

Epigenética

Prenatal y

Postnatal

**Dr Carlos A. Soria.**

Médico psicoanalista.

Especialista en Psiquiatría.

Especialista en Farmacología.

Director del Instituto de Biociencias Henri Laborit.

Presidente de la Asociación Argentina de

Psicofarmacología.

## Epigenética: Factores postnatales

Sean mis primeras palabras de agradecimiento a la casa Gador por la organización de este Simposio; a Miguel, Carolina y Fabio por acompañarnos en esta mesa y a ustedes por su presencia.

Abordaremos el tema de la epigenética en sus vertientes pre y postnatal. La agenda que vamos a desarrollar se inicia con la dilucidación del genoma humano a partir del cual se ha rejerarquizado a su opuesto conceptual, el ambioma y al puente dinámico entre ambos, el epigenoma.

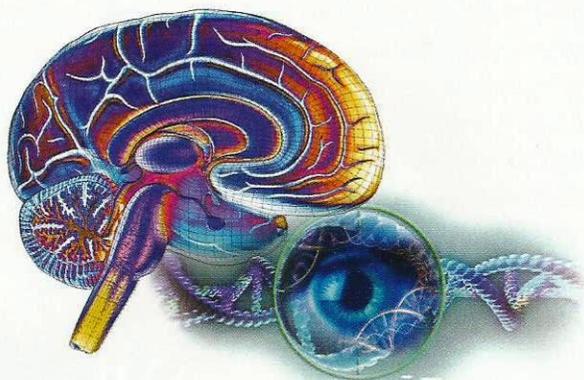
Somos la generación afortunada, la primera que tiene ante sí el manual de instrucciones, el método de ensamblaje, la receta primordial. Estamos finalmente en condiciones de comprender cómo **natura nurtura conundrum**, cómo naturaleza y entorno entretujan la delicada trama de nuestra individualidad. De entender cómo el anudamiento entre genoma y contexto se verifica en el epigenoma y, particularmente en los endofenotipos, la traducción biológica de esta conjunción. El alud gnoseológico post-genómico expande los

horizontes epistemológicos vigentes en procura de mayor integración.

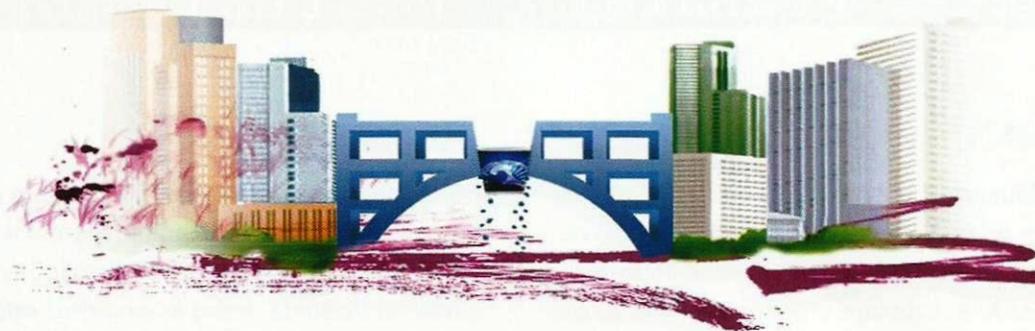
Un concepto de Edward Wilson, la **consiliencia**, se ofrece como nuevo marco contenedor, propone incorporar las metáforas del arte y los datos duros de la ciencia en un terreno común de explicación.

Su traducción práctica es la interdisciplina, sumar afluentes de saberes muy diversos en un río teórico central. Por él navegamos hacia el mar de verdades transitorias de la ciencia y lo hacemos en la barca de la medicina traslacional. Con ella aspiramos a reconocer y cartografiar la relación mente-cuerpo, con miras a explorar el delta de la ansiedad y los islotes de las enfermedades relacionadas al estrés (ERE).

Lo traslacional es barca y puente a la vez, por ella deben acarriarse los conocimientos gestados en torno al genoma, ambioma, epigenoma y endofenotipos para anclarlos en el mundo clínico real, con el propósito de convertir los datos de la investigación básica en aplicación instrumental.



*En el epigenoma se verifican los espejos bioquímicos de la realidad y se anuda la encarnación del entorno, es allí donde el contexto puede anidar y enseñorearse de nuestra intimidad.*



Con estos rumbos y en este espíritu estamos realizando el Proyecto GEMA, una aventura científica que la casa GADOR ha tenido la gentileza de apoyar. Abordar lo epigenético, es un tramo más de este Proyecto.

Por epigénesis entendemos los mecanismos no genéticos (epigenéticos) de regulación génica. Todo lo que está por arriba y por fuera de los genes. En otra concepción, Esteller alude a "las vestiduras bioquímicas que lleva el ADN desnudo", en esta visión un ropaje traslúcido permitiría que el ambioma penetrara las vestiduras influenciando lo genómico, en tanto que tejidos más sólidos darían mayor resistencia y asegurarían la perdurabilidad del mensaje génico sin mácula o impronta exterior. Para otros es la biología adquirida o la influencia del estilo de vida sobre los genes, para nosotros, en el epigenoma se verifican los espejos bioquímicos de la realidad y se anuda la encarnación del entorno, es allí donde el contexto puede anidar y enseñorearse de nuestra intimidad.

Vamos a ilustrar lo epigenético con un ejemplo tomado de la Historia.

Partimos desde el apogeo del sueño o del delirio

compartido de éste hombre, Adolf Hitler. Contemplemos al Tercer Reich en su momento de máximo esplendor; en tal momento gran parte de Europa y el norte de África yacían bajo el dominio del Imperio que habría de durar mil años.

En seis años el sueño se disipó, el norte de África y el sur de Italia fueron recuperados; la operación Overlord desembarcó a los aliados en Normandía y el implacable avance del Ejército Rojo por el este anunciaron un amargo despertar.

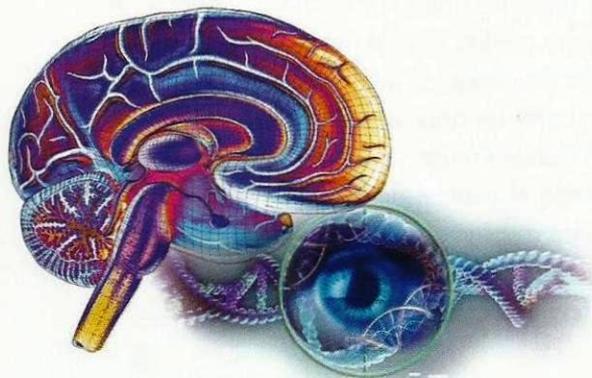
Vamos a detenernos en un pequeño punto de este marco general, nos centramos en Holanda al comienzo de la guerra. Reinaba por entonces Wilhelmina Elena Pauline, Reina de Holanda, Princesa de Orange Nassau, había nacido el 31 de agosto de 1880. Conocida en lengua española como Guillermina llegó a ser la mujer más rica de su tiempo, a muy temprana edad atesoraba una fortuna gigantesca para la época: 1.000 millones de dólares. A los 19 años, en las vísperas de la Primera Guerra Mundial concedió los Palacios Reales de la Haya a fin de que los Estados en conflicto dispusieran de un ámbito de arbitraje imparcial que, diálogo mediante, evitara la conflagración. Si bien fracasó en su propósito inicial, en el mismo marco estructural funciona hoy el Tribunal Internacional de la Haya.

No pudo evitar involucrarse en la Primera Gran Guerra, ni tampoco en la Segunda y el 10 de mayo de 1940 el ejército nazi invadió Holanda. Ese día tomó una heroica decisión: ponerse al frente de su pueblo y resistir la invasión. Esa misma noche dos fragatas inglesas la portaron y escoltaron hasta Londres, desde donde se dirigió a Canadá donde constituyó un Gobierno en el exilio. Cuando el avance de los aliados y en particular de los soviéticos anunciaba la caída de Alemania, Guillermina ordenó a su pueblo –desde el exilio– destruir todas las vías de comunicación,

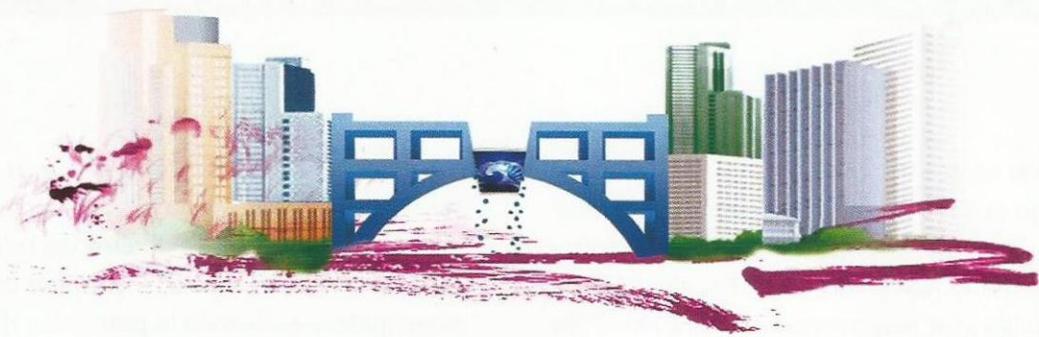


particularmente del ferrocarril, dado que los holandeses no podían incidir militarmente por la acción bélica directa propuso a su pueblo que lo hiciera desde el sabotaje organizado. Tuvo éxito, todas las vías de comunicación holandesas resultaron destruidas. Así las cosas, ocurrió algo singular: como los soviéticos avanzaban velozmente y el mundo comenzaba la Guerra Fría para las fuerzas en pugna ocupar Berlín se convirtió en el objetivo central. Bajo esta lógica, los aliados intentaron cruzar el Rin a la altura de Arhem, no lo lograron y, por urgencia táctica dejaron de costado a los Países Bajos y siguieron directo hacia Berlín. De tal suerte, Holanda quedó soslayada del curso final de la guerra. Con las rutas de provisión cortadas los holandeses –y esto son narraciones textuales de la época- enfrentaron una situación en donde “Morían de hambre en el helado abrazo del último invierno de la guerra”. La prensa de ese tiempo describe cómo la gente comenzó a levantar los durmientes del ferrocarril buscando el carbón que yacía debajo, buscar calorías para alimentarse y para entibiar los rigores del invierno eran la única batalla que podían librar. Una narración de 1944 señala: “Temprano por la mañana o después del atardecer se puede ver a caballeros respetables moviéndose lentamente por plazas y parques, analizando las cualidades combustibles de todas las cosas”. Los bosques de olmos que adornaban Holanda fueron devastados y todo lo que se pudiera quemar fue quemado. Un periodista relataba “Entendí la

diferencia entre la inanición y el hambre a secas: los que tienen hambre gritan, pero los que se mueren de hambre permanecen callados, el tráfico se ha detenido, todas las empresas están paralizadas, el ruido de los pasos es ahogado por la abundante nieve y este inmenso silencio es perforado por un solo pensamiento: el pan de cada día que no llega”. La dieta diaria se redujo a papas -con su corteza incluida- entibiadas en agua. Las libretas de racionamiento habían perdido todo sentido porque no había nada que adquirir. La dieta diaria era inferior a 1000 calorías; en Rotterdam donde se mantuvieron registros fiables se constataban en promedio 400 muertes diarias, en total se estima en 16.000 los muertos por el hambre de ese invierno. Los tulipanes, que desde el Medioevo fueron emblema y eje comercial de Holanda se convirtieron en alimento, sus bulbos dieron aporte complementario a las patatas. Un funcionario de la época señalaba “Tuvimos suerte de que fuera un invierno tan frío, evitó que los cadáveres se descompusieran demasiado rápido y provocaran epidemias”. La madera de los ataúdes revestía más valor como fuente de calor que como cobertura respetuosa de cadáveres. Surgió un nuevo grupo social “Los excursionistas del hambre”, personas que dejaban la ciudad y se internaban en el campo para buscar alimento “Competían entre sí por las menguantes reservas de los campesinos, y lo que era aún peor, lo que compraban podía ser confiscado por los desmoralizados alemanes que también tenían hambre”.



*¿Porqué son importantes los factores epigenéticos? Porque intervienen en la formación de la memoria celular de tal suerte que las células quedan programadas para siempre.*



Al soslayarlos el avance de la guerra los primigenios invasores germanos resultaron también prisioneros de esta ínsula famélica. Finalmente, en abril de 1945, se lanzó la Operación Maná. Fuerzas combinadas dejaron caer 7.000 toneladas de alimentos sobre la población hambreada, el relato sigue "Corrimos afuera y saludamos a los aviones agitando sombreros, bufandas, banderas, sábanas... nuestra silenciosa calle se convirtió en un estruendo de alegría!!" Al cabo de unos días Holanda había sido liberada, el invierno de hambre se esfumó, pero las tristes memorias quedaron congeladas para siempre. Dos preguntas: ¿congeladas dónde?, ¿congeladas cómo? El interjuego entre el genoma de los holandeses y ese ambioma tan desfavorable se almacenó en el epigenoma. Allí quedó congelado.

A pesar de la guerra y el hambre, el amor seguía triunfando, seguía habiendo embarazos y seguían llegando niños al mundo. Las madres que sufrían de hambrunas padecían un déficit calórico y ésta es una situación de estrés monumental, estas mujeres necesitaban desesperadamente ahorrar energía. Los fetos recibían también muy poco aporte calórico y debieron realizar un salto adaptativo, un cambio permanente en su metabolismo, que dejó una "huella" indeleble, una **programación vital metabólica**, que generó un **metabolismo ahorrativo** en el que cada gramo de energía se debe atesorar. Algo que se inició en el ambioma, el hambre, se trasladó al epigenoma y de éste al genoma, consagrándose la encarnación del entorno.

Este metabolismo ahorrativo se tradujo y se traduce en la adultez en síndrome metabólico, obesidad, diabetes tipo II, enfermedad cardiovascular e hipertensión, enfermedades relacionadas al estrés. Esto se corrobora experimentalmente en ratas, cerdos y ovejas. Hacia el tercer trimestre el niño "aprende" de la oferta alimentaria, "sabe" extraer los elementos que necesita de la diversidad de la dieta disponible. Un niño sometido a una dieta monocorde aprende prontamente que sólo de un tipo de alimento extraerá los elementos necesarios. Quienes se dedican a nutrición conocen esto muy bien: cuando enfrentan pacientes con obesidad no cesan de inculcar que eviten las dietas monocordes, que traten de variar. Lamentablemente, cuando nuestro metabolismo adopta una melodía basal es altamente probable que tienda a su reiteración. Cuando nuestro organismo detecta hipoglucemia el hambre se



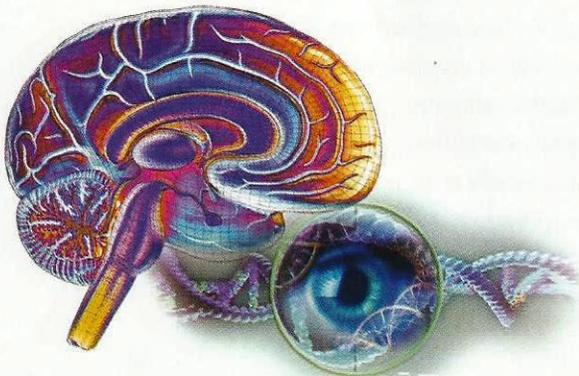
convierte en apetito, en "ganas de algo dulce" y eso algo es casi siempre lo mismo que nos condujo a la obesidad. Retornemos a Holanda 50 años después de la hambruna. Los niños de entonces son adultos que mayoritariamente presentan síndromes metabólicos. Los más afectados por la carencia en el primer trimestre del embarazo verán incrementarse notoriamente su riesgo para enfermedades cardiovasculares, obesidad y presentarán una ecuación colesterol total/HDL desfavorable. Los más afectados en el segundo trimestre del embarazo mostrarán un incremento del riesgo a diabetes tipo II.

El estudio de la adversidad temprana tanto pre como postnatal en lo atinente a las enfermedades relacionadas al estrés ha sido abordado desde dos áreas principales, la epidemiología y los mecanismos neurobiológicos subyacentes. Los aportes epidemiológicos sustanciales los debemos a Seymour Levine y David Barker, los neurobiológicos destacan a Michael Meaney, Stephen Matthews, Charles Nemeroff, Paul Plotsky, Jonathan Seckl y Steven Suomi. Vamos a reseñar los aportes de algunos de ellos, David Barker, en Southampton, Inglaterra ha investigado los riesgos de por vida para enfermedad metabólica y cardiovascular en un estudio muy singular, "Los orígenes fetales de la enfermedad adulta". Es sabido que la carencia nutricional y su correlato de carencia de calorías, determinan la desnutrición la que en sí misma es una severa fuente de estrés con traducciones a largo plazo. Barker estudió también los agentes estresantes no nutricionales, pudo determinar que otro elemento central es el

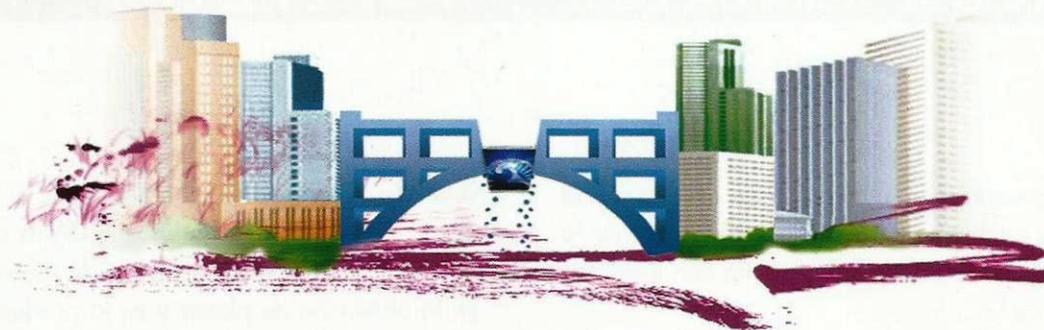
bajo peso al nacer, ajustado esto a la longitud del cuerpo. A menos peso al nacer mayor riesgo de padecer síndrome metabólico del adulto.

Confrontados los niños de mayor peso con los de menor peso y evaluando la predicción de riesgo, los de menor peso presentaban 18 veces más probabilidades de desarrollar síndrome metabólico, 8 veces más de padecer diabetes tipo II (esto es igual en mujeres y varones) y, si tomamos el 25% de los que tienen menor peso y el 25% de los que tiene mayor peso, los de menor índice tienen un 50% más de probabilidad de padecer enfermedades cardiovasculares posteriores. Como predictor de un factor de riesgo estos datos muestran una contundencia epidemiológica pocas veces replicada.

Del mismo modo, los niños nacidos con menor circunferencia craneal aparecen asociados a menores conexiones hipocámpicas y esto supone mayor vulnerabilidad al estrés y mayor dificultad para aprender y memorizar en el largo plazo. Lo interesante es que las niñas con desnutrición gestacional que quedaban con metabolismos ahorrativos y estamos hablando ya de la segunda generación, más tarde o más temprano se embarazan. Aunque reciban una dieta normal, estas niñas -por ahorrativas- retienen nutrientes lo que conduce -aún con dieta normal- a una privación fetal. Lo que fue primero ambioma, se hizo epigenoma y lentamente se va incorporando al genoma con su tendencia a la perpetuación. Pareciera que hay un umbral más allá del cual el auxilio ya no tiene aplicación, el efecto no se puede revertir.



*Si bien hemos dedicado gran parte de la exposición a la vulnerabilidad, lo que prima afortunadamente en nosotros es la resiliencia. La mayoría resultamos más resilientes que vulnerables.*



Otro recordatorio de la brutalidad de la guerra lo encontramos en Leningrado. Allí se dio una situación de mayor gravedad, el sitio de Leningrado se prolongó por 900 días y no tuvo ayuda posterior.

El relato de una médica local señala "Después del primer año de sitiados en nuestro hospital, simplemente, los niños dejaron de nacer". Hay otros datos que remarcan la relación entre ingesta y fecundidad, las mujeres recolectoras del desierto del Kalahari dejan de ovular y menstruar en las épocas de sequía, una adaptación epigenética singular.

Evaluemos en perspectiva este neuropatrón de transmisión metabólica. Estudiado varias generaciones después -25 años es una generación- los herederos holandeses de aquel invierno cruel siguen presentando bajo peso al nacer, propensión a la obesidad y a la diabetes tipo II. Tomemos otro ejemplo, los países nórdicos tienen una afinada capacidad de registro (Finlandia, Suecia, Dinamarca atesoran una enorme cantidad de datos de su población a través de muchas generaciones). Allí se ha visto que el menor peso al nacer si se suma además a parto prematuro asegura un sujeto adulto con niveles altos de glucocorticoides entre los 20 y 70 años y con alto riesgo de síndrome metabólico. Hay un dato secundario que resulta interesante, en especial desde la perspectiva masculina; en el cromosoma 10, el CYP17 una pequeña fracción hace que el colesterol se convierta mediante una enzima en estradiol, testosterona y cortisol, son esteroides muy parecidos. Los esteroides inhiben la secreción de testosterona pero por su similitud también pueden ocupar los receptores de testosterona lo que provoca una "desmasculinización" de ese bebé. Ya nacido ese varoncito tendrá una menor proclivi-

dad a la actividad sexual, pero lo más ostensible será el ominoso "síndrome de vestuario" masculino, determinado por un menor desarrollo de los genitales externos.



La respuesta al estrés, esencialmente se maneja de tres formas, la primera es poner en marcha el mecanismo de alarma, la interfase ergotrófica, la huida o la lucha mediatizada por el locus coeruleus y el sistema nervioso simpático. Luego, hay un elemento de restauración, la interfase trofotrófica, ejecutada por el sistema nervioso parasimpático y su representante central, el sistema serotoninérgico. Hay un tercer factor que media entre ambas, la interfase glandulotrófica con el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (H-H-A), en el que interviene el núcleo paraventricular (PVN), la hipófisis anterior, las adrenales y los receptores glucocorticoides.

Evaluados estos sistemas en ratas sometidas a estrés durante el embarazo se verifica un aumento

de glucocorticoides (GC) que se transfieren al feto que también va a incrementar los GC, con la traducción final de una rata adulta con elevados niveles de GC.

Estas mamás-rata estresadas van a generar ratoncitos con elevados niveles basales de GC que se acompañará, además, con una permanente activación glandulotrófica. Sometidos a situaciones estresantes presentarán una rápida activación de la respuesta de estrés, una facilitación ergotrófica, que se potencia con una lenta desactivación, una morigerada actividad trofotrófica. Estudados a nivel de los receptores GC, la desventura primaria se traducirá en menor número de receptores GC a nivel del núcleo PVN del hipotálamo, estructura clave para inhibir la liberación de CRF, la llave maestra de todo el sistema de la respuesta de estrés. El estrés materno prenatal se traduce también en elevados niveles de catecolaminas tanto en la mamá como en el feto. Estos tenores decremantan a su vez la capacidad de filtrado de la barrera placentaria y facilitan de este modo el ingreso de los GC maternos al ámbito fetal. Estos estudios se han replicado ampliamente en monos rhesus que muestran altos niveles de MOPEG en el LCR, el MOPEG es el producto final de la noradrenalina, lo que revela una respuesta ergotrófica francamente elevada. En cerdos, muy cercanos a nosotros desde lo homología genética se ha comprobado un neuropatrón metabólico similar. Por otra parte, se ha comprobado que madres deprimidas en el embarazo suelen presentar altos niveles de cortisol, altos ni-

veles de noradrenalina (NA) y bajos niveles de dopamina (DA), recordemos que DA es clave en el funcionalismo de los sistemas de recompensa, en la obtención de placer y en la producción de su anverso patológico, la anhedonia. De este árbol surgen hojas muy parecidas, los niños mimetizan el perfil bioquímico de sus madres, lo que se traduce en efectos emocionales y conductuales posteriores.

De todos los sistemas que participan en la respuesta de estrés la función ergotrófica parece la menos influenciada por determinantes genéticos. El sistema que dispara la respuesta de alarma muestra escasos polimorfismos que puedan incidir sobre los receptores adrenérgicos y su enzima limitante, la tirosina-hidroxilasa. La solidez genética contrasta con la extrema sensibilidad del sistema a la influencia externa, determinantes pre y postnatales inciden altamente en la programación de vulnerabilidad.

## DETERMINANTES EPIGENÉTICOS

Eventos adversos tempranos.

PRENATALES - POSNATALES

Perturbaciones persistentes: sistemas críticos RE

(Meaney, 2002)

### RATAS

Entornos de cuidados variables.

BAJOS CUIDADOS

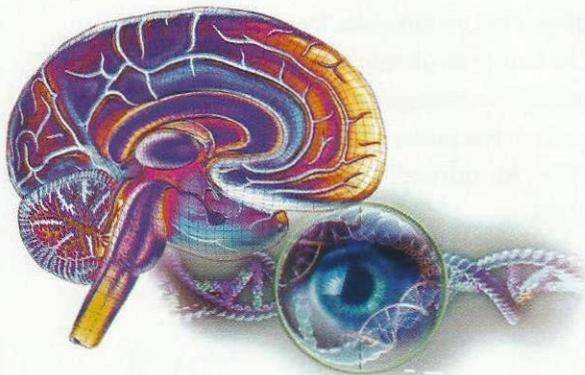
### NEUROPATRONES ESPECÍFICOS

Hiperreactividad HHA.

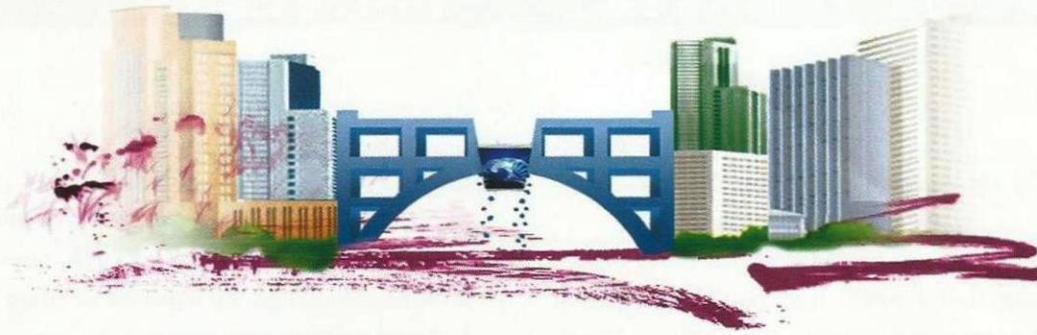
> Niveles diurnos corticosterona.

Respuestas de ansiedad a estímulos novedosos.

(Heim, 2000; Weaver, 2004; Diorio y Meaney, 2007)



*La medicina traslacional ofrece dos caminos, la implementación de nuevas moléculas valorando su impacto potencial en cada nivel de integración o, el reperfilear moléculas conocidas –validadas por el tiempo en su eficacia y seguridad– e implementarlas de nuevos modos y con nuevos objetivos.*



En términos de determinantes epigenéticos las experiencias más conocidas y posiblemente las más elegantes en su desarrollo han sido las de Meaney, en la Universidad de McGill en Montreal. Utilizó entornos de cuidados variables para estudiar eventos adversos tempranos pre y post-natales. Diseñó para ratas un modelo de entornos de altos y de bajos cuidados, lo que se tradujo en respuestas de estrés notablemente diferentes. Las ratas sometidas a entornos de bajos cuidados mostraron perfiles específicos con hiperreactividad del eje HHA, elevados niveles diurnos de corticosterona y altas respuestas de ansiedad frente a estímulos novedosos. Su vida posterior resultaba un estado de alarma permanente. Habían sufrido perturbaciones persistentes en los sistemas críticos de la respuesta de estrés.

Veamos ahora a las ratas criadas en entornos maternos de altos cuidados, pero, aclaremos previamente un concepto: ¿Qué se entiende por cuidados en este modelo? Primordialmente contacto. Al igual que en las ratas, el ser humano responde esencialmente al tacto. Desde hace aproximadamente 200.000 años, con la aparición de los mamíferos y de los animales de sangre caliente el tacto-contacto constituye el elemento pro-resiliente primordial. Más cuidados es, básicamente, más contacto maternal. El camino que se extiende desde altos contactos maternos a privación es el mismo que conduce de resiliencia a vulnerabilidad.

¿Qué pasó con las ratas criadas en entornos de altos cuidados?

Mostraron cambios en las vías noradrenérgicas, la noradrenalina, el elemento patrón de la respuesta ergotrófica posee la capacidad de inhibir

su propia liberación y lo hace a partir de autorreceptores alfa-2-presinápticos, el aumento en la densidad de autorreceptores en el locus coeruleus tiene un efecto buffer, amortiguador, en casos de hiperactividad o hiperreactividad del sistema noradrenérgico y facilita que todo el sistema opere con menos reactividad y con más capacidad de freno ante la activación.

Los altos cuidados incrementan además la densidad de receptores benzodiazepínicos en la amígdala y el locus coeruleus (LC). Tenemos benzodiazepinas endógenas que resultan clave en la regulación de la ansiedad. El aumento en la densidad de sus receptores en la amígdala que es el gran disparador de alarma y en el LC que es el gran instrumentador de la respuesta de estrés (RE), que junto a un incremento en la densidad de los receptores para el CRF aseguran que todo el sistema amortigue la amenaza y disipe eficazmente las consecuencias somáticas de la RE.

## FACTORES EPIGENÉTICOS

- En la formación de la memoria celular
- Señalización celular.
- En la modelación de circuitos neurales.
- Alteran la función celular.
- Las respuestas conductuales de un organismo.
- Funcionamiento sistémico.

SERT  
BDNF  
CRF  
COMT  
5-HT1A

¿Por qué son importantes los factores epigenéticos?

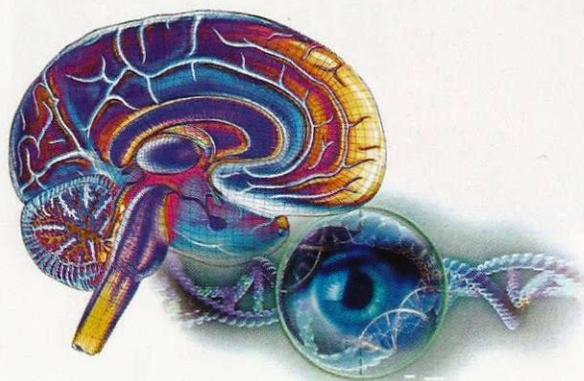
Por que intervienen en la formación de la memoria celular de tal suerte que las células quedan programadas para siempre. Y a partir de las células los tejidos, los órganos, los sistemas y la esfera conductual. Intervienen asimismo en la señalización celular y a través de ella en la señalización cerebral. Participan además en la modelación de los microcircuitos neurales y nuestra respuesta emocional no es más que la puesta en marcha de un conjunto de microcircuitos cerebrales. Alteran también la respuesta celular, determinan las respuestas conductuales del organismo y el funcionamiento sistémico.

En años recientes hemos podido desentrañar algunos puntos nodales del sistema epigenético entre ellos el SERT, el transportador de serotonina, el BDNF -factor neurotrófico derivado del cerebro-, el CRF, la catecol-orto-metiltransferasa y los receptores 5-HT1A del sistema serotoninérgico. Nos centraremos en estos últimos.

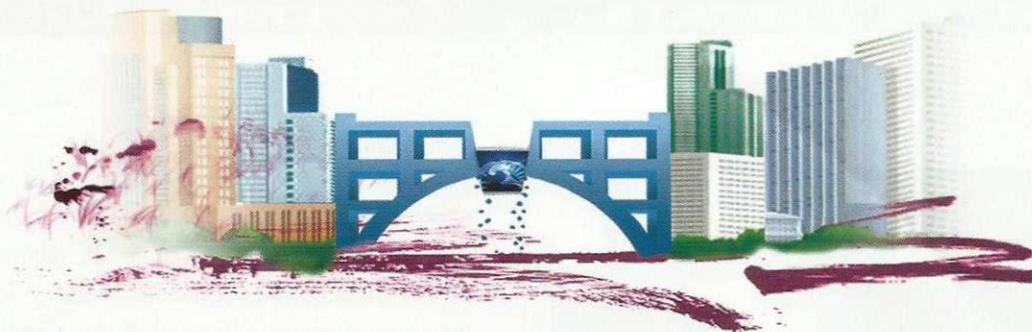
¿Por qué son importantes los 5-HT1A? Porque las neuronas piramidales del hipocampo resultan cruciales en la dotación de resiliencia al organismo. Si bien hemos dedicado gran parte de la exposición a la vulnerabilidad, lo que prima afortunadamente en nosotros es la resiliencia. La mayoría resultamos más resilientes que vulnerables.

En caso de una neurotransmisión insuficiente a nivel de los 5-HT1A la vivencia que más nos habitaría sería la ansiedad y nuestro comportamiento

preferido sería la evitación. ¿Cómo podemos perder nuestra resiliencia natural? Por una persistente activación fásica del eje HHA, como ocurre en el estrés crónico. En lugar de la forma bifásica habitual entramos en perenne activación porque hemos perdido la capacidad de contrarregulación. Logramos la tormenta perfecta, todos los feed-back son positivos, esto es para Laborit la inhibición de la acción. De este modo la alarma benéfica inicial se convierte en el largo plazo en enfermedad relacionada al estrés. La activación fásica altera la neurotransmisión hipocámpica de los 5-HT1A al desacoplar al receptor 5-HT1A de su sistema mensajero intracelular, la proteína G. De las experiencias negativas tempranas, los psiquiatras conocemos que el abuso y la negligencia son promotores de vulnerabilidad para ansiedad y depresión. En el suelo neurobiológico subyacente encontramos un aumento persistente en la expresión del gen y un incremento sostenido en la actividad neuronal del CRF. Otro dato verificable es el decremento en la actividad de la dopamina-beta-hidroxilasa, la enzima que convierte dopamina en noradrenalina, su descenso sostenido se observa en los modelos de indefensión aprendida. Testosterona es la hormona de la respuesta al entorno, su incremento es un incremento de la reactividad al estímulo ambiental. Adolescentes criados en entornos violentos presentan una liberación casi continua, no presentan el ritmo de liberación pulsátil habitual, están en permanente hiperreactividad.



*El sujeto en adversidad social sostenida va perdiendo su capacidad de confrontación con el contexto, la traducción bioquímica de esto es un incremento sostenido del cortisol y del MOPEG.*



## ESTRÉS PSICOSOCIAL DE LABORATORIO

**Estrés prenatal: BAJO PESO AL NACER.**  
Perinatal.

> **Cortisol salivar.**

**Reacción del ACTH plasmático.**

**Posterior: CORTISOL ADRENAL: Amplio rango adaptativo.**

**Temprano+posterior: ACTH plasmático.**

**HIPERREACTIVIDAD HHA**

(Heim y Nemeroff, 2001; Mandelli, 2007; GEMA datos de archivo, 2009)

El estrés psicosocial de laboratorio es un modo accesible, traslacional, de verificar lo que hemos reseñado. Se pueden realizar pruebas neurocognitivas computarizadas, de simple implementación y correlacionarlas con los incrementos del cortisol salivar o la reactividad del ACTH plasmático. El cortisol adrenal va siendo descartado como elemento de medición porque presenta un amplio rango adaptativo lo que puede enmascarar una situación de vulnerabilidad que no se refleja en los niveles del cortisol.

La situación de daño epigenético es máxima cuando a estresores tempranos se le suman *second hits*, segundos impactos posteriores, cuando a la desdicha inicial se le suma infortunio posterior. El que mejor espeja estas situaciones es el ACTH plasmático, no disponemos todavía de pruebas específicas para su evaluación debido a que su corta vida media es un escollo para cualquier test de desafío o medición pero es sin duda el elemento que mejor refleja la activación del eje HHA.

El estrés prenatal deja tras de sí neuropatrones, uno de ellos asociado a la resistencia a la insulina, medible por la prueba de tolerancia a la glucosa, verificable en hemoglobinas glicosiladas casi al límite máximo normal y que constituyen un factor de riesgo para la diabetes tipo II, esto se da mayormente en aquellos niños que han sufrido carencias nutricionales o agresiones en el tercer trimestre del embarazo. Estos mismos sujetos evaluados por test neuropsicológicos van a mostrar alteraciones en la memoria declarativa, un claro marcador del funcionamiento del hipocampo que ha resultado impactado por la persistencia de los glucocorticoides en el tiempo. En el laboratorio clínico la hemoglobina glicosilada es un fiel correlato del proceso involutivo del hipocampo. Y esto es consiliencia, un neuropatrón observado desde distintos niveles de integración.

## ESTRÉS PRENATAL

### NEUROPATRÓN

Asociado: RESISTENCIA A LA INSULINA

Prueba de tolerancia a la glucosa.

Factor de riesgo: DIABETES TIPO II.

### TEST NEUROPSICOLÓGICOS

Alteraciones: MEMORIA DECLARATIVA.

Marcador del funcionamiento del HIPOCAMPO.

GLUCORTICOIDES.

### LABORATORIO CLÍNICO

HbA1c: HEMOGLOBINA GLICOSILADA.

Involución HIPOCAMPO

(Entringer, 2007; Bruhl, 2007; Twigg, 2007)

**ADVERSIDAD SOCIAL**

**Regulación descendente: 5-HT1A**

(Deakin y Graef 1991)

>CORTISOL

(Deakin,1990; Dinan, 1994)

> MOPEG

**Carga Alostática**

**ALPRAZOLAM:**

**GABA**

< MOPEG: 7 días: (Takahashi, 2005)

< CORTISOL (Santagostino, 2004)

> FIBRINÓGENO

(?) HEMOGLOBINA GLICOSILADA

(?) TESTOSTERONA

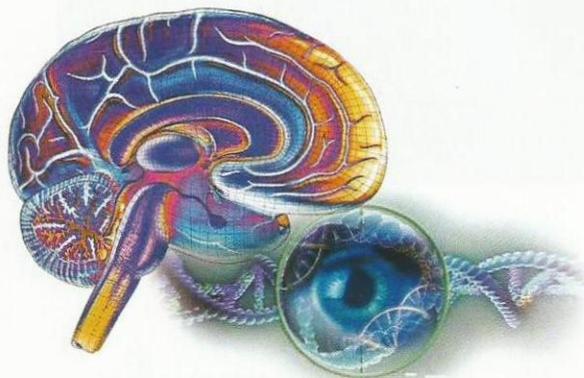
**MODULADORES EPIGENÉTICOS**



La adversidad social provoca –y esto ha sido ampliamente verificado- un decremento de los receptores 5-HT1A y con los receptores se va también nuestra capacidad de resiliencia. El sujeto en adversidad social sostenida va perdiendo su capacidad de confrontación con el contexto, la traducción bioquímica de esto es un incremento sostenido del cortisol y del MOPEG. ¿Qué quiere decir esto? El cortisol traduce un eje HHA activado y el MOPEG un sistema nervioso simpático y un locus coeruleus en actividad. El concepto de carga alostática es un concepto superador de la noción de estrés, en razón de que refleja más adecuadamente los dinamos de la respuesta de estrés. Nuestro estudio en el Proyecto GEMA

ha consistido en evaluar el alprazolam con criterios traslacionales en pacientes con neuroticismo y carga alostática. Seguimos las comprobaciones de otros autores como Takahashi y Santagostino que observaron que el alprazolam impacta inicialmente sobre el GABA y es por ello un ansiolítico efectivo, pero que tras 7 días de implementación desciende los niveles de MOPEG y cortisol, lo que sugiere una capacidad neuroquímica para modular el impacto epigenético. Si lográramos probar esto con evaluaciones traslacionales que correlacionen los niveles neurobioquímicos, neurocognitivos, endocrinos, inmunológicos, cardiovasculares y autonómicos, podríamos proponer al alprazolam como un modulador epigenético.

Conocemos cómo la psicofarmacología puede incidir en el nivel molecular y modular desde allí las respuestas en el nivel cognitivo y conductual. Y cómo la psicoterapia puede operar en el sentido opuesto, desde lo cognitivo hasta lo molecular. Desde estas bases la medicina traslacional ofrece dos caminos, la implementación de nuevas moléculas valorando su impacto potencial en cada nivel de integración o, el reperfilar moléculas conocidas –validadas por el tiempo en su eficacia y seguridad- e implementarlas de nuevos modos y con nuevos objetivos. La vieja y noble aspirina es un ejemplo universal, los datos del estudio GEMA nos sugieren que el alprazolam puede ir mucho más allá de su perfil tradicional.



*El camino que se extiende desde altos contactos maternos a privación es el mismo que conduce de resiliencia a vulnerabilidad.*