25	97	2,835	3,938	
Problemas sociales	≥ 25	95	2,810	2,476	0,002
	< 25	97	1,948	2,386	
Alt. Pensamiento	≥ 25	95	2,052	2,506	0,781
	< 25	97	2,030	2,587	
Problemas de atencion	≥ 25	95	6,642	5,381	0,019
	< 25	97	4,783	4,610	
Conducta infractora	≥ 25	95	3,736	4,238	0,005
	< 25	97	2,886	4,453	
Conducta agresiva	≥ 25	95	5,905	6,381	0,661
	< 25	97	4,886	5,086	
Problemas sexuales	≥ 25	95	1,977	2,501	0,693
	< 25	97	1,775	2,363	
Internalización	≥ 25	95	11,944	11,413	0,076
	< 25	97	9,288	10,063	
Externalización	≥ 25	95	9,673	10,102	0,152
	< 25	97	7,680	8,993	
Total CBCL	≥ 25	95	37,600	26,642	0,037
	< 25	97	29,422	23,640	
Raven (percentil)	≥ 25	94	57,446	30,389	0,034
	< 25	96	66,979	27,168	

*U de Mann-Whitney

Debemos resaltar la relación entre IMC al inicio del embarazo y cociente intelectual en la infancia. En los 3 análisis estadísticos realizados relacionando IMC 1er trimestre y cociente intelectual estimado mediante test de Raven, extraemos diferencias estadísticamente significativas. Este hecho no hace más que reforzar los resultados obtenidos:

1- IMC materno al inicio del embarazo y Raven.

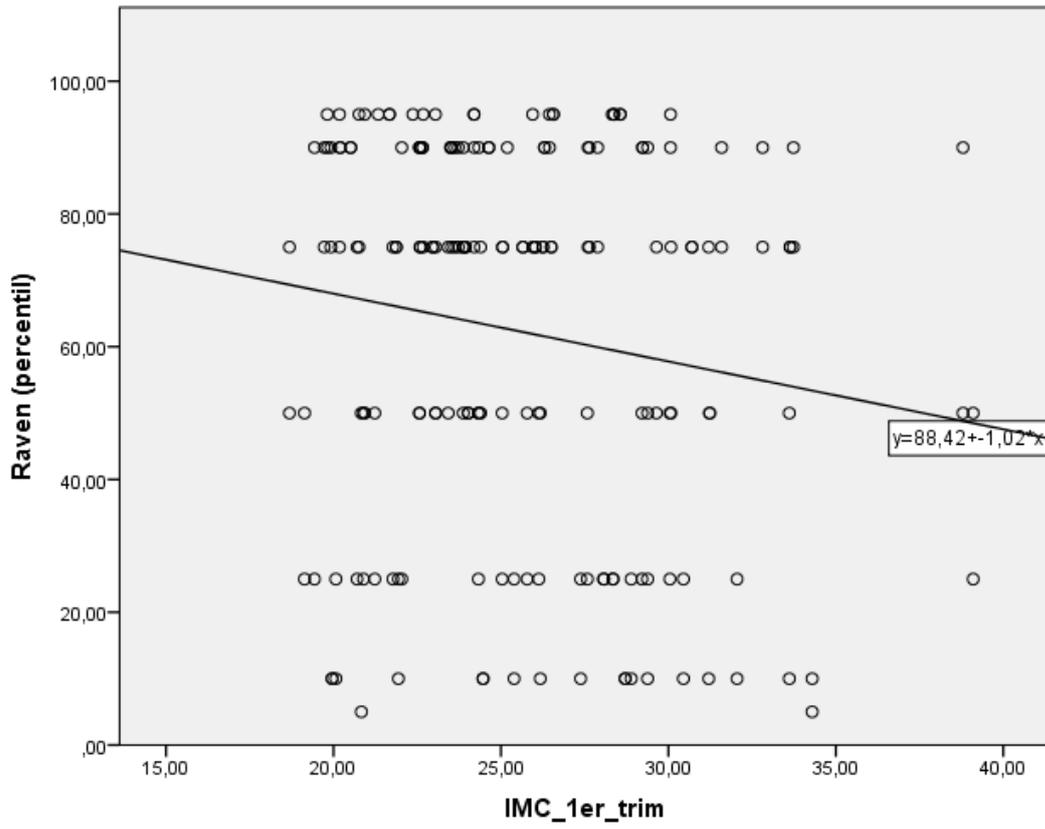
Rho= -,145; p=0,046

2- Obesidad y Raven. p=0,045.

3- Sobrepeso y Raven. p=0,034.

Para observar de una forma más gráfica la relación entre el IMC al inicio del embarazo y el cociente intelectual estimado mediante test de Raven realizamos un diagrama de dispersión (figura 43). Este tipo de gráfico nos ayuda a mostrar las relaciones no lineales entre las variables. Para visualizar la tendencia, que en este caso como ya hemos comentado es estadísticamente significativa, utilizamos la línea de ajuste o línea de tendencia y observamos claramente el tipo de asociación; a mayor IMC materno al inicio del embarazo menor Raven.

Figura 43. Diagrama de dispersión. Relación entre IMC al inicio del embarazo y Raven.



$$Y (\text{RAVEN})= 88,42+-1,02X$$

X= IMC 1er trimestre

5.4.4 Hipertensión arterial materna

Para realizar el análisis estadístico de la hipertensión arterial dividimos a las madres en dos grupo; aquellas que sí presentaban hipertensión arterial durante el embarazo (n=7) y aquellas que no (n=96). Esto nos aporta un total de 14 gemelos de madres hipertensas y 192 gemelos de madres no hipertensas.

Es necesario considerar que cada madre aporta dos valores correspondientes a las puntuaciones de cada uno de sus hijos.

Tras realizar el análisis no observamos diferencias estadísticamente significativas entre hipertensión arterial materna y CBCL y sus componentes. Es decir, en nuestra muestra, la hipertensión arterial materna durante el embarazo no influye en la posibilidad de que sus hijos presenten psicopatología durante la infancia.

Tampoco observamos diferencias estadísticamente significativas entre hipertensión arterial materna y Raven. Esto significa que, según nuestro estudio, la hipertensión arterial materna durante el embarazo no influye en el cociente intelectual de los hijos en la infancia estimado mediante test de Raven.

Tabla 31. Hipertensión arterial materna. Análisis estadístico U de Man-whitney.

		N	Media	Desviación típ.	p*
Ansiedad – depresion	No	192	4,770	4,645	0,205
	Sí	14	6,071	4,287	
Retraimiento	No	192	2,041	2,864	0,212
	Sí	14	3,785	4,281	
Quejas somáticas	No	192	3,562	4,258	0,091
	Sí	14	4,928	4,779	
Problemas sociales	No	192	2,421	2,456	0,869
	Sí	14	2,428	2,208	
Alt. Pensamiento	No	192	2,078	2,442	0,774
	Sí	14	2,357	3,387	
Problemas de atención	No	192	5,713	5,100	0,756
	Sí	14	5,785	4,676	
Conducta infractora	No	192	3,552	4,877	0,235
	Sí	14	3,000	1,754	
Conducta agresiva	No	192	5,562	6,050	0,421
	Sí	14	6,714	5,966	
Problemas sexuales	No	176	1,903	2,469	0,599
	Sí	14	2,000	2,218	
Internalización	No	192	10,370	10,580	0,149
	Sí	14	14,785	12,077	
Externalización	No	192	9,020	10,391	0,274
	Sí	14	9,714	7,258	
Total CBCL	No	192	33,770	25,558	0,286
	Sí	14	40,000	25,222	
Raven (percentil)	No	190	61,105	29,575	0,952
	Sí	14	60,357	30,474	

*U de Mann-Whitney

5.4.5 Concepción

La concepción es el proceso por el cual dos gametos (masculino y femenino) se fusionan durante la reproducción sexual. La finalidad de la fecundación es la combinación de genes derivados de ambos progenitores para la generación de un nuevo individuo. En nuestra muestra existen diversos tipos de concepción: espontánea, mediante estimulación ovárica y FIV (fecundación in vitro).

La inyección intracitoplasmática de espermatozoides o ICSI (del inglés intracytoplasmic sperm injection) es una técnica de reproducción asistida que consiste en la fecundación de los ovocitos por inyección de un espermatozoide en su citoplasma mediante una micropipeta. Posteriormente el embrión se trasfiere al útero materno. Existen diferencias entre esta técnica y la fecundación in vitro clásica. Los pasos anteriores y posteriores a la inseminación son los mismos para una fecundación in vitro clásica sin ICSI, sólo cambia la técnica utilizada de inseminación. Para realizar la ICSI se necesita sólo un espermatozoide por óvulo, mientras que en una fecundación in vitro clásica sin ICSI son necesarios entre 50.000 y 100.000, ya que es el propio espermatozoide el que tiene que superar las barreras del óvulo para penetrarlo. No obstante consideraremos en nuestro estudio la técnica ICSI dentro del apartado de FIV.

Cuando analizamos nuestra muestra obtenemos 4 gemelos nacidos de forma espontánea, 64 mediante estimulación ovárica y 75 mediante FIV/ICSI. El resto de recién nacidos no sabemos el tipo de concepción. No analizamos los gemelos nacidos por gestación espontánea por tratarse solo de 4 casos (2 madres).

Realizamos una comparativa entre los recién nacidos mediante estimulación ovárica y los recién nacidos mediante FIV/ICSI. Para la comparativa utilizamos la prueba estadística U de Manwhitney y no observamos diferencias con respecto al test CBCL. Tampoco identificamos diferencias con respecto al cociente intelectual estimado mediante test de Raven (tabla 32).

Es decir, en nuestra muestra, no existen diferencias de cociente intelectual y de perfil psicopatológico en la infancia entre los concebidos por estimulación ovárica y los concebidos mediante FIV/ICSI.

Tabla 32. Concepción. Análisis estadístico U de Man-whitney.

		N	Media	Desviación típ.	p *
Ansiedad – depresión	Estimulación ovárica	64	4,750	4,440	0,628
	FIV/ ICSI	75	5,120	4,514	
Retraimiento	Estimulación ovárica	64	2,156	2,790	0,712
	FIV/ ICSI	75	1,986	2,617	
Quejas somáticas	Estimulación ovárica	64	3,656	4,288	0,936
	FIV/ ICSI	75	3,600	4,000	
Problemas sociales	Estimulación ovárica	64	2,750	2,666	0,322
	FIV/ ICSI	75	2,306	2,578	
Alt. Pensamiento	Estimulación ovárica	64	2,046	1,922	0,792
	FIV/ ICSI	75	2,160	2,927	
Problemas de atención	Estimulación ovárica	64	5,890	4,989	0,836
	FIV/ ICSI	75	5,706	5,397	
Conducta infractora	Estimulación ovárica	64	2,890	3,759	0,115
	FIV/ ICSI	75	4,213	5,702	
Conducta agresiva	Estimulación ovárica	64	4,843	4,724	0,142
	FIV/ ICSI	75	6,400	7,205	
Problemas sexuales	Estimulación ovárica	59	1,949	2,693	0,668
	FIV/ ICSI	68	2,147	2,499	
Internalización	Estimulación ovárica	64	10,565	10,454	0,934
	FIV/ ICSI	75	10,706	9,882	
Externalización	Estimulación ovárica	64	7,765	8,072	0,128
	FIV/ ICSI	75	10,506	12,240	
Total CBCL	Estimulación ovárica	64	32,765	24,249	0,470
	FIV/ ICSI	75	36,026	28,202	
Raven (percentil)	Estimulación ovárica	63	63,492	29,860	0,344
	FIV/ ICSI	75	58,733	28,864	

*U de Mann-Whitney

5.4.6 Etnia materna

Tenemos identificadas 87 madres caucásicas y 9 de otras etnias. Para el resto de madres participantes en el estudio no disponemos de la información.

Esto nos proporciona una muestra de 174 gemelos provenientes de madres caucásicas y 18 gemelos provenientes de madres de otras etnias.

Realizamos una comparativa entre los gemelos cuyas madres son caucásicas y los gemelos cuyas madres son de otra raza. Utilizamos para ello la prueba estadística U de Manwhitney. No identificamos diferencias estadísticamente significativas respecto al CBCL y sus componentes. Tampoco observamos diferencias respecto al cociente intelectual estimado mediante test de Raven.

Es decir en nuestra muestra, no existen diferencias de cociente intelectual y de perfil psicopatológico en la infancia entre los gemelos cuyas madres son de origen caucásico y los gemelos cuyas madres son de otra etnia.

5.4.7 Paridad

En nuestro ensayo clínico tenemos identificadas 77 madres nulíparas y 27 con una o más gestaciones previas. Para el resto de madres participantes en el estudio no disponemos de la información.

Esto nos proporciona una muestra de 153 gemelos provenientes de madres nulíparas y 53 gemelos provenientes de madres con una o más gestaciones previas. La muestra es impar puesto que uno de los gemelos no tiene realizados los test de nuestro estudio.

Realizamos una comparativa entre los gemelos provenientes de madres nulíparas y gemelos provenientes de madres con una o más gestaciones. Utilizamos para ello la prueba estadística U de Manwhitney. No identificamos diferencias estadísticamente significativas respecto al CBCL y sus componentes. Tampoco observamos diferencias respecto al cociente intelectual estimado mediante test de Raven.

Es decir en nuestra muestra, no existen diferencias de coeficiente intelectual y de perfil psicopatológico en la infancia entre los gemelos cuyas madres son nulíparas y los gemelos cuyas madres han tenido una o más gestaciones previas.

5.5 RELACIÓN DE LAS VARIABLES MATERNAS DURANTE LA GESTACIÓN CON CBCL y RAVEN.

Consideraremos variables maternas durante la gestación a todos los datos clínicos o eventos maternos que suceden durante el tiempo que dura la gestación hasta el parto. Intentaremos averiguar la posible relación de estas variables con el cociente intelectual evaluado mediante test RAVEN y/o los componentes de test CBCL.

5.5.1 pH arteria umbilical

Existe una correlación negativa entre pH arteria umbilical durante el embarazo y quejas somáticas en la infancia. También existe el mismo tipo de correlación entre pH y problemas de atención en la infancia. Diferencias estadísticamente significativas para ambos ($Rho = -,186$; $p = 0.031$ y $Rho = -,184$; $p = 0.033$ respectivamente). En otras palabras, con la que respecta a nuestra muestra, hay más riesgo de presentar somatizaciones y problemas de atención en la infancia, en gemelos cuyas madres, al nacimiento, han presentado un pH en arteria umbilical más bajo

Existe una clara tendencia a presentar más problemas sexuales en los gemelos cuyas madres presentaban un pH más bajo en arteria umbilical. Es decir, observamos una correlación negativa entre pH arteria umbilical y problemas sexuales en la infancia de los gemelos. Se trata de una tendencia pero no constatamos diferencias estadísticamente significativas ($Rho = -,169$; $p = 0.059$).

Identificamos una correlación positiva entre pH arteria umbilical durante embarazo y cociente intelectual calculado mediante test de Raven. Diferencias estadísticamente significativas ($Rho = 0,236$; $p = 0.006$).

Tabla 33. pH arterial. Análisis de correlación de Spearman.

		pH
Ansiedad-depresión	Rho	-,092
	Sig. (bilateral)	,289
	N	135
Retraimiento	Rho	-,128
	Sig. (bilateral)	,141
	N	135
Quejas somáticas	Rho	-,186
	Sig. (bilateral)	,031
	N	135
Problemas sociales	Rho	,015
	Sig. (bilateral)	,859
	N	135
Alt. pensamiento	Rho	-,114
	Sig. (bilateral)	,186
	N	135
Problemas de atención	Rho	-,184
	Sig. (bilateral)	,033
	N	135
Conducta infractora	Rho	-,047
	Sig. (bilateral)	,587
	N	135
Conducta Agresiva	Rho	-,091
	Sig. (bilateral)	,296
	N	135
Problemas sexuales	Rho	-,169
	Sig. (bilateral)	,059
	N	126
Internalización	Rho	-,126
	Sig. (bilateral)	,144
	N	135
Externalización	Rho	-,079
	Sig. (bilateral)	,360
	N	135
Total CBCL	Rho	-,143
	Sig. (bilateral)	,098
	N	135
Raven (percentil)	Rho	0,236
	Sig. (bilateral)	,006
	N	133

5.5.2 Índice de pulsatilidad arteria uterina.

El índice de pulsatilidad tanto para la arteria uterina como umbilical nos indica la resistencia al paso del flujo sanguíneo. Es decir, a mayor índice de pulsatilidad mayor resistencia al paso del flujo sanguíneo. El estudio del flujo sanguíneo es representativo del estado funcional de la circulación útero-placentaria. Nosotros evaluamos el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas.

Realizamos un coeficiente de correlación de Spearman para valorar la posible asociación entre CBCL total, sus componentes y Raven con el índice de pulsatilidad en la arteria uterina en diferentes semanas de gestación: 20, 24, 28 y 32 (Tabla 34).

Observamos una correlación positiva entre el índice de pulsatilidad en la semana 20 y 32 y problemas sociales. En la semana 28 también existe una correlación positiva con resultados cercanos a la significación estadística. Esto significaría que, en nuestro estudio, los gemelos que durante el embarazo han tenido una peor circulación útero-placentaria (índice de pulsatilidad en la arteria uterina más alto), tienen más problemas sociales en la infancia.

No existe asociación entre el índice de pulsatilidad en la arteria uterina y los otros componentes del CBCL. Tampoco con el CBCL total.

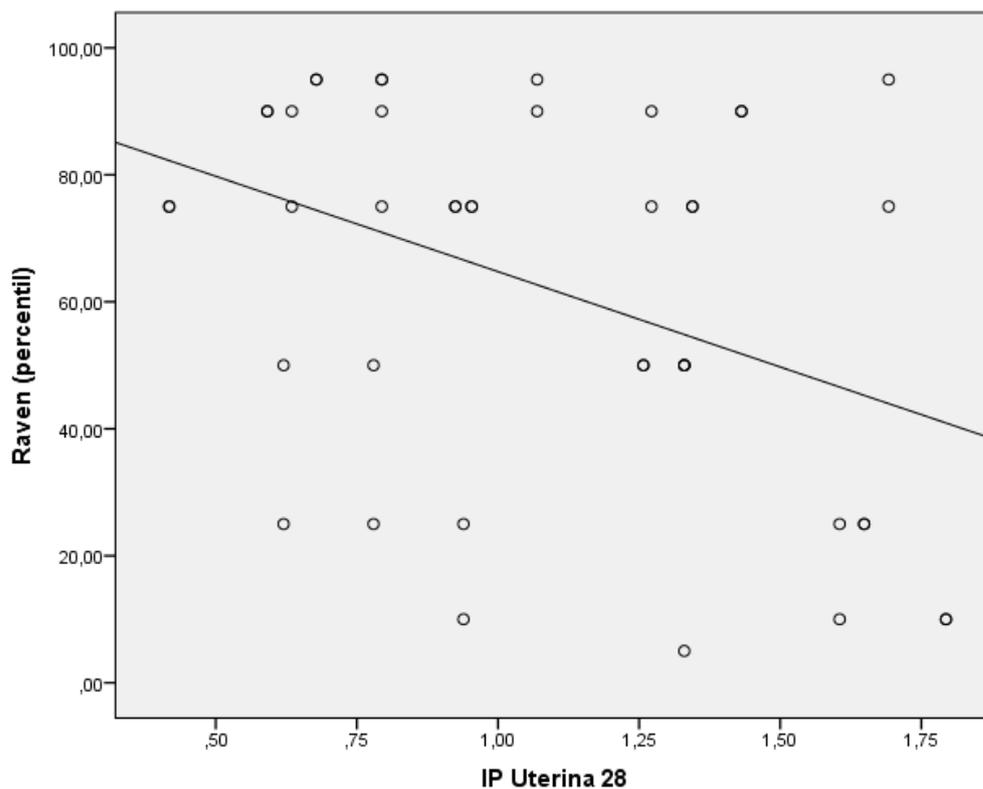
Identificamos una asociación negativa entre el índice de pulsatilidad en la arteria uterina en las semanas 20, 28 y 32 y el cociente intelectual estimado mediante test Raven ($p=0,020$; $p=0,029$; $p=0,012$ respectivamente). Esto significaría que, en nuestro estudio, a mayor índice de pulsatilidad en la arteria uterina, es decir, a peor circulación útero-placentaria, el cociente intelectual de los gemelos en la infancia es más bajo. Estos resultados se verían reforzados si observamos que el test de Raven nos muestra la única asociación claramente negativa con el índice de pulsatilidad de entre todas las variables estudiadas.

Tabla 34. Índice de pulsatilidad arteria uterina. Análisis de correlación de Spearman.

		UTERINA 20	UTERINA 24	UTERINA 28	UTERINA 32
Ansiedad-Depresion	Rho	,254	,063	,122	,238
	Sig. (bilateral)	,141	,712	,429	,189
	N	35	37	44	32
Retraimiento	Rho	,074	,050	,123	,310
	Sig. (bilateral)	,675	,769	,426	,084
	N	35	37	44	32
Quejas somáticas	Rho	,059	-,047	,054	-,052
	Sig. (bilateral)	,736	,785	,728	,778
	N	35	37	44	32
Problemas sociales	Rho	,385	-,036	,272	,395
	Sig. (bilateral)	,022	,832	,054	,025
	N	35	37	44	32
Alt. pensamiento	Rho	-,170	-,003	,018	-,033
	Sig. (bilateral)	,330	,986	,905	,856
	N	35	37	44	32
Problemas de atencion	Rho	,168	-,082	,241	,347
	Sig. (bilateral)	,335	,631	,115	,052
	N	35	37	44	32
Conducta infractora	Rho	,117	-,185	,082	-,021
	Sig. (bilateral)	,502	,272	,595	,908
	N	35	37	44	32
Conducta agresiva	Rho	,083	-,189	,007	,074
	Sig. (bilateral)	,636	,262	,964	,686
	N	35	37	44	32
Problemas sexuales	Rho	-,015	,029	,209	-,175
	Sig. (bilateral)	,938	,872	,196	,394
	N	29	33	40	26
Internalización	Rho	,192	,014	,166	,248
	Sig. (bilateral)	,270	,934	,282	,172
	N	35	37	44	32
Externalización	Rho	,114	-,186	,007	,036
	Sig. (bilateral)	,515	,271	,965	,844
	N	35	37	44	32
Total CBCL	Rho	,262	-,081	,190	,264
	Sig. (bilateral)	,128	,635	,216	,144
	N	35	37	44	32
Raven (percentil)	Rho	-,404	-,015	-,330	-,451
	Sig. (bilateral)	,020	,931	,029	,012
	N	33	35	44	30

Para observar de una forma más gráfica la relación entre el índice de pulsatilidad y el cociente intelectual estimado mediante test de Raven utilizamos diagramas de dispersión para la semana 28 (figura 44) y 32 (figura 45). Este tipo de gráfico nos ayuda a mostrar las relaciones no lineales entre las variables. Para visualizar la tendencia, que en este caso como ya hemos comentado es estadísticamente significativa, utilizamos la línea de ajuste o línea de tendencia y observamos claramente el tipo de asociación; a menor índice de pulsatilidad mayor Raven, o dicho de otra forma, a mayor circulación útero-placentaria mayor coeficiente intelectual.

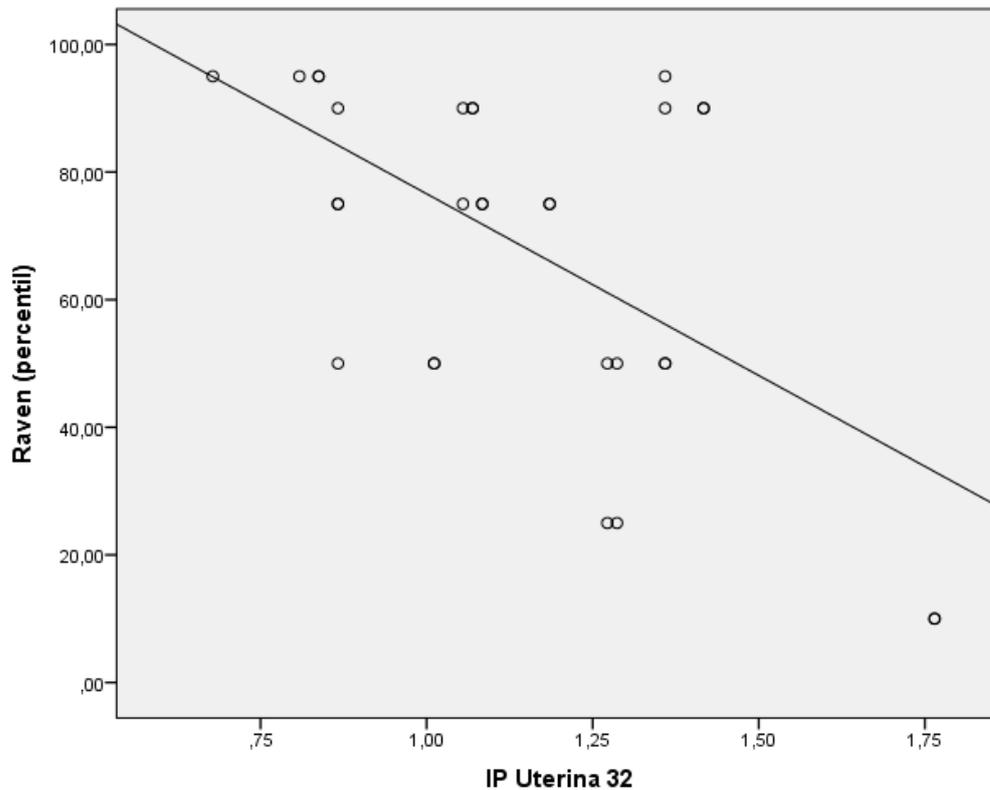
Figura 44. Diagrama de dispersión. Relación entre Índice pulsatilidad en la semana 28 y Raven.



$$Y(\text{RAVEN}) = 94,79 - 30,04X$$

X= IP uterina 28

Figura 45. Diagrama de dispersión. Relación entre Índice pulsatilidad en la semana 32 y Raven.



$$Y(\text{RAVEN})= 133,56-56,97X$$

$$X=\text{IP uterina32}$$

Posteriormente realizamos una correlación de Spearman idéntica a la anterior pero con el índice de pulsatilidad de la arteria umbilical. Obtenemos una muestra de 32 fetos y también como en el estudio anterior disponemos del índice de pulsatilidad para las semanas 20, 24, 28 y 32. En este caso existe alguna significación estadística puntual en alguna semana pero sin evidenciar una tendencia clara en el resto de semanas del índice de pulsatilidad. Por este motivo, consideramos que no existe una asociación con diferencias estadísticamente significativas. Es decir, no observamos relación entre CBCL total, componentes del CBCL y Raven con el índice de pulsatilidad en la arteria umbilical.

5.5.3 Corticoides

Los corticoides son comúnmente administrados en las últimas semanas de embarazo a las mujeres con riesgo de parto pretérmino. Los corticosteroides que atraviesan la barrera fetoplacentaria y que pueden ser utilizados son la betametasona y la dexametasona. Se ha observado que su administración disminuye de forma significativa el riesgo de muerte perinatal, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, retinopatía del prematuro, infecciones sistémicas, alteraciones en el neurodesarrollo y parálisis cerebral. Su mecanismo de acción se basa probablemente en su acción antiinflamatoria (Pérez Ramirez et al., 2019).

Las dificultades respiratorias son la causa principal de los problemas de muerte y de salud graves de los neonatos que nacen muy temprano. Los corticoides tienen una evidencia contrastada en su uso para acelerar el desarrollo pulmonar debido a su acción antiinflamatoria, pues tras varias investigaciones, se conoce que los pulmones inmaduros presentan inflamación (Roberts et al., 2017). Las embarazadas que presentan rotura de las membranas, o trabajo de parto prematuro espontáneo, pueden recibir corticoesteroides para ayudar a madurar los pulmones del feto.

Para nuestro estudio es importante reseñar que, tal como ya hemos comentado, tanto los tocolíticos como los corticoides se utilizan en pacientes con riesgo de parto prematuro.

En el análisis estadístico primeramente hemos hecho una prueba de U de Manwhitney para valorar cualquier posible relación entre la utilización de corticoides durante el embarazo y las variables de nuestro estudio (tabla 35).

Observamos que a los gemelos a los que se les ha administrado corticoides presentan puntuaciones más bajas en problemas sociales ($p=0,005$) y problemas de atención ($p=0,013$).

En otras palabras, en nuestra muestra, los gemelos a los que se les ha administrado corticoides durante la gestación, presenta menor riesgo de presentar problemas sociales y problemas de atención durante la infancia. Diferencias estadísticamente significativas.

No identificamos relación significativa entre el resto de componentes del CBCL y la administración de corticoides durante el embarazo.

Por otra parte no existe relación alguna entre el uso de corticoides durante el embarazo y el cociente intelectual estimado mediante test de Raven en la infancia.

Tabla 35. Corticoides. Análisis estadístico U de mann-whitney.

		N	Media	Desviación típ.	p*
Ansiedad-Depresión	No	176	4,852	4,424	0,497
	Sí	30	4,900	5,743	
Retraimiento	No	176	2,255	3,064	0,094
	Sí	30	1,600	2,567	
Quejas somáticas	No	176	3,715	4,341	0,948
	Sí	30	3,300	4,078	
Problemas sociales	No	176	2,602	2,511	0,005
	Sí	30	1,366	1,586	
Alt. Pensamiento	No	176	2,136	2,519	0,350
	Sí	30	1,866	2,473	
Problemas de atención	No	176	6,051	5,113	0,013
	Sí	30	3,766	4,328	
Conducta infractora	No	176	3,358	4,590	0,409
	Sí	30	4,433	5,475	
Conducta agresiva	No	176	5,761	6,019	0,181
	Sí	30	4,933	6,197	
Problemas sexuales	No	160	1,837	2,386	0,473
	Sí	30	2,300	2,756	
Internalización	No	176	10,829	10,599	0,303
	Sí	30	9,800	11,511	
Externalización	No	176	9,062	10,106	0,552
	Sí	30	9,100	10,892	
Total CBCL	No	176	34,778	25,362	0,327
	Sí	30	30,800	26,633	
Raven (percentil)	No	174	60,948	29,623	0,798
	Sí	30	61,666	29,691	

*U de Mann-Whitney

En nuestra investigación los corticoides se administran a madres con riesgo de parto prematuro. En este sentido, no es de extrañar que estos gemelos tengan una edad gestacional menor y un peso menor al nacer como así sucede (tablas 36 y 37).

Tabla 36. Relación entre uso de corticoides y edad gestacional. Análisis estadístico U de Mann-whitney.

CORTICOIDES		N	Media	Desviación típ.	p (U de Mann-Whitney)
Edad gestacional al parto	No	177	36,168	2,378	0,002
	Sí	30	34,666	2,309	

Tabla 37. Relación entre uso de corticoides y peso del neonato. Análisis estadístico U de Mann-whitney

CORTICOIDES		N	Media	Desviación típ.	p (U de Mann-Whitney)
Percentil peso	No	177	54,044	30,262	0,385
	Sí	30	48,668	37,107	
Peso neonato	No	177	2359,101	491,827	0,007
	Sí	30	2089,500	535,460	

Hemos querido comparar perfil psicopatológico y Raven de aquellos pacientes que nacieron a las 34 semanas o menos en función de que llevaran tratamiento con corticoides. Tras realizar el análisis estadístico objetivamos que los niños a los que se ha administrado corticoides puntúan significativamente más bajo en ansiedad-depresión, retraimiento, quejas somáticas, problemas sociales, alteraciones del pensamiento, problemas de atención, internalización y CBCL total (tabla 38).

Tabla 38. Uso de corticoides. Gemelos nacidos en la semana 34 o inferior. Análisis estadístico U de Mann-whitney.

	Corticoides	N	Media	Desviación típ.	p*
Ansiedad- depresion	No	31	5,935	5,316	0,008
	Sí	14	1,642	1,277	
Retraimiento	No	31	3,580	4,193	0,000
	Sí	14	,000	,000	
Quejas somáticas	No	31	5,645	5,056	0,012
	Sí	14	1,428	1,157	
Problemas sociales	No	31	3,193	2,891	0,001
	Sí	14	,857	1,167	
Alt. Pensamiento	No	31	2,903	2,808	0,002
	Sí	14	,500	,759	
Problemas de atencion	No	31	8,065	5,674	0,000
	Sí	14	1,357	1,645	
Conducta infractora	No	31	3,741	4,449	0,592
	Sí	14	3,571	5,169	
Conducta agresiva	No	31	5,580	6,081	0,163
	Sí	14	4,000	6,012	
Problem sexuales	No	30	2,033	2,428	0,366
	Sí	14	1,571	2,680	
Internalización	No	31	15,161	12,871	0,001
	Sí	14	3,071	1,817	
Externalización	No	31	9,322	10,354	0,214
	Sí	14	7,571	11,133	
Total CBCL	No	31	41,741	26,652	0,003
	Sí	14	17,428	16,458	
Raven (percentil)	No	31	52,903	31,983	0,085
	Sí	14	70,357	24,997	

*U de Mann-Whitney

5.5.4 Tocolíticos

Como ya hemos explicado en la metodología, un tocolítico es un tipo de fármaco utilizado para suprimir el trabajo de parto prematuro. Se indica para inhibir las contracciones uterinas cuando el parto se traduciría en el nacimiento prematuro de un bebé. A menudo, la supresión de las contracciones es una conducta que tiene efectos parciales, de modo que la administración de tocolíticos se indica para retrasar el nacimiento por unos pocos días.

Realizamos el mismo análisis estadístico realizado con los corticoides pero con la variable tocolíticos. Es decir hacemos la prueba U de Mann-Whitney para valorar cualquier posible asociación entre el uso de tocolíticos durante el embarazo y las variables de nuestro estudio (tabla 39).

En este análisis observamos que los gemelos a los que se les ha administrado tocolíticos durante el embarazo presentan en la infancia puntuaciones más bajas en diferentes componentes del CBCL con diferencias estadísticamente significativas:

- Ansiedad-depresión ($p= 0,029$).
- Retraimiento ($p= 0,026$).
- Problemas de atención ($p= 0,033$).
- Problemas de internalización ($p= 0,040$).

En otras palabras, en nuestra muestra, los gemelos a los que se les ha administrado tocolíticos durante la gestación tienen menor riesgo de presentar ansiedad-depresión, retraimiento, problemas de atención y problemas de internalización durante la infancia. Diferencias estadísticamente significativas.

No identificamos relación significativa entre el resto de componentes del CBCL y la administración de tocolíticos durante el embarazo.

Por otra parte, tampoco existe asociación entre el uso de tocolíticos durante el embarazo y el cociente intelectual estimado mediante test de Raven en la infancia.

Tabla 39. Tocolíticos. Análisis estadístico U de Mann-Whitney.

		N	Media	Desviación típ.	p*
Ansiedad-Depresión	No	166	5,168	4,704	0,029
	Sí	40	3,575	4,081	
Retraimiento	No	166	2,391	3,184	0,026
	Sí	40	1,200	1,800	
Quejas somáticas	No	166	3,843	4,463	0,399
	Sí	40	2,875	3,458	
Problemas sociales	No	166	2,542	2,576	0,336
	Sí	40	1,925	1,670	
Alt. Pensamiento	No	166	2,210	2,634	0,276
	Sí	40	1,625	1,849	
Problemas de atención	No	166	6,030	5,094	0,033
	Sí	40	4,425	4,771	
Conducta infractora	No	166	3,530	4,749	0,687
	Sí	40	3,450	4,711	
Conducta agresiva	No	166	5,789	6,062	0,216
	Sí	40	5,025	5,967	
Problemas sexuales	No	152	1,907	2,415	0,888
	Sí	38	1,921	2,603	
Internalización	No	166	11,406	11,099	0,040
	Sí	40	7,650	8,395	
Externalización	No	166	9,198	10,171	0,294
	Sí	40	8,525	10,411	
Total CBCL	No	166	35,650	25,740	0,080
	Sí	40	28,175	23,973	
Raven (percentil)	No	165	59,697	29,532	0,135
	Sí	39	66,794	29,368	

*U de Mann-Whitney

Realizaremos una regresión logística para valorar la influencia de otros elementos en los resultados obtenidos. Como era de esperar la edad gestacional al parto es menor en los gemelos a los que se administra tocolíticos durante el embarazo con diferencias estadísticamente significativas (tabla 40). También el peso del neonato es menor en los gemelos a los que se ha administrado tocolíticos y corticoides durante el embarazo con diferencias estadísticamente significativas (tabla 41).

Tabla 40. Relación entre uso de tocolíticos y edad gestacional. Análisis estadístico U de Mann-whitney.

TOCOLÍTICOS		N	Media	Desviación típ.	p (U de Mann-Whitney)
Edad gestacional al parto	No	167	36,2619	2,26992	0,001
	Sí	40	34,6500	2,62679	

Tabla 41. Relación entre uso de tocolíticos y peso del neonato. Análisis estadístico U de Mann-whitney.

TOCOLÍTICOS		N	Media	Desviación típ.	p (U de Mann-Whitney)
Percentil peso	No	167	52,5476	30,86203	0,497
	Sí	40	56,3000	33,30604	
Peso neonato	No	167	2357,4702	478,43370	0,029
	Sí	40	2163,7500	589,60412	

Al igual que con los corticoides hemos querido comparar perfil psicopatológico y Raven de aquellos niños que nacieron a las 34 semanas o menos en función de que llevaran tratamiento con tocolíticos. Tras realizar el análisis estadístico objetivamos que los niños a los que se ha administrado tocolíticos puntúan significativamente más bajo en ansiedad-depresión, retraimiento, quejas somáticas e internalización (tabla 42).

Tabla 42. Uso de tocolíticos. Gemelos nacidos en la semana 34 o inferior. Análisis estadístico U de Mann-whitney.

	Tocolíticos	N	Media	Desviación típ.	p*
Ansiedad- Depresion	No	25	6,520	5,583	0,010
	Sí	20	2,200	2,190	
Retraimiento	No	25	4,040	4,559	0,002
	Sí	20	,500	,827	
Quejas somáticas	No	25	5,880	5,238	0,022
	Sí	20	2,400	2,927	
Problemas sociales	No	25	3,080	3,328	0,194
	Sí	20	1,700	1,341	
Alt. Pensamiento	No	25	2,520	2,917	0,479
	Sí	20	1,700	2,154	
Problemas de atención	No	25	7,160	5,983	0,086
	Sí	20	4,500	5,114	
Conducta infractora	No	25	3,320	3,923	0,816
	Sí	20	4,150	5,450	
Conducta agresiva	No	25	4,720	5,638	0,872
	Sí	20	5,550	6,621	
Problemas sexuales	No	24	2,166	2,565	0,419
	Sí	20	1,550	2,416	
Internalización	No	25	16,440	13,835	0,013
	Sí	20	5,100	4,598	
Externalización	No	25	8,040	9,387	0,819
	Sí	20	9,700	11,947	
Total CBCL	No	25	40,120	28,443	0,126
	Sí	20	26,750	21,920	
Raven (percentil)	No	25	49,600	32,304	0,068
	Sí	20	69,250	25,560	

5.5.5 Diabetes gestacional

Para realizar el análisis estadístico de la diabetes gestacional dividimos a las madres en dos grupos; aquellas que sí la presentaron a lo largo del embarazo (n=5) y aquellas que no (n=98). Esto nos aporta un total de 10 gemelos de madres con diabetes gestacional y 196 gemelos de madres sin esta patología.

Es necesario considerar que cada madre aporta dos valores correspondientes a las puntuaciones de cada uno de sus hijos.

Para el análisis utilizamos la prueba U de Mann-Whitney.

Tras realizar dicho análisis no observamos diferencias estadísticamente significativas entre diabetes gestacional y CBCL y sus componentes. Es decir, en nuestra muestra, la diabetes gestacional no influye en la posibilidad de que los hijos presenten psicopatología durante la infancia.

Tampoco observamos diferencias estadísticamente significativas entre diabetes gestacional y Raven. Esto significa que, según nuestro estudio, la diabetes gestacional no influye en el cociente intelectual de los hijos en la infancia estimado mediante test de Raven.

5.5.6 Rotura prematura de membrana pretérmino

Se entiende por rotura prematura de membranas (RPM) la rotura de las membranas ovulares antes del inicio del parto con la consiguiente salida de líquido amniótico. La mayoría de las RPM son a término y el parto se desencadenará, incluso en condiciones cervicales desfavorables, de forma espontánea en las siguientes 24-48 horas (60%-95%). Más infrecuente es la RPM pretérmino que complica un 2-4% de todas las gestaciones únicas, un 20% de las gestaciones gemelares y representa un 30% de los partos pretérmino (Obstetrics/Gynecology; 2016).

Realizamos una comparativa utilizando la prueba estadística U de Mann-Whitney. Comparamos los gemelos nacidos tras RPM pretérmino y el resto (tabla 43).

Con respecto al CBCL observamos diferencias estadísticamente significativas con problemas sociales ($p=0,024$), problemas de atención ($p=0,020$) y conducta infractora ($p=0,017$). Esto significa que, en nuestra muestra, los gemelos nacidos tras RPM pretérmino presentan más problemas sociales, más problemas de atención y conductas infractoras en la infancia. Diferencias estadísticamente significativas.

Resulta interesante mencionar el apartado correspondiente al CBCL total puesto que está cercano a la significación estadística. Observamos una tendencia a presentar mayor puntuación en psicopatología general en la infancia (CBCL Total) en los gemelos nacidos tras RPM pretérmino materna.

No existe relación entre cociente intelectual en la infancia estimado mediante test de Raven y RPM pretérmino.

Tabla 43. Rotura prematura de membranas pretérmino. Análisis estadístico U de Mann-Whitney.

	RPM PRETÉRMINO	N	Media	Desviación típ.	p*
Ansiedad-Depresión	No	198	4,787	4,567	0,370
	Sí	8	6,625	5,950	
Retraimiento	No	198	2,156	3,034	0,446
	Sí	8	2,250	2,121	
Quejas somáticas	No	198	3,585	4,272	0,151
	Sí	8	5,375	4,838	
Problemas sociales	No	198	2,328	2,297	0,024
	Sí	8	4,750	4,334	
Alt. Pensamieto	No	198	2,070	2,528	0,198
	Sí	8	2,750	1,982	
Problemas de atención	No	198	5,550	5,024	0,020
	Sí	8	9,875	4,421	
Conducta infractora	No	198	3,434	4,733	0,017
	Sí	8	5,500	4,472	
Conducta agresiva	No	198	5,560	6,003	0,142
	Sí	8	7,625	6,947	
Problemas sexuales	No	182	1,923	2,466	0,956
	Sí	8	1,625	2,065	
Internalización	No	198	10,533	10,697	0,254
	Sí	8	14,250	11,221	
Externalización	No	198	8,904	10,151	0,040
	Sí	8	13,125	11,192	
Total CBCL	No	198	33,621	25,534	0,061
	Sí	8	48,500	22,006	
Raven (percentil)	No	196	61,148	29,769	0,700
	Sí	8	58,750	25,460	

*U de Mann-Whitney

Realizamos una regresión logística para valorar la posibilidad de que los resultados obtenidos sean atribuibles a otros factores. Incorporamos a este análisis las variables peso del neonato y edad gestacional (tabla 44). Observamos una clara asociación entre la RPM pretérmino y el peso del neonato. También observamos una clara asociación entre la RPM pretérmino y las semanas de gestación. Diferencias estadísticamente significativas en ambos casos ($p=0,000$ y $p=0,001$ respectivamente).

Los resultados obtenidos podrían por lo tanto atribuirse también a un bajo peso neonatal o a menos semanas de gestación.

Tabla 44. Relación RPM pretérmino con peso neonato y edad gestacional. Análisis estadístico U de Mann-Whitney.

	RPM PRETÉRMINO	N	Media	Desviación típ.	p *
Peso neonato	No	199	2345,732	497,692	0,001
	Sí	8	1683,125	216,282	
Edad gestacional	No	199	36,093	2,355	0,001
	Sí	8	32,523	1,195	

*U de Manwhitney

5.6 RELACIÓN DE LAS VARIABLES DEL FETO Y DEL RECIÉN NACIDO CON CBCL Y RAVEN.

En este apartado estudiaremos todos los datos clínicos o eventos que guardan relación con el feto o el recién nacido. Analizaremos la posible relación de estas variables con el cociente intelectual evaluado mediante test RAVEN y/o los componentes de test CBCL.

5.6.1 Edad gestacional al nacimiento.

La gestación es el período de tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento. Durante este tiempo, el bebé crece y se desarrolla dentro del útero de la madre.

La edad gestacional es el término común usado durante el embarazo para describir qué tan avanzado está éste. Se mide en semanas, desde el primer día del último ciclo menstrual de la mujer hasta la fecha actual.

Nuestro objetivo en este apartado será valorar si existe alguna relación entre la edad gestacional y las variables estudiadas en nuestra investigación (CBCL, sus componentes y Raven).

Tras realizar un coeficiente de correlación de Spearman evidenciamos que existe una correlación negativa, con diferencias estadísticamente significativas ($Rho=-0,131$; $p=0.048$), entre la tendencia a la somatización en la infancia y las semanas de gestación (tabla 45). Es decir, en los pacientes de nuestra muestra, a más semanas de gestación menor riesgo de presentar quejas somáticas en la infancia.

No observamos correlación (Rho) entre las semanas de duración de la gestación y ninguno de los otros componentes del CBCL.

Tampoco observamos correlación (Rho) entre la edad gestacional al nacimiento y las puntuaciones en el test de Raven.

Tabla 45. Edad gestacional. Análisis de correlación de Spearman.

Ansiedad-depresión	Rho	-,055
	Sig. (bilateral)	,430
	N	206
Retraimiento	Rho	-0,026
	Sig. (bilateral)	,715
	N	206
Quejas somáticas	Rho	-0,131
	Sig. (bilateral)	,048
	N	206
Problemas sociales	Rho	-,071
	Sig. (bilateral)	,312
	N	206
Alter. pensamiento	R	-,051
	Sig. (bilateral)	,470
	N	206
Problemas de atención	R	-,012
	Sig. (bilateral)	,860
	N	206
Conducta infractora	R	-,099
	Sig. (bilateral)	,156
	N	206
Conducta Agresiva	R	,035
	Sig. (bilateral)	,614
	N	206
Problemas sexuales	R	,035
	Sig. (bilateral)	,078
	N	206
Internalización	R	-,080
	Sig. (bilateral)	,250
	N	206
Externalización	R	-,017
	Sig. (bilateral)	,806
	N	206
Total CBCL	R	-,085
	Sig. (bilateral)	,223
	N	206
Raven (percentil)	R	,037
	Sig. (bilateral)	,603
	N	206

Asimismo ampliamos el análisis estratificando a los gemelos en dos grupos en función de las semanas de gestación hasta la concepción (tabla 46).

La primera estratificación la realizamos con gemelos nacidos antes y después de la semana 32. Esta estratificación es debida a que, en la mayoría de los estudios, se ha identificado claramente que en los gemelos nacidos previamente a esta semana existe un mayor riesgo de parálisis cerebral y en general de deficiencias en el desarrollo neurocerebral del feto (O'Callaghan et al, 2011; Papiernik et al, 2010).

Con lo que respecta a esta estratificación existen diferencias estadísticamente significativas con alteraciones del pensamiento ($p=0.025$). No existen diferencias en relación al resto de componentes del CBCL. No obstante, resulta interesante destacar que los gemelos nacidos antes de la semana 32 puntúan más alto para todos los componentes del CBCL, también para la puntuación total.

Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas en relación al cociente intelectual estimado mediante test de Raven. Sin embargo, existe una clara tendencia a puntuar más alto en el test en los gemelos nacidos en la semana 32 o posterior ($\bar{X}=61.91$) comparado con los nacidos antes de la semana 32 ($\bar{X}=48.46$).

La segunda estratificación la realizamos con gemelos nacidos antes y después de la semana 34. Los gemelos nacidos antes de esta semana se consideran todavía gemelos con un alto grado de prematuridad, con mayor riesgo de complicaciones, pero ya disminuyen de forma considerable los riesgos estrictamente relacionadas con el neurodesarrollo (Fuchs y Senat, 2016).

No observamos significación estadística entre los gemelos nacidos antes o después de la semana 34 en relación a cociente intelectual estimado mediante test Raven y tampoco en relación a psicopatología estimada mediante CBCL.

La última estratificación la realizamos entre los gemelos nacidos antes y después de la semana 37. A pesar de que los gemelos nacidos antes de la semana 37 todavía son prematuros, bien es cierto que suele ocurrir en alrededor del 60% de los casos (Rencoret, 2014), algo que también sucede de forma muy clara en nuestra muestra: 106 nacidos antes de la semana 37, 100 gemelos nacidos en la semana 37 o posterior.

En esta estratificación existen diferencias estadísticamente significativas con respecto a las quejas somáticas ($p=0.031$). Es decir, los gemelos nacidos antes de la semana 37 presentan más quejas somáticas que los nacidos en la semana 37 o posterior. Diferencias estadísticamente significativas.

No encontramos asociación con respecto al resto de componentes del CBCL y tampoco con respecto al cociente intelectual.

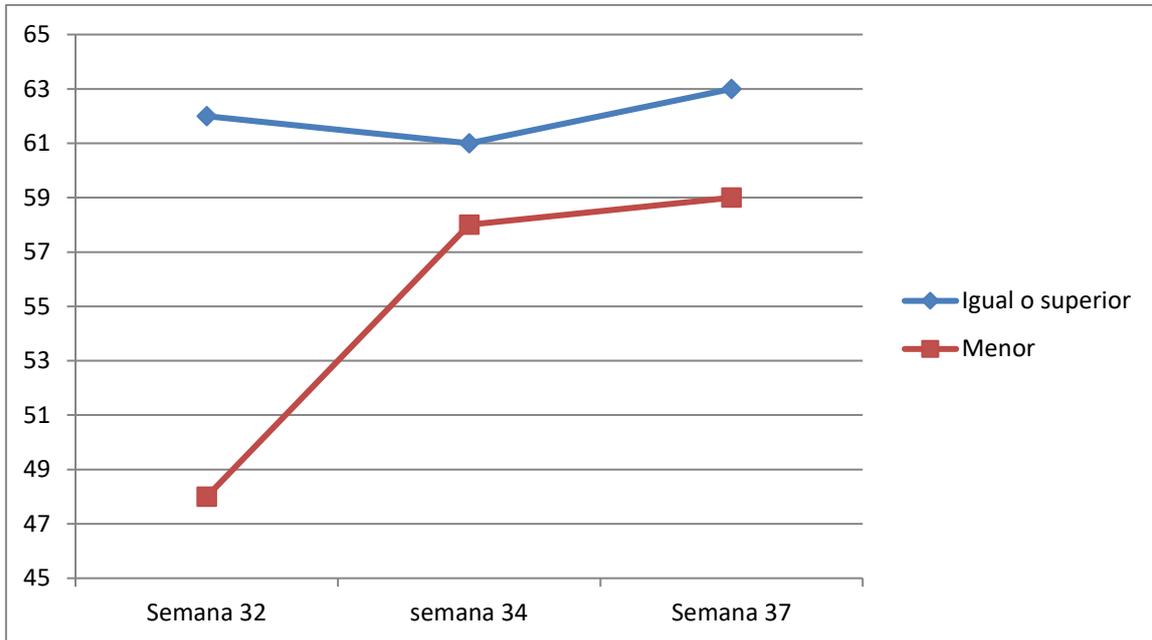
Tabla 46. Edad gestacional. Punto de corte 32, 34 y 37 semanas. Análisis estadístico U de Mann-whitney.

		32			p*	34			p*	37			p*
		n	Media	DS		n	Media	DS		N	X	DS	
Ansiedad-Depresion	<	13	5,38	5,55	0.75	29	4,52	4,94	0.50	106	5,30	5,04	0.32
	≥	193	4,82	4,57		177	4,92	4,58		100	4,39	4,11	
Retraimiento	<	13	2,31	3,68	0.89	29	1,97	3,39	0.27	106	2,49	3,46	0.48
	≥	193	2,15	2,96		177	2,19	2,94		100	1,81	2,39	
Quejas somaticas	<	13	5,69	4,64	0.14	29	4,28	4,37	0.24	106	4,33	4,62	0.03
	≥	193	3,52	4,25		177	3,55	4,29		100	2,94	3,82	
Problemas sociales	<	13	2,62	1,98	0.46	29	2,07	1,94	0.53	106	2,68	2,71	0.24
	≥	193	2,41	2,47		177	2,48	2,51		100	2,15	2,08	
Alt. Pensamieto	<	13	3,31	2,46	0.02	29	2,00	2,30	0.72	106	2,23	2,83	0.80
	≥	193	2,02	2,50		177	2,11	2,55		100	1,96	2,13	
Problemas de atencion	<	13	8,08	5,63	0.13	29	6,28	5,72	0.82	106	5,58	4,98	0.74
	≥	193	5,56	5,00		177	5,63	4,96		100	5,86	5,17	
Conducta infractora	<	13	5,38	6,32	0.55	29	4,52	5,48	0.38	106	3,61	4,77	0.22
	≥	193	3,39	4,60		177	3,35	4,59		100	3,41	4,71	
Conducta agresiva	<	13	8,31	8,31	0.33	29	6,48	7,02	0.65	106	5,22	5,94	0.20
	≥	193	5,46	5,84		177	5,50	5,87		100	6,09	6,14	
Problemas sexuales	<	12	2,08	2,57	0.76	28	2,11	2,67	0.66	100	2,29	2,61	0.07
	≥	178	1,90	2,45		162	1,88	2,41		90	1,49	2,19	
Internalización	<	13	13,38	12,14	0.32	29	10,76	11,46	0.96	106	12,12	11,84	0.20
	≥	193	10,49	10,62		177	10,66	10,62		100	9,14	9,19	
Externalización	<	13	13,69	14,54	0.46	29	11,00	12,37	0.60	106	8,85	10,45	0.72
	≥	193	8,76	9,81		177	8,75	9,80		100	9,30	9,97	
Total CBCL	<	13	44,46	30,77	0.21	29	35,66	26,25	0.63	106	35,82	26,22	0.39
	≥	193	33,51	25,08		177	33,96	25,47		100	32,48	24,78	
Raven (percentil)	<	13	48,46	35,67	0.21	29	58,79	31,44	0.79	106	59,06	29,70	0.20
	≥	191	61,91	29,01		175	61,43	29,32		98	63,21	29,41	

*U de Mann Whitney

Analizando con más detenimiento la tabla anterior, observamos de forma sistemática en las diferentes estratificaciones realizadas, un menor cociente intelectual estimado mediante test de Raven a menor edad gestacional. Existe una clara tendencia que creemos conveniente resaltar a pesar de que las diferencias no son estadísticamente significativas (figura 46).

Figura 46. Gráfico de líneas. Relación entre edad gestacional y Raven.

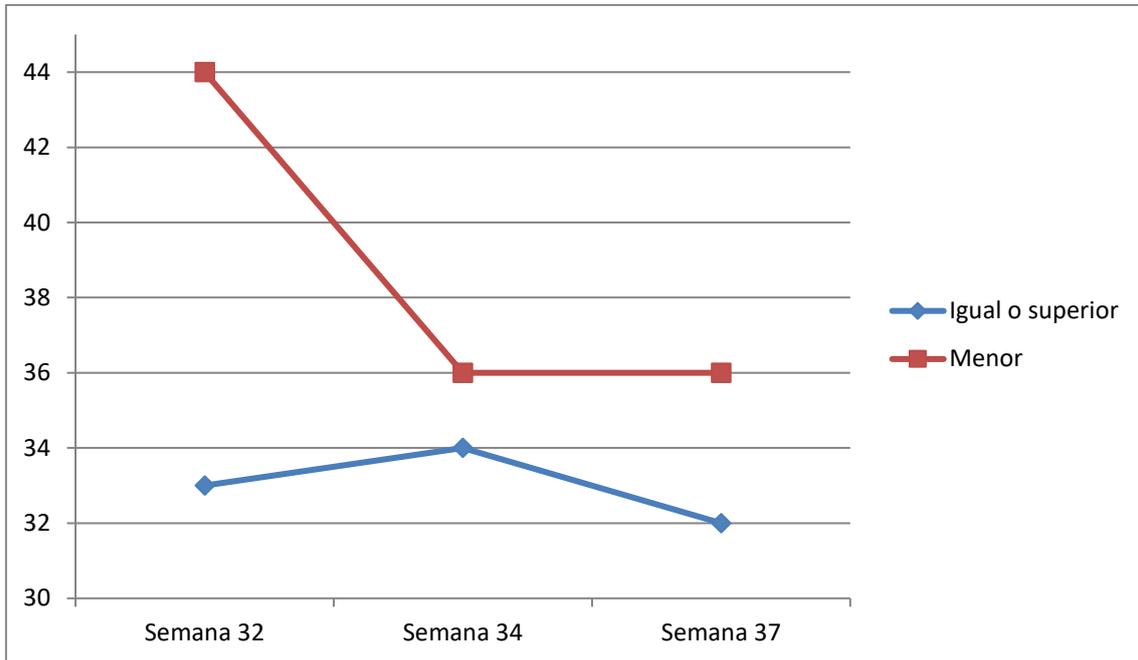


*Calculados por media aritmética de todos los resultados.

También se observa una clara tendencia a la mayor puntuación en los diferentes componentes del CBCL cuando la edad gestacional es menor. No obstante, solo se observan diferencias estadísticamente significativas en las situaciones explicadas anteriormente según estratificación.

Esta tendencia se llega a plasmar en el parámetro que corresponde al total del CBCL (resumen de todos los componentes del CBCL) que siempre puntúa más alto a menor edad gestacional (gráfica 47)

Figura 47. Gráfico de líneas. Relación entre edad gestacional y CBCL total.



*Calculados por media aritmética de todos los resultados.

5.6.2 Apgar 5 minutos.

Como hemos explicado ampliamente en la metodología, la prueba de Apgar 5 minutos se utiliza para valorar en términos generales el estado de salud del recién nacido. Para ello se tiene en cuenta el aspecto, el pulso, la respuesta refleja, el tono muscular y la respiración del recién nacido (Apgar, 1953).

Hemos realizado un índice de correlación de Spearman para asociar el resultado de esta prueba con psicopatología en la infancia estimada mediante test de CBCL y cociente intelectual en la infancia estimado mediante test de Raven (tabla 47).

Observamos que existe una correlación negativa entre Apgar 5 minutos y conducta infractora. Diferencias estadísticamente significativas ($Rho = -,162$; $p=0.02$). Por lo tanto, con lo que respecto a nuestra muestra, a mayor puntuación en Apgar 5 minutos menor riesgo de presentar conducta infractora en la infancia.

Existe una tendencia a presentar menor componente de externalización en la infancia en los gemelos cuya puntuación en Apgar 5 minutos es mayor. Es decir, observamos una correlación negativa entre externalización y Apgar 5 minutos. Diferencias estadísticamente no significativas ($Rho = -0,131$; $p=0.60$).

No observamos diferencias estadísticamente significativas entre Apgar 5 minutos y el resto de componentes del CBCL, tampoco con el CBCL Total.

Tampoco existe asociación entre la puntuación del test Apgar a los 5 minutos y el cociente intelectual calculado mediante test Raven.

Tabla 47. Apgar 5 minutos. Índice de correlación de Spearman.

		Apgar 5min
Ansiedad-depresión	Rho	-0,028
	Sig. (bilateral)	,692
	N	206
Retraimiento	Rho	0,027
	Sig. (bilateral)	,700
	N	206
Quejas somáticas	Rho	-,073
	Sig. (bilateral)	,296
	N	206
Problemas sociales	Rho	-0,019
	Sig. (bilateral)	,785
	N	206
Alt. Pensamiento	Rho	-,053
	Sig. (bilateral)	,453
	N	206
Problemas de atención	Rho	-,098
	Sig. (bilateral)	,160
	N	206
Conducta infractora	Rho	-,162
	Sig. (bilateral)	,020
	N	206
Conducta Agresiva	Rho	-,089
	Sig. (bilateral)	,204
	N	206
Problemas sexuales	Rho	-,096
	Sig. (bilateral)	,190
	N	190
Internalización	Rho	-,021
	Sig. (bilateral)	,759
	N	206
Externalización	Rho	-0,131
	Sig. (bilateral)	,060
	N	206
Total CBCL	Rho	-,086
	Sig. (bilateral)	,218
	N	206
Raven (percentil)	Rho	,105
	Sig. (bilateral)	,135
	N	206

5.6.3 Medidas antropométricas

5.6.3.1 Peso neonato

Tras realizar un coeficiente de correlación de Spearman no observamos diferencias estadísticamente significativas entre el peso neonatal y los diferentes componentes del CBCL. Tampoco entre el peso neonatal y el cociente intelectual estimado mediante test de raven (tabla 48).

Realizamos otro análisis estratificando los gemelos en dos grupo según peso. Los puntos de corte son primero 1500g y después 2500g. Utilizamos para hacer el análisis la prueba estadística U de Mann-whitney. No observamos asociación entre los grupos y los diferentes componentes del CBCL. Tampoco observamos diferencias entre los grupos y el test Raven.

El último análisis respecto al peso neonatal lo realizamos en percentiles. Los calculamos según los puntos de corte de la fundación "Fetal Medicine Barcelona". Esta fundación tiene una aplicación para calcular el percentil de los gemelos dicigóticos relacionando peso y edad gestacional. La asociación del peso según edad gestacional, en forma de percentil, nos aporta un resultado más preciso del peso del neonato respecto a la muestra total de gemelos dicigóticos. Tras calcular el percentil de los neonatos realizamos una correlación de Spearman no obteniendo diferencias estadísticamente significativas entre el percentil y el CBCL total y cada uno de sus componentes. Tampoco entre el percentil y el cociente intelectual estimado mediante test de Raven.

En resumen, tras realizar varios análisis, en nuestra muestra no logramos identificar ninguna relación entre el peso del recién nacido y la presencia de psicopatología, estimada mediante CBCL, en los gemelos una vez han crecido y tienen entre 7 a 9 años. Tampoco observamos asociación entre el peso neonatal y el cociente intelectual estimado mediante test Raven.

Tabla 48. Peso neonato. Índice de correlación de Spearman.

		Peso neonato
Ansiedad-depresión	Rho	-0,021
	Sig. (bilateral)	,764
	N	206
Retraimiento	Rho	-,051
	Sig. (bilateral)	,471
	N	206
Quejas somáticas	Rho	-0,093
	Sig. (bilateral)	,181
	N	206
Problemas sociales	Rho	-,021
	Sig. (bilateral)	,763
	N	206
Alteraciones del pensamiento	Rho	-,030
	Sig. (bilateral)	,664
	N	206
Problemas de atención	Rho	,047
	Sig. (bilateral)	,501
	N	206
Conducta infractora	Rho	-,071
	Sig. (bilateral)	,307
	N	206
Conducta Agresiva	Rho	-,014
	Sig. (bilateral)	,838
	N	206
Problemas sexuales	Rho	-,073
	Sig. (bilateral)	,315
	N	190
Internalización	Rho	-,056
	Sig. (bilateral)	,422
	N	206
Externalización	Rho	-,043
	Sig. (bilateral)	,543
	N	206
Total CBCL	Rho	-,046
	Sig. (bilateral)	,513
	N	206
Raven (percentil)	Rho	,007
	Sig. (bilateral)	,921
	N	206

5.6.3.2 Índice Ponderal de Rohrer

El índice ponderal de Rohrer ha sido explicado en la metodología. Se trata de la relación entre peso y talla. Resumidamente, ayuda a describir el crecimiento intrauterino y el estado nutricional del recién nacido. Es uno de los índices más importantes para valorar el estado de bienestar fetal y, por lo tanto, ayuda a predecir el riesgo de morbimortalidad en el recién nacido.

Existe una correlación negativa con diferencias estadísticamente significativas entre el Índice de Rohrer y los siguientes componentes del CBCL (tabla 49):

- Ansiedad-depresión ($p=0.015$).
- Retraimiento ($p=0.003$).
- Quejas somáticas ($p=0.031$).
- Problemas sociales ($p=0.038$).
- Internalización ($p=0.005$).
- Total CBCL ($p=0.013$).

En otras palabras, esto significa que cuando el Índice de Rohrer es más alto, es decir, cuando el índice de crecimiento intrauterino ha sido mejor y, por lo tanto, se considera que el estado de bienestar fetal es mejor, los gemelos tienen menos problemas en la infancia de ansiedad-depresión, retraimiento, quejas somáticas, problemas sociales, internalización y CBCL total.

También observamos una clara correlación negativa entre el Índice de Rohrer y alteraciones del pensamiento aunque sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.055$).

No existe asociación entre el Índice de Rohrer y el resto de componentes del CBCL.

Con respecto al cociente intelectual estimado mediante test de Raven, observamos una correlación positiva entre Raven e Índice de Rohrer. A pesar de que las diferencias no son significativas creemos conveniente resaltarlo por dos motivos, el primero porque no se encuentra lejos de la significación estadística ($p=0.066$) y podría marcar una tendencia, pero el segundo, y más importante, porque es la única variable de las estudiadas en la que la correlación es positiva. Reflexionaremos sobre la importancia de este dato en la discusión.

Tabla 49. Índice de Rohrer. Índice de correlación de Spearman.

		Rohrer
Ansiedad-Depresion	Rho	-,185
	Sig. (bilateral)	,015
	N	173
Retraimiento	Rho	-,221
	Sig. (bilateral)	,003
	N	173
Quejas Somaticas	Rho	-,164
	Sig. (bilateral)	,031
	N	173
Problemas sociales	Rho	-,158
	Sig. (bilateral)	,038
	N	173
Alt. Pensamiento	Rho	-,146
	Sig. (bilateral)	,055
	N	173
Problemas de atencion	Rho	-,098
	Sig. (bilateral)	,202
	N	173
Conducta infractora	Rho	-,134
	Sig. (bilateral)	,078
	N	173
Conducta agresiva	Rho	-,081
	Sig. (bilateral)	,292
	N	173
Problemas sexuales	Rho	-,082
	Sig. (bilateral)	,300
	N	162
Internalización	Rho	-,213
	Sig. (bilateral)	,005
	N	173
Externalización	Rho	-,115
	Sig. (bilateral)	,131
	N	173
Total CBCL	Rho	-,188
	Sig. (bilateral)	,013
	N	173
Raven (percentil)	Rho	,141
	Sig. (bilateral)	,066
	N	171

Asimismo ampliamos el análisis con respecto al Índice de Rorher estratificando los gemelos en dos grupos utilizando como punto de corte el percentil 10.

Como hemos comentado en el apartado material y métodos, utilizamos como punto de corte el percentil 10 puesto que en neonatología se considera que los recién nacidos por debajo de este percentil tienen mayor riesgo de morbi-mortalidad además de un peor estado nutricional. En nuestro estudio existe un porcentaje alto de recién nacidos con un percentil menor del 10 puesto que como es sabido, en los embarazos gemelares, hay más probabilidad de prematuridad y crecimiento uterino retardado que en los embarazos simples.

Utilizamos la curva de índice ponderal para la edad gestacional realizada en un hospital de Montevideo tras analizar 26.770 gemelos. Define el percentil 10 según edad gestacional (a partir de la semana 33) y sexo (Caiza, Rosselló, Díaz, Simini, 2010). Este estudio aporta diversas ventajas como el tratarse de una muestra muy amplia o estratificar las curvas ponderales por sexo, pero existe el inconveniente de que el índice de curva ponderal empieza en la semana 33. En este sentido hemos optado por realizar dos análisis estadísticos; en el primero (tabla 50) hemos incluido todas las madres del estudio, utilizando el percentil 10 en la semana 33 para edades gestacionales inferiores a ésta. En el segundo análisis (tabla 51) utilizamos como muestra las madres cuya edad gestacional es la 33 o superior. De esta forma reducimos la muestra en 20 gemelos pero conseguimos datos de percentil 10 más exactos.

En el primer análisis (tabla 50) observamos diferencias estadísticamente significativas respecto al retraimiento ($p=0,019$). Esto significa que en nuestra muestra, los gemelos con un percentil menor de 10, es decir, los gemelos con un crecimiento intrauterino más retardado, tienen en la infancia más problemas de retraimiento. Diferencias estadísticamente significativas.

No observamos significación estadística entre el percentil 10 del Índice de Rorher y el resto de componentes del CBCL. Tampoco entre el percentil 10 y el cociente intelectual estimado mediante test de Raven.

Tabla 50. Índice de Rohrer. Punto de corte percentil 10. Análisis estadístico U de Mann-whitney. Toda la muestra.

		N	Media	Desviación típ.	p*
Ansiedad -Depresion	≥ P10	83	4,289	4,154	0,101
	<P10	88	5,568	5,025	
Retraimiento	≥ P10	83	1,867	2,866	0,019
	<P10	88	2,647	3,096	
Quejas somáticas	≥ P10	83	3,072	3,789	0,188
	<P10	88	4,318	4,848	
Problemas sociales	≥ P10	83	2,337	2,375	0,187
	<P10	88	2,806	2,686	
Alt. Pensamiento	≥ P10	83	2,060	2,777	0,249
	<P10	88	2,215	2,399	
Problemas de atención	≥ P10	83	5,397	4,876	0,657
	<P10	88	5,852	5,050	
Conducta infractora	≥ P10	83	3,349	5,042	0,143
	<P10	88	3,704	4,449	
Conducta agresiva	≥ P10	83	5,457	6,000	0,605
	<P10	88	5,681	5,574	
Problemas sexuales	≥ P10	75	1,786	2,462	0,615
	<P10	85	2,058	2,527	
Internalización	≥ P10	83	9,228	9,665	0,068
	<P10	88	12,531	11,633	
Externalización	≥ P10	83	8,831	10,742	0,297
	<P10	88	9,261	9,440	
Total CBCL	≥ P10	83	32,024	24,664	0,157
	<P10	88	37,113	25,185	
Raven (percentil)	≥ P10	81	61,666	27,872	0,429
	<P10	88	57,556	30,794	

*U de Mann-Whitney

En el segundo análisis (tabla 51), correspondiente a la muestra de gemelos de edad gestacional 33 o superior, observamos diferencias estadísticamente significativas con respecto a varios componentes del CBCL:

- Ansiedad-depresión.
- Retraimiento.
- Quejas somáticas.
- Internalización.
- CBCL total.

Esto significa que, en nuestra muestra, los gemelos con un percentil menor de 10, es decir, los gemelos con un crecimiento intrauterino retardado, tienen más probabilidades de presentar en la infancia ansiedad-depresión, retraimiento, quejas somáticas y más problemas de internalización. También tienen más posibilidades de tener psicopatología en términos generales (CBCL total).

No identificamos relación entre el punto de corte percentil 10 y cociente intelectual estimado mediante test de RAVEN.

Tabla 51. Índice de Rohrer. Punto de corte percentil 10. Análisis estadístico U de Mann-whitney. Muestra a partir de la semana 33.

	Rohrer	N	Media	Desviación típ.	p*
Ansiedad -Depresion	≥ P10	73	3,945	3,696	0,032
	<P10	78	5,807	5,159	
Retraimiento	≥ P10	73	1,643	2,434	0,004
	<P10	78	2,871	3,200	
Quejas somáticas	≥ P10	73	2,465	3,149	0,033
	<P10	78	4,487	5,023	
Problemas sociales	≥ P10	73	2,383	2,436	0,279
	<P10	78	2,820	2,776	
Alt. Pensamiento	≥ P10	73	2,027	2,867	0,147
	<P10	78	2,205	2,370	
Problemas de atención	≥ P10	73	5,013	4,467	0,477
	<P10	78	5,782	5,005	
Conducta infractora	≥ P10	73	3,027	4,935	0,079
	<P10	78	3,410	4,001	
Conducta agresiva	≥ P10	73	5,137	5,883	0,435
	<P10	78	5,359	4,930	
Problemas sexuales	≥ P10	66	1,575	2,294	0,356
	<P10	75	2,053	2,492	
Internalización	≥ P10	73	8,054	8,123	0,014
	<P10	78	13,166	12,037	
Externalización	≥ P10	73	8,191	10,499	0,175
	<P10	78	8,628	8,191	
Total CBCL	≥ P10	73	29,657	23,514	0,046
	<P10	78	37,269	24,927	
Raven (percentil)	≥ P10	71	63,873	26,134	0,265
	<P10	78	57,564	30,607	

*U de Mann-Whitney

5.6.4 Complicaciones del recién nacido

Tenemos en cuenta las siguientes complicaciones del recién nacido:

- Ductus arterioso persistente.
- Neumonía.
- Convulsiones.
- Retinopatía severa.
- Distrés respiratorio.
- Sepsis neonatal.
- Enterocolitis (grado II o III).
- Displasia broncopulmonar.
- Hemorragia intraventricular.
- Leucomalacia periventricular.

Hemos creado una variable sumatorio de las complicaciones nombradas adjudicando un punto a cada uno de estos elementos. Posteriormente hemos hecho un estudio de correlación entre los parámetros del CBCL, Raven y la suma de las complicaciones. En 31 de los recién nacidos estudiados se observó al menos una complicación siendo el máximo de 4.

Realizamos un coeficiente de correlación de Spearman y observamos una asociación significativa entre el sumatorio de las complicaciones y la conducta infractora (Rho Spearman 0.142. p: 0.042). Es decir, a más complicaciones del recién nacido, los gemelos puntúan más alto en conducta infractora en la infancia. Próxima a la significación estadística con los problemas de atención (Rho Spearman 0.133; p=0.056). No existen asociación entre la presencia de complicaciones en el recién nacido y el cociente intelectual calculado mediante el test de Raven (tabla 52).

Tabla 52. Sumatorio de complicaciones. Índice de correlación de Spearman.

		Sumatorio complicaciones
Ansiedad-depresión	Rho	,008
	Sig.	,905
	N	206
Retraimiento	Rho	-,012
	Sig.	,870
	N	206
Quejas somáticas	Rho	,107
	Sig.	,126
	N	206
Problemas sociales	Rho	,017
	Sig.	,807
	N	206
Alt. Pensamiento	Rho	,059
	Sig.	,401
	N	206
Problemas de atención	Rho	,133
	Sig.	,056
	N	206
Conducta infractora	Rho	,142
	Sig.	,042
	N	206
Conducta Agresiva	Rho	,113
	Sig.	,106
	N	206
Problemas sexuales	Rho	,103
	Sig.	,158
	N	190
Internalización	Rho	,035
	Sig.	,615
	N	206
Externalización	Rho	,119
	Sig.	,088
	N	206
Total CBCL	Rho	,119
	Sig.	,088
	N	206
Raven (percentil)	Rho	-,079
	Sig.	,260
	N	204

Para contrastar estos resultados realizamos una comparación entre aquellos recién nacidos que tuvieron alguna complicación versus los que no tuvieron ninguna complicación (tabla 53). Observamos asociación con problemas de atención y conducta infractora ($p= 0.047$ y $p= 0.043$ respectivamente).

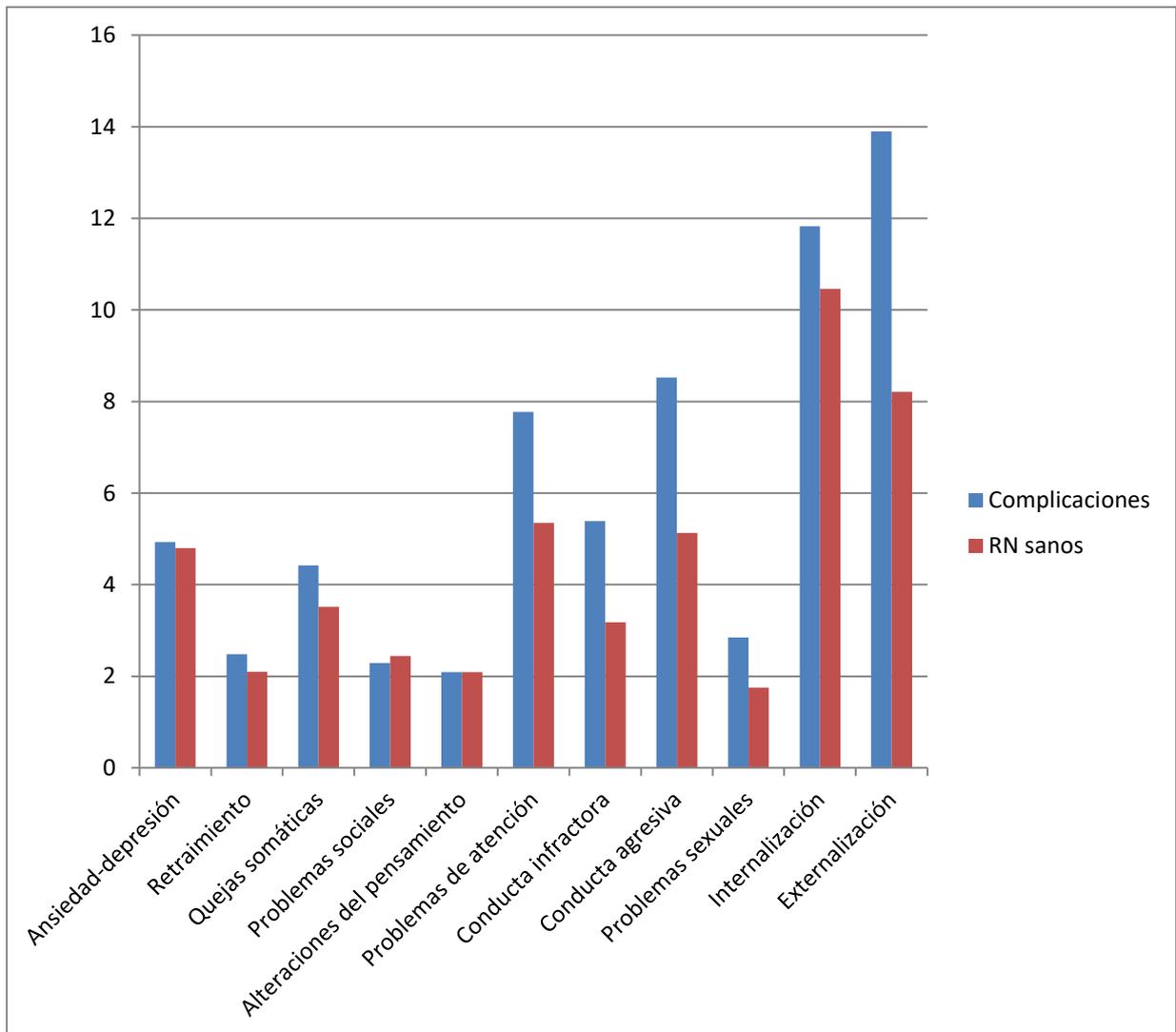
Tabla 53. Complicaciones del recién nacido. Análisis estadístico U de Mann-whitney.

		Media	Desviación típ.	N	p*
Ansiedad-depresión	Complicaciones	4,935	4,697	31	,898
	RN sanos	4,845	4,624	175	
Retraimiento	Complicaciones	2,483	3,793	31	,876
	RN sanos	2,102	2,846	175	
Quejas somáticas	Complicaciones	4,419	4,303	31	,118
	RN sanos	3,520	4,293	175	
Problemas sociales	Complicaciones	2,290	1,810	31	,742
	RN sanos	2,445	2,533	175	
Alt. Pensamieto	Complicaciones	2,096	1,795	31	,370
	RN sanos	2,097	2,618	175	
Problemas de atención	Complicaciones	7,774	5,987	31	,047
	RN sanos	5,354	4,809	175	
Conducta infractora	Complicaciones	5,387	6,396	31	,043
	RN sanos	3,182	4,309	175	
Conducta agresiva	Complicaciones	8,516	8,992	31	,107
	RN sanos	5,131	5,221	175	
Problemas sexuales	Complicaciones	2,851	3,034	27	,123
	RN sanos	1,754	2,309	163	
Internalización	complicaciones	11,838	11,578	31	,607
	RN sanos	10,468	10,575	175	
Externalización	complicaciones	13,903	14,907	31	,090
	RN sanos	8,211	8,904	175	
Total CBCL	complicaciones	43,193	29,510	31	,077
	RN sanos	32,605	24,502	175	
Raven (percentil)	Complicaciones	52,741	34,852	31	,221
	RN sanos	62,544	28,369	173	

*U de Mann-Whitney

En resumen; a pesar de que solo existe significación estadística con respecto a la conducta infractora y los problemas de atención, aquellos que tuvieron complicaciones puntuaron peor en todos los parámetros del CBCL excepto en problemas sociales (figura 48).

Figura 48. Gráfico de barras. Relación entre complicaciones del recién nacido y CBCL.



Es importante resaltar que no existe asociación entre las complicaciones del recién nacido y el tabaquismo materno ($p=0.475$). Esto nos sugiere que el tabaco no actuaría como un factor confusor.

5.6.5 Sexo.

En esta ocasión dividimos a los gemelos por sexos; obtenemos una muestra de 110 de sexo femenino y 96 de sexo masculino.

Procedemos a analizar si existen diferencias por sexos con respecto al CBCL y sus componentes y Raven; para ello realizamos la prueba estadística U de Mann-Whitney (tabla 54).

Identificamos significación estadística con respecto a la conducta infractora ($p= 0,001$), conducta agresiva ($p=0,000$) y a la suma de ambas, es decir la externalización ($p=0,000$). También observamos significación estadística con respecto a los problemas sexuales ($p= 0,019$).

Es decir, si nos referimos a nuestra muestra, los gemelos de sexo masculino presentan más problemas de conducta infractora, conducta agresiva y problemas sexuales en la infancia que los gemelos de sexo femenino.

No observamos asociación del sexo con el resto de componentes del CBCL y tampoco respecto al cociente intelectual estimado mediante test de Raven.

Tabla 54. Diferencias por sexo. Análisis estadístico U de Mann-whitney.

		N	Media	Desviación típ.	P*
Ansiedad- Depresión	Femenino	110	5,400	5,310	,410
	Masculino	96	4,239	3,612	
Retraimiento	Femenino	110	2,554	3,638	,960
	Masculino	96	1,708	1,962	
Quejas somáticas	Femenino	110	4,145	4,817	,318
	Masculino	96	3,093	3,551	
Problemas sociales	Femenino	110	2,490	2,670	,896
	Masculino	96	2,343	2,146	
Alt. Pensamiento	Femenino	110	2,236	2,863	,990
	Masculino	96	1,937	2,030	
Problemas de atención	Femenino	110	5,336	5,056	,182
	Masculino	96	6,156	5,060	
Conducta infractora	Femenino	110	2,100	2,580	,001
	Masculino	96	5,135	5,972	
Conducta agresiva	Femenino	110	3,763	3,792	,000
	Masculino	96	7,791	7,306	
Problemas sexuales	Femenino	102	1,519	2,128	,019
	Masculino	88	2,363	2,713	
Internalización	Femenino	110	12,100	12,628	,509
	Masculino	96	9,041	7,724	
Externalización	Femenino	110	5,881	5,936	,000
	Masculino	96	12,718	12,598	
Total CBCL	Femenino	110	32,054	24,714	,155
	Masculino	96	36,656	26,333	
Raven (percentil)	Femenino	109	61,926	29,050	,755
	Masculino	95	60,052	30,260	

*U de Mann-Whitney

5.7 RELACIÓN ENTRE LAS DOS VARIABLES PRINCIPALES DEL ESTUDIO: CBCL Y RAVEN.

Intentamos valorar si existe asociación entre el test CBCL y el Raven. Para ello realizamos un análisis de correlación de Spearman (tabla 55).

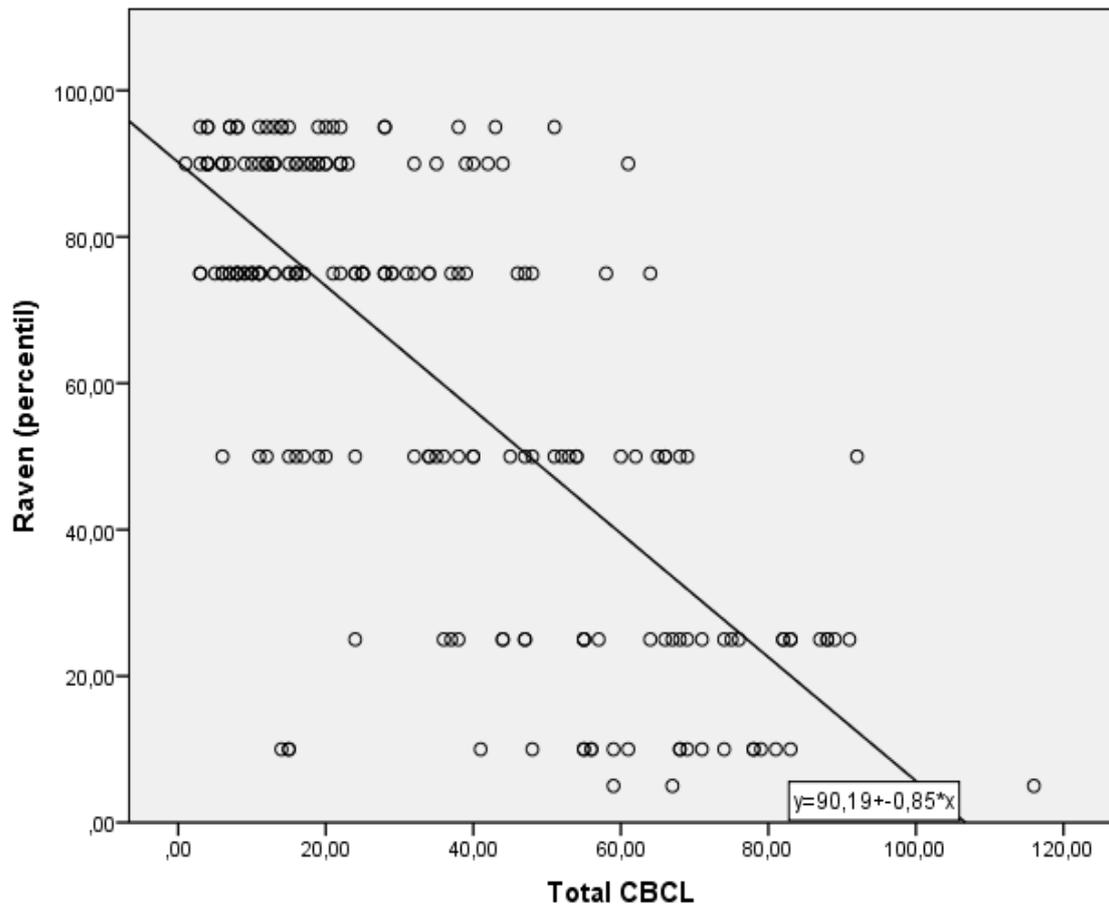
Observamos significación estadística entre el CBCL total, todos sus componentes y el Raven. La correlación es negativa y esto significa que en nuestro estudio, los gemelos que en la infancia presenta más psicopatología estimada mediante test CBCL tienen un cociente intelectual más bajo.

Realizamos un diagrama dispersión para asociar Raven con CBCL-Total. Para visualizar la tendencia, que en este caso como ya hemos comentado es estadísticamente significativa, utilizamos la línea de ajuste o línea de tendencia y observamos claramente el tipo de asociación; a mayor puntuación en CBCL total, es decir, a mayor psicopatología general en la infancia estimada mediante test CBCL, menor cociente intelectual estimado mediante test de Raven (figura 49).

Tabla 55. Relación entre CBCL y Raven. Análisis de correlación de Spearman.

		Raven (percentil)
Ansiedad-Depresion	Rho	-,493
	Sig. (bilateral)	,000
	N	204
Retraimiento	Rho	-,553
	Sig. (bilateral)	,000
	N	204
Quejas Somáticas	Rho	-,557
	Sig. (bilateral)	,000
	N	204
Problemas sociales	Rho	-,479
	Sig. (bilateral)	,000
	N	204
Alt. Pensamiento	Rho	-,470
	Sig. (bilateral)	,000
	N	204
Conducta Infractora	Rho	,721
	Sig. (bilateral)	,000
	N	206
Problemas Sexuales	Rho	,643
	Sig. (bilateral)	,000
	N	190
Internalización	Rho	-,587
	Sig. (bilateral)	,000
	N	204
Externalización	Rho	-,466
	Sig. (bilateral)	,000
	N	204
Total CBCL	Rho	-,668
	Sig. (bilateral)	,000
	N	204

Figura 49. Diagrama de dispersión. Relación entre CBCL y Raven.



5.8 RESUMEN DE LAS ASOCIACIONES MÁS RELEVANTES ENCONTRADAS.

En la siguiente tabla-resumen exponemos las asociaciones entre variables más relevantes encontradas a lo largo de todo el estudio (tabla 56). De esta manera mostramos de forma simple y gráfica los resultados más importantes. Reseñamos el valor de p obtenido mediante los diversos métodos estadísticos empleados a lo largo de los resultados. En caso de encontrarse asociación significativa entre variables, con diversos métodos estadísticos, incorporamos la p con mayor significación estadística. En la tabla, no sólo mostramos las asociaciones con significación estadística, sino también las asociaciones con valores cercanos a la significación estadística que precisarían de investigaciones futuras con muestras más amplias.

Verde: $p < 0,05$

Amarillo: $p > 0,05$ y $< 0,1$

Tabla 56. Asociaciones más relevantes de nuestro ensayo clínico.

	Ansiiedad/depresión	Retraimiento	Quejas somáticas	Problemas sociales	Alter. del pensamiento	Problemas de atención	C. infractora	C. agresiva	Problemas sexuales	Internalización	Externalización	CBCL	Raven
Progesterona													
Edad materna		0,042	0,020			0,071	0,05	0,058	0,004		0,074	0,044	0,014
Tabaco	0,029	0,035		0,021			0,002	0,005	0,020	0,021	0,004	0,006	0,100
IMC	0,091	0,052	0,003	0,002		0,019	0,005		0,065	0,060		0,037	0,034
pHa			0,031			0,033			0,059			0,098	0,006
Tocolisis	0,029	0,026				0,033				0,040		0,080	
Corticoides		0,094		0,005		0,013							
Edad gestacional			0,03		0,02				0,07				
Rohrer	0,015	0,003	0,031	0,038	0,055		0,078			0,005		0,013	0,066
Sexo							0,001	0,000	0,019		0,000		

5.9 ANÁLISIS DE REGRESIÓN.

Para analizar qué factores influyen en cada uno de los parámetros del perfil psicopatológico y el percentil de Raven hemos tomado aquellas variables del estudio que tuvieron significación estadística. También tomamos aquellas variables que pudieran tener plausibilidad biológica con cada síndrome del CBCL o el percentil Raven. En concreto, las variables que hemos tenido en cuenta son las siguientes:

- Progesterona.
- Edad materna.
- Tabaco.
- IMC 1er trimestre.
- pH arteria umbilical.
- Tocolíticos.
- Corticoides.
- Edad Gestacional al parto.
- Índice Rohrer
- Sexo.

De esta forma logramos eliminar factores que pudiesen producir relaciones espurias, o dicho de otra forma, eliminamos posibles factores que pudiesen estar actuando de confusores en las asociaciones.

Tenemos que tener en cuenta la puntuación de las variables binarias en el análisis de regresión, de esta forma podremos posteriormente extraer conclusiones respecto el tipo de asociación (positiva o negativa):

Tabla 57. Puntuación variables binarias. Análisis de regresión lineal.

PROGESTERONA
<ul style="list-style-type: none"> - sí (200mg o 400mg diarios) = 1 - no (placebo) = 0
TABACO
<ul style="list-style-type: none"> - sí = 1 - no = 0
SEXO
<ul style="list-style-type: none"> - Masculino= 1 - Femenino= 0
CORTICOIDES Y TOCOLÍTICOS
<ul style="list-style-type: none"> - sí= 1 - no = 0

Tipo de asociación según colores:

Verde: Correlación positiva.

- Intensa: $p < 0,05$
- Débil: $p > 0,05$ y $< 0,1$

Rojo: Correlación negativa.

- Intensa: $p < 0,05$
- Débil: $p > 0,05$ y $< 0,1$

Tabla 58. Análisis de regresión lineal múltiple.

	Ansiedad/depresión	Retraimiento	Quejas somáticas	Problemas sociales	Alter. del pensamiento	Problemas de atención	C. infractora	C. agresiva	Problemas sexuales	Internalización	Externalización	CBCL	Raven
Progesterona			0,081										
Edad materna								0,030	0,034		0,068	0,066	
Tabaco				0,052			0,006	0,009	0,028		0,005	0,041	0,087
IMC			0,004							0,055			0,025
pHa													0,011
Tocolisis		0,022								0,006		0,009	
Corticoides			0,016	0,037		0,005							
Edad gestacional		0,004	0,000		0,085	0,028	0,001	0,012	0,002	0,000	0,004	0,000	
Rohrer	0,048			0,096						0,089			
Sexo							0,000	0,000	0,000	0,095	0,000		

A continuación desglosamos los resultados obtenidos para cada uno de los síndromes del CBCL y del percentil de Raven.

1) ANSIEDAD-DEPRESIÓN

Para analizar qué factores pueden estar asociados con en el síndrome ansiedad-depresión hemos incluido las siguientes variables ya nombradas anteriormente: Progesterona, edad de la madre, consumo de tabaco, IMC primer trimestre, pH arteria umbilical, uso de tocolíticos y corticoides, edad gestacional al parto, índice de Rohrer y sexo. Serán las mismas en los sucesivos análisis del resto de los síndromes por lo tanto no volveremos a nombrarlas.

En esta ocasión observamos la existencia de una asociación negativa significativa, entre ansiedad-depresión y la edad gestacional al parto; es decir, a mayor edad gestacional al parto, menor puntaje en ansiedad-depresión en los niños.

Al construir los modelos predictores, el análisis de la varianza no fue significativo en el caso del síndrome ansiedad-depresión. Por lo tanto, la asociación encontrada no resulta válida. A pesar de ello, hemos querido mencionarla, como mero dato orientativo, sobre qué variables pudiesen estar influyendo para el síndrome ansiedad-depresión una vez corregidos los posibles factores de confusión.

Tabla 59. Análisis de regresión. Síndrome ansiedad-depresión.

ANSIEDAD / DEPRESIÓN	VARIABLES ANALIZADAS						
	Progesterona. Edad materna. Tabaco. IMC 1er trimestre. pH arteria umbilical. Tocolíticos. Corticoides. Edad Gestacional al parto. Índice Rohrer Sexo.						
Modelo $r^2=0,077$ r^2 ajustado= 0,035 $p=0,089$	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95,0% para B	
	B	Error típ.	Beta			Límite inf.	Límite sup
Edad Gestacional al parto	-,329	,165	-,164	-1,994	,048	-,654	-,003

2) RETRAIMIENTO.

Identificamos también la existencia de una asociación negativa significativa, entre retraimiento y la edad gestacional al parto, es decir, a mayor edad gestacional menor puntaje en retraimiento en los niños y viceversa.

El mismo tipo de asociación encontramos entre retraimiento y el uso de tocolíticos; esto significaría que los niños que han precisado tocolíticos durante el embarazo, posteriormente tienen menor riesgo de presentar retraimiento en la niñez una vez controlados los posibles factores confusores estudiados. De algún modo, que posteriormente intentaremos analizar, los tocolíticos durante el embarazo, ejercen de factor de protección para la aparición de psicopatología propia del síndrome retraimiento en la infancia.

Tabla 60. Análisis de regresión. Síndrome retraimiento.

RETRAIMIENTO	VARIABLES ANALIZADAS						
	Progesterona. Edad materna. Tabaco. IMC 1er trimestre. pH arteria umbilical. Tocolíticos. Corticoides. Edad Gestacional al parto. Índice Rohrer Sexo						
Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95,0% para B	
$r^2=0,149$ r^2 ajustado=0,098 $p=0,003$	B	Error típ.	Beta			Límite inf.	Límite sup.
Edad Gestacional al parto	-,331	,112	-,248	-2,961	,004	-,552	-,110
Tocolíticos	-1,617	0,697	-0,212	-2,32	0,022	-2,994	-0,24

3) QUEJAS SOMÁTICAS.

Para el síndrome de quejas somáticas obtenemos una asociación negativa con las variables edad gestacional al parto y corticoides. Esto significa que, tras controlar los posibles factores de confusión, podemos afirmar que en nuestra muestra, a mayor edad gestacional al parto menos riesgo de quejas somáticas en los niños. También podemos afirmar que existe menor riesgo de presentar quejas somáticas en los niños cuyas madres han precisado corticoides durante el embarazo.

Por otra parte encontramos una asociación positiva entre IMC materno en el 1er trimestre y el síndrome de quejas somáticas. Es decir, a mayor IMC de las madres en el primer trimestre, más riesgo de presentación de quejas somáticas en la infancia.

Por último, creemos conveniente resaltar que observamos una tendencia, con resultados cercanos a la significación estadística, a presentar más quejas somáticas en los niños de madres no influenciadas con progesterona natural durante el embarazo.

Tabla 61. Análisis de regresión. Síndrome quejas somáticas.

QUEJAS SOMÁTICAS	VARIABLES ANALIZADAS						
	Progesterona. Edad materna. Tabaco. IMC 1er trimestre. pH arteria umbilical. Tocolíticos. Corticoides. Edad Gestacional al parto. Índice Rohrer Sexo						
	Modelo		Coeficientes no estandarizados	Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95,0% para B
	$r^2=0,236$ r^2 ajustado= 0,184 $p=0,000$	B	Error típ.	Beta			Límite inf. Límite sup.
Edad Gestacional al parto		-,654	,171	-,366	-3,824	,000	-,993 -,315
IMC_1er_trim		,265	,090	,266	2,940	,004	,086 ,444
Corticoides		-2,567	1,044	-,230	-2,459	,016	-4,637 -,496

4) PROBLEMAS SOCIALES.

Identificamos una correlación negativa significativa entre problemas sociales y corticoides. Es decir, en nuestro estudio, los hijos de madres que precisaron corticoides durante el embarazo, tiene menor riesgo de presentar problemas sociales en la infancia. Esta asociación no se explica por ninguna de las otras variables que hemos analizado en relación con los problemas sociales medidos en el CBCL.

También observamos una correlación positiva, próxima a la significación estadística ($p= 0,052$), entre problemas sociales y tabaco. Esto significa que, en nuestra muestra, existe una tendencia a presentar más problemas sociales en la infancia en los hijos expuestos a tabaco durante el embarazo.

Por último encontramos una correlación negativa entre problemas sociales e Índice de Rorher con resultados próximos a la significación estadística. Es decir, existe una tendencia a presentar menos problemas sociales en los niños cuyo Índice de Rohrer al nacimiento era mayor.

Tabla 62. Análisis de regresión. Síndrome problemas sociales.

PROBLEMAS SOCIALES	VARIABLES ANALIZADAS						
	Progesterona. Edad materna. Tabaco. IMC 1er trimestre. pH arteria umbilical. Tocolíticos. Corticoides. Edad Gestacional al parto. Índice Rohrer Sexo						
Modelo $r^2=0,103$ r^2 ajustado=0,056 $p=0,033$	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95,0% para B	
	B	Error típ.	Beta			Límite inf.	Límite sup.
Corticoides	-1,235	,588	-,169	-2,100	,037	-2,396	-,073

5) ALTERACIONES DEL PENSAMIENTO.

No hemos detectado en el análisis de regresión lineal múltiple ninguna asociación significativa entre el síndrome alteraciones del pensamiento y el resto de variables analizadas.

Tan solo encontramos una correlación negativa, próxima a la significación estadística, entre edad gestacional y alteraciones del pensamiento. Esto significaría que, en nuestra población, existe una tendencia a puntajes más altos en la escala alteraciones del pensamiento entre los hijos con menos semanas de gestación.

Tabla 63. Análisis de regresión. Síndrome alteración del pensamiento.

ALTERACIÓN PENSAMIENTO	VARIABLES ANALIZADAS							
		Progesterona. Edad materna. Tabaco. IMC 1er trimestre. pH arteria umbilical. Tocolíticos. Corticoides. Edad Gestacional al parto. Índice Rohrer Sexo						
Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados		t	Sig.	Intervalo de confianza de 95,0% para B	
$r^2=0,074$ r^2 ajustado= 0,10 $p=0,052$	B	Error típ.	Beta				Límite inf.	Límite sup.

6) PROBLEMAS DE ATENCIÓN.

Tras controlar todas las variables que pudieran causar confusión, hemos obtenido una correlación negativa significativa entre problemas de atención y corticoides. También entre problemas de atención y edad gestacional al parto.

Es decir, en nuestro estudio, los niños cuyas madres han precisado corticoides durante el embarazo, tienen menor riesgo de presentar problemas de atención en la infancia. De alguna forma, los corticoides durante el embarazo ejercen de factor protector para la aparición de problemas de atención en la infancia. De igual manera, la descendencia de madres que han tenido más semanas de gestación, tiene menor probabilidad de presentar problemas de atención.

Como ya hemos comentado en otros apartados, realizada la regresión lineal múltiple, estas asociaciones no se podrían explicar por ninguna de las otras variables que hemos relacionado en el análisis con la escala de problemas de atención del CBCL.

Tabla 64. Análisis de regresión. Síndrome problemas de atención.

PROBLEMAS DE ATENCIÓN	VARIABLES ANALIZADAS						
	Progesterona. Edad materna. Tabaco. IMC 1er trimestre. pH arteria umbilical. Tocolíticos. Corticoides. Edad Gestacional al parto. Índice Rohrer Sexo.						
Modelo $r^2=0,142$ r^2 ajustado=0,203 $p=0,035$	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95,0% para B	
	B	Error típ.	Beta			Límite inf.	Límite sup.
Edad Gestacional al parto	-,640	,221	-,299	-2,895	,005	-1,078	-,201
Corticoides	-3,420	1,538	-,256	-2,224	,028	-6,470	-,369

7) CONDUCTA INFRACTORA.

Tras controlar los posibles factores de mediación, hemos encontrado una asociación positiva entre consumo de tabaco durante el embarazo y conducta infractora en la infancia. También entre sexo masculino y conducta infractora en la infancia.

Por otra parte, encontramos una asociación negativa entre edad gestacional al parto y conducta infractora; es decir, a mayor edad gestacional al parto, a más semanas de gestación, hay menor riesgo de presentar conducta infractora en la infancia.

Tabla 65. Análisis de regresión. Síndrome conducta infractora.

CONDUCTA INFRACTORA	VARIABLES ANALIZADAS						
	Progesterona. Edad materna. Tabaco. IMC 1er trimestre. pH arteria umbilical. Tocolíticos. Corticoides. Edad Gestacional al parto. Índice Rohrer Sexo.						
Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95,0% para B	
	B	Error típ.	Beta			Límite inf.	Límite sup.
$r^2=0,187$ r^2 ajustado=0,149 $p=0,000$							
Tabaco	2,401	,863	,206	2,783	,006	,696	4,106
Edad gestacional parto	-,454	,139	-,252	-3,258	,001	-,729	-,179
Sexo	2,296	,643	,269	3,572	,000	1,026	3,566

8) CONDUCTA AGRESIVA.

Al igual que ocurría para la conducta infractora encontramos una asociación positiva entre conducta agresiva en la infancia y exposición a tabaco durante el embarazo. También entre sexo masculino y conducta agresiva.

Además en esta ocasión encontramos una correlación positiva significativa con respecto a la edad materna. Esto significa que, en nuestro estudio, tras haber controlado los posibles factores de confusión, objetivamos que a edad materna al embarazo más avanzada, más riesgo de presentar conducta agresiva en la descendencia.

Por otra parte encontramos una asociación, en este caso negativa, entre edad gestacional al parto y conducta agresiva; es decir, a mayor edad gestacional al parto menor riesgo de conducta infractora en la infancia.

Tabla 66. Análisis de regresión. Síndrome conducta agresiva.

Modelo	VARIABLES ANALIZADAS						
	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95,0% para B	
	B	Error típ.	Beta			Límite inf.	Límite sup.
$r^2=0,188$ r^2 ajustado=0,156 $p=0,000$							
Edad materna	,207	,095	,162	2,186	,030	,020	,395
Tabaco	2,854	1,080	,194	2,641	,009	,719	4,988
Edad gestacional parto	-,445	,175	-,196	-2,545	,012	-,790	-,099
Sexo	3,141	,806	,292	3,894	,000	1,547	4,734

9) PROBLEMAS SEXUALES.

Tras relacionar entre ellas mediante el método de regresión lineal múltiple, a todas las variables con relación estadísticamente significativa con problemas sexuales a lo largo del estudio, además de aquellas a las que se les pudiera presuponer plausibilidad biológica con el síndrome problemas sexuales, encontramos una asociación positiva entre problemas sexuales en la infancia y exposición a tabaco durante el embarazo. También entre edad materna y problemas sexuales. Dicho de otra forma, en nuestra muestra, una vez controlados los posibles factores de confusión, observamos que hay más riesgo de problemas sexuales en los hijos de madres fumadoras durante el embarazo y en los hijos de madres de edad más avanzada a la gestación.

En cambio, como viene sucediendo también para el resto de escalas del CBCL, observamos que existe una correlación negativa significativa entre problemas sexuales en la infancia y edad gestacional al parto.

Tabla 67. Análisis de regresión. Síndrome problemas sexuales.

PROBLEMAS SEXUALES	VARIABLES ANALIZADAS						
	Progesterona. Edad materna. Tabaco. IMC 1er trimestre. pH arteria umbilical. Tocolíticos. Corticoides. Edad Gestacional al parto. Índice Rohrer Sexo.						
	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95,0% para B	
B	Error típ.	Beta			Límite inf.	Límite sup.	
Edad materna	,100	,047	,171	2,140	,034	,008	,192
Tabaco	1,252	,562	,177	2,227	,028	,140	2,363
Edad gestacional parto	-,271	,087	-,258	-3,118	,002	-,443	-,099

10) INTERNALIZACIÓN.

La internalización recordemos que se trata de la suma de los síndromes de ansiedad/depresión, retraimiento y quejas somáticas. Identifica la denominada por Achenbach clínica internalizante; sintomatología relacionada con sentimientos de inseguridad, dependencia emocional, timidez, fobias, tristeza, preocupación, inestabilidad del estado de ánimo, obsesiones y somatizaciones (Achenbach, 1991).

Respecto al análisis de regresión observamos una asociación negativa entre el apartado internalización y dos variables: uso de tocolíticos y edad gestacional.

Esto significa que los niños de madres que han precisado tocolíticos durante el embarazo y los niños de madres con mayor edad gestacional al parto, tienen menor riesgo de presentar en la infancia conductas internalizantes.

También identificamos una correlación negativa, con resultados casi significativos, entre problemas de internalización y otras dos variables; se trata de Índice de Rorher y sexo. Dicho en otras palabras, los recién nacido con un Índice de Rorher más alto y los recién nacidos de sexo masculino, tienen menor tendencia a presentar clínica de internalización en la infancia.

Por el lado contrario, objetivamos una correlación positiva, con resultados próximos a la significación estadística, entre IMC 1er trimestre y problemas de internalización. Esto significa que, en nuestra muestra, existe una tendencia a presentar más psicopatología de internalización en los hijos de madres con un IMC en el primer trimestre más alto.

Tabla 68. Análisis de regresión. Síndrome internalización.

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95,0% para B	
	B	Error típ.	Beta			Límite inf.	Límite sup.
INTERNALIZACIÓN Progesterona. Edad materna. Tabaco. IMC 1er trimestre. pH arteria umbilical. Tocolíticos. Corticoides. Edad Gestacional al parto. Índice Rohrer Sexo.							
$r^2=0,175$ r^2 ajustado=0,131 $p=0,000$							
Tocolisis	-5,715	2,070	-,215	-2,762	,006	-9,805	-1,626
Edad gestacional parto	-1,382	,380	-,296	-3,632	,000	-2,133	-,630

11) EXTERNALIZACIÓN.

El apartado externalización engloba a los síndromes correspondientes a conducta infractora y conducta agresiva. Identifica la denominada por Achenbach clínica externalizante; se trata de sintomatología consistente en bajo control de las emociones, dificultades en las relaciones interpersonales, tendencia a la transgresión de las reglas, irritabilidad y agresividad (Achenbach, 1991).

En la regresión lineal realizada, una vez controlados los posibles factores confusores, observamos una asociación positiva entre el apartado externalización y dos variables; tabaco y sexo. También observamos una correlación positiva, con resultados próximos a la significación estadística entre el apartado externalización y edad materna. Esto significa que en nuestro estudio, el consumo de tabaco durante el embarazo y que el recién nacido sea de sexo masculino, son factores de riesgo para presentar clínica de externalización en la infancia. También observamos una tendencia a mayores puntajes en internalización en la infancia en descendientes de madres con edad materna más avanzada en el embarazo.

Por el contrario, identificamos una correlación negativa significativa, entre el apartado externalización y la edad gestacional al parto. Dicho de otra forma, en nuestro estudio, cuanto más semanas de gestación, menor riesgo de presentar clínica de internalización de la descendencia en la infancia.

Tabla 69. Análisis de regresión. Síndrome externalización.

EXTERNALIZACIÓN	VARIABLES ANALIZADAS						
	Progesterona. Edad materna. Tabaco. IMC 1er trimestre. pH arteria umbilical. Corticoides. Edad Gestacional al parto. Índice Rohrer. Sexo.						
Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95,0% para B	
$r^2=0,199$ r^2 ajustado=0,162 $p=0,000$	B	Error típ.	Beta			Límite inf.	Límite sup.
Tabaco	5,275	1,854	,209	2,846	,005	1,613	8,937
Edad gestacional parto	-,901	,309	-,231	-2,916	,004	-1,511	-,290
Sexo	5,449	1,384	,294	3,939	,000	2,716	8,183

12) CBCL TOTAL.

El apartado CBCL total corresponde al sumatorio de todos los síndromes del CBCL, es un apartado utilizado para identificar psicopatología en sentido global.

Tras relacionar entre ellas mediante el método de regresión lineal múltiple, a todas las variables que pudieran tener plausibilidad biológica con la psicopatología en la infancia, evidenciamos una asociación directa y con correlación positiva con el tabaco. Es decir, los niños expuestos a tabaco durante el embarazo, tienen mayor riesgo de presentar psicopatología en la infancia. Esta asociación persiste una vez controlados los posibles factores de confusión. Del mismo modo identificamos una tendencia, con resultados cercanos a la significación estadística, a presentar más psicopatología en la infancia en niños cuyas madres tenían una edad más avanzada en el embarazo.

En cambio, tras controlar los posibles factores confusores, observamos una asociación negativa, entre el CBCL total y dos variables estudiadas; uso de tocolíticos y edad gestacional. Esto significa que, según nuestro estudio, el uso de tocolíticos durante el embarazo y una gestación más prolongada, funcionan como factores de protección para la presentación de psicopatología en la infancia.

Tabla 70. Análisis de regresión. Síndrome CBCL-total.

CBCL-TOTAL	VARIABLES ANALIZADAS						
	Progesterona. Edad materna. Tabaco. IMC 1er trimestre. pH arteria umbilical. Corticoides. Edad Gestacional al parto. Índice Rohrer. Sexo.						
Modelo $r^2=0,204$ r^2 ajustado=0,141 $p=0,003$	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95,0% para B	
	B	Error típ.	Beta			Límite inf.	Límite sup.
Tabaco	13,146	6,355	0,188	2,069	0,041	0,54	25,752
Toclíticos	-14,235	5,369	-0,25	-2,651	0,009	-24,886	-3,585
Edad gestacional al parto	-3,806	1,044	-0,355	-3,644	0,000	-5,878	-1,734

13) RAVEN

Identificamos una asociación positiva entre el pH de la arteria umbilical y el test de Raven. Esto se traduce en nuestro estudio en que, a mayor pH de la arteria umbilical, que sería lo mismo que decir a mayor bienestar fetal, mayor probabilidad en la descendencia de presentar puntuaciones altas en cociente intelectual estimado mediante test de Raven.

Por el lado contrario identificamos una asociación negativa entre IMC 1er trimestre y Raven; esto significa que, a mayor IMC de las madres en el primer trimestre, más riesgo de puntuaciones bajas en cociente intelectual en la infancia.

También encontramos una tendencia a puntuar más bajo en cociente intelectual en la descendencia expuesta a tabaco durante el embarazo. Hablamos simplemente de una tendencia puesto que se trata de una correlación negativa próxima a la significación estadística.

Tabla 71. Análisis de regresión lineal. Test Raven.

RAVEN	VARIABLES ANALIZADAS						
	Progesterona. Edad materna. Tabaco. IMC 1er trimestre. pH arteria umbilical. Corticoides. Edad Gestacional al parto. Índice Rohrer. Sexo.						
Modelo r ² =0,172 r ² ajustado=0,105 p=0,014	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95,0% para B	
	B	Error típ.	Beta			Límite inf.	Límite sup.
IMC_1er_trim	-1,44	0,634	-0,217	-2,272	0,025	-2,697	-0,183
pH Art Umb	80,476	30,945	0,244	2,601	0,011	19,075	141,876

6 DISCUSIÓN

6.1 PROGESTERONA.

Como sólo existen dos estudios con una muestra de gemelos dicigóticos en los que se realiza un ensayo clínico similar al nuestro, resulta muy interesante ver las diferencias metodológicas entre estos estudios y el que hemos realizado nosotros.

Mc Namara y colaboradores administran gel de progesterona diariamente durante 10 semanas entre la semana 24-34. En cambio, en nuestro estudio, la progesterona es administrada durante 14 semanas entre las semanas 20-34 y en forma de cápsula vaginal. Además Mc Namara divide la muestra en dos grupos (progesterona y placebo) mientras que nosotros la dividimos en 3 grupos (200mg; 400mg; placebo). Otra diferencia es que siguen a los niños hasta los 6 años de edad y nosotros los evaluamos cuando tienen 8-9 años de forma transversal (McNamara et al., 2015). En este estudio se evalúa a los niños mediante el CDI (Child Development Inventory) que evalúa comprensión, vocabulario expresivo, capacidad de elaboración de diversas acciones y lenguaje no verbal. Se considera que este test está asociado al rendimiento intelectual y emocional en la infancia (Farkas, 2010).

Vedel y colaboradores por su parte administran, como es en nuestro caso, a una muestra de gemelos dicigóticos, cápsulas vaginales pero solo desde la semana 18 a la 23 de embarazo. Siguen y evalúan a los gemelos hasta los 5 años de edad. Utilizan el test ASQ que aporta información sobre comunicación oral, interacción social y resolución de problemas. Evalúa tanto el rendimiento cognitivo como el desarrollo emocional en la infancia (Vedel et al., 2016).

En nuestro ensayo clínico no encontramos asociación entre la influencia prenatal a progesterona y el nivel intelectual en la infancia. Tampoco entre la influencia prenatal a progesterona y la aparición de psicopatología en la infancia. Los resultados coinciden con los ensayos clínicos nombrados anteriormente (McNamara et al, 2015; Vedel et al., 2016).

Estos resultados también coincidirían con un metanálisis publicado recientemente que estudia la asociación entre exposición a progesterona en el segundo y tercer trimestre de embarazo y el desarrollo emocional y cognitivo de los niños. La conclusión tras todos los artículos analizados es que no existe asociación. En esta ocasión se estudian embarazos simples, no obstante creemos importante resaltarlo pues el mecanismo fisiológico mediante el cual la progesterona actuaría es el mismo (Simons et al., 2020).

Existen algunos estudios antiguos en los que sí se evidenciaba alguna asociación (Meyer Bahlburg et al, 1977; Meyer Bahlburg et al, 1980; Dalton 1979). *Christine. K. Wagner* en el año 2008 concluyó, a partir de una revisión de estos estudios, que habían sido hechos con limitaciones metodológicas e inconsistencias. Las limitaciones consisten sobre todo en no haber existido uniformidad respecto a la dosis de progesterona y semanas de aplicación de la misma en las madres de la muestra. Además, los mismos autores, ante las críticas recibidas en aquella época, intentaron replicar los resultados sin éxito. En este contexto es difícil sacar conclusiones de estos estudios (Wagner, 2008).

En nuestra investigación conviene reflexionar sobre dos apartados. El primero se trata del síndrome “Externalización” del CBCL (conducta infractora + conducta agresiva); este apartado, como ya hemos desglosado ampliamente en la metodología, está relacionado con la impulsividad. En nuestros resultados destaca una relación dosis dependiente de la progesterona con la externalización, con resultados cercanos a la significación estadística ($p=0,058$). Es decir, a mayor dosis de progesterona prenatal, menores puntuaciones en la infancia en conducta agresiva y conducta infractora.

De manera similar a nuestro estudio, Vedel y colaboradores detectaron una asociación negativa entre la exposición a progesterona e impulsividad en la parte de su estudio correspondiente a gemelos dicigóticos (Vedel et al., 2016). También existe un ensayo clínico en ratas en el que se concluye que, las ratas expuestas a progesterona durante el período prenatal presentan mayor flexibilidad cognitiva y menor impulsividad (Willing y Wagner, 2016). Futuras investigaciones respecto a la asociación entre la progesterona prenatal y la impulsividad en la infancia resultan necesarias para poder extraer conclusiones.

El segundo síndrome del CBCL sobre el cual debemos reflexionar se trata de "Problemas sexuales". Este síndrome del CBCL se refiere a circunstancias relacionadas con el sexo como jugar con los genitales en público, pasar mucho tiempo jugando con los genitales o pensar demasiado en sexo y prestar poca importancia a las formas de diversión propias de su edad. En nuestro ensayo clínico encontramos una aparente dosis dependencia positiva entre la progesterona y las puntuaciones en "Problemas sexuales" del CBCL con resultados cercanos a la significación estadística ($p=0,062$). Es decir, la descendencia de las madres influenciadas con placebo tienen menor puntuación en el síndrome problemas sexuales del CBCL que la descendencia de las madres influenciadas con 200mg, que a la vez tiene menor puntuación que la descendencia de las madres influenciadas con 400mg. No encontramos significación estadística por lo que simplemente se trata de una tendencia que habrá que valorar en futuras investigaciones.

Existe poca literatura al respecto, sin embargo, encontramos un estudio reciente realizado en ratas que podría marcar la misma tendencia; ratas macho y hembra de aproximadamente 12 semanas de vida fueron mezcladas en un mismo ambiente. Posteriormente se evaluó en tiempo real mediante PCR la expresión de mRNA para receptores de progesterona hipotalámicos y se evidenció que los niveles de expresión eran menores en las ratas con un comportamiento sexual más inhibido. Es decir, a menor expresión de mRNA para el receptor de la progesterona a nivel hipotalámico, menor actividad sexual (Mayila et al., 2020). Se trataría por lo tanto de una asociación positiva como la que encontramos en nuestro ensayo clínico.

Hay un aspecto de la progesterona del que no hemos hablado y que debemos tener en cuenta. Laura Glyn y colaboradores estudian la posible asociación entre los niveles durante el embarazo de estradiol y progesterona y el comportamiento materno hacia el recién nacido hasta que éste tiene un año de edad. Para ello reclutan una muestra de 177 madres en el primer trimestre de embarazo. Se obtiene una muestra de sangre por cada trimestre de embarazo, y, posteriormente a los 12 meses tras el parto. El objetivo de la muestra de sangre es averiguar los niveles de progesterona y estradiol en cada período. Su intención es averiguar si existen diferencias en el comportamiento materno y en su interacción con sus hijos, según niveles hormonales. Las madres fueron grabadas en video interactuando con sus bebés en un episodio de juego semiestructurado de 10 minutos cuando el bebé tenía 12 meses de edad. A partir de estas cintas de video, el comportamiento materno se codificó utilizando un protocolo de laboratorio desarrollado para el estudio; NICHD (Cuidado Infantil Temprano y Desarrollo Juvenil). En lo referente a la progesterona se observó que, las madres con niveles más altos de progesterona durante el embarazo se mostraban posteriormente más sensibles y más intrusivas con sus hijos educándolos con una interacción basada en una mayor expresividad emocional (Glyn et al., 2016). Por lo tanto, los altos niveles de progesterona a los que han sido expuestas las madres influirá de forma negativa en su modelo de crianza. Tenemos que reflexionar sobre el resultado de este estudio; si el comportamiento materno durante el primer año del recién nacido varía según dosis de progesterona durante el embarazo, es un factor que podría estar actuando de confusor, pues es incuestionable que la actitud materna hacía sus hijos influirá en el desarrollo emocional y cognitivo de éstos.

6.2 EDAD MATERNA A LA GESTACIÓN.

La relación entre edad materna avanzada y Trastorno Mental Grave (Esquizofrenia y Trastorno Bipolar) está muy estudiada y contrastada. La edad a la que evaluamos nuestra muestra (7 a 9 años) hace que todavía no se hayan presentado, en la mayor parte de los casos, este tipo de patologías. Sin embargo, la evidencia observada a lo largo de las últimas décadas nos habla de un “período premórbido”, es decir, un espacio de tiempo indeterminado que antecede al inicio de la clínica psicótica (Vallejo y Leal, 2008). En este período pueden aparecer diversos síntomas o comportamientos como los evaluados por el CBCL: síntomas depresivos, ansiosos, tendencia al retraimiento, somatizaciones, problemas de atención, déficits en la interacción social y en la reciprocidad emocional, distorsiones del pensamientos, irritabilidad, agresividad y conductas infractoras (Salokanga et al., 2008; Teyssier, 2013).

En nuestra investigación observamos una asociación positiva entre edad materna avanzada y resultado total del CBCL. En esta asociación, alguno de los casos podría tener que ver con el período premórbido a un Trastorno Mental Grave aunque supondría un número escaso de casos, pues la prevalencia del TMG en la población general es aproximadamente del 1% (Salud Mental y Salud Pública en España, Vigilancia Epidemiológica, 2015). Sería muy interesante realizar un seguimiento longitudinal de una muestra de niños como la nuestra, con el objetivo de estudiar el desarrollo emocional, cognitivo y biológico de los que finalmente presentan un trastorno mental grave. Cuanto más conocimiento tengamos del funcionamiento previo a presentar un TMG más eficaz podrá ser la prevención primaria. En este contexto el “London Child Health and Development Study” (CHADS) realiza una investigación longitudinal prospectiva, a intervalos de dos años, de niños de 9 a 11 años procedentes de la población general. El objetivo del programa CHADS era identificar marcadores que pudieran sugerir fisiopatología temprana y de esta forma constituir objetivos potenciales para la intervención preventiva. Algunos de los comportamientos que se identifican coinciden con los de nuestro estudio, como la presencia de sintomatología ansiosa, la mayor tendencia al aislamiento, síntomas de falta de atención e hiperactividad o la tendencia a la aparición de conductas infractoras y agresivas (Laurens et al., 2016).

Otra relación contrastada es la existente entre edad materna avanzada y trastornos del espectro autista. Los trastornos del espectro autista por lo general obtienen puntuaciones más altas en psicopatología y un rendimiento intelectual más bajo que la población general (Mouga et al., 2016; Nyrenius et al., 2019). En nuestra muestra tan solo tenemos dos casos diagnosticados de TEA por lo que explicaría un número muy limitado de casos. A destacar que, ambos casos de nuestro ensayo clínico diagnosticados de TEA, provienen de madres fumadoras y de más de 35 años al embarazo. Ambas características son consideradas factores de riesgo en la literatura para la presentación de TEA en la descendencia.

Para el resto de patologías psiquiátricas los resultados en la bibliografía son más controvertidos. La edad materna avanzada se asocia con mayor riesgo de mutaciones genéticas, mutaciones “de novo”, alteraciones epigenéticas y mayor exposición parental a factores ambientales adversos (Hassold et al., 2009; Crow, 2000). Este podría ser el motivo por el que la asociación entre edad materna avanzada y patología psiquiátrica sea más sólida en las enfermedades con un componente genético más importante como las nombradas hasta ahora (Esquizofrenia, Trastorno bipolar y Trastorno del Espectro Autista). Sin embargo, a mayor edad materna, mayor estatus económico familiar, mejor posición social, menor riesgo de inestabilidad conyugal y más aptitudes de afrontamiento de acontecimientos externos. Por esta razón también se considera que la edad materna avanzada podría actuar de factor protector para ciertas patologías emocionales con menor componente genético en su etiología (Tearne, 2015). No obstante, en las investigaciones en las que se controlan estos factores ambientales de confusión, la tendencia es a observarse más patología psiquiátrica en descendientes de madres con edad más avanzada durante la gestación (D'Onofrio et al., 2014, Weiser et al., 2008). Nuestra investigación, en línea con la tendencia general de las publicaciones existentes, detecta puntuaciones más altas de psicopatología general, estimada mediante test CBCL, en descendientes de madres mayores de 34 años en la gestación ($p= 0,014$).

Creemos conveniente resaltar los resultados de algunos síndromes del CBCL de nuestra ensayo. Un ejemplo son “conducta infractora y conducta agresiva”, pues logramos replicar los resultados de Saha y colaboradores evidenciando un incremento del riesgo de irritabilidad, problemas de desobediencia, agresividad y conductas infractoras en la descendencia de madres en edad más avanzada durante la gestación (Saha et al., 2009).

Otra asociación, muy sólida además, en nuestra investigación, es la encontrada entre edad materna y problemas sexuales, obteniendo significación estadística tanto en Coeficiente de Correlación de Spearman como en Coeficiente de Correlación de Pearson. También cuando dividimos a las madres en dos grupos según sean mayores o menores de 34 años en la gestación, encontrándose más problemas sexuales en la descendencia de las madres mayores de 34 años durante la gestación.

No encontramos en la bibliografía investigaciones al respecto, por lo tanto, a pesar de los resultados, son necesarias futuras replicaciones que confirmen nuestros hallazgos y poder así extraer conclusiones.

Una asociación que podría estar relacionada y de la que sí existe evidencia, se trata de la existente entre la edad materna avanzada y los síndromes genéticos en la infancia, en la práctica mayoría de los cuales existen deficiencias en el desarrollo sexual infantil (Palomino y Mary, 2004). No obstante este hecho solo podría explicar una minoría de casos, y en concreto, en nuestro estudio, existen tan solo dos casos en los que se han objetivado síndromes genéticos.

Respecto al rendimiento intelectual, la literatura en general da apoyo a considerar la edad materna avanzada, y también la paterna, como un factor de riesgo para que la descendencia presente mayores dificultades de aprendizaje (Myrskylä, Silventoinen y Rasmussen, 2013; Malaspina et al., 2005; Malaspina et al., 2015; D'Onofrio et al., 2014.)

En nuestra investigación los resultados siguen la tendencia de la literatura existente, encontrando una asociación negativa entre la edad materna a la gestación y el rendimiento intelectual en la descendencia. Además, cuando dividimos a las madres en dos grupos de edad (gestantes mayores y menores de 34 años), encontramos menor cociente intelectual en los hijos de las madres mayores de 34 años ($p= 0,014$). Estos resultados serían comparables a los obtenidos por Malaspina y colaboradores, aunque estos autores dividen a las madres en grupos de edad por encima y debajo de los 40 años (Malaspina et al., 2005).

6.3 TABACO.

Está muy contrastada en la bibliografía la asociación entre la exposición a tabaco durante el embarazo y el mayor riesgo de psicopatología (D'Onofrio et al., 2010; Ashford et al., 2008; Ruisch et al., 2018) y, en nuestro estudio, hemos logrado replicar esos resultado.

También existe evidencia científica que asocia la exposición a tabaco durante el embarazo y el menor rendimiento intelectual en la descendencia. En la introducción hemos ido desgranando multitud de ensayos clínicos y metaanálisis que corroborarían esta teoría. Además hemos hablado de la etiología de esta relación la cual está menos clara. Mientras algunos autores aseguran que se trata de una relación directa a la exposición a tabaco en el útero (Gaysina et al, 2013), otros, como Langley, consideran como etiología fundamental las mutaciones genéticas paternas y maternas derivadas del consumo de tabaco (Langley et al, 2012). Aún existe una tercera hipótesis, pues está ampliamente demostrada la predisposición genética a la dependencia a sustancias tóxicas. En este sentido algunos autores consideran la posibilidad de que tanto los problemas emocionales como la dependencia a tabaco pudieran compartir una misma vulnerabilidad genética (Bierut, 2011).

Una de las asociaciones más estudiada se trata de la existente entre la exposición a tabaco durante el embarazo y el Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDHA) (Langley et al., 2012). Conviene describir los diversos síntomas que engloban el TDHA ya que en nuestra investigación no tenemos en cuenta diagnósticos psiquiátricos sino más bien síndromes. El TDHA se caracteriza por dos grupos de síntomas; inatención (descuidos, dificultad en la organización de tareas, fácil distracción, incapacidad de realizar esfuerzos mantenidos) e hiperactividad/ impulsividad. No obstante, hay que tener en cuenta que, sobre todo en la infancia, se suele asociar con otra comorbilidad psiquiátrica: dificultades en la regulación emocional (depresión y ansiedad), dificultad de relación con iguales y aparición de conductas disruptivas y desafiantes (Vallejo y Leal, 2008).

Precisamente en nuestro estudio, no encontramos asociación entre la exposición a tabaco y problemas de atención, pero sí con el resto de sintomatología que puede acompañar al TDHA: ansiedad/depresión, retraimiento, problemas sociales, conducta infractora y conducta agresiva.

Otra relación, contrastada en la bibliografía y ya mencionada en la introducción, es la encontrada entre la exposición materna a tabaco durante el embarazo y la mayor predisposición a comportamientos externalizadores en la descendencia: irritabilidad, heteroagresividad, ausencia de remordimientos, transgresión de las normas, desobediencia a la figura de autoridad, consumo de tóxicos, amenazas a iguales (Ruisch et al., 2018; Herrmann et al., 2008; Wakschlag et al., 2002). En nuestro estudio se ha observado también una asociación positiva entre, puntuaciones elevadas en conducta infractora, conducta agresiva y externalización y la exposición a tabaco durante el embarazo. El resultado se mantiene tras controlar posibles factores confusores tales como la edad y el IMC materno al embarazo, la prematuridad, la exposición a progesterona, pH en arteria umbilical, el peso del neonato al nacimiento o el sexo del recién nacido. De esta forma nuestra investigación iría en la misma línea de Talati y colaboradores, pues ellos consideran que, los mecanismos biológicos mediante los cuales la exposición a tabaco incrementa el riesgo de psicopatología en la descendencia, no están mediados por otras variables (Talati et al., 2017).

A pesar de la existencia de diversos estudios en la literatura que relacionan a las madres fumadoras durante el embarazo con la aparición de sintomatología ansioso-depresiva en la descendencia (Ashford et al., 2008; Ekblad et al., 2010), la relación presenta poca consistencia con algunos resultados contradictorios (Höök et al., 2006). En nuestro estudio inicialmente detectamos una clara asociación entre consumo materno de tabaco durante el embarazo y clínica ansioso depresiva en la descendencia, aunque desaparece cuando se aplica un modelo de regresión múltiple. Esto nos hace sospechar que alguna otra variable pueda estar actuando de factor mediador.

Con respecto al CBCL total, nuestros resultados van en la línea de la bibliografía (D'Onofrio et al., 2010; Ashford et al., 2008; Ruisch et al., 2018). Identificamos una asociación entre exposición a tabaco en el embarazo y riesgo de aparición de psicopatología general en la infancia. La asociación se mantiene tras el análisis de regresión lineal evidenciando que se trata de una relación directa, sin interacción de variables que pudieran estar actuando de factores de confusión.

Por otra parte detectamos una asociación significativa, que además se mantiene tras realizar el análisis de regresión lineal, entre consumo de tabaco durante el embarazo y problemas sexuales de los niños en la infancia. Se trata de una asociación no mediada por otras variables que también pueden influir en la aparición de psicopatología, como la exposición a progesterona, la edad materna al embarazo, el IMC materno al 1er trimestre, el pH en arteria umbilical, la administración durante el embarazo de tocolíticos o corticoides, la edad gestacional al parto, el Índice de Rohrer o el sexo. A pesar de tratarse de una asociación muy sólida, investigaciones futuras resultan imprescindibles para poder extraer conclusiones, pues no encontramos estudios de causalidad similar en la bibliografía.

Con respecto al cociente intelectual estimado mediante el test de Raven, observamos una tendencia a puntuaciones más bajas en los niños de madres expuestas a tabaco durante el embarazo. Esta tendencia se mantiene tras realizar el análisis de regresión lineal y también es acorde la bibliografía existente (Moore et al., 2019; Clifford et al., 2012; Cho et al., 2013).

6.4 INDICE DE MASA CORPORAL MATERNO AL INICIO DEL EMBARAZO.

La asociación entre obesidad materna al inicio del embarazo y psicopatología en la infancia, tanto en lo referente a comportamientos internalizantes como externalizantes, es un hecho ampliamente corroborado (Antoniou et al., 2014; Jo et al., 2015; Robinson et al., 2013; Mina et al., 2017; Daraki et al., 2017). Además, en algunos de estos estudios no solo existe asociación con obesidad sino también con sobrepeso al inicio del embarazo (Antoniou et al., 2014; Robinson et al., 2013). En nuestra investigación estratificamos a las madres, según IMC, en tres grupos: normopeso ($IMC < 25$); sobrepeso (IMC entre 25 y 30) y obesidad ($IMC > 30$). Detectamos que si las madres presentan sobrepeso al inicio del embarazo existe mayor riesgo de que los hijos presenten psicopatología. Esto no sucede en el caso de las madres obesas. Una n menor podría ser el motivo por el cual no se alcanza significación estadística en este grupo. Cuando controlamos posibles factores mediadores con un análisis de regresión lineal, objetivamos una asociación positiva entre IMC al inicio del embarazo y comportamientos internalizantes. Este resultado reforzaría la idea de que la categorización en sobrepeso y obesidad es la explicación de la falta de significación estadística en el grupo de obesidad por disminución de la n .

Con respecto al rendimiento intelectual, también encontramos literatura suficiente para afirmar que existe una asociación entre obesidad y menor rendimiento intelectual (Daraki et al., 2017; Pugh et al., 2016; Casas et al., 2013). En nuestra investigación logramos replicar estos resultados. Además, como Daraki y Pugh (Daraki et al., 2017, Pugh et al., 2016), objetivamos una asociación negativa con diferencias estadísticamente significativas. Es decir, de forma progresiva, a mayor IMC al inicio del embarazo, menor rendimiento intelectual en la infancia. Los resultados se mantienen tras controlar posibles factores de confusión mediante el análisis de regresión lineal. Es importante resaltar que se trata de la única asociación negativa; por el contrario todas las que tienen que ver con el CBCL son positivas. Los resultados tendrían una relación lógica puesto que el mayor IMC al inicio del embarazo, según la bibliografía y también nuestra investigación, es un factor de riesgo para presentar más psicopatología en la infancia y un factor de riesgo para presentar menor rendimiento intelectual en la infancia.

6.5 pH ARTERIA UMBILICAL.

El análisis del pH arterial de cordón umbilical puede revelar si hubo hipoxia fetal en el período pre o perinatal y se considera por tanto un buen indicador de bienestar fetal (Hidalgo-Lopezosa et al., 2016).

Los bebés que desarrollan asfixia perinatal motivada por acidemias graves tienen un mayor riesgo de muerte y resultados neurológicos adversos. Más controvertido es el caso de bebés aparentemente sanos que presentan acidosis metabólica al nacer. Existen pocos estudios de calidad sobre su desarrollo emocional y cognitivo a largo plazo.

Según la literatura, el pH en la arteria umbilical al nacer no es predictivo del funcionamiento emocional y conductual en la infancia (Hafström et al., 2012; Wildschut et al., 2005). En cambio, sí que existe asociación, científicamente contrastada, entre el pH en la arteria umbilical al nacimiento y el rendimiento intelectual (Gaudier et al., 1994; Svirko et al., 2008). Se trata de una asociación positiva, es decir, a menor pH al nacimiento menor rendimiento intelectual en la infancia.

En nuestro ensayo clínico encontramos una asociación negativa entre el pH en la arteria umbilical y los síndromes del CBCL “quejas somáticas” y “problemas de atención”. Es decir, en nuestra población hay más riesgo de que presenten somatizaciones y problemas de atención en la infancia los gemelos de madres que han presentado en el momento del nacimiento un pH más bajo en arteria umbilical. No encontramos asociación entre esta variable y el resto de componentes del CBCL ni con psicopatología general (CBCL total). Aunque no hemos encontrado trabajos previos que avalen este resultado tendría cierta lógica puesto que con menor pH en la arteria umbilical, más acidemia y por tanto menor bienestar fetal. Tiene sentido pensar que un menor bienestar fetal podría suponer un riesgo mayor de presentar psicopatología en la infancia.

Respecto al rendimiento cognitivo objetivamos una asociación positiva con el pH. Es decir, a menor pH en la arteria umbilical al nacimiento, un riesgo significativamente mayor riesgo de presentar un rendimiento intelectual peor en la infancia. Esta asociación se mantiene tras realizar el análisis de regresión lineal y controlar los posibles factores de confusión.

Es importante resaltar que el rendimiento intelectual, medido por el Raven, es la única variable que se asocia de manera significativamente positiva con el pH en la arteria umbilical. El resto de variables psicopatológicas, que tienen que ver con el CBCL, son negativas. Los resultados tendrían una relación lógica puesto que a menor pH en la arteria umbilical, es decir a peor bienestar fetal (Hidalgo-Lopezosa et al., 2016), más probabilidades de presentar psicopatología en la infancia y de presentar menor rendimiento intelectual. Además, en este último caso, como ya hemos reflexionado anteriormente, la asociación está ampliamente respaldada por la bibliografía.

6.6 INDICE DE PULSATILIDAD ARTERIA UTERINA

El índice de pulsatilidad (IP), tanto para la arteria uterina como umbilical, nos indica la resistencia al paso del flujo sanguíneo. Es decir, a mayor índice de pulsatilidad mayor resistencia. El estudio del flujo sanguíneo es representativo del estado funcional de la circulación útero-placentaria. Cuando el índice de pulsatilidad está elevado hay significativamente mayor riesgo de restricción del crecimiento fetal, hipoxia fetal y otras complicaciones neonatales (Gudmundsson et al., 2017). Pero la relación entre el IP y el desarrollo emocional y cognitivo de los niños está menos clara.

La evidencia científica existente hasta el momento sigue una misma tendencia. No se objetiva una asociación clara entre IP y desarrollo emocional en la infancia (Alfirevic et al., 2010). Por otra lado se identifica asociación entre IP anómalo (>percentil 90) y menor rendimiento intelectual en la infancia (Mone et al., 2015).

Nuestro ensayo clínico concuerda con la evidencia científica existente. No encontramos asociación entre desarrollo emocional e IP a excepción del síndrome “problemas sociales”. Con este último detectamos una asociación positiva; es decir, los gemelos que durante el embarazo han tenido una peor circulación útero-placentaria (índice de pulsatilidad en la arteria uterina más alto), tienen más problemas sociales en la infancia. Curiosamente en una de las pocas revisiones sistemáticas que existen también se objetiva esta asociación (Levine et al., 2015). No encontramos ningún razonamiento para explicar que la interacción social sea el único campo afectado del desarrollo emocional. Por este motivo serán necesarias futuras investigaciones al respecto.

Por su parte el rendimiento cognitivo tiene una correlación negativa significativa con el IP. Esto significaría que, según nuestros resultados, a peor circulación útero-placentaria durante el embarazo el cociente intelectual de los gemelos en la infancia es más bajo. Esta asociación estaría refrendada por la bibliografía (Mone et al., 2015). Además se mantiene tras realizar el análisis multivariante controlando posibles factores de confusión tales como la prematuridad o las medidas antropométricas fetales.

Los resultados obtenidos son coherentes en la medida de que a mayor IP, que equivaldría en última instancia a decir a peor bienestar fetal, más probabilidades de presentar psicopatología en la infancia y de presentar menor rendimiento intelectual. Por otra parte los resultados obtenidos son muy similares a los presentados con la variable pH de la arteria umbilical. Este dato es congruente ya que las dos mediciones son representativas del bienestar fetal. Una posible explicación de este fenómeno sería la insuficiencia placentaria en presencia de un feto que ha crecido adecuadamente, pero que afecta el desarrollo del hipocampo fetal (Baschat et al, 2011). Existen estudios clínicos que evidencian una medición patológica de IP en niños con crecimiento intrauterino normal, pero que durante el desarrollo experimentan un neurodesarrollo infantil deteriorado (Wienerroither et al, 2001).

6.7 CORTICOIDES.

Revisando la bibliografía observamos que se tiende a considerar que la administración prenatal de corticoides aumenta el riesgo de presentar psicopatología en la infancia, además de presentar los niños un menor rendimiento cognitivo (Khalife, 2014; Mina et al, 2014). En nuestro ensayo clínico resulta todo lo contrario, es decir, los corticoides actúan de efecto protector para la presentación de psicopatología en la infancia no mostrando asociación respecto al rendimiento intelectual.

Es posible que esta discrepancia se deba a las diferencias metodológicas entre los estudios. Los ensayos previos de la literatura miden los niveles de glucocorticoides a lo largo de todo el embarazo, investigando sobre el aumento de cortisol provocado por la disregulación del eje HHA (Mina, 2014), o bien provocado por el uso de corticoides sintéticos para alguna de sus indicaciones (Khalife, 2014). Por el contrario, en nuestra investigación se administran corticoides sintéticos, durante pocos días, y al final de la gestación. Este uso de glucocorticoides no ha demostrado ser perjudicial para el desarrollo emocional e intelectual (Thorp et al., 2003; Trautman et al., 1995), incluso existe un estudio en el que se observa, al igual que nos sucede a nosotros, un efecto protector de los glucocorticoides para el desarrollo emocional (Hirvikoski et al., 2008).

En nuestra investigación los corticoides se administran a madres con riesgo de parto prematuro. Por lo tanto, no es de extrañar que estos gemelos tengan una edad gestacional menor y un peso menor al nacer. No obstante, la prematuridad y el bajo peso al nacer son un factor de riesgo para presentar psicopatología tal y como describe la bibliografía (Romero et al., 2017), y nuestro propio estudio, por lo tanto no sería una posible explicación para nuestros resultados.

Hemos querido comparar el perfil psicopatológico y los resultados de Raven de los nacidos con 34 semanas o menos, en función de que llevaran o no tratamiento con corticoides. De esta forma controlamos el posible efecto mediador que pueda estar ejerciendo la edad gestacional, ya que los corticoides se administran a madres con riesgo de parto prematuro. El resultado es que los hijos de madres que habían recibido corticoides obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas en ansiedad-depresión, retraimiento, quejas somáticas, problemas sociales, alteraciones del pensamiento, problemas de atención, internalización y CBCL total. Estos resultados permiten avalar, en nuestro estudio, el efecto protector de los corticoides sobre el desarrollo psicopatológico de los sujetos, descartando (o limitando) la influencia de la edad gestacional.

Los resultados no se modifican cuando controlamos el papel potencial de otros mediadores tales como la administración de progesterona a las madres durante el embarazo, la edad materna al embarazo, el consumo materno de tabaco durante el embarazo, el IMC materno al inicio del embarazo, el pH en la arteria umbilical, el peso del neonato al nacer y el sexo del neonato.

Existen varias alternativas a la hora de explicar estos resultados. En primer lugar, se podría pensar, tal y como plantean algunos autores (Pérez Ramirez et al., 2019; Roberts, et al., 2017), que los corticoides sintéticos tengan una acción en el feto diferente a la que realiza el cortisol segregado en exceso debido a la disregulación del eje HHA. En segundo lugar, la exposición tan corta (máximo 7 días) a niveles elevados de corticoides puede que juegue algún papel como plantean Roberts y colaboradores (Roberts et al., 2017).

Finalmente hay que tener en cuenta que en nuestra investigación, la exposición a corticoides se produce en la última etapa del embarazo. Este hecho podría ser importante por varios motivos. Primeramente comentar que el desarrollo del cerebro humano comienza temprano en la gestación, con genes clave involucrados en procesos de neurodesarrollo expresados sobre todo en el período embrionario temprano (Kang et al., 2011; Katorza et al 2018).

Si los corticoides propician un ambiente intrauterino adverso, el cerebro fetal será más sensible a este ambiente en las primeras semanas de embarazo que es cuando se está desarrollando (Reynolds et al., 2013). Por lo tanto, este efecto de los glucocorticoides no sería aplicable en el caso de nuestro estudio, dado que la administración de corticoides se hace al final de la edad gestacional. En segundo lugar, hay estudios que indican que el eje HHA, tanto materno como fetal, es progresivamente menos sensible al estrés a medida que avanza el embarazo y, por tanto, produce menos secreción de glucocorticoides en estas situaciones. Este hecho propicia que los niveles fisiológicos de glucocorticoides en el feto, sean menores en el último período del embarazo (Glover, 2014).

Otros estudios en experimentación animal muestran que los glucocorticoides prenatales regulan el punto de ajuste basal del eje HPA y mejoran la respuesta del eje HPA al estrés agudo durante la gestación tardía (Fletcher et al., 2004). Es decir, según este estudio de experimentación, los glucocorticoides aplicados de forma fugaz, en el último período del embarazo, podrían mejorar la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA), lo contrario a lo que sucede en las primeras etapas del embarazo.

6.8 TOCOLÍTICOS.

En nuestro ensayo clínico objetivamos una asociación significativa entre el uso de tocolíticos durante el último período de gestación y menor probabilidad de presentar psicopatología en la infancia. No encontramos asociación respecto al rendimiento intelectual.

Existen pocos estudios en la bibliografía que analicen esta posible asociación. Van Vliet realiza un ensayo clínico con el bloqueador de los canales del calcio nifedipino. Objetiva que los niños a los que se ha administrado este tocolítico durante el embarazo presentan mayor capacidad de resolución de problemas a los 2 años de edad (Van Vliet, 2016). Explica esta asociación por los estudios in vitro que evidencian el efecto neuroprotector del nifedipino en el desarrollo cerebral fetal (Berger et al., 2012). No encontramos más investigaciones en la literatura que estudien esta asociación.

Al igual que en el apartado corticoides, y con la misma finalidad (limitar la influencia de la edad gestacional en los resultados), comparamos perfil psicopatológico y Raven de aquellos sujetos que nacieron a las 34 semanas o menos en función de que hubieran llevado tratamiento con tocolíticos. Tras realizar el análisis estadístico, seguimos objetivando que los niños a los que se ha administrado tocolíticos puntúan significativamente más bajo en ansiedad-depresión, retraimiento, quejas somáticas e internalización (tabla 41).

Además, estos resultados se mantienen tras controlar los posibles factores mediadores (administración de progesterona a las madres durante el embarazo, edad materna al embarazo, consumo materno de tabaco durante el embarazo, IMC materno al inicio del embarazo, pH en la arteria umbilical, peso del neonato al nacer y sexo del neonato) mediante el análisis de regresión lineal.

No encontramos una explicación clara a estos resultados. Una posible hipótesis podría ser que algunos de los tocolíticos, sobre todo los bloqueadores de canales del calcio, estuvieran ejerciendo un efecto neuroprotector en el desarrollo cerebral fetal (Berger et al., 2012).

6.9 EDAD GESTACIONAL.

Existen numerosos estudios y revisiones sistemáticas que asocian la prematuridad con mayor incidencia de psicopatología en la infancia y la adolescencia. También está contrastada la asociación entre prematuridad y menor rendimiento intelectual. Cuando hablamos de prematuridad consideramos tanto prematuridad extrema (<28 semanas) como muy prematuros (28 a 32 semanas) y prematuros moderados (32 a 37 semanas).

En nuestra investigación consideramos las estratificaciones en la semana 32, 34 y 37. De forma sistemática observamos, en las diferentes estratificaciones, la presencia de puntuaciones más altas en psicopatología en el tramo inferior al punto de corte; es decir cuando la edad gestacional es menor.

Esta tendencia se plasma en el parámetro que corresponde al total del CBCL (resumen de todos los componentes del CBCL). Se detecta más psicopatología en el tramo inferior del punto de corte, sobre todo en la semana 32. Es decir, en nuestro ensayo clínico, los niños nacidos con prematuridad extrema, muy prematuro o prematuros moderados puntúan más alto en psicopatología en la infancia pero sin alcanzar significación estadística.

Como hemos comentado se trata de una tendencia y logramos significación estadística entre alteraciones del pensamiento en la infancia y nacidos muy prematuros (<32 semanas). También entre somatización y problemas sexuales en la infancia y nacimientos prematuros moderados (<32 semanas).

Lo contrario sucede con respecto al cociente intelectual. Los niños nacidos con prematuridad extrema, muy prematuros o prematuros moderados puntúan más bajo en cociente intelectual en la infancia pero sin alcanzar significación estadística.

Pero la bibliografía existente no solo habla de prematuridad. Existen ensayos clínicos (Rautava, 2010; Stoelhorst, 2003) y revisiones sistemáticas (Plugiese et al., 2013; Synnes, 2018) que evidencian una correlación negativa entre la edad gestacional y la psicopatología. Es decir, se objetiva un aumento progresivo de incidencia y gravedad de psicopatología a medida que disminuye la edad gestacional.

Paralelamente ensayos clínicos (Hirschberger, 2018), y también algunas revisiones sistemáticas (Plugiese et al., 2013; Synnes, 2018), detectan una correlación positiva entre edad gestacional y cociente intelectual. Es decir, se objetiva un aumento progresivo de rendimiento intelectual en la infancia a medida que aumenta la edad gestacional al nacimiento.

En nuestra investigación, tras realizar el análisis de regresión lineal y controlar posibles factores moduladores (progesterona, edad materna, consumo de tabaco, IMC materno al 1er trimestre, pH arteria umbilical, uso de corticoides y tocolíticos, Índice de Rorher y sexo del recién nacido) observamos una asociación negativa significativa entre edad gestacional y retraimiento, quejas somáticas, problemas de atención, conducta infractora, conducta agresiva, problemas sexuales, internalización, externalización y CBCL total. Nuestro estudio, en línea con la literatura previa, muestra una asociación negativa, con fuerte significación estadística, entre edad gestacional y psicopatología. En cambio, no encontramos asociación entre edad gestacional y cociente intelectual, como sí sucede en la mayoría de la bibliografía tal y como hemos explicado en el apartado anterior. Una posible explicación sería la utilización de instrumentos de medida diferentes. En la mayor parte de ensayos clínicos sobre esta materia, se utilizan escalas relacionadas con la cultura y la escolaridad, al contrario que en nuestro ensayo, que utilizamos un instrumento de medida (escala de Raven) más cercano al factor general de inteligencia (Spearman, 1927), independiente del lenguaje, la cultura o la escolaridad.

6.10 APGAR 5 MINUTOS.

El puntaje de Apgar se puede usar para evaluar la respuesta del recién nacido a la reanimación. En los casos que esté alterado puede indicar hipoxia y asfixia, entre otras complicaciones. Los eventos pre y perinatales leves son relativamente frecuentes, y los cambios neuropsiquiátricos solo pueden detectarse más tarde durante el desarrollo infantil (Odd et al., 2009). La lógica indica que los niños expuestos a mayor estrés pre y perinatal deben tener mayor riesgo de presentar psicopatología en la infancia, además de más dificultades cognitivas. La evidencia científica que tenemos hasta ahora respalda esta teoría. Se objetiva una asociación entre Apgar anómalo, tanto al minuto, como a los cinco minutos, como a los diez y mayor riesgo de presentar psicopatología en la infancia (Liang et al., 2012; Indredavik et al., 2010; Sucksdorff et al., 2018) y menor rendimiento intelectual (Natarajan et al., 2013; Ehrenstein et al., 2009).

En nuestra investigación detectamos una asociación negativa entre el Apgar a los 5 minutos y la conducta infractora. Es decir, un mejor estado de oxigenación a los 5 minutos del nacimiento se asocia a menor riesgo de conducta infractora en la infancia. Así mismo, en sujetos con Apgar disminuido a los 5 minutos, objetivamos un incremento del riesgo de conductas externalizadoras. Estas asociaciones son acordes con la bibliografía existente (Liang et al., 2012; Sucksdorff et al., 2018).

A diferencia de descripciones previas en la literatura no encontramos asociación entre el Apgar a los 5 minutos y el resto de componentes del CBCL, tampoco con el CBCL Total ni con el cociente intelectual.

6.11 ANTROPOMETRÍA DEL RECIÉN NACIDO.

Con respecto al peso neonatal la literatura suscribe una clara asociación entre bajo peso y aumento del riesgo de presentar psicopatología (conductas internalizantes y externalizantes) en la infancia. Además, se observa una asociación negativa, de tal modo que, cuanto menor es el peso al nacimiento más riesgo existe de presentar síntomas en la infancia (Momany et al., 2007; Rice, 2007; Wojcik et al., 2013). También se observa asociación entre peso neonatal y rendimiento intelectual en la infancia. En este caso la asociación es positiva, de tal modo que, a mayor peso al nacimiento mayor rendimiento intelectual (Aarnoudse et al., 2009; Kirkegaard, 2006).

Por el contrario, nosotros no hemos detectado una asociación entre el peso al nacer ni con psicopatología ulterior ni con rendimiento intelectual.

Respecto a otras medidas antropométricas la más estudiada es el Índice de Masa Corporal al nacimiento. Cuanto mayor IMC hay al nacimiento, menor riesgo parece haber de aparición de psicopatología en la infancia y mejor rendimiento intelectual (Gallo et al., 2011; Niemi et al., 2005). Sin embargo, los resultados no son concluyentes debido al escaso número de estudios y a algunos ensayos contradictorios (Lukkari et al., 2014).

La desnutrición intrauterina (DIU) se puede definir como la imposibilidad del feto para desarrollar su potencial de crecimiento por deficiencias nutricionales. Como consecuencia, estos niños suelen tener mayores tasas de morbilidad y mortalidad que los nacidos a término (Sharma et al., 2016). La forma de detección de la DIU se basa principalmente en datos clínicos, sin embargo se usan también índices que facilitan la identificación de los niños afectados. Entre los más utilizados están los que dividen a los recién nacidos en: pretérmino, cuando nacen antes de las 38 semanas; a término, si el embarazo se resuelve entre la semana 38 y 42; y postérmino, cuando el niño nace después de la semana 42. Con estos indicadores se logran identificar a los niños con retraso en el crecimiento intrauterino, hipertróficos, eutróficos o hipotróficos.

Sin embargo, la utilidad de este último sistema de clasificación se ha cuestionado, porque hay neonatos que tienen la misma longitud y edad de gestación pero muestran una diferencia importante en el peso, por tener menor cantidad de tejido adiposo (Nardoza et al., 2017). Es por eso que se propone el índice ponderal (IP), el cual puede ser de mayor utilidad para identificar a los niños desnutridos que se escapan al diagnóstico cuando se usa en ellos la medición del peso con respecto a su edad de gestación.

El IP fue propuesto por Rohrer, en 1960, pensando en que: “si el volumen tridimensional, o gravedad específica de un cuerpo, es relativamente constante a un peso corporal similar, este será proporcional al cubo de la dimensión corporal lineal”; en otras palabras, cuando este índice se aplica a los recién nacidos estima qué tan pesado es un niño con respecto a su talla (Wilcox, 1983). En los últimos años, los investigadores aseguran que, cuando se utiliza el peso al nacimiento para valorar el estado de nutrición de los neonatos, un alto porcentaje escapa al diagnóstico, y sugieren el Índice de Rohrer como un indicador adecuado para reconocer a los desnutridos incluso más sensible y específico que el IMC (Thomson et al., 2000).

Es por esta razón que en nuestro trabajo utilizamos como medida antropométrica el Índice de Rohrer. Para ello resulta necesaria la creación de curvas de crecimiento intrauterino con los valores correspondientes a cada edad gestacional valorada en semanas. Existen diversos artículos sobre curvas de índice ponderal según edad gestacional. Tenemos acceso a dos tablas: hemos descartado la de Bilbao (Delgado et al., 1996) por tratarse de una muestra muy baja por semanas de gestación siendo más adecuada por el tamaño, así por estar disgregado por sexos, la de Uruguay (Caiza et al., 2010). Sin embargo, esta última tiene el inconveniente de que solo informan desde la semana 33 con lo que no tenemos datos fiables por debajo de la misma. En este sentido hemos optado por realizar dos análisis estadísticos; en el primero hemos incluido todas las madres del estudio, utilizando el percentil 10 en la semana 33 para edades gestacionales inferiores a ésta.

En el segundo análisis utilizamos como muestra las madres cuya edad gestacional es la 33 o superior. De esta forma reducimos la muestra en 20 gemelos pero conseguimos datos de percentil 10 más exactos. Realizamos por tanto un total de tres análisis estadísticos con el Índice de Rohrer: primero una correlación de Spearman y después las dos estratificaciones comentadas del percentil 10 incluyendo todas las madres o solo incluyendo las de edad gestacional 33 o superior. Utilizamos el percentil 10 como punto de corte puesto que se considera que los que se encuentran por debajo de este percentil están en estado de desnutrición (Delgado et al., 1996).

Si reflexionamos sobre los tres análisis realizados observamos que las tendencias son similares, sobre todo entre la correlación de Spearman y el segundo análisis realizado con el percentil 10 que, además, como ya hemos comentado, es más preciso que el primero. Este hecho aporta mayor consistencia y fiabilidad a algunos resultados que creemos conveniente enfatizar.

La relación es muy clara entre el Índice de Rorher y los problemas de internalización (ansiedad-depresión, retraimiento y quejas somáticas). Siendo las diferencias estadísticamente significativas para el retraimiento en los 3 análisis y ansiedad-depresión y quejas somáticas para el primer y tercer análisis. Por lo tanto, según nuestro estudio, cuando el crecimiento intrauterino es deficitario, existen posteriormente más trastornos de internalización en la infancia.

También existe asociación entre CBCL total e Índice de Rorher en la correlación de Spearman y el segundo análisis de percentil 10 en el que solo incluimos las madres cuya edad gestacional es la 33 o superior. Es decir, en nuestro estudio, cuando el crecimiento intrauterino es deficitario, existe mayor riesgo de psicopatología en la infancia.

Resulta interesante resaltar que el cociente intelectual, en los 3 análisis realizados, es más bajo en los sujetos con crecimiento intrauterino deficitario aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Se trata de la única asociación negativa, todas las que se refieren a a psicopatología son positivas.

Este resultado tendría una clara explicación lógica puesto que significaría que cuando el Índice de Rohrer es mayor, cuando el estado de bienestar general del neonato es mejor, los sujetos puntúan más bajo para psicopatología en la infancia en todos los diferentes componentes del CBCL (asociación negativa), pero en cambio puntúan más alto para cociente intelectual (asociación positiva). Consideramos que este dato aporta más consistencia a los resultados.

Aunque, como hemos comentado, los resultados obtenidos respecto al Índice de Rohrer tienen una explicación lógica, sería necesario realizar más investigaciones al respecto puesto que en nuestra revisión no hemos encontrado estudios similares al realizado por nuestra parte.

Figura 50. Gráfico de cajas y bigotes. Relación entre Índice de Rohrer e Internalización.

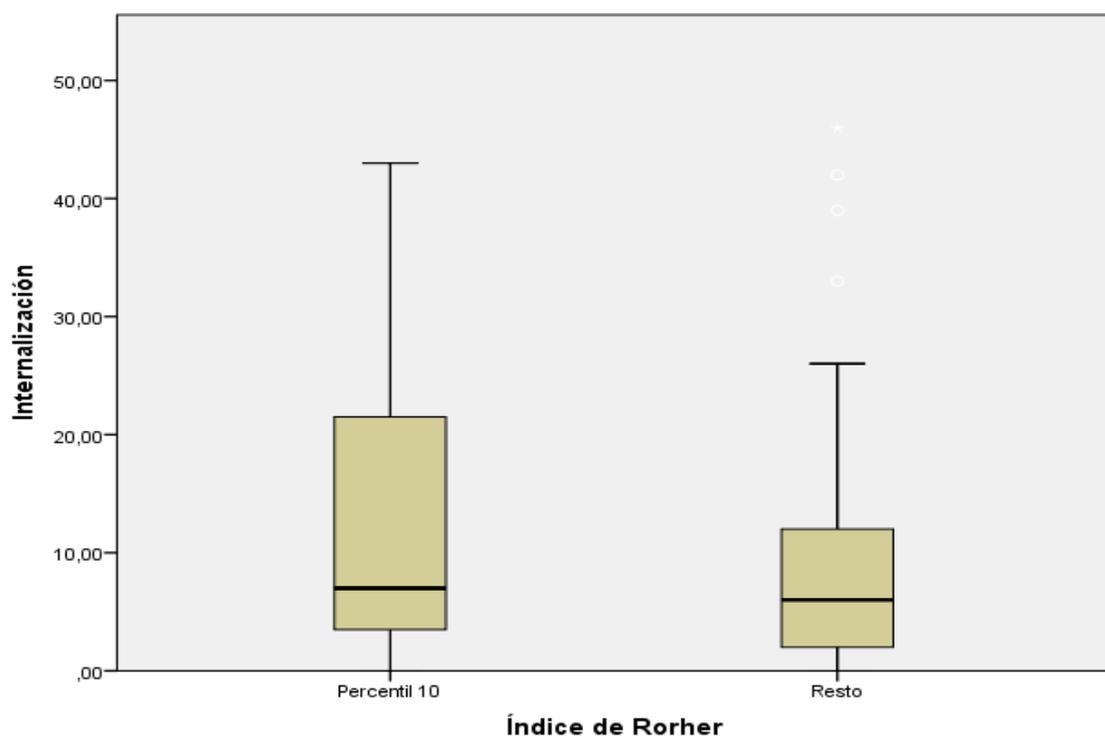
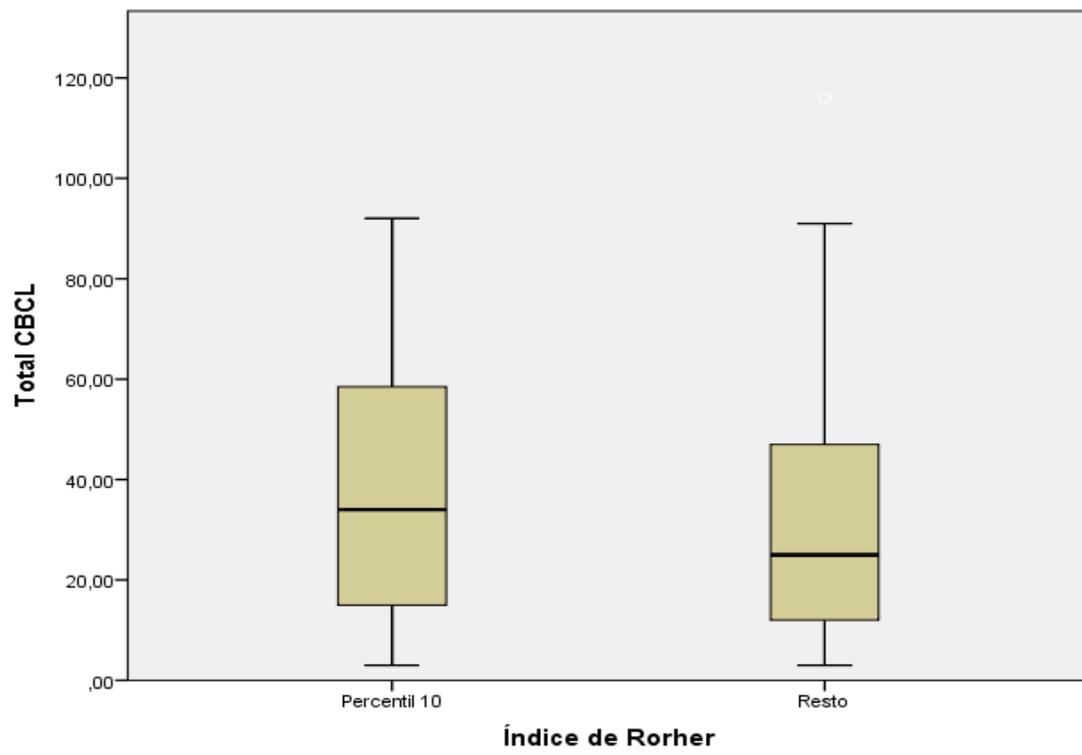


Figura 51. Gráfico de cajas y bigotes. Relación entre Índice de Rorher y CBCL total.



6.12 SEXO.

En la bibliografía no existen dudas respecto a las diferentes formas de presentación de los trastornos emocionales según sexo. Está contrastado que las niñas presentan más comportamientos internalizantes (ansiedad, síntomas depresivos, retraimiento y somatizaciones) y los niños presentan más comportamientos externalizantes (problemas de conducta, dificultad para la imposición de límites, tendencia a la infracción de normas) (Nøvik, 2000; Heptinstall et al., 2002). Lo que no queda tan claro es el motivo de estas diferencias entre sexos. Las teorías más consolidadas son la psicométrica, la social y sobre todo la biológica explicadas ampliamente en la introducción.

En nuestro estudio obtenemos una asociación muy significativa entre conducta infractora, conducta agresiva y la suma de ambos, es decir externalización, con el sexo masculino. Esta asociación, se mantiene al controlar posibles factores mediadores: uso de progesterona prenatal, edad materna al embarazo, consumo de tabaco durante la gestación, IMC materno al primer trimestre, pH arteria umbilical, uso de corticoides y tocolíticos durante el embarazo, edad gestacional al nacimiento e índice de Rhorer.

No encontramos en cambio asociación, entre comportamientos internalizantes y sexo femenino, tal y como se describe en la literatura (Parker et al., 2010; Van Damme et al., 2014).

Por último, hemos detectado una relación, que además se mantiene tras controlar otras variables (uso de progesterona prenatal, edad materna al embarazo, consumo de tabaco durante la gestación, IMC materno al primer trimestre, pH arteria umbilical, uso de corticoides y tocolíticos durante el embarazo, edad gestacional al nacimiento e índice de Rhorer) entre sexo masculino y problemas de índole sexual en la infancia. Revisando la bibliografía no hemos encontrado estudios que hayan descrito esta asociación que debería ser verificada en el futuro.

7 FORTALEZAS Y DEBILIDADES.

Algunas fortalezas y debilidades específicas de cada variable en concreto las hemos ido desgranando en la discusión. No obstante también existen algunos aspectos generales, que consideramos fortalezas o debilidades de nuestra investigación, y que no dependen de ninguna variable específicamente. Éstas las comentaremos en este apartado.

FORTALEZAS

- 1- A fin de validar la muestra de las madres que finalmente participaron y la posibilidad de sesgo de selección, hemos comparado las variables demográficas, del resultado materno y fetal, así como de la asignación al tratamiento progesterona – placebo. Tras un amplio análisis objetivamos que no existe sesgo de selección a la vista de los resultados.
- 2- Una fortaleza importante de nuestro ensayo es el carácter prospectivo del mismo. La muestra procede de un estudio de administración de progesterona previo, en el que se estudia si esta administración ha tenido impacto en el desarrollo de los sujetos participantes. De esta forma tenemos datos fiables captados por compañeros que participan también en nuestra investigación.
- 3- Usamos un método de análisis multivariante que permite controlar los efectos específicos e interacciones de las variables. Al haber tenido presente durante todo el ensayo un número importante de variables los resultados obtenidos adquieren mayor consistencia.

- 4- Respecto a las medidas antropométricas, para valorar el estado de nutrición de los neonatos utilizamos el Índice de Rohrer como el indicador más adecuado para clasificar a los individuos desnutridos. Este indicador es incluso más sensible y específico que el peso neonatal o el IMC. En estas dos últimas unidades de medida se escapan al diagnóstico más recién nacidos en estado de desnutrición (Thomson et al., 2000).

- 5- Para realizar el análisis estadístico en las ocasiones que hemos considerado necesario, utilizamos como unidad de medida el Área de la Superficie Corporal (ASC) o en sus siglas anglosajonas BSA (Body Surface Area). Se considera mejor indicador metabólico que el Índice de Masa Corporal dado que está menos afectado por la masa adiposa normal. Por ello es a menudo utilizado en dosificaciones de fármacos y por ello, nosotros utilizaremos también este índice cuando se trate de precisar con la mayor exactitud posible la dosis administrada de progesterona. Para su cálculo se utiliza la fórmula de Mosteler (Mosterler, 1987). Con el Área de Superficie Corporal tratamos por lo tanto de personalizar y relativizar la dosis de progesterona, en función de la superficie corporal de los gemelos.

- 6- Los test empleados en nuestra investigación nos aportan algunas ventajas. Por ejemplo el CBCL utiliza escalas de dimensiones a partir de las cuales se derivan síndromes psicopatológicos. En este tipo de escalas dimensionales se obtiene más información que en los test de carácter categorial motivo por el cual son muy empleados en la investigación. Respecto al Raven, tiene una serie de particularidades muy interesantes y que son la clave de su éxito en investigación. Se trata de un instrumento psicométrico que es independiente del lenguaje, cultura o escolaridad del niño. Esta independencia es clave para evitar los componentes educativos y culturales propios del niño y que varían según cada familia. Evitamos así sesgos y tenemos una medición más cercana al concepto de inteligencia general (factor G) que en otros test se puede confundir con niveles culturales y/o académicos.

7- Existen pocos estudios en la bibliografía de asociación de variables obstétricas y pediátricas con el perfil psicopatológico y cognitivo en la infancia. Si consideramos además que evaluamos a gemelos dicigóticos, nuestro ensayo clínico resulta si cabe, todavía más singular. Se trata por tanto de gemelos desarrollados en características pre y perinatales similares. En este sentido, resulta más fácil evaluar la variable que consideremos en cada momento existiendo menos factores de confusión.

DEBILIDADES

- 1- Hilando con el último apartado de fortalezas nombradas al tratarse de gemelos dicigóticos, este hecho también entraña una debilidad, pues no hemos analizado si entre ellos existen más o menos discrepancias en el desarrollo habiendo estado expuestos a las mismas condiciones perinatales. Existen entre ellos diferencias genéticas pero la exposición ambiental es similar. Es por tanto una buena población para analizar qué parte de la variación es atribuible al componente genético. Este análisis lo dejamos pendiente para una posible segunda parte de nuestro estudio pues no hemos aprovechado esta condición tan singular.
- 2- La mayor parte de comparaciones de nuestro ensayo con la bibliografía se realizan respecto a embarazos simples debido a que no existen publicaciones en las que se hayan hecho análisis similares al nuestro usando una muestra gemelar. Esto debe tenerse presente ya que los embarazos gemelares pueden entrañar algunas circunstancias y consecuencias diferentes a los embarazos simples.
- 3- No hemos controlado algunas variables maternas que pueden actuar de factores mediadores como el estatus económico, cultural y social de las familias. Según la literatura, a mayor estatus, más aptitudes de afrontamiento de situaciones por parte de los padres. Este hecho termina siendo un factor protector para ciertas patologías emocionales con menor componente genético en su etiología (Tearne, 2015).

- 4- Existen diversos ensayos clínicos que evidencian una asociación entre la presencia de trastornos del estado de ánimo en los padres y la aparición de psicopatología en la infancia (Sparks et al., 2014; Tufan et al., 2016). Otro estudio identifica un mayor riesgo significativo de problemas emocionales en la infancia a la edad de 11 años, en los niños de madres que han presentado sintomatología ansioso-depresiva durante el embarazo o durante los primeros años de vida de su hijo (Munhoz et al., 2017). En nuestro ensayo no disponemos de información respecto a la posible psicopatología de los padres, tratándose por tanto de una limitación a tener en cuenta.
- 5- El estudio emocional e intelectual de los niños ha sido realizado de forma transversal a los 7 o 8 años de edad. Por lo tanto, debemos ser cautos en los resultados debido a los cambios emocionales y cognitivos continuos que se producen en la infancia (Saha et al., 2009).
- 6- Una limitación metodológica que debemos mencionar es que no hemos controlado la edad paterna para realizar las asociaciones. Este dato es importante puesto que existen estudios que afirman que la edad paterna también tiene influencia en el desarrollo emocional e intelectual de la descendencia (Byrne et al, 2011; Arslan et al., 2014).
- 7- Una circunstancia similar sucede en el apartado correspondiente al tabaco. Algunos científicos consideran que la asociación no estaría relacionada con una exposición directa al tabaco durante el embarazo sino más bien estaría relacionada con mutaciones genéticas maternas, pero también paternas derivadas del consumo de tabaco (Langley et al., 2012; Rice et al., 2018).

- 8- No hemos tenido en cuenta la dosis de tabaco a la que han sido expuestas las madres durante el embarazo. Pocas dudas existen respecto a la dosis-dependencia de la asociación del tabaco con la psicopatología y el cociente intelectual de la descendencia (Huang et al., 2018; Linnet et al., 2008; Menezes et al., 2013; Ekblad et al., 2010). Además las madres que consumen tabaco tienen más probabilidad de estar expuestas a otro tipo de tóxicos, sobre todo alcohol y cánnabis. Estos dos tóxicos también han demostrado, en varios estudios, aumentar el riesgo de psicopatología en los niños de las madres expuestas durante el embarazo (Huizink et al., 2006; Hill et al., 2000). Se trata por tanto de otra limitación metodológica de nuestra investigación pues no hemos tenido en cuenta el posible consumo de otros tóxicos. Para terminar con la variables tabaco, es importante mencionar, que la mayoría de los estudios, incluido el nuestro, no tienen en cuenta el rol que puede tener la inhalación pasiva de humo por parte de las madres durante el embarazo e incluso la inhalación pasiva por parte del recién nacido tras el parto. Gatzke-Kopp y Beauchaine demostraron una asociación entre la inhalación pasiva de humo durante el embarazo por parte de las madres y la aparición de psicopatología en la descendencia entre los 7 y 15 años; observaron un incremento de impulsividad, irritabilidad, intolerancia a la frustración, transgresión de normas y otras conductas antisociales (Gatzke-Kopp y Beauchaine, 2007).
- 9- Finalmente comentar que hemos encontrado una asociación muy sólida entre glucocorticoides en la etapa tardía del embarazo y menor psicopatología en la infancia. Hubiera sido interesante conocer la dosis y sus repeticiones para una mayor concreción de los resultados. Lo mismo nos ha sucedido con los tocolítics.

8 **CONCLUSIONES**

De forma concisa podemos resumir las principales aportaciones del trabajo en los siguientes puntos:

- La exposición prenatal a progesterona de la semana 20 a 34, en gemelos dicigóticos, no influye en el desarrollo emocional de los niños a la edad de 7 o 8 años.
- La exposición prenatal a progesterona de la semana 20 a 34, en gemelos dicigóticos, no influye en el rendimiento intelectual de los niños a la edad de 7 o 8 años.
- La edad materna avanzada en la gestación es un factor de riesgo para que la descendencia presente psicopatología en la infancia y un rendimiento cognitivo deficiente.
- El consumo de tabaco durante la gestación es un factor de riesgo para que la descendencia presente psicopatología en la infancia y un rendimiento cognitivo deficiente.
- El sobrepeso materno en la gestación es un factor de riesgo para que la descendencia presente psicopatología en la infancia y un rendimiento cognitivo deficiente.
- El análisis del pH arterial del cordón umbilical puede revelar si hubo hipoxia fetal en el período pre o perinatal y se considera por tanto un buen indicador de bienestar fetal. La acidemia de la arteria umbilical al nacimiento es un indicador de riesgo para presentar en la infancia somatizaciones y problemas de atención. Según nuestro estudio no lo podríamos considerar un riesgo para el resto de psicopatología.

Además, la acidemia de la arteria umbilical al nacimiento también es un indicador de riesgo para presentar un menor rendimiento intelectual en la infancia.

- El índice de pulsatilidad (IP) tanto para la arteria uterina como umbilical nos indica la resistencia al paso del flujo sanguíneo. En nuestro estudio, el aumento del índice de pulsatilidad, es decir, el peor funcionamiento de la circulación útero-placentaria, aumenta el riesgo de que los gemelos presenten un rendimiento intelectual más bajo en la infancia.
- Tanto los corticoides como los tocolíticos administrados en la gestación tardía ejercen un efecto protector para la aparición en la infancia de problemas emocionales y cognitivos.
- La edad gestacional es importante para el futuro desarrollo emocional de los niños. Objetivamos una correlación negativa entre edad gestacional y aparición de psicopatología en la infancia. Es decir, a mayor edad gestacional, menor riesgo de presentar problemas emocionales en la infancia.
- Cuando el crecimiento intrauterino estimado mediante el Índice de Rohrer es bajo (percentil menor a 10) existe más riesgo de presentar psicopatología en la infancia, sobre todo problemas de internalización (ansiedad-depresión, retraimiento y quejas somáticas).
- En nuestra muestra el sexo masculino es un factor de riesgo para la aparición de comportamientos externalizantes (problemas de conducta, dificultad para la imposición de límites, tendencia a la infracción de normas) y también para la aparición de hipersexualidad en la infancia.

9 **BIBLIOGRAFÍA**

Unitat d'Epidemiologia i de Diagnòstic en Psicopatologia del Desenvolupament -UAB- y Servicio de Psicología Aplicada -UNED (2010). Baremos para CBCL 6-182001. Población española. http://www.ued.uab.cat/pub/Baremos_espanoles_CBCL6-18.pdf. (2010).

Practice Bulletin No. 160. (2016). *Obstetrics & Gynecology*, 127(1), e39–e51. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001266>

Organization for Economic Cooperation and Development. OECD (<http://www.oecd.org/els/social/family/database>). (2015).

Aarnoudse-Moens, C. S. H., Weisglas-Kuperus, N., Van Goudoever, J. B., & Oosterlaan, J. (2009, August). Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2816>

Achenbach, T. M. (1991). *Child behavior checklist/4-18*. Burlington: University of Vermont, 5.

Achenbach, T.M. y Rescorla, L. (2001). *Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles*. University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families.

AJ, W. (1983). Intrauterine growth retardation. Beyond birth weight criteria. *Early Human Dev*, (8), 8: 189-93.

Alfirevic, Z., Stampalija, T., & Gyte, G. M. (2010). Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001450>.

Alfirevic, Z., Stampalija, T., Roberts, D., & Jorgensen, A. L. (2012). Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. In Z. Alfirevic (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008991>.

Alfonso, F., Segovia, J., Heras, M., & Bermejo, J. (2006). Publicación de ensayos clínicos en revistas científicas: consideraciones editoriales. Consort y Creación Base de Datos Con Los Resultados de Los Cuestionarios. *Revista Española de Cardiología*, 59(11), 1206–1214. <https://doi.org/10.1157/13095794>

American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, American College of Obstetricians and Gynecologists, & Committee on Obstetric Practice. (2006). The Apgar Score. *Advances in Neonatal Care*, 6(4), 220–223. <https://doi.org/10.1016/j.adnc.2006.04.008>

Antonelli, M. (2015). Perinatal Programming of Neurodevelopment, 10, XXIV, 477. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1372-5>

Antoniou, E. E., Fowler, T., Reed, K., Southwood, T. R., McCleery, J. P., & Zeegers, M. P. (2014). Maternal pre-pregnancy weight and externalising behaviour problems in preschool children: a UK-based twin study. *BMJ Open*, 4(10), e005974. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005974>

Arpi, E., & Ferrari, F. (2013, September). Preterm birth and behaviour problems in infants and preschool-age children: A review of the recent literature. *Developmental Medicine and Child Neurology*. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12142>

Arslan, R. C., Penke, L., Johnson, W., Iacono, W. G., & McGue, M. (2014). The effect of paternal age on offspring intelligence and personality when controlling for paternal trait level. *PLoS ONE*, 9(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090097>

Ashford, J., van Lier, P. A. C., Timmermans, M., Cuijpers, P., & Koot, H. M. (2008). Prenatal smoking and internalizing and externalizing problems in children studied from childhood to late adolescence. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47(7), 779–787. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e318172eefb>

Auyeung, B., Baron-Cohen, S., Ashwin, E., Knickmeyer, R., Taylor, K., & Hackett, G. (2009). Fetal testosterone and autistic traits. *British Journal of Psychology*, 100(1), 1–22. <https://doi.org/10.1348/000712608X311731>

Baschat, A. A. (2011). Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 37(5), 501–514. <https://doi.org/10.1002/uog.9008>

Bentham, J., Di Cesare, M., Bilano, V., Bixby, H., Zhou, B., Stevens, G. A., ... Cisneros, J. Z. (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*, 390(10113), 2627–2642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)

Berger R, Garnier Y, J. A. (2012). Perinatal brain damage: underlying mechanisms and neuroprotective strategies. - PubMed - NCBI. Retrieved April 11, 2020, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12445595>

Bernstein, I. M., Plociennik, K., Stahle, S., Badger, G. J., & Secker-Walker, R. (2000). Impact of maternal cigarette smoking on fetal growth and body composition. In *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (Vol. 183, pp. 883–886). Mosby Inc. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.109103>

Bierut, L. J. (2011, February 24). Genetic Vulnerability and Susceptibility to Substance Dependence. *Neuron*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.015>

Bleker, L. S., de Rooij, S. R., & Roseboom, T. J. (2019). Malnutrition and depression in pregnancy and associations with child behaviour and cognitive function: A review of recent evidence on unique and joint effects¹. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 97(3), 158–173. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0381>

Bleker, L. S., Roseboom, T. J., Vrijkotte, T. G., Reynolds, R. M., & de Rooij, S. R. (2017). Determinants of cortisol during pregnancy – The ABCD cohort. *Psychoneuroendocrinology*, 83, 172–181. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.026>

Bleker, L. S., Roseboom, T. J., Vrijkotte, T. G., Reynolds, R. M., & de Rooij, S. R. (2017). Determinants of cortisol during pregnancy - The ABCD cohort. *Psychoneuroendocrinology*, 83, 172–181. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.026>

Bolton, J. L., & Bilbo, S. D. (2014). Developmental programming of brain and behavior by perinatal diet: Focus on inflammatory mechanisms. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16(3), 307–320.

Brion, M.-J., Victora, C., Matijasevich, A., Horta, B., Anselmi, L., Steer, C., ... Davey Smith, G. (2010). Maternal smoking and child psychological problems: disentangling causal and noncausal effects. *Pediatrics*, 126(1), e57-65. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2754>

Brown, A. S., van Os, J., Driessens, C., Hoek, H. W., & Susser, E. S. (2000). Further evidence of relation between prenatal famine and major affective disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 157(2), 190–195. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.190>

Brunton, P. J. (2015). Programming the Brain and Behaviour by Early-Life Stress: A Focus on Neuroactive Steroids. *Journal of Neuroendocrinology*, 27(6), 468–480. <https://doi.org/10.1111/jne.12265>

Byrne, M., Agerbo, E., Ewald, H., Eaton, W. W., & Mortensen, P. B. (2003). Parental age and risk of schizophrenia: a case-control study. *Archives of General Psychiatry*, 60(7), 673–678. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.7.673>

Byrne, M., Agerbo, E., Ewald, H., Eaton, W. W., & Mortensen, P. B. (2011). Parental age and risk of schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, 26(July 2003), e94. <https://doi.org/10.1097/01.yic.0000405791.80852.87>

Carmen Moreno Rosset. (2017). *Evaluació Psicològica*. Universitat Oberta de Catalunya.

Casas, M., Chatzi, L., Carsin, A. E., Amiano, P., Guxens, M., Kogevinas, M., ... Vrijheid, M. (2013). Maternal pre-pregnancy overweight and obesity, and child neuropsychological development: Two southern european birth cohort studies. *International Journal of Epidemiology*, 42(2), 506–517. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt002>

Castro, J., Billick, S. B., & Swank, A. C. (2016). Utility of a New Spanish RQC and PSC in Screening with CBCL Validation. *Psychiatric Quarterly*, 87(2), 343–353. <https://doi.org/10.1007/s11126-015-9391-1>.

Cayssials, A., Albajari, V., Aldrey, A., Fernández Liporace, M., Naisberg, C., & Scheinsohn, M.J. (1993). *Normas de la Ciudad de Buenos Aires Argentina. Escala Raven*. Ed. Paidós

Chauhan, S. P., Scardo, J. A., Hayes, E., Abuhamad, A. Z., & Berghella, V. (2010). Twins: prevalence, problems, and preterm births. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 203(4), 305–315. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.04.031>

Cho, K., Frijters, J. C., Zhang, H., Miller, L. L., & Gruen, J. R. (2013). Prenatal exposure to nicotine and impaired reading performance. *The Journal of Pediatrics*, 162(4), 713–718.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.09.041>

Chuang, H.-L., Kuo, C.-P., Li, C.-Y., & Liao, W.-C. (2016). Psychometric Testing of Behavior Assessment for Children. *Asian Nursing Research*, 10(1), 39–44. <https://doi.org/10.1016/j.anr.2015.10.010>

Clavarino, A. M., Mamun, A. A., O'Callaghan, M., Aird, R., Bor, W., O'Callaghan, F., ... Alati, R. (2010). Maternal anxiety and attention problems in children at 5 and 14 years. *Journal of Attention Disorders*, 13(6), 658–667. <https://doi.org/10.1177/1087054709347203>

Clifford, A., Lang, L., & Chen, R. (n.d.). Effects of maternal cigarette smoking during pregnancy on cognitive parameters of children and young adults: a literature review. *Neurotoxicology and Teratology*, 34(6), 560–570. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2012.09.004>

Croen, L. A., Najjar, D. V., Fireman, B., & Grether, J. K. (2007). Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 161(4), 334–340. <https://doi.org/10.1001/archpedi.161.4.334>

Crow, J. F. (2000). The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation. *Nature Reviews. Genetics*, 1(1), 40–47. <https://doi.org/10.1038/35049558>

Dalman, C., Thomas, H. V., David, A. S., Gentz, J., Lewis, G., & Allebeck, P. (2001). Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia: Population-based case-control study. *British Journal of Psychiatry*, 179(NOV.), 403–408. <https://doi.org/10.1192/bjp.179.5.403>

Dalton, K. (1979). Intelligence and prenatal progesterone. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 72(12), 951–952. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/552470>

Dalton, K. (1976). Prenatal progesterone and educational attainments. *British Journal of Psychiatry*, 129(11), 438–442. <https://doi.org/10.1192/bjp.129.5.438>

Daraki, V., Roumeliotaki, T., Koutra, K., Georgiou, V., Kampouri, M., Kyriklaki, A., ... Chatzi, L. (2017). Effect of parental obesity and gestational diabetes on child neuropsychological and behavioral development at 4 years of age: the Rhea mother-child cohort, Crete, Greece. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 26(6), 703–714. <https://doi.org/10.1007/s00787-016-0934-2>

de Kluiver, H., Buizer-Voskamp, J. E., Dolan, C. V., & Boomsma, D. I. (2017, April 1). Paternal age and psychiatric disorders: A review. *American Journal of Medical*

Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics. Blackwell Publishing Inc.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32508>

de Winter, A. F., Oldehinkel, A. J., Veenstra, R., Brunnekreef, J. A., Verhulst, F. C., & Ormel, J. (2005). Evaluation of non-response bias in mental health determinants and outcomes in a large sample of pre-adolescents. *European Journal of Epidemiology*, 20(2), 173–181. <https://doi.org/10.1007/s10654-004-4948-6>

Delgado Beltrán, P., Melchor Marcos, J. C., Rodríguez-Alarcón Gómez, J., Linares Uribe, A., Fernández-Llebrez del Rey, L., Barbazán Cortés, M. J., ... Aranguren Dúo, G. (1996). Curvas de desarrollo fetal de los recién nacidos en el Hospital de Cruces (Vizcaya). II. Longitud, perímetro cefálico e índice ponderal. *Anales Españoles de Pediatría*, 44(1), 55–59. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8849062>

Dietz, K. R., Lavigne, J. V., Arend, R., & Rosenbaum, D. (1997). Relation between intelligence and psychopathology among preschoolers. *Journal of Clinical Child Psychology*, 26(1), 99–107. https://doi.org/10.1207/s15374424jccp2601_10

Dodd, J. M., Grivell, R. M., O'Brien, C. M., Dowswell, T., & Deussen, A. R. (2017). Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10(10), CD012024. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012024.pub2>

D'Onofrio, B. M., Rickert, M. E., Frans, E., Kuja-Halkola, R., Almqvist, C., Sjölander, A., Lichtenstein, P. (2014). Paternal age at childbearing and offspring psychiatric and academic morbidity. *JAMA Psychiatry*, 71(4), 432–438. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4525>

D'Onofrio, B. M., Singh, A. L., Iliadou, A., Lambe, M., Hultman, C. M., Grann, M., ... Lichtenstein, P. (2010). Familial confounding of the association between maternal smoking during pregnancy and offspring criminality: A population-based study in Sweden. *Archives of General Psychiatry*, 67(5), 529–538. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.33>

Drews, C. D., Yeargin-Allsopp, M., Decoufle, P., & Murphy, C. C. (1995). Variation in the influence of selected sociodemographic risk factors for mental retardation. *American Journal of Public Health*, 85(3), 329–334. <https://doi.org/10.2105/AJPH.85.3.329>

Duncan, A. F., & Matthews, M. A. (2018, September 1). Neurodevelopmental Outcomes in Early Childhood. *Clinics in Perinatology*. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.05.001>

Ehrenstein, V., Pedersen, L., Grijota, M., Nielsen, G. L., Rothman, K. J., & Sørensen, H. (2009). Association of Apgar score at five minutes with long-term neurologic disability and cognitive function in a prevalence study of Danish conscripts. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 9, 14. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-9-14>

Ehrhardt, A. A., Grisanti, G. C., & Meyer-Bahlburg, H. F. L. (1977). Prenatal exposure to medroxyprogesterone acetate (MPA) in girls. *Psychoneuroendocrinology*, 2(4), 391–398. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(77\)90010-5](https://doi.org/10.1016/0306-4530(77)90010-5)

Eicher, J. D., Powers, N. R., Cho, K., Miller, L. L., Mueller, K. L., Ring, S. M., ... Gruen, J. R. (2013). Associations of prenatal nicotine exposure and the dopamine related genes ANKK1 and DRD2 to verbal language. *PloS One*, 8(5), e63762. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063762>

Ekblad, M., Gissler, M., Lehtonen, L., & Korkeila, J. (2010). Prenatal smoking exposure and the risk of psychiatric morbidity into young adulthood. *Archives of General Psychiatry*, 67(8), 841–849. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.92>

Entringer, S., Buss, C., & Heim, C. (2016). Early-life stress and vulnerability for disease in later life. Retrieved February 20, 2020, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27604117>

Farkas Klein, C. (2010). Inventario del Desarrollo de Habilidades Comunicativas McArthur-Bates (CDI): Propuesta de una versión abreviada. *Universitas Psychologica*, 10(1), 245–262. <https://doi.org/10.11144/javeriana.upsy10-1.idhc>

Farooqi, A., Hägglöf, B., Sedin, G., Gothefors, L., & Serenius, F. (2007). Mental health and social competencies of 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks of gestation in the 1990s: A Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics*, 120(1), 118–133. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2988>

Fazel, S., Doll, H., & Långström, N. (2008). Mental Disorders Among Adolescents in Juvenile Detention and Correctional Facilities: A Systematic Review and Metaregression Analysis of 25 Surveys. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(9), 1010–1019. <https://doi.org/10.1097/chi.obo13e31817eef3>

Fergusson, D. M., & Lynskey, M. T. (1993). Maternal age and cognitive and behavioural outcomes in middle childhood. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 7(1), 77–91. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.1993.tb00604.x>

Fergusson, D. M., & Woodward, L. J. (1999). Maternal age and educational and psychosocial outcomes in early adulthood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 40(3), 479–489. <https://doi.org/10.1017/S0021963098003722>

Field, T. (2017). Prenatal anxiety effects: A review. *Infant Behavior and Development*, 49(March), 120–128. <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2017.08.008>

Fletcher, A. J. W., Ma, X. H., Wu, W. X., Nathanielsz, P. W., McGarrigle, H. H. G., Fowden, A. L., & Giussani, D. A. (2004). Antenatal glucocorticoids reset the level of baseline and hypoxemia-induced pituitary-adrenal activity in the sheep fetus during late gestation. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 286(2 49-2), E311-9. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00158.2003>

Frans, E. M., Sandin, S., Reichenberg, A., Lichtenstein, P., Långström, N., & Hultman, C. M. (2008). Advancing paternal age and bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 65(9), 1034–1040. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.9.1034>

Fuchs, F., & Senat, M.-V. (2016). Multiple gestations and preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 21(2), 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.010>

Gallo, E. A. G., Anselmi, L., Dumith, S. C., Scazufca, M., Menezes, A. M. B., Hallal, P. C., & Matijasevich, A. (2011). [Size at birth and mental health problems at 11 years of age in a Brazilian birth cohort]. *Cadernos de Saude Publica*, 27(8), 1622–1632. <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2011000800017>

Gatzke-Kopp, L. M., & Beauchaine, T. P. (2007). Direct and passive prenatal nicotine exposure and the development of externalizing psychopathology. *Child Psychiatry and Human Development*, 38(4), 255–269. <https://doi.org/10.1007/s10578-007-0059-4>

Gaudier, F. L., Goldenberg, R. L., Nelson, K. G., Peralta-Carcelen, M., Johnson, S. E., DuBard, M. B., ... Hauth, J. C. (1994). Acid-base status at birth and subsequent neurosensory impairment in surviving 500 to 1000 gm infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 170(1), 48–53. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(94\)70383-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(94)70383-3)

- Gaysina, D., Fergusson, D. M., Leve, L. D., Horwood, J., Reiss, D., Shaw, D. S., ... Harold, G. T. (2013). Maternal smoking during pregnancy and offspring conduct problems: Evidence from 3 independent genetically sensitive research designs. *JAMA Psychiatry*, 70(9), 956–963. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.127>
- Giesbrecht, G. F., Rash, J. A., Edwards, H. E., & Wynne-Edwards, K. E. (2016). Full-term deliveries without antecedent labor reveal sex differences in umbilical cord glucocorticoid concentrations. *Psychoneuroendocrinology*, 74, 121–125. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.08.030>
- Glover, V. (2015). Prenatal stress and its effects on the fetus and the child: possible underlying biological mechanisms. *Advances in Neurobiology*, 10, 269–283. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1372-5_13
- Glynn, L. M., Davis, E. P., Sandman, C. A., & Goldberg, W. A. (2016). Gestational hormone profiles predict human maternal behavior at 1-year postpartum. *Hormones and Behavior*, 85, 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.07.002>
- Graham, E. M., Ruis, K. A., Hartman, A. L., Northington, F. J., & Fox, H. E. (2008). A systematic review of the role of intrapartum hypo. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199(6), 587–595. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.06.094>
- Grizenko, N., Eberle, M. L., Fortier, M. E., Côté-Corriveau, G., Jolicoeur, C., & Joober, R. (2016). Apgar scores are associated with attention-deficit/hyperactivity disorder symptom severity. *Canadian Journal of Psychiatry*, 61(5), 283–290. <https://doi.org/10.1177/0706743716635544>
- Gudmundsson, S., Flo, K., Ghosh, G., Wilsgaard, T., & Acharya, G. (2017). Placental pulsatility index: a new, more sensitive parameter for predicting adverse outcome in pregnancies suspected of fetal growth restriction. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 96(2), 216–222. <https://doi.org/10.1111/aogs.13060>
- Hafström, M., Ehnberg, S., Blad, S., Norén, H., Renman, C., Rosén, K. G., & Kjellmer, I. (2012). Developmental outcome at 6.5 years after acidosis in term newborns: A population-based study. *Pediatrics*, 129(6). <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2831>
- Hassold, T., & Hunt, P. (2009, December). Maternal age and chromosomally abnormal pregnancies: What we know and what we wish we knew. *Current Opinion in Pediatrics*. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e328332c6ab>

Heberden, C. (2017). Sex steroids and neurogenesis. *Biochemical Pharmacology*, 141, 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.05.019>

Heptinstall E., T. E. (2002). *Sex Differences and their Significance*. Cambridge University Press., Cambridge.

Herrmann, M., King, K., & Weitzman, M. (2008, April). Prenatal tobacco smoke and postnatal secondhand smoke exposure and child neurodevelopment. *Current Opinion in Pediatrics*. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3282f56165>

Hidalgo-Lopezosa, P., Hidalgo-Maestre, M., & Rodríguez-Borrego, M. A. (2016). Factores perinatales asociados con los valores de pH de sangre de cordón umbilical TT - Perinatal factors associated with umbilical cord blood pH values. *Enfermería Global*, 15(43), 40–50. Retrieved from http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412016000300002&lang=pt

Hill, S. Y., Lowers, L., Locke-Wellman, J., & Shen, S. A. (2000). Maternal smoking and drinking during pregnancy and the risk for child and adolescent psychiatric disorders. *Journal of Studies on Alcohol*, 61(5), 661–668. <https://doi.org/10.15288/jsa.2000.61.661>

Hirschberger, R. G., Kuban, K. C. K., O'Shea, T. M., Joseph, R. M., Heeren, T., Douglass, L. M., Vogt, K. (2018). Co-occurrence and Severity of Neurodevelopmental Burden (Cognitive Impairment, Cerebral Palsy, Autism Spectrum Disorder, and Epilepsy) at Age Ten Years in Children Born Extremely Preterm. *Pediatric Neurology*, 79, 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.11.002>

Hirvikoski, T., Nordenström, A., Lindholm, T., Lindblad, F., Ritzén, E. M., & Lajic, S. (2008). Long-term follow-up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioural problems? *European Journal of Endocrinology*, 159(3), 309–316. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0280>

Honein, M. A., Paulozzi, L. J., & Watkins, M. L. (2001). Maternal smoking and birth defects: validity of birth certificate data for effect estimation. *Public Health Reports (Washington, D.C. : 1974)*, 116(4), 327–335. <https://doi.org/10.1093/phr/116.4.327>

Huang, L., Wang, Y., Zhang, L., Zheng, Z., Zhu, T., Qu, Y., & Mu, D. (2018, January 1). Maternal smoking and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Pediatrics. American Academy of Pediatrics*. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2465>.

- Hubert, A., Szöke, A., Leboyer, M., & Schürhoff, F. (2011). Influence of paternal age in schizophrenia. *Encephale*, 37(3), 199–206. <https://doi.org/10.116/j.encep.2010.12.005>.
- Huizink, A. C., & Mulder, E. J. H. (2006). Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(1), 24–41. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.04.005>.
- Ill., R. N. de V. E. I. de S. C. I. (2015). *Salud Mental y Salud Pública en España: Vigilancia Epidemiológica*.
- Indredavik, M. S., Vik, T., Evensen, K. A. I., Skranes, J., Taraldsen, G., & Brubakk, A. M. (2010). Perinatal risk and psychiatric outcome in adolescents born preterm with very low birth weight or term small for gestational age. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 31(4), 286–294. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181d7b1d3>.
- Ingemarsson, I., Herbst, A., & Thorngren-Jerneck, K. (1997). Long term outcome after umbilical artery acidaemia at term birth: Influence of gender and duration of fetal heart rate abnormalities. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 104(10), 1123–1127. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb10934.x>
- Ivanova, M.Y., Dobrean, A., Dopfner, M., Erol, N., Fombonne, E., Fonseca, A. C. et al. (2007). T. the 8-syndrome structure of the C. in 30 societies. (2007). Testing the 8-syndrome structure of the CBCL in 30 societies. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 405–417.
- Jacquemont, S., Coe, B. P., Hersch, M., Duyzend, M. H., Krumm, N., Bergmann, S., ... Eichler, E. E. (2014). A higher mutational burden in females supports a “female protective model” in neurodevelopmental disorders. *American Journal of Human Genetics*, 94(3), 415–425. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.02.001>
- Janecka, M., Mill, J., Basson, M. A., Goriely, A., Spiers, H., Reichenberg, A., ... Fernandes, C. (2017). Advanced paternal age effects in neurodevelopmental disorders-review of potential underlying mechanisms. *Translational Psychiatry*. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.294>
- Jensen, P.S., Watanabe, H.K., Richters, J.E., Roper, M., Hibbs, E.D., Salzberg, A.D. y Liu, S. (1996). Scales, diagnoses, and child psychopathology: II. Comparing the CBCL and the DISC against external validators Title. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 151–168.

Jo, H., Schieve, L. A., Sharma, A. J., Hinkle, S. N., Li, R., & Lind, J. N. (2015). Maternal prepregnancy body mass index and child psychosocial development at 6 years of age. *Pediatrics*, 135(5), e1198-209. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3058>

John R.Giudicessi, BA.Michael J.Ackerman., 2013. (2008). 基因的改变 NIH Public Access. *Bone*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>

Jorgensen, J. S., Weile, L. K. K., & Lamont, R. F. (2014, April). Preterm labor: Current tocolytic options for the treatment of preterm labor. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Informa Healthcare. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.880110>

Julio Vallejo Ruiloba y Carmen Leal Cercós. (2008). *Tratado de Psiquiatría*.

Kang, H. J., Kawasawa, Y. I., Cheng, F., Zhu, Y., Xu, X., Li, M., ... Šestan, N. (2011). Spatio-temporal transcriptome of the human brain. *Nature*, 478(7370), 483–489. <https://doi.org/10.1038/nature10523>.

Katorza, E., Gat, I., Duvdevani, N., Meller, N., Pardo, N., Barzilay, E., & Achiron, R. (2018). Fetal brain anomalies detection during the first trimester: expanding the scope of antenatal sonography. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 31(4), 506–512. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1289165>

Keenan, K., & Wakschlag, L. S. (2000). More than the terrible twos: the nature and severity of behavior problems in clinic-referred preschool children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 28(1), 33–46. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10772348>.

Khalife, N., Glover, V., Taanila, A., Ebeling, H., Järvelin, M.-R., & Rodriguez, A. (2013). Prenatal glucocorticoid treatment and later mental health in children and adolescents. *PLoS One*, 8(11), e81394. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081394>.

KimStene-Larsen, Borge, A. I. H., & Vollrath, M. E. (2009). Maternal smoking in pregnancy and externalizing behavior in 18-month-old children: results from a population-based prospective study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48(3), 283–289. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b01e318195bcfb>.

Kotlicka-Antczak, M., Pawełczyk, A., Rabe-Jabłońska, J., Smigielski, J., & Pawełczyk, T. (2014). Obstetrical complications and Apgar score in subjects at risk of psychosis. *Journal of Psychiatric Research*, 48(1), 79–85. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.10.004>.

Lacalle, M. (2009). Escalas DSM del CBCL y YSR en niños y adolescentes que acuden a consulta en servicios de salud mental. Universitat Autònoma de Barcelona.

Lambers, D. S., & Clark, K. E. (1996). The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Seminars in Perinatology*, 20(2), 115–126. [https://doi.org/10.1016/S0146-0005\(96\)80079-6](https://doi.org/10.1016/S0146-0005(96)80079-6).

Lamont, R. F., & Jørgensen, J. S. (2019). Safety and Efficacy of Tocolytics for the Treatment of Spontaneous Preterm Labour. *Current Pharmaceutical Design*, 25(5), 577–592. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190329124214>

Langley, K., Heron, J., Smith, G. D., & Thapar, A. (2012). Maternal and paternal smoking during pregnancy and risk of ADHD symptoms in offspring: testing for intrauterine effects. *American Journal of Epidemiology*, 176(3), 261–268. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr510>.

Larsson, H. J., Eaton, W. W., Madsen, K. M., Vestergaard, M., Olesen, A. V., Agerbo, E., Mortensen, P. B. (2005). Risk factors for autism: Perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *American Journal of Epidemiology*, 161(10), 916–925. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi123>.

LAVIGNE, J. V., AREND, R., ROSENBAUM, D., BINNS, H. J., CHRISTOFFEL, K. K., & GIBBONS, R. D. (1998). Psychiatric Disorders With Onset in the Preschool Years: I. Stability of Diagnoses. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 37(12), 1246–1254. <https://doi.org/10.1097/00004583-199812000-00007>.

Lehrer, D. S., Pato, M. T., Nahhas, R. W., Miller, B. R., Malaspina, D., Buckley, P. F., Cohort Consortium, G. P. (2016). Paternal age effect: Replication in schizophrenia with intriguing dissociation between bipolar with and without psychosis. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 171(4), 495–505. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32334>.

Leon, D. A. (2001). Commentary: Getting to grips with fetal programming-aspects of a rapidly evolving agenda. *International Journal of Epidemiology*, 30(1), 96–98. <https://doi.org/10.1093/ije/30.1.96>.

Leung, P. W. L., Kwong, S. L., Tang, C. P., Ho, T. P., Hung, S. F., Lee, C. C., ... Liu, W. S. (2006). Test; retest reliability and criterion validity of the Chinese version of CBCL, TRF, and YSR. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(9), 970–973. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2005.01570.x>.

Levine, T. A., Grunau, R. E., McAuliffe, F. M., Pinnamaneni, R. M., Foran, A., & Alderdice, F. A. (2015, January 1). Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: A systematic review. *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1143>.

Liang, W., & Chikritzhs, T. (2012). Obstetric conditions and risk of first ever mental health contact during infancy, childhood and adolescence. *Midwifery*, 28(4), 379–384. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2011.06.003>.

Linnet, K. M., Dalsgaard, S., Obel, C., Wisborg, K., Henriksen, T. B., Rodriguez, A., ... Jarvelin, M.-R. (2003). Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *The American Journal of Psychiatry*, 160(6), 1028–1040. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.6.1028>.

Lips, K. S., Brüggmann, D., Pfeil, U., Vollerthun, R., Grando, S. A., & Krummer, W. (2005). Nicotinic acetylcholine receptors in rat and human placenta. *Placenta*, 26(10), 735–746. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2004.10.009>.

Lukkari, S., Hakko, H., Taanila, A., Räsänen, P., Riala, K., & Herva, A. (2014). Body size at birth and psychiatric disorders among adolescents: A clinical study of 310 under-age inpatient adolescents in Northern Finland. *Comprehensive Psychiatry*, 55(3), 414–421. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.10.005>.

Lukkari, S., Hakko, H., Herva, A., Pouta, A., Riala, K., & Räsänen, P. (2012). Exposure to Obstetric complications in relation to subsequent psychiatric disorders of adolescent inpatients: Specific focus on gender differences. *Psychopathology*, 45(5), 317–326. <https://doi.org/10.1159/000336073>.

Mahmoud, R., Wainwright, S. R., & Galea, L. A. M. (2016). Sex hormones and adult hippocampal neurogenesis: Regulation, implications, and potential mechanisms. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 41, 129–152. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2016.03.002>.

Malaspina, D., Gilman, C., & Kranz, T. M. (2015). Paternal age and mental health of offspring. *Fertility and Sterility*, 103(6), 1392–1396. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.04.015>.

Malaspina, D., Reichenberg, A., Weiser, M., Fennig, S., Davidson, M., Harlap, S., Knobler, H. Y. (2005). Paternal age and intelligence: Implications for age-related genomic changes in male germ cells. *Psychiatric Genetics*, 15(2), 117–125. <https://doi.org/10.1097/00041444-200506000-00008>.

Malin, G. L., Morris, R. K., & Khan, K. S. (2010). Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 340(7756), c1471. <https://doi.org/10.1136/bmj.c1471>.

Mathews, F., Yudkin, P., & Neil, A. (1999). Influence of maternal nutrition on outcome of pregnancy: Prospective cohort study. *British Medical Journal*, 319(7206), 339–343. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7206.339>.

Mayila, Y., Matsuzaki, T., Iwasa, T., Tungalagsuvd, A., Munkhzaya, M., Yano, K., ... Irahara, M. (2020). The reduction in sexual behavior of adult female rats exposed to immune stress in the neonatal period is associated with reduced hypothalamic progesterone receptor expression. *General and Comparative Endocrinology*, 288. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2019.113360>.

McEwen, B. S. (1999). Stress and the aging hippocampus. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 20(1), 49–70. <https://doi.org/10.1006/frne.1998.0173>.

McGrath, J. J., Petersen, L., Agerbo, E., Mors, O., Mortensen, P. B., & Pedersen, C. B. (2014). A comprehensive assessment of parental age and psychiatric disorders. *JAMA Psychiatry*, 71(3), 301–309. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4081>.

McNamara, H. C., Wood, R., Chalmers, J., Marlow, N., Norrie, J., MacLennan, G., Norman, J. E. (2015). STOPPIT Baby Follow-Up Study: The Effect of Prophylactic Progesterone in Twin Pregnancy on Childhood Outcome. *PLOS ONE*, 10(4), e0122341. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122341>.

Melchior, M., Hersi, R., van der Waerden, J., Larroque, B., Saurel-Cubizolles, M. J., Collet, A. Thiebaugeorge, O. (2015). Maternal tobacco smoking in pregnancy and children's socio-emotional development at age 5: The EDEN mother-child birth cohort study. *European Psychiatry*, 30(5), 562–568. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.03.005>.

Menezes, A. M. B., Murray, J., László, M., Wehrmeister, F. C., Hallal, P. C., Gonçalves, H., Barros, F. C. (2013). Happiness and depression in adolescence after maternal smoking during pregnancy: birth cohort study. *PloS One*, 8(11), e80370. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080370>

Merikangas, K. R., He, J. P., Burstein, M., Swanson, S. A., Avenevoli, S., Cui, L., ... Swendsen, J. (2010). Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: Results from the national comorbidity survey replication-adolescent supplement (NCS-A). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 49(10), 980–989. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.05.017>.

Meyer Bahlburg, H. F., Grisanti, G. C., & Ehrhardt, A. A. (1977). Prenatal effects of sex hormones on human male behavior: medroxyprogesterone acetate (MPA). *Psychoneuroendocrinology*, 2(4), 383–390. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/564072>.

Meyer-Bahlburg, H. F. (1979). Intelligence and prenatal progesterone. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 72(11), 878. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/552453>.

Meyer-Bahlburg, H. F., & Ehrhardt, A. A. (1980). Neurobehavioral effects of prenatal origin: sex hormones. *Progress in Clinical and Biological Research*, 36, 93–107. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6995989>

Meyer-Bahlburg, H. F. L., Grisanti, G. C., & Ehrhardt, A. A. (1977). Prenatal effects of sex hormones on human male behavior: medroxyprogesterone acetate (MPA). *Psychoneuroendocrinology*, 2(4), 383–390. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(77\)90009-9](https://doi.org/10.1016/0306-4530(77)90009-9).

Milekic, M. H., Xin, Y., O'Donnell, A., Kumar, K. K., Bradley-Moore, M., Malaspina, D., Gingrich, J. A. (2015). Age-related sperm DNA methylation changes are transmitted to offspring and associated with abnormal behavior and dysregulated gene expression. *Molecular Psychiatry*, 20(8), 995–1001. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.84>.

Miller, D. B., & O'Callaghan, J. P. (2005). Aging, stress and the hippocampus. *Ageing Research Reviews*. Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2005.03.002>.

Mina, T. H., Lahti, M., Drake, A. J., Räikkönen, K., Minnis, H., Denison, F. C., Reynolds, R. M. (2017). Prenatal exposure to very severe maternal obesity is associated with adverse neuropsychiatric outcomes in children. *Psychological Medicine*, 47(2), 353–362. <https://doi.org/10.1017/S0033291716002452>.

Mina, T. H., & Reynolds, R. M. (2014). Mechanisms linking in utero stress to altered offspring behaviour. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 18, 93–122. https://doi.org/10.1007/7854_2014_291.

Momany, A. M., Kamradt, J. M., & Nikolas, M. A. (2018, October 1). A Meta-Analysis of the Association Between Birth Weight and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*. Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s10802-017-0371-9>.

Momany, A. M., Kamradt, J. M., Nikolas, M. A., Kirkegaard, I., Obel, C., Hedegaard, M., Vik, T. (2007). Gestational age and birth weight in relation to school performance of 10-year-old children: A follow-up study of children born after 32 completed weeks. *Pediatrics*, 118(3), 1409–1426. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2700>.

Mone F, McAuliffe FM, O. S. (2015). The clinical application of Doppler ultrasound in obstetrics. *Obstetrician Gynaecologist*, (17), 13–19.

Mone, F., McConnell, B., Thompson, A., Segurado, R., Hepper, P., Stewart, M. C., Shields, M. D. (2016). Fetal umbilical artery Doppler pulsatility index and childhood neurocognitive outcome at 12-years. *BMJ Open*, 6(6). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008916>.

Moore, B. F., Shapiro, A. L., Wilkening, G., Magzamen, S., Starling, A. P., Allshouse, W. B. Dabelea, D. (2019). Prenatal Exposure to Tobacco and Offspring Neurocognitive Development in the Healthy Start Study. *The Journal of Pediatrics*. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.10.056>.

Mosteller, R. D. (1987). Simplified Calculation of Body-Surface Area. *New England Journal of Medicine*, 317(17), 1098–1098. <https://doi.org/10.1056/NEJM198710223171717>.

Mouga, S., Café, C., Almeida, J., Marques, C., Duque, F., & Oliveira, G. (2016). Intellectual Profiles in the Autism Spectrum and Other Neurodevelopmental Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(9), 2940–2955. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2838-x>.

Munhoz, T. N., Santos, I. S., Barros, A. J. D., Anselmi, L., Barros, F. C., & Matijasevich, A. (2017). Perinatal and postnatal risk factors for disruptive mood dysregulation disorder at age 11: 2004 Pelotas Birth Cohort Study. *Journal of Affective Disorders*, 215, 263–268. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.040>.

Murray, S. R., Stock, S. J., Cowan, S., Cooper, E. S., & Norman, J. E. (2018). Spontaneous preterm birth prevention in multiple pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist: The Journal for Continuing Professional Development from the Royal College of Obstetricians & Gynaecologists*, 20(1), 57–63. <https://doi.org/10.1111/tog.12460>

Myrskylä, M., Silventoinen, K., Tynelius, P., & Rasmussen, F. (2013). Is later better or worse? Association of advanced parental age with offspring cognitive ability among half a million young Swedish men. *American Journal of Epidemiology*, 177(7), 649–655. <https://doi.org/10.1093/aje/kws237>

Nardoza, L. M. M., Caetano, A. C. R., Zamarian, A. C. P., Mazzola, J. B., Silva, C. P., Marçal, V. M. G., ... Araujo Júnior, E. (2017). Fetal growth restriction: current knowledge. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 295(5), 1061–1077. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4341-9>

Natarajan, G., Shankaran, S., Lupton, A. R., Pappas, A., Bann, C. M., McDonald, S. A., Vohr, B. R. (2013). Apgar scores at 10 min and outcomes at 6-7 years following hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, 98(6). <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-303692>

Newberger, D. S. (2000, August 15). Down syndrome: Prenatal risk assessment and diagnosis. *American Family Physician*.

Niemi, L. T., Suvisaari, J. M., Haukka, J. K., & Lönnqvist, J. K. (2005). Childhood growth and future development of psychotic disorder among Helsinki high-risk children. *Schizophrenia Research*, 76(1), 105–112. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.11.004>

Nøvik, T. S. (2000). Child behavior checklist item scores in Norwegian children. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 9(1), 54–60. <https://doi.org/10.1007/s007870050116>

Nyrenius, J., & Billstedt, E. (2019). The functional impact of cognition in adults with autism spectrum disorders. *Nordic Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1080/08039488.2019.1694698>

O'Callaghan, M. E., MacLennan, A. H., Gibson, C. S., McMichael, G. L., Haan, E. A., Broadbent, J. L., Dekker, G. A. (2011). Epidemiologic Associations With Cerebral Palsy. *Obstetrics & Gynecology*, 118(3), 576–582. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31822ad2dc>

Odd, D. E., Lewis, G., Whitelaw, A., & Gunnell, D. (2009). Resuscitation at birth and cognition at 8 years of age: a cohort study. *The Lancet*, 373(9675), 1615–1622. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60244-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60244-0)

Osa, N. de la. (2004). CBCL/6-18. Inventario de conducta infantil de Achenbach. En R. Ballesteros (Ed.). *Evaluación psicológica. Conceptos, métodos y estudio de casos*. Piramide.

Oscar Thompson Chagoyan;Franco Leopoldo Vega. (2000). Sensibilidad y especificidad del índice ponderal de Rohrer en el diagnóstico de la desnutrición intrauterina. *Edigraphic*, 67(6), 255–258. Retrieved from http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=1207&id_seccion=195&id_ejemplar=159&id_revista=45

Oyola, M. G., & Handa, R. J. (2017, September 3). Hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*. Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1369523>

Palomino, C. G., & Mary, L. (2004). Bistua: Revista de la Facultad de Ciencias Básicas. *Ciencias Básicas*, 2(1), 77–90. Retrieved from <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=90320109>

Papiernik, E., Zeitlin, J., Delmas, D., Blondel, B., Kunzel, W., Cuttini, M., Draper, E. S. (2010). Differences in outcome between twins and singletons born very preterm: results from a population-based European cohort. *Human Reproduction*, 25(4), 1035–1043. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep430>

Parker, G., & Brotchie, H. (2010, October). Gender differences in depression. *International Review of Psychiatry*. <https://doi.org/10.3109/09540261.2010.492391>

PELOROSSO, A. E. (2003). Normas del test de matrices progresivas de Raven. Escala general y coloreada. Universidad de Buenos Aires.

Pérez, E., & Medrano, L. (2013). CONTEMPORARY THEORIES OF INTELLIGENCE.A CRITICAL REVIEW OF THE LITERATURE. *PSIENCIA Revista Latinoamericana de Ciencia Psicológica*, 5(2), 105–118. <https://doi.org/10.5872/psiencia/5.2.32>

Pérez-Ramírez, R. O., Lona-Reyes, J. C., Ochoa-Meza, C. A., Gómez-Ruiz, L. M., Ramos-Gutiérrez, R. Y., Camarena-Pulido, E. E., & Gallegos-Marín, J. A. (2019).

Neonatal morbidity and mortality associated with low adherence to prenatal corticosteroids. *Anales de Pediatría*, 91(2), 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.11.011>

Pluchino, N., Russo, M., & Genazzani, A. R. (2016). The fetal brain: role of progesterone and allopregnanolone. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 27(1), 29–34X. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2016-0020>

Pugh, S. J., Hutcheon, J. A., Richardson, G. A., Brooks, M. M., Himes, K. P., Day, N. L., & Bodnar, L. M. (2016). Child academic achievement in association with pre-pregnancy obesity and gestational weight gain. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 70(6), 534–540. <https://doi.org/10.1136/jech-2015-206800>

Pugliese, M., Rossi, C., Guidotti, I., Gallo, C., Della Casa, E., Bertocelli, N., ... Ferrari, F. (2013, November). Preterm birth and developmental problems in infancy and preschool age Part II: cognitive, neuropsychological and behavioural outcomes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.794205>

Quadros, P. S., Pfau, J. L., & Wagner, C. K. (2007). Distribution of progesterone receptor immunoreactivity in the fetal and neonatal rat forebrain. *The Journal of Comparative Neurology*, 504(1), 42–56. <https://doi.org/10.1002/cne.21427>

Rautava, L., Andersson, S., Gissler, M., Hallman, M., Häkkinen, U., Korvenranta, E., ... Lehtonen, L. (2010). Development and behaviour of 5-year-old very low birthweight infants. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 19(8), 669–677. <https://doi.org/10.1007/s00787-010-0104-x>

Raven, J. C. (1989). *Test de Matrices Progresivas para la medida de la capacidad intelectual, de sujetos de 4 a 11 años (Paidós)*. Buenos Aires.

Reinisch, J. (1976). Effects of prenatal hormone exposure on physical and psychological development in humans and animals. *Hormones, behavior and Psychopathology*. E.J. Sachar.

Rencoret, G. (2014). Embarazo gemelar. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25(6), 964–971.

Rescorla, L. A. (2005). Assessment of young children using the Achenbach System of Empirically Based Assessment (ASEBA). *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 11(3), 226–237. <https://doi.org/10.1002/mrdd.20071>.

Reynolds, R. M. (2013). Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis--2012 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*, 38(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.08.012>.

Rice, F., Harold, G. T., & Thapar, A. (2006). The effect of birth-weight with genetic susceptibility on depressive symptoms in childhood and adolescence. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 15(7), 383–391. <https://doi.org/10.1007/s00787-006-0545-4>.

Rice, F., Langley, K., Woodford, C., Davey Smith, G., & Thapar, A. (2018). Identifying the contribution of prenatal risk factors to offspring development and psychopathology: What designs to use and a critique of literature on maternal smoking and stress in pregnancy. *Development and Psychopathology*, 30(3), 1107–1128. <https://doi.org/10.1017/S0954579418000421>.

Roberts, D., Brown, J., Medley, N., & Dalziel, S. R. (2017, March 21). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub3>.

Robinson, E. B., Lichtenstein, P., Anckarsäter, H., Happé, F., & Ronald, A. (2013). Examining and interpreting the female protective effect against autistic behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(13), 5258–5262. <https://doi.org/10.1073/pnas.1211070110>.

Robinson, M., Zubrick, S. R., Pennell, C. E., Van Lieshout, R. J., Jacoby, P., Beilin, L. J., Oddy, W. H. (2013). Pre-pregnancy maternal overweight and obesity increase the risk for affective disorders in offspring. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 4(1), 42–48. <https://doi.org/10.1017/S2040174412000578>.

Rogers, J. M. (2009). Tobacco and pregnancy. *Reproductive Toxicology*, 28(2), 152–160. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.03.012>.

Rogler, L. H., Mroczek, D. K., Fellows, M., & Loftus, S. T. (2001). The neglect of response bias in mental health research. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 189(3), 182–187. <https://doi.org/10.1097/00005053-200103000-00007>.

Romero, R., Conde-Agudelo, A., El-Refaie, W., Rode, L., Brizot, M. L., Cetingoz, E., Nicolaides, K. H. (2017). Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 49(3), 303–314. <https://doi.org/10.1002/uog.17397>.

Romero, R., Dey, S. K., & Fisher, S. J. (2014). Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science (New York, N.Y.)*, 345(6198), 760–765. <https://doi.org/10.1126/science.1251816>.

Romero, R., Nicolaides, K., Conde-Agudelo, A., Tabor, A., O'Brien, J. M., Cetingoz, E., Hassan, S. S. (2012). Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 206(2), 124.e1-19. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.12.003>.

Ruisch, I. H., Dietrich, A., Glennon, J. C., Buitelaar, J. K., & Hoekstra, P. J. (2018). Maternal substance use during pregnancy and offspring conduct problems: A meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 84, 325–336. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.014>.

Saha, S., Barnett, A. G., Foldi, C., Burne, T. H., Eyles, D. W., Buka, S. L., & McGrath, J. J. (2009). Advanced paternal age is associated with impaired neurocognitive outcomes during infancy and childhood. *PLoS Medicine*, 6(3), e40. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000040>.

Salokangas, R. K. R., & McGlashan, T. (2008). Early detection and intervention of psychosis. A review. *Nordic Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1080/08039480801984008>.

Sánchez, M. C., Rosselló, J. L. D., & Simini, F. (2010). Índice Ponderal Para Calificar a Una Población De Recién Nacidos a Término. *Anales De Pediatría*, 59(1), 48–53.

Sardinero, E., Pedreira Massa, J. L., & Muñoz Fernández, J. (1997). Achenbach's CBCL Questionnaire: Spanish adaptation and clinical-epistemological applications. <https://Journals.Copmadrid.Org/Clysa>, 8(3), 447–480. Retrieved from <https://journals.copmadrid.org/clysa/art/8f85517967795eeef66c225f7883bdcb>.

Schreck, K., Poustka, F., Döpfner, M., Plück, J., Berner, W., Lehmkuhl, G., Lehmkuhl, U. (2001). Discriminant validity of the Child Behaviour Checklist CBCL-4/18 in German samples. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 10(4), 240–247. <https://doi.org/10.1007/s007870170013>.

Schneider, R., & Tanner, R. (1985). [Schneider, R., & Tanner, R. (1985). [Perinatal umbilical artery pH and cerebral function disorders in twins starting school]. *Zeitschrift Für Kinder- Und Jugendpsychiatrie*, 13(1), 24–30. Retrieved from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&d>. *Zeitschrift Für Kinder- Und Jugendpsychiatrie*, 13(1), 24–30. Retrieved from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=3837556&site=ehost-live>.

Schuetz, C. G. (2008). Using neuroimaging to predict relapse to smoking: role of possible moderators and mediators. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 17 Suppl 1, S78–S82. <https://doi.org/10.1002/mp>

Schulz, K. F., Altman, D. G., & Moher, D. (2010). CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Medicine*, 8(1), 18. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-18>

SEGO. (n.d.). Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

Senaratna, B. C. V., Perera, H., & Fonseka, P. (2008). Sinhala translation of child behaviour checklist: validity and reliability. *The Ceylon Medical Journal*, 53(2), 40–44. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18678120>

Serra, V., Perales, A., Meseguer, J., Parrilla, J. J., Lara, C., Bellver, J., ... Pellicer, A. (2013). Increased doses of vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancies: A randomised controlled double-blind multicentre trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 120(1), 50–57. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03448.x>.

Sharifi, V., Bakhshae, J., Hatmi, Z., Faghieh-Nasiri, L., Sadeghianmehr, Z., Mirkia, S., Mirsharifa, S. M. (2012). Self-reported psychotic symptoms in the general population: Correlates in an Iranian Urban area. *Psychopathology*, 45(6), 374–380. <https://doi.org/10.1159/000337749>.

Sharma, D., Farahbakhsh, N., Shastri, S., & Sharma, P. (2016, December 16). Intrauterine growth restriction—part 2. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1154525>.

Sharma, D., Shastri, S., Farahbakhsh, N., & Sharma, P. (2016, December 16). Intrauterine growth restriction—part 1. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1152249>.

Sharma, K., Raszynski, A., & Totapally, B. R. (2019). The impact of body mass index on resource utilization and outcomes of children admitted to a pediatric intensive care unit. *SAGE Open Medicine*, 7, 205031211982550. <https://doi.org/10.1177/2050312119825509>.

Silva, M. M., Paloma, L., León, M., Guadalupe; Bermúdez Rodríguez, M., & Martín, J. (2017). Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: Morbimortalidad en Recién Nacidos Prematuros. *Acta Universitaria*. Guanajuato, Universidad de México. Retrieved from <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=41617104>.

Silva, R. R., Alpert, M., Pouget, E., Silva, V., Trospen, S., Reyes, K., & Dummit, S. (2005). A Rating Scale for Disruptive Behavior Disorders, Based on the DSM-IV Item Pool. *Psychiatric Quarterly*, 76(4), 327–339. <https://doi.org/10.1007/s11126-005-4966-x>.

Simons, N. E., Leeuw, M., van't Hooft, J., Limpens, J., Roseboom, T. J., Oudijk, M. A., Painter, R. C. (2020). The long-term effect of prenatal progesterone treatment on child development, behaviour and health: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 0–2. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16582>.

Slotkin, T. A., Tate, C. A., Cousins, M. M., & Seidler, F. J. (2006). Prenatal nicotine exposure alters the responses to subsequent nicotine administration and withdrawal in adolescence: Serotonin receptors and cell signaling. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 31(11), 2462–2475. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300988>.

Sparks, G. M., Axelson, D. A., Yu, H., Ha, W., Ballester, J., Diler, R. S., ... Birmaher, B. (2014). Disruptive Mood Dysregulation Disorder and Chronic Irritability in Youth at Familial Risk for Bipolar Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 53(4), 408–416. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.12.026>.

Spearman, C. (1927). The nature of “intelligence” and the principles of cognition.

Stoelhorst, G. M. S. J., Martens, S. E., Rijken, M., van Zwieten, P. H. T., Zwinderman, A. H., Wit, J. M. Leiden Follow-Up Project on Prematurity. (2003). Behaviour at 2 years of age in very preterm infants (gestational age < 32 weeks). *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway :1992),92(5),595–601. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12839291>.

Sucksdorff, M., Lehtonen, L., Chudal, R., Suominen, A., Gissler, M., & Sourander, A. (2018). Lower Apgar scores and Caesarean sections are related to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 107(10), 1750–1758. <https://doi.org/10.1111/apa.14349>.

Svirko, E., Mellanby, J., & Impey, L. (2008). The association between cord pH at birth and intellectual function in childhood. *Early Human Development*, 84(1), 37–41. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2007.02.002>.

Synnes, A., & Hicks, M. (2018, September 1). Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Children at School Age and Beyond. *Clinics in Perinatology*. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.05.002>.

Talati, A., Wickramaratne, P. J., Wesselhoeft, R., & Weissman, M. M. (2017). Prenatal tobacco exposure, birthweight, and offspring psychopathology. *Psychiatry Research*, 252, 346–352. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.03.016>.

Taylor, H. G., Espy, K. A., & Anderson, P. J. (2009). Mathematics deficiencies in children with very low birth weight or very preterm birth. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 15(1), 52–59. <https://doi.org/10.1002/ddrr.51>.

Tearne, J. E. (2015, June 1). Older maternal age and child behavioral and cognitive outcomes: A review of the literature. *Fertility and Sterility*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.04.027>.

Teyssier, J. R. (2013). Prodromes de la schizophrénie : consensus ou confusion ? *Encephale*, 39(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1016/j.encep.2012.11.002>.

Thomas, K., Harrison, G., Zammit, S., Lewis, G., Horwood, J., Heron, J., Gunnell, D. (2009). Association of measures of fetal and childhood growth with non-clinical psychotic symptoms in 12-year-olds: The ALSPAC cohort. *British Journal of Psychiatry*, 194(6), 521–526. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.051730>.

Thorp, J. A., O'Connor, M., Belden, B., Etzenhouser, J., Hoffman, E. L., & Jones, P. G. (2003). Effects of phenobarbital and multiple-dose corticosteroids on developmental outcome at age 7 years. *Obstetrics and Gynecology*, 101(2), 363–373. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(02\)02509-7](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(02)02509-7).

Trautman, P. D., Meyer-Bahlburg, H. F., Postelnek, J., & New, M. I. (1995). Effects of early prenatal dexamethasone on the cognitive and behavioral development of young children: results of a pilot study. *Psychoneuroendocrinology*, 20(4), 439–449. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(94\)00070-0](https://doi.org/10.1016/0306-4530(94)00070-0).

Treyvaud, K., Ure, A., Doyle, L. W., Lee, K. J., Rogers, C. E., Kidokoro, H., ... Anderson, P. J. (2013). Psychiatric outcomes at age seven for very preterm children: Rates and predictors. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 54(7), 772–779. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12040>.

Trotter, A., Maier, L., & Pohlandt, F. (2001). Management of the extremely preterm infant: is the replacement of estradiol and progesterone beneficial? *Paediatric Drugs*, 3(9), 629–637. <https://doi.org/10.2165/00128072-200103090-00001>.

Tufan, E., Topal, Z., Demir, N., Taskiran, S., Savci, U., Cansiz, M. A., & Semerci, B. (2016). Sociodemographic and Clinical Features of Disruptive Mood Dysregulation Disorder: A Chart Review. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 26(2), 94–100. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0004>.

Tweed, E. J., Mackay, D. F., Nelson, S. M., Cooper, S. A., & Pell, J. P. (2016). Five-minute Apgar score and educational outcomes: Retrospective cohort study of 751 369 children. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, 101(2), F121–F126. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308483>.

V, A. (1953). A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. -. Retrieved April 25, 2020, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=A+proposal+for+a+new+method+of+evaluation+of+the+newborn+infant.+Current+Researches+in+Anesthesia+and+Analgesia>.

Van Damme, L., Colins, O. F., & Vanderplasschen, W. (2014). Gender differences in psychiatric disorders and clusters of self-esteem among detained adolescents. *Psychiatry Research*, 220(3), 991–997. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.10.012>

Van den Bergh, B. R. H., & Marcoen, A. (2004). High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8- and 9-year-olds. *Child Development*, 75(4), 1085–1097. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2004.00727.x>.

Van der Elst, W., Ouwehand, C., van Rijn, P., Lee, N., Van Boxtel, M., & Jolles, J. (2013). The Shortened Raven Standard Progressive Matrices. *Assessment*, 20(1), 48–59. <https://doi.org/10.1177/1073191111415999>.

Van der Sluis, S., Polderman, T. J. C., Neale, M. C., Verhulst, F. C., Posthuma, D., & Dieleman, G. C. (2017). Sex differences and gender-invariance of mother-reported childhood problem behavior. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 26(3). <https://doi.org/10.1002/mpr.1498>.

Van Vliet, E. O. G., Seinen, L., Roos, C., Schuit, E., Scheepers, H. C. J., Bloemenkamp, K. W. M., Oudijk, M. A. (2016). Maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labour: 2-year follow up of the offspring in the APOSTEL II trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 123(7), 1107–1114. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13586>.

Vasiliadis, H. M., Gilman, S. E., & Buka, S. L. (2008). Fetal growth restriction and the development of major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 117(4), 306–312. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01168.x>.

Vedel, C., Larsen, H., Holmskov, A., Andreassen, K. R., Uldbjerg, N., Ramb, J., Rode, L. (2016). Long-term effects of prenatal progesterone exposure: neurophysiological development and hospital admissions in twins up to 8 years of age. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 48(3), 382–389. <https://doi.org/10.1002/uog.15948>.

Volpe, J. J. (2009, January). Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *The Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70294-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70294-1).

Wagner, C. K. (2008). Minireview: Progesterone receptors and neural development: A gap between bench and bedside? *Endocrinology*, 149(6), 2743–2749. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0049>.

Wakschlag, L. S., Pickett, K. E., Cook, E., Benowitz, N. L., & Leventhal, B. L. (2002). Maternal smoking during pregnancy and severe antisocial behavior in offspring: A review. *American Journal of Public Health*, 92(6), 966–974. <https://doi.org/10.2105/AJPH.92.6.966>.

Weiser, M., Reichenberg, A., Werbeloff, N., Kleinhaus, K., Lubin, G., Shmushkevitch, M., Davidson, M. (2008). Advanced Parental Age at Birth Is Associated With Poorer Social Functioning in Adolescent Males: Shedding Light on a Core Symptom of Schizophrenia and Autism. *Schizophrenia Bulletin*, 34(6), 1042–1046. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn109>.

Wienerroither, H., Steiner, H., Tomaselli, J., Lobendanz, M., & Thun-Hohenstein, L. (2001). Intrauterine blood flow and long-term intellectual, neurologic, and social development. *Obstetrics and Gynecology*, 97(3), 449–453. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(00\)01158-3](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(00)01158-3).

Wildschut, J., Feron, F. J. M., Hendriksen, J. G. M., Van Hall, M., Gavilanes-Jiminez, D. W. D., Hadders-Algra, M., & Vles, J. S. H. (2005). Acid-base status at birth, spontaneous motor behaviour at term and 3 months and neurodevelopmental outcome at age 4 years in full-term infants. *Early Human Development*, 81(6), 535–544. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2004.11.006>.

Willing, J., & Wagner, C. K. (2016). Exposure to the Synthetic Progestin, 17 α -Hydroxyprogesterone Caproate During Development Impairs Cognitive Flexibility in Adulthood. *Endocrinology*, 157(1), 77–82. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1775>.

Willing, J., & Wagner, C. K. (2016). Progesterone Receptor Expression in the Developing Mesocortical Dopamine Pathway: Importance for Complex Cognitive Behavior in Adulthood. *Neuroendocrinology*, 103(3–4), 207–222. <https://doi.org/10.1159/000434725>.

Wojcik, W., Lee, W., Colman, I., Hardy, R., & Hotopf, M. (2013, January). Foetal origins of depression? A systematic review and meta-analysis of low birth weight and later depression. *Psychological Medicine*. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000682>.

Wu Lu, Thorngren-Jerneck K, I. I. (1998). Different types of acidemia at birth, fetal heart rate patterns and infants outcome at four years of age. Retrieved April 27, 2020, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Different+types+of+acidemia+at+birt+h%2C+fetal+heart+rate+patterns+and+infants+outcome+at+four+years+of+age>.

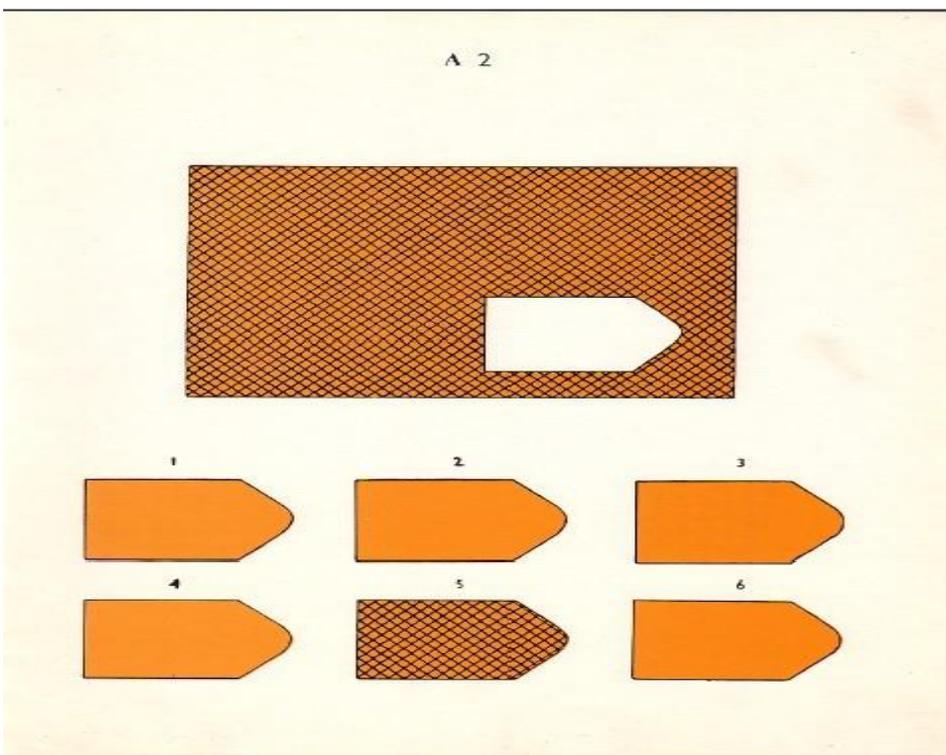
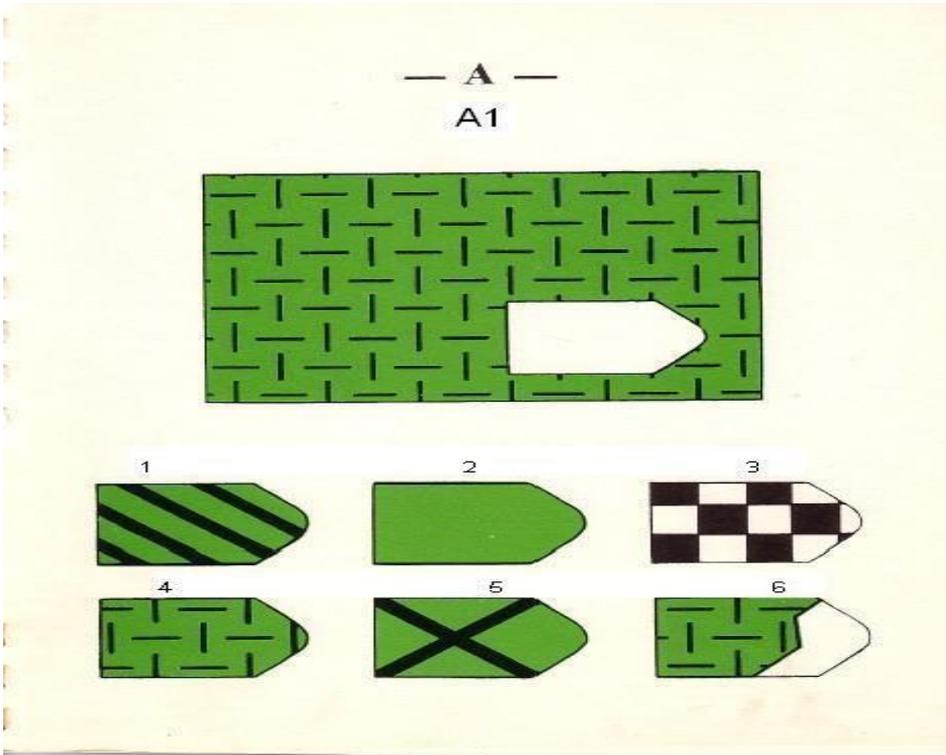
Yang, S., Tilling, K., Martin, R., Davies, N., Ben-Shlomo, Y., & Kramer, M. S. (2011). Pre-natal and post-natal growth trajectories and childhood cognitive ability and mental health. *International Journal of Epidemiology*, 40(5), 1215–1226. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr094>.

Zamudio, R. P., Rafael, C., Terrones, L., & Barboza, A. R. (2013). Morbilidad y mortalidad del recién nacido prematuro en el Hospital General de Irapuato, 70(4), 299–303.

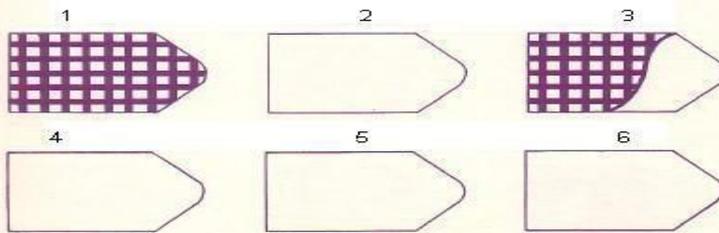
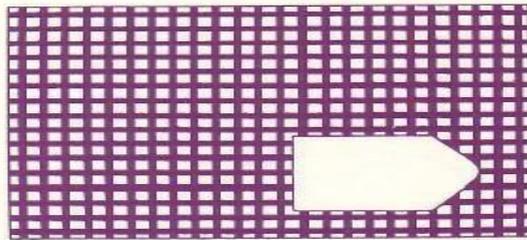
Zybert, P., Stein, Z., & Belmont, L. (1978). Maternal age and children's ability. *Perceptual and Motor Skills*, 47(3 Pt 1), 815–818. <https://doi.org/10.2466/pms.1978.47.3.815>.

10 ANEXOS

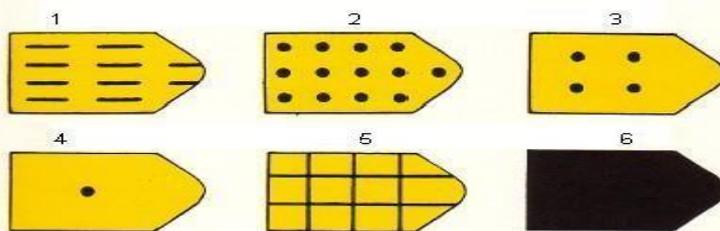
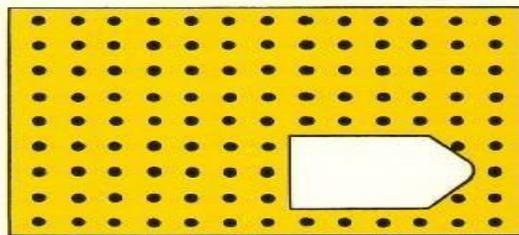
10.1 MATRICES PROGRESIVAS DE RAVEN. ESCALA ESPECIAL.



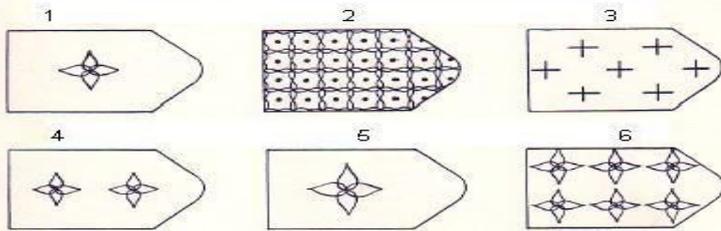
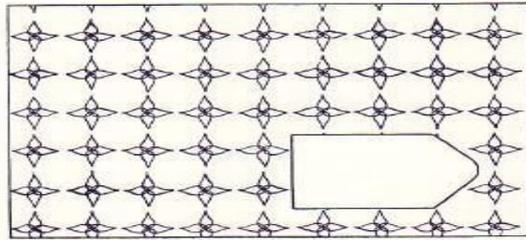
A 3



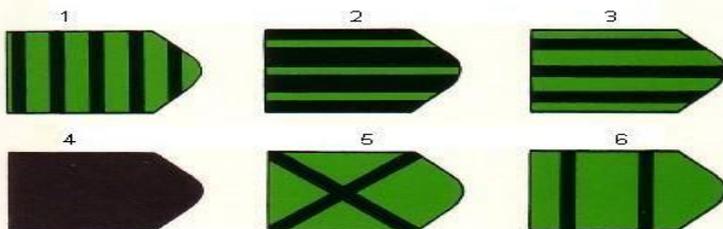
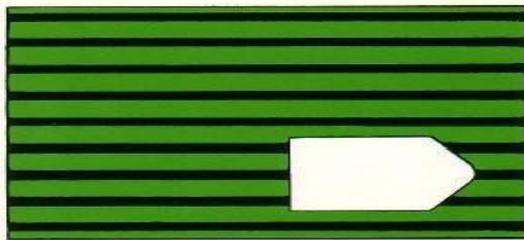
A 4



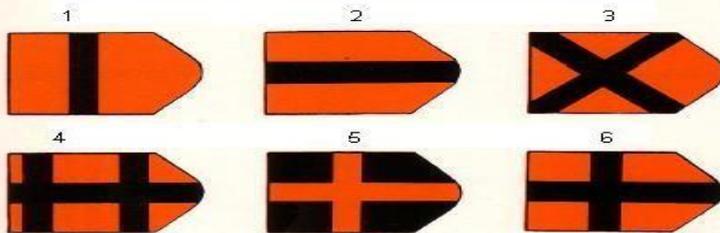
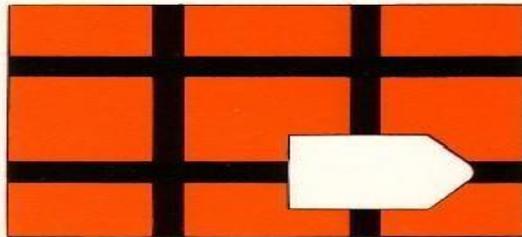
A 5



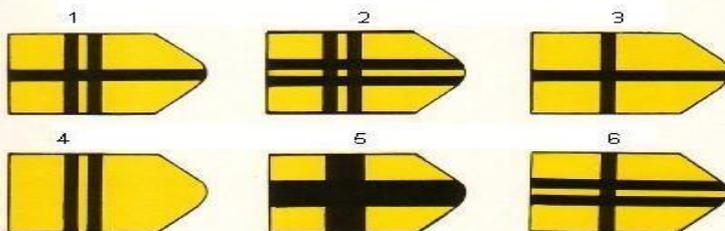
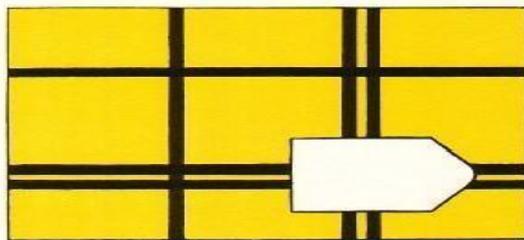
A 6



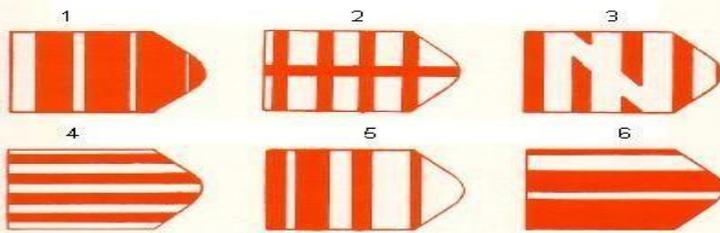
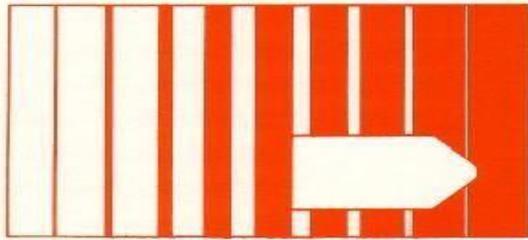
A 7



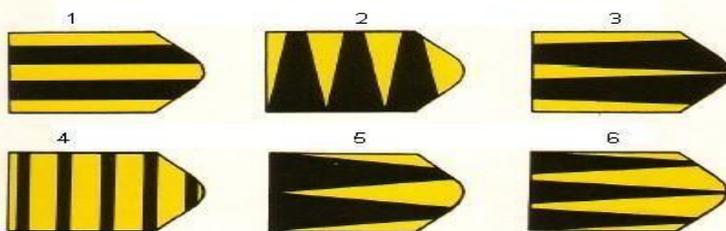
A 8



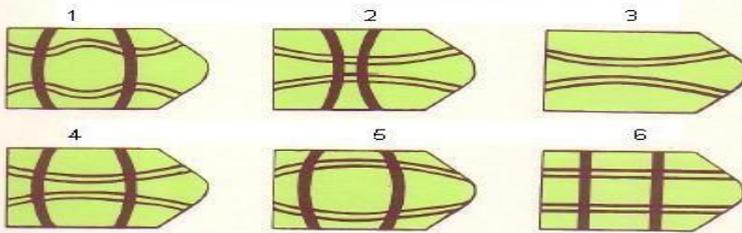
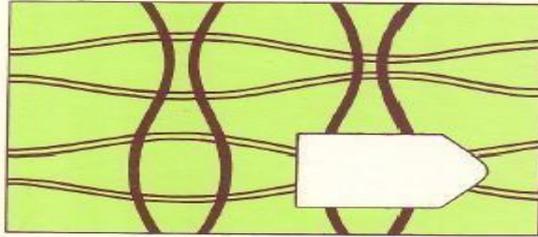
A 9



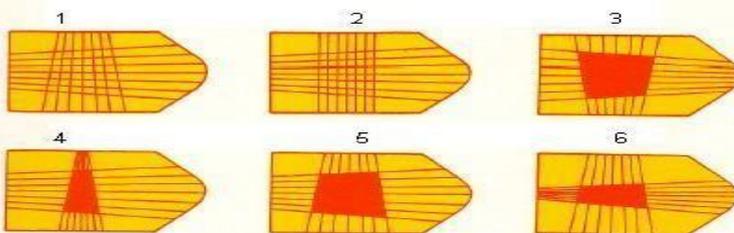
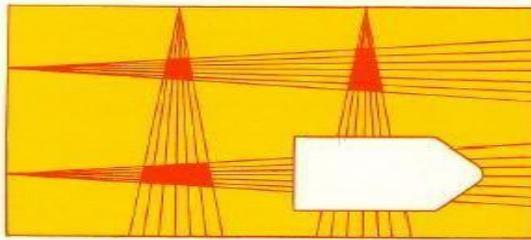
A 10



A 11

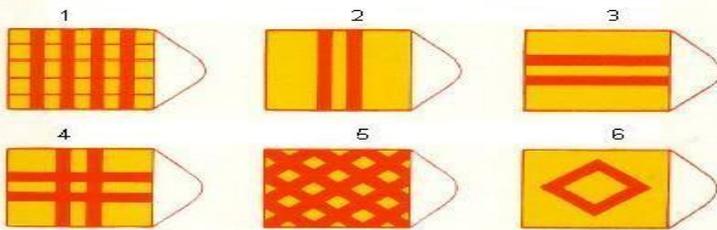
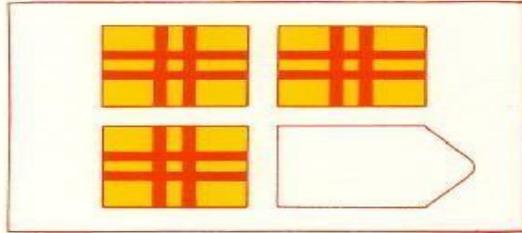


A 12

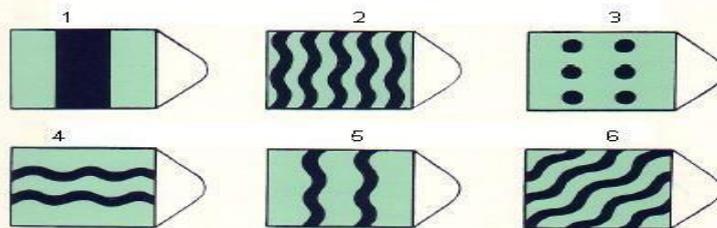
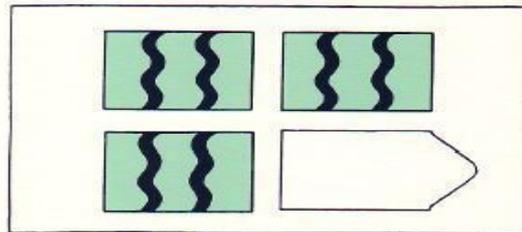


— A_B —

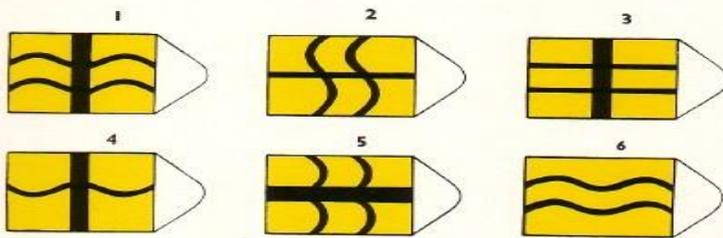
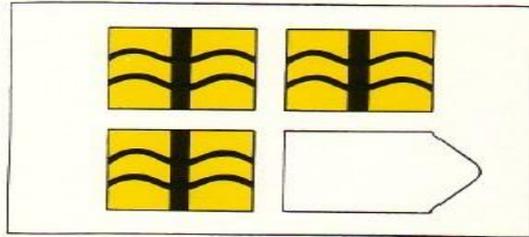
A_B 1



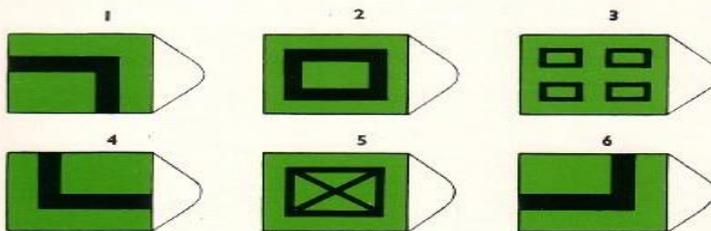
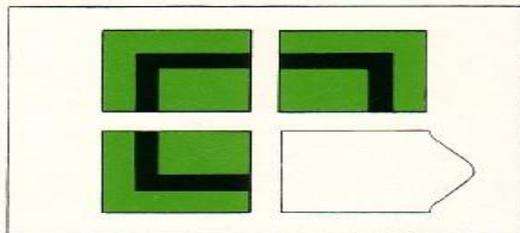
A_B 2



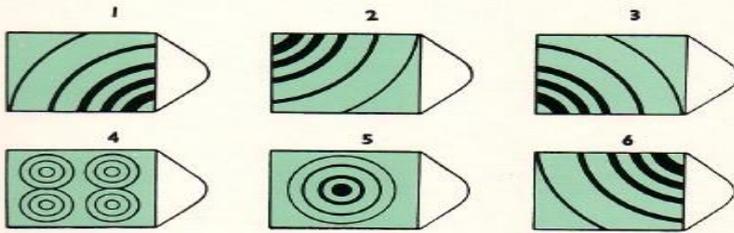
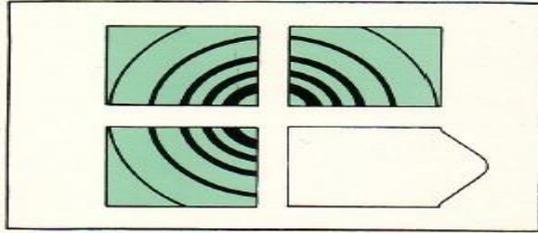
A_B 3



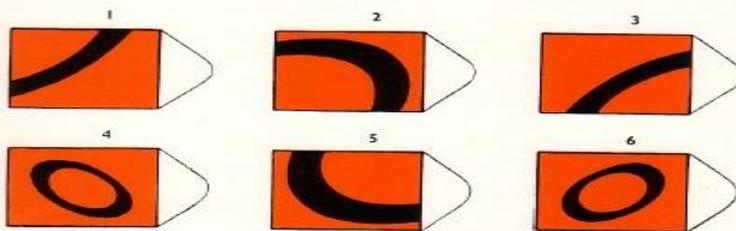
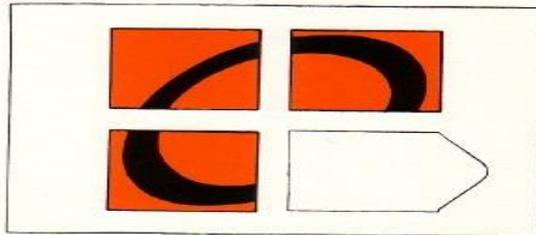
A_B 4



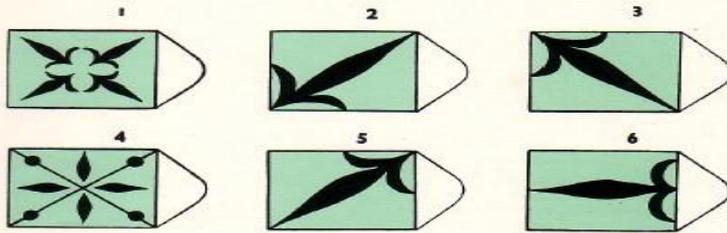
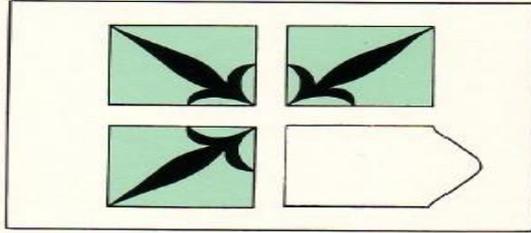
A_B 5



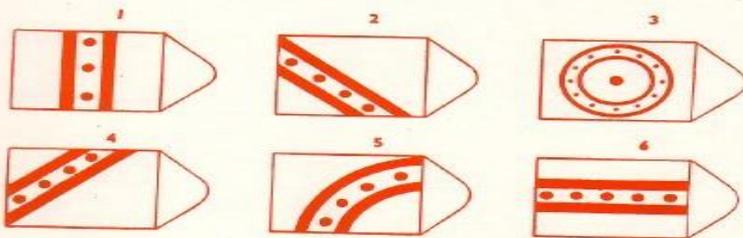
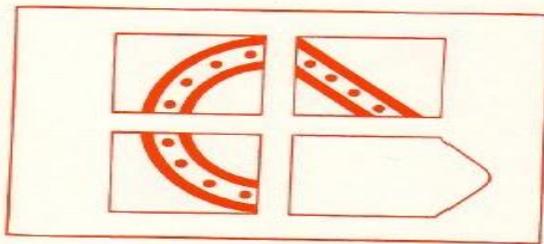
A_B 6



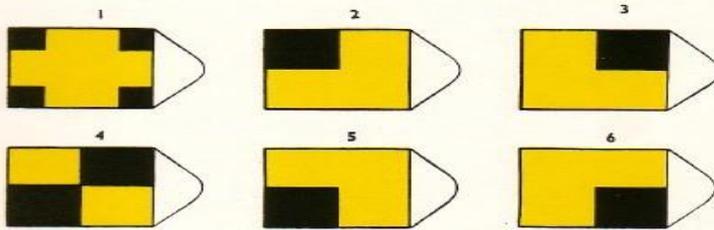
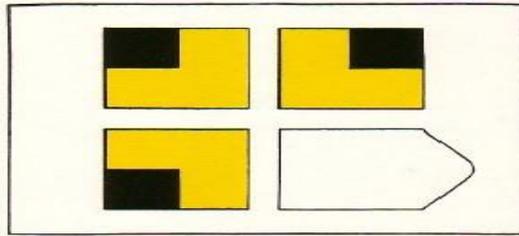
A_B 7



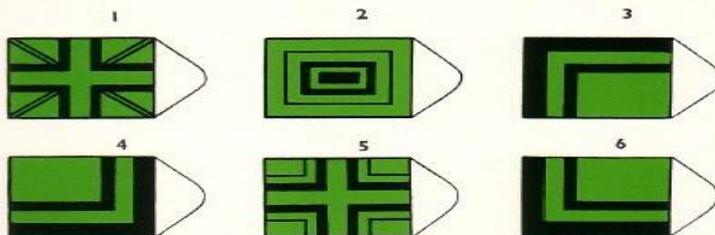
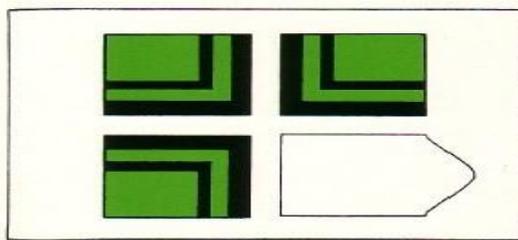
A_B 8



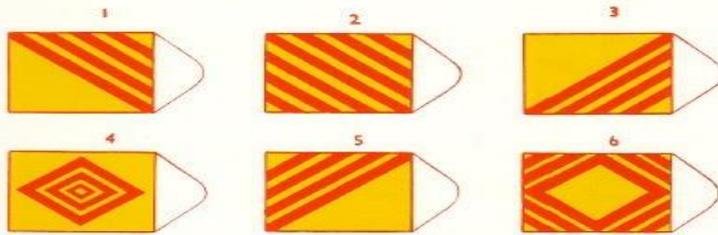
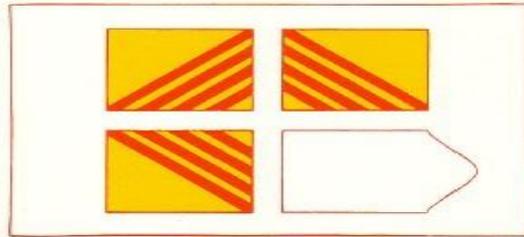
AB 9



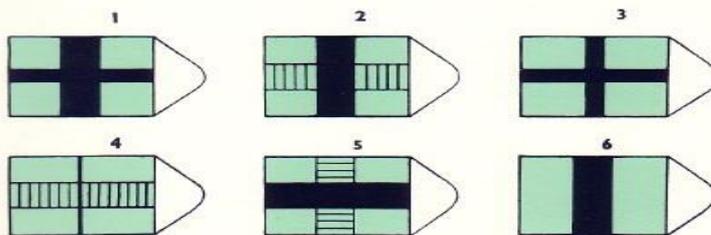
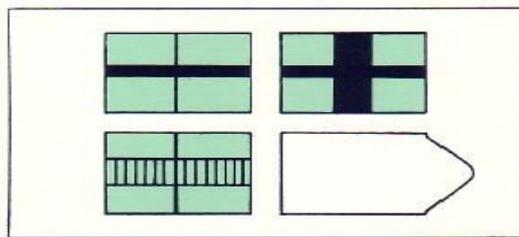
AB 10



A_B 11

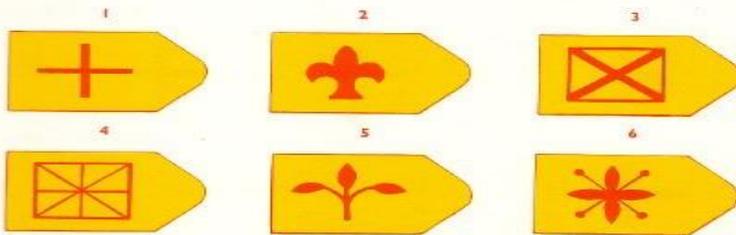
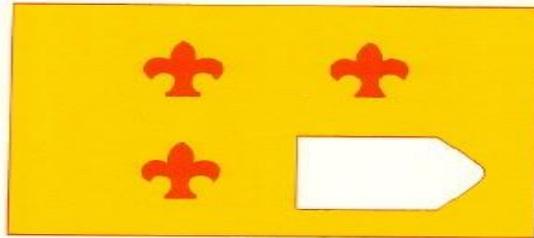


A_B 12

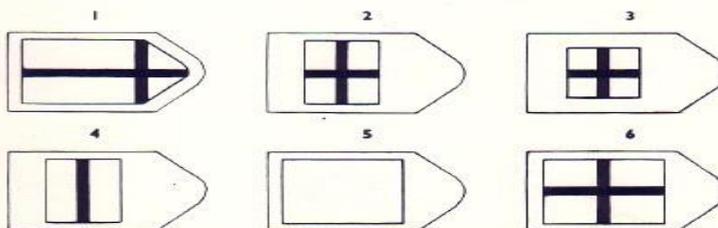
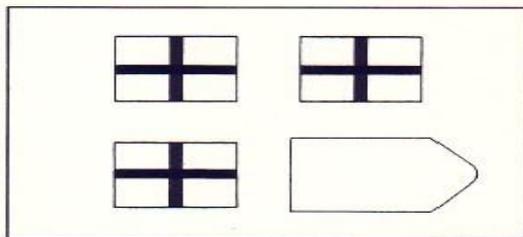


— B —

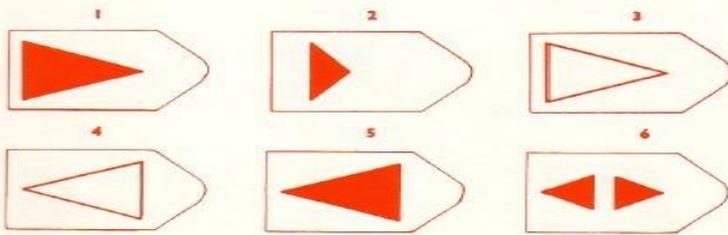
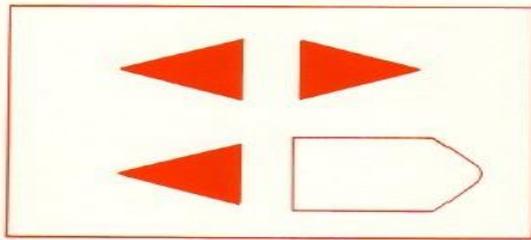
B 1



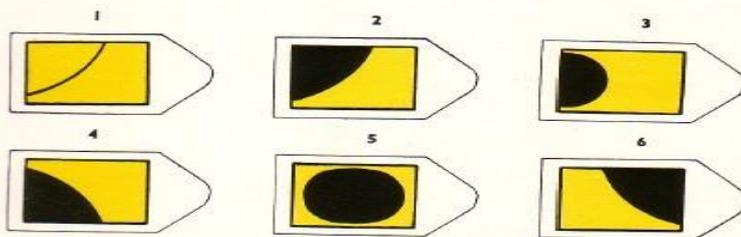
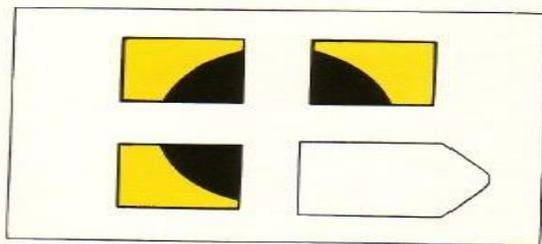
B 2



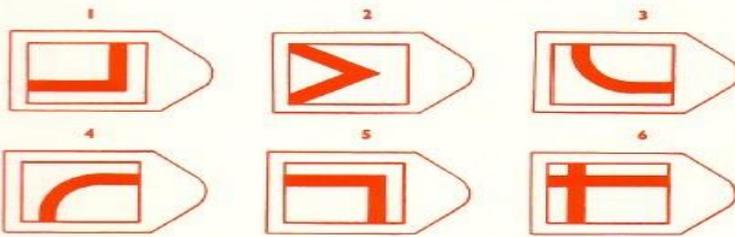
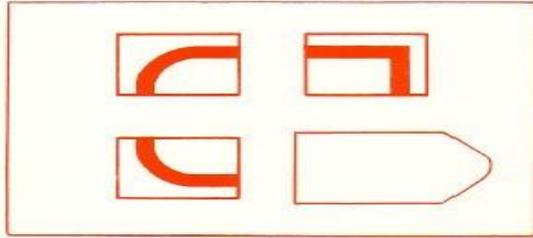
B 3



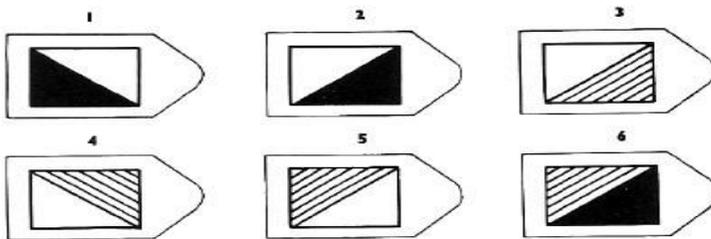
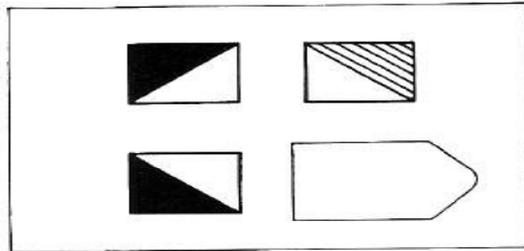
B 4



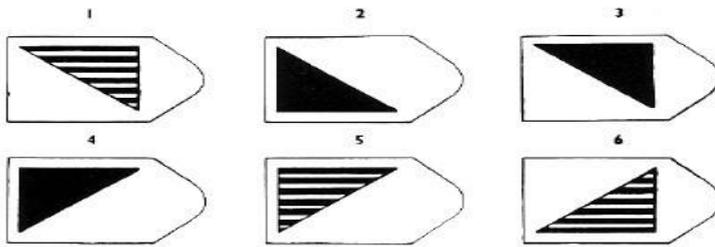
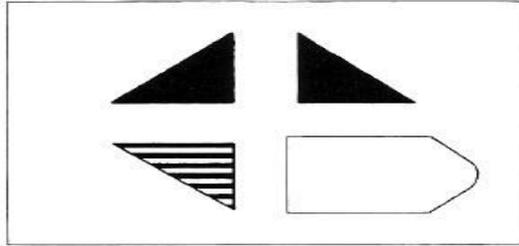
B 5



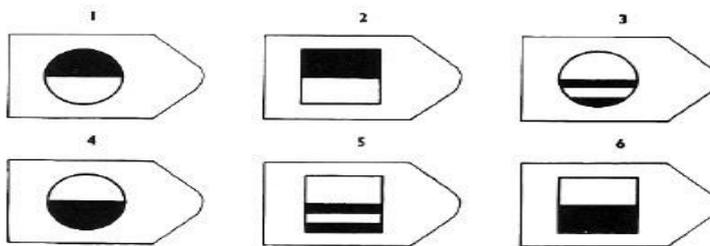
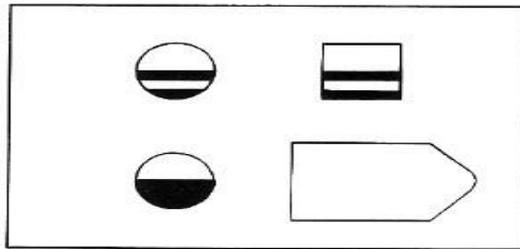
B 6



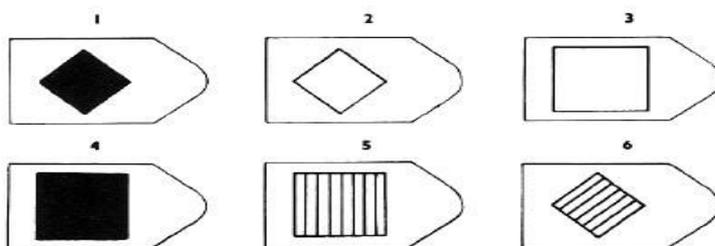
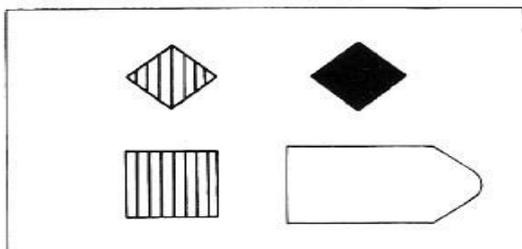
B 7



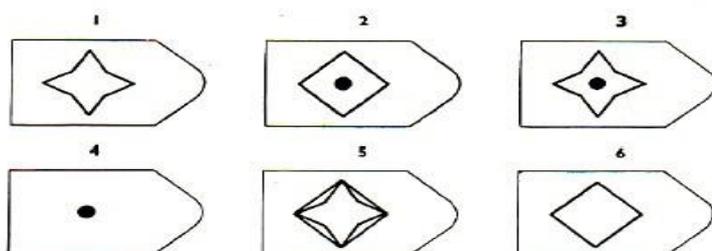
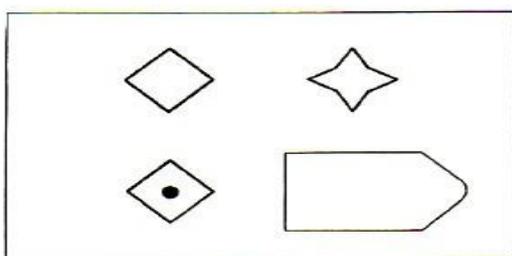
B 8



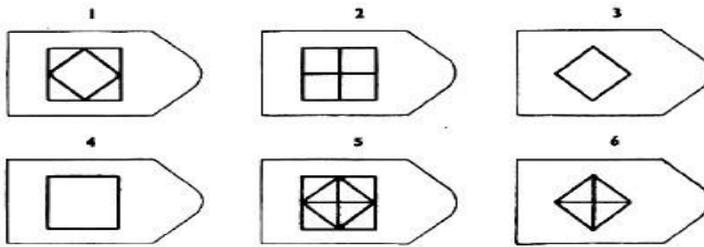
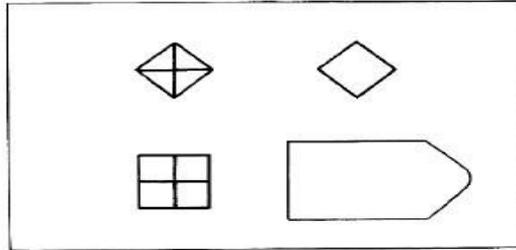
B 9



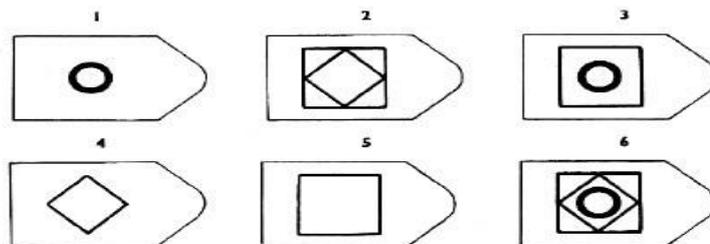
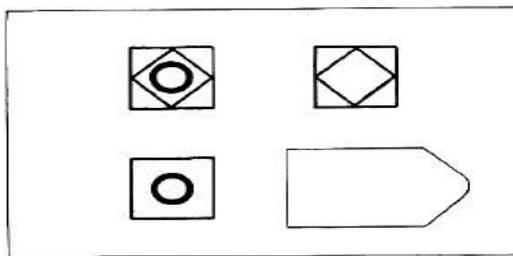
B 10



B 11



B 12



10.2 Child Behavior Checklist (CBCL/6-18).

2= CIERTO O CASI SIEMPRE.

1= EN PARTE O ALGUNAS VECES.

0= FALSO O RARAMENTE.

- 0 1 2 1. Actúa de modo infantil para su edad.
- 0 1 2 2. Bebe alcohol sin la aprobación de sus padres
- 0 1 2 3. Discute mucho.
- 0 1 2 4. No acaba las cosas que empieza.
- 0 1 2 5. Hay pocas cosas que le diviertan.
- 0 1 2 6. Hace sus necesidades fuera del retrete.
- 0 1 2 7. Es presumido, fanfarrón.
- 0 1 2 8. No se puede concentrar o prestar atención por mucho rato.
- 0 1 2 9. No puede apartar ciertos pensamientos de su cabeza, obsesiones (describa):-----
- 0 1 2 10. No puede estar sentado tranquilo, es demasiado activo e inquieto
- 0 1 2 11. Está demasiado apegado a los adultos, es demasiado dependiente.
- 0 1 2 13. Distraído, parece estar en las nubes.
- 0 1 2 14. Llora mucho.
- 0 1 2 15. Es cruel con los animales.
- 0 1 2 16. Abusa, es cruel o desconsiderado con los demás.
- 0 1 2 17. Sueña despierto o se pierde en sus pensamientos.
- 0 1 2 18. Se hace daño deliberadamente o ha intentado suicidarse.
- 0 1 2 19. Exige mucha atención.

- 0 1 2 20. Destruye sus cosas
- 0 1 2 21. Destruye cosas que pertenecen a su familia o a otros niños.
- 0 1 2 22. Es desobediente en casa.
- 0 1 2 23. Es desobediente en la escuela.
- 0 1 2 24. No come como debería.
- 0 1 2 25. No se lleva bien con otros niños./jóvenes
- 0 1 2 26. No parece sentirse culpable después de portarse mal.
- 0 1 2 27. Se pone celoso fácilmente.
- 0 1 2 28. No respeta las normas en casa, la escuela o en otros lugares.
- 0 1 2 29. Tiene miedo a ciertos animales, situaciones o lugares distintos de la escuela-----
- 0 1 2 30. Tiene miedo de ir a la escuela.
- 0 1 2 31. Tiene miedo de pensar o hacer algo malo.
- 0 1 2 32. Cree que tiene que ser perfecto.
- 0 1 2 33. Se queja o piensa que nadie lo quiere.
- 0 1 2 34. Se siente perseguido
- 0 1 2 35. Siente que es inútil o inferior a los demás.
- 0 1 2 36. Se da golpes a menudo o es propenso a tener accidentes.
- 0 1 2 37. Se mete en muchas peleas
- 0 1 2 38.. Se burlan de él o ella a menudo.
- 0 1 2 39. Va con malas compañías.
- 0 1 2 40. Oye sonidos o voces que no existen -----
- 0 1 2 41. Es impulsivo, hace las cosas sin pensar.
- 0 1 2 42. Prefiere estar solo ntes que acompañado
- 0 1 2 43 Dice mentiras o hace trampas.
- 0 1 2 44. Se come las uñas.

- 0 1 2 45. Es nervioso, demasiado sensible o tenso.
- 0 1 2 46. Hace gestos nerviosos o tícs -----
- 0 1 2 47. Tiene pesadillas.
- 0 1 2 48. No cae bien a otros niños.
- 0 1 2 49. Padece de estreñimiento.
- 0 1 2 50. Es asustadizo o ansioso.
- 0 1 2 51. Le dan mareos o vértigos.
- 0 1 2 52. Se siente demasiado culpable.
- 0 1 2 53. Come demasiado.
- 0 1 2 54. Siempre esta cansado.
- 0 1 2 55. Está demasiado gordo. Tiene sobrepeso.
- 0 1 2 56. Padece alguno de los siguientes síntomas físicos para los que no se ha encontrado una causa médica.
- 0 1 2 a. Dolores (no incluir los de estómago o de cabeza).
- 0 1 2 b. Dolores de cabeza.
- 0 1 2 c. Nauseas, ganas de vomitar
- 0 1 2 d. Problemas con los ojos (no incluir si están corregidos con lentes)(describa)-----
- 0 1 2 e. Erupciones u otros problemas de la piel.
- 0 1 2 f. Dolores de barriga, retortijones
- 0 1 2 g. Vómitos.
- 0 1 2 h. Otros: -----
- 0 12 57. Agrede o ataca físicamente a otras personas.
- 0 1 2 58. Se mete el dedo en la nariz, se pellizca la piel u otras partes del cuerpo. (describa)-----
- 0 1 2 59. Juega con sus genitales en público.
- 0 1 2 60. Juega demasiado con sus genitales
- 0 1 2 61. Su rendimiento escolar es deficiente.
- 0 1 2 62. Tiene movimientos descoordinados o torpes.

- 0 1 2 63. Prefiere jugar con niños de más edad.
- 0 1 2 64. Prefiere jugar con niños más pequeños
- 0 1 2 65. Se niega a hablar.
- 0 1 2 66. Repite ciertos actos una y otra vez, compulsiones
(describa) -----
- 0 1 2 67. Se fuga de casa.
- 0 1 2 68. Grita mucho.
- 0 1 2 69. Es reservado, taciturno.
- 0 1 2 70. Ve cosas que no existen (describa) -----
- 0 1 2 71. Es hipersensible o se avergüenza con facilidad
- 0 1 2 72. Prende fuegos.
- 0 1 2 73. Tiene problemas sexuales (describa) -----
- 0 1 2 74. Le gusta llamar la atención, o hace el payaso.
- 0 1 2 75. Es muy reservado o tímido.
- 0 1 2 76. Duerme menos que la mayor parte de los niños.
- 0 1 2 77. Duerme más que otros niños, de día o de noche
(describa) -----
-
- 0 1 2 78. Es desatento o se distrae fácilmente.
- 0 1 2 79. Tiene problemas con la pronunciación o el habla.
- 0 1 2 80. Se queda mirando al vacío.
- 0 1 2 81. Roba en casa.
- 0 1 2 82. Roba fuera de casa.
- 0 1 2 83. Almacena cosas que no necesita (describa) -----
- 0 1 2 84. Hace cosas extrañas (describa) -----
- 0 1 2 85. Tiene ideas extrañas (describa) -----
- 0 1 2 86. Es testarudo, malhumorado o irritable.
- 0 1 2 87. Tiene cambios bruscos de humor o de estado de ánimo.
- 0 1 2 88. Está a menudo de mal humor (hace mala cara)
- 0 1 2 89. Es desconfiado.

- 0 1 2 90. Jura, dice palabrotas.
- 0 1 2 91. Dice que se quiere morir.
- 0 1 2 92. Habla o camina dormido (describa) -----
- 0 1 2 93. Habla demasiado.
- 0 1 2 94. Se burla mucho de otros niños.
- 0 1 2 95. Tiene rabietas o accesos de mal genio.
- 0 1 2 96. Piensa demasiado en el sexo
- 0 1 2 97. Amenaza a otros.
- 0 1 2 98. Se chupa el dedo.
- 0 1 2 99. Se preocupa demasiado por el orden y la limpieza.
- 0 1 2 100. No duerme bien (describa) -----
- 0 1 2 101. Falta a la escuela, hace novillos
- 0 1 2 102. Poco activo, lento o carece de energía.
- 0 1 2 103. No está contento, está triste o deprimido.
- 0 1 2 104. Es demasiado ruidoso.
- 0 1 2 105. Consume drogas (no incluir alcohol o tabaco)
- 0 1 2 106. Comete actos de vandalismo, gamberrismo.
- 0 1 2 107. Se orina encima durante el día.
- 0 1 2 108. Se orina en la cama.
- 0 1 2 109. Se queja continuamente.
- 0 1 2 110. Le gustaría ser del sexo opuesto.
- 0 1 2 111. Está encerrado en sí mismo, no se relaciona con los demás.
- 0 1 2 112. Es preocupadizo
- 0 1 2 113. Por favor escriba cualquier otro problema que tenga su hijo/a y que no haya sido citado.-----

CBCL 6 A 18 AÑOS ALGORITMOS DE CORRECCION

- I. Anxious/depressed: suma de ítems: 14, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 45, 50, 52, 71, 91, 112
- II. Withdrawn/depressed: suma de ítems: 5, 42, 65, 69, 75, 102, 103, 111
- III. Somatic complaints. Suma de ítems: 47, 49, 51, 54, 56a, 56b, 56c, 56d, 56e, 56f, 56g
- IV. Social Problems. Suma de ítems: 11, 12, 25, 27, 34, 36, 38, 48, 62, 64, 79
- V. Thought Problems: Suma de ítems: 9, 18, 40, 46, 58, 59, 60, 66, 70, 76, 83, 84, 85, 92, 100
- VI. Attention Problems: suma de ítems: 1, 4, 8, 10, 13, 17, 41, 61, 78, 80
- VII. Rule Breaking behavior: suma de ítems: 2, 26, 28, 39, 43, 63, 67, 72, 73, 81, 82, 90, 96, 99, 101
- VIII. Aggressive Behavior: suma de ítems: 3, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 37, 57, 68, 86, 87, 88, 89, 94, 95, 97, 104
- IX. Other Problems: suma ítems: 6, 7, 15, 24, 44, 53, 55, 56h, 74, 77, 93, 98, 107, 108, 109, 110, 113

TOTALES

- a) Escala Internalizantes: I+ II+ III
 - b) Escala Externalizantes: VII + VIII
 - c) Escala Otros: IV + V + VI + IX
- Total: a + b+ c

Unitat d'Epidemiologia i de Diagnòstic en Psicopatologia del Desenvolupament -UAB- y Servicio de Psicología Aplicada -UNED (2010). Baremos para CBCL 6-182001. Población española. http://www.ued.uab.cat/pub/Baremos_espanoles_CBCL6-18.pdf

Puntuación media; Desviación estándar	Sexo Masculino Edad: 6-12 años	Sexo Femenino Edad: 6-12 años	Puntuación Máxima posible
Ansiedad-depresión	3.64; 3.45	3.47; 3.44	26
Retraimiento	1.58; 1.82	1.39; 1.57	16
Quejas somáticas	1.67; 2.21	1.94; 2.28	22
Problemas sociales	2.53; 2.54	2.40; 2.47	22
Alteración del pensamiento	2.05; 2.55	1.52; 2.14	30
Problemas de atención	4.26; 3.88	3.09; 3.09	20
Conducta infractora	2.46; 2.87	1.97; 2.21	30
Conducta agresiva	5.96; 5.44	5.04; 4.46	36
Internalización	6.89; 6.22	6.76; 5.84	64
Externalización	8.42; 7.63	7.00; 6.03	66
Puntuación total	28.2; 21.6	24.9; 18.3	240
Problemas sexuales			12

