Epigenética Prenatal y Postnatal

Dra Carolina Remedi
Médica Psiquiatra
Especialista en Psiquiatría Infanto-Juvenil
Subdirectora Instituto de Biociencias Henri Laborit
Docente Carrera de Especialidad en Psiquiatría Infanto-Juvenil. Area de Postgrado Facultad de Medicina - Universidad Católica de Córdoba

Estrés prenatal y programación fetal

La gran mayoría de los trastornos mentales y del neurodesarrollo no se deben a una sola causa lineal, sino por el contrario a un sinfín de interacciones entre factores de riesgo y de protección, unos genéticos y otros ambientales. Hasta hace unas pocas décadas la psicología evolutiva ponía su foco de atención en el niño en desarrollo. Hoy sabemos que el desarrollo es un proceso que incluye todo el período vital de un ser humano, y un aspecto de vital relevancia como forjador de nuestro destino ulterior estará determinado por nuestra "prehistórica travesía de las cuarenta semanas que permanecemos en el vientre materno": nuestro desarrollo prenatal. Dicho esto, podría afirmarse que un niño que nace tiene un pasado de nueve meses que cincelan un primer modelaje de programación de sus células. Entonces cabe preguntarnos qué tan influenciable es el feto humano? Las condiciones asociadas a la gestación y al alumbramiento, los mitos, las supersticiones presentes en derredor de los orígenes de la vida, se reconocen desde la antigüedad y es un hecho que la mayoría de las mujeres gestantes "intuyen" que su estado anímico, emocional y aún físico, influyen sobre el feto. La creencia de que la ansiedad y el estrés prenatal pueden afectar el desarrollo del bebé tiene sus raíces en las manifestaciones folclóricas de todas las culturas que nos abren el umbral a los intrincados vericuetos del pensamiento popular que expresan el misterio y la fascinación que representa el desarrollo de la vida y que quedan sellados en fabulaciones tales como "el mal de ojo" del que pueden ser víctimas las mujeres embarazadas y sus recién nacidos, la suposición de que aquel que le niegue un antojo o un deseo a la madre hará que el niño nazca con manchas en su piel, o que la mujer gestante que mire un eclipse lunar dará a luz un niño con labio leporino... Estos presupuestos han sido recientemente demostrados por la evidencia científica.

La medición y la definición de estrés es un tema de difícil dilucidación, ya que la evaluación de un factor estresor como tal, puede ser indicador de un estímulo-amenaza, o bien puede aludir a la interpretación que la mujer hace de tal acontecimiento (esto es, una respuesta al estímulo), o bien puede resultar como consecuencia psicológica de dicha respuesta. Es decir se entraman factores ligados a la personalidad de la mujer, niveles de ansiedad y capacidad de afrontamiento, eventos vitales y la propia situación biográfica. El primer trimestre del embarazo queda sellado por la impronta de las modificaciones fisiológicas que sufre el cuerpo de la mujer, en tanto que los dos trimestres que le suceden quedan bañados por el influjo de la ansiedad y el distress ligado a los miedos al trabajo de parto, el temor a dar a luz un niño enfermo y la preocupación por la propia imagen. La intensidad del imprinting emocional está ceñidos a los rasgos de personalidad, -siendo las mujeres con mayor grado de neuroticismo aquellas que viven con más alta expresividad emocional su gestación-, el número de gesta-

ciones previas y el resultado de las mismas y por último incide también el nivel socioeconómico que les depara mayores posibilidades de ser sostenidas y acompañadas en este proceso vital.

Hay muchas razones para pensar que las emociones maternas pueden afectar al feto, entendiendo que si bien no existen conexiones directas entre el cableado neural de la madre y del feto, sí se inicia una cascada de reacciones – si se concatena un sistema de señales- circulatorias, hormonales y de índole inmunológicas que modifican directamente el ambiente uterino, ese mar profundo que es el líquido amniótico, esa fuente de nutrientes que es la placenta a la vez que muro protector y el puente tendido entre la madre y el hijo que es el cordón umbilical. Así, las respuestas de la madre a los estresores se traducen en modificaciones cardio-metabólicas y neuroendocrinas, como hipoxia, hipoflujo, falta de nutrientes, incremento de sustancias tóxicas, e hipercortisolismo, con la consecuente disregulación en el sistema de alerta (arousal).

Estudios en Modelos Animales y Teoría de la Programación Fetal

La prueba más concluyente ha sido verificada desde los estudios en modelos animales –en roedores y en primates- ya que el stress prenatal puede ser manipulado experimentalmente sin obstáculos éticos. Los ensayos realizados esgrimen que el estrés materno prenatal y la ansiedad, promueven alteraciones conductuales y reactividad emocional en las crías, persistiendo estos rasgos hacia la adultez. Tanto en el desarrollo físico (prematurez y bajo peso al nacer) y psicomotor, como las conductas exploratorias frente a situaciones novedosas, la actitud lúdica y los comportamientos sexuales y sociales; en síntesis, el repertorio de aptitudes para el aprendizaje y de la capacidad para lidiar con el stress y la novedad en la vida extrauterina; quedan teñidos por la impronta prenatal. Los ensayos demuestran que el epicentro de estos desórdenes, se centra en las alteraciones del eje HPA como mecanismo patofisiológico a partir del cual el estrés materno afecta el desarrollo emocional, cognitivo y temperamental aún en la madurez, con lo que se infiere que el eje HPA podría ser "programado durante el período fetal", lo que implicaría un pasaje del cortisol materno a través de la barrera placentaria incidiendo en el desarrollo hipocampal y amigdalino del feto.

Este hecho, conocido como "teoría de la programación fetal", se define como un readecuamiento fisiológico por efecto de un estímulo nocivo precoz en un período sensible del desarrollo fetal, lo que sugiere que los sistemas biológicos se adaptan al input del ambiente, pero la plasticidad de los mismos para adaptarse en el largo plazo se limita con el desarrollo. El proceso por el que acontece esta programación fetal, es mediante la inducción, delección o impedimento del desarrollo de ciertas estructuras somáticas como resultado de una injuria en un período crítico. Los mecanismos comprenden cambios en la expresión génica, en la diferenciación tisular y en procesos homeostáticos como la expresión enzimática. Dado que las hormonas regulan el crecimiento fetal y el desarrollo tisular, estas actuarían como señales de maduración que adaptarían el desarrollo fetal a condiciones intrauterinas adversas, maximizando las condiciones de sobrevida tanto in utero como al nacer, pero a su vez, condicionando un mayor riesgo de ciertas patologías en la vida postnatal.

Ello explicaría que si ocurren situaciones de estrés en estos momentos del desarrollo intrauterino, algunas áreas del cerebro se desarollarían "programadas" para una situación de estrés permanente, suscitando una respuesta maladaptativa ulteriormente si es que hubiere un cambio sustancial en el entorno. El cerebro adulto quedaría "preparado para sobrevivir en un mundo lleno de riesgos", haciendo una lectura rígida, no discriminada ni categorial de las situaciones a vivir...Todas modificaciones que abonan el proceso de vulnerabilidad.

¿Patrones de conducta formados en la etapa prenatal?

El embarazo ofrece un modelo experimental de la naturaleza para evaluar los efectos del estrés prenatal en los procesos del desarrollo humano, a través de manipulaciones prenatales y postnatales tempranas acontecidas en el transcurso del mismo, (ej: uso de glucocorticoides de síntesis en la prematurez, deprivación nutricional de la madre, infecciones, uso de sustancias tóxicas, exposición a eventos traumáticos -eventos bélicos, actos de terrorismo, muerte o separación del cónyuge-, ruidos, condiciones subóptimas y fatiga laboral, deprivación materna, manejo neonatal).

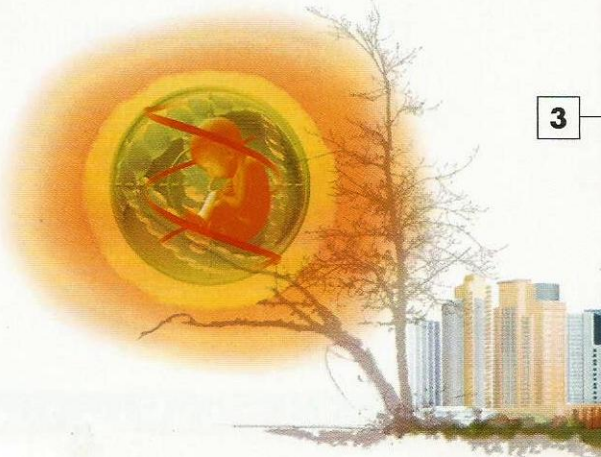
El hallazgo de mayor incidencia a resultas del stress prenatal se relaciona con el bajo peso al nacer y los partos prematuros, siendo estos últimos directamente ligados a la intensidad del estrés sufrido por la madre. La ansiedad materna en el último trimestre gestacional se asocia –con un correlato significativo- a problemas del desarrollo conductual, cognitivo y emocional en la primera infancia.

Sin embargo se sabe que la mayoría de las mujeres embarazadas (80%), sometidas a estrés en el embarazo tienen partos saludables, lo que hace pensar en el efecto multiplicador de los factores de riesgo como forjadores de curso mórbido, y en el timing de la gestación en el que se imprimen los estresores, más que en elementos individuales. Se describe un "período crítico", que se extiende desde las 12 a las 24 semanas de gestación –o bien el segundo y tercer trimestre gestacional- , que explicaría el 10-25% de la variación en el comportamiento de los recién nacidos durante los primeros siete meses de vida y ello incluye: llanto, hiperactividad, trastornos del sueño, alimentarios y desarrollo de temperamento difícil (emociones negativas) y dificultades en el desarrollo psicomotor.

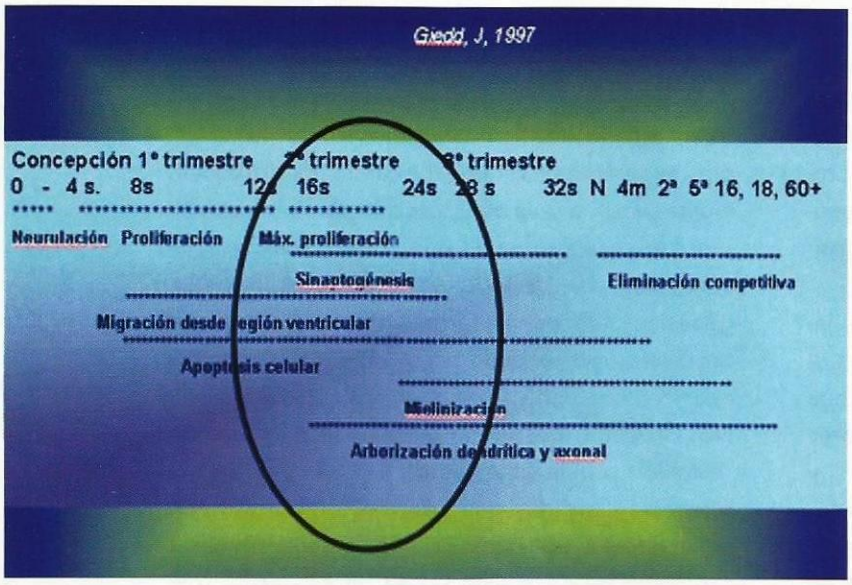
Algunas consideraciones sobre el neurodesarrollo

El feto humano está equipado con sistemas sensoriales muy competentes y de zonas cerebrales no programadas genéticamente,....lo que está programado en el hombre es "su no –programación". Nacemos con un cerebro que debe desarrollarse en casi un 60% extrauterinamente a la vez que apto para ser moldeado en interacción con la experiencia. Las neuronas se informan al mismo tiempo que se forman, van edificando una red de altísima y compleja conectividad que se va integrando de forma asociativa con las múltiples experiencias a que se expone. Es particularmente plástico y versátil, pero también altamente sensible y vulnerable a las injurias, de hecho es el más vulnerable de todos los órganos a la teratogénesis, tanto por el largo tiempo que toma su desarrollo que excede en muchos años al nacimiento como por los períodos críticos de mayor y más profundo desarrollo en los que acontece un "estallido proliferativo de sus más de 100 mil millones de neuronas que permite compararlo con el número de estrellas de la Vía Láctea y tras esta explosión aparece una suerte de Big Bang que las separa, aumentando dramáticamente el número de ramificaciones dendríticas, recibiendo cada neurona unas quince mil conexiones procedentes de otras vecinas.

La calidad del entorno prenatal y postnatal temprano pueden propiciar una susceptibilidad para las enfermedades relacionadas al estrés en el curso de la vida...



Las regiones cerebrales se forman en diferentes etapas de la gestación, comenzando por el tallo, luego los hemisferios cerebrales y finalmente el cerebelo. Es por esta razón que el momento gestacional en que ocurre la lesión, la intensidad o la gravedad de la misma, todo ello determinará la disfunción post natal y su expresividad en los trastornos cognitivos, comportamentales, emocionales y motores.



Podemos afirmar, pues, que el neurodesarrollo y los patrones de comportamiento, se ordenan paulatinamente desde el ambiente intrauterino, evidenciándose una organización hacia la complejidad a partir de procesos de diferenciación celular y de especialización funcional, todos ellos regulados por los niveles de 5TH fetal, conocido como el neurotransmisor "morfógeno", ya que guía las señales del neurodesarrollo.

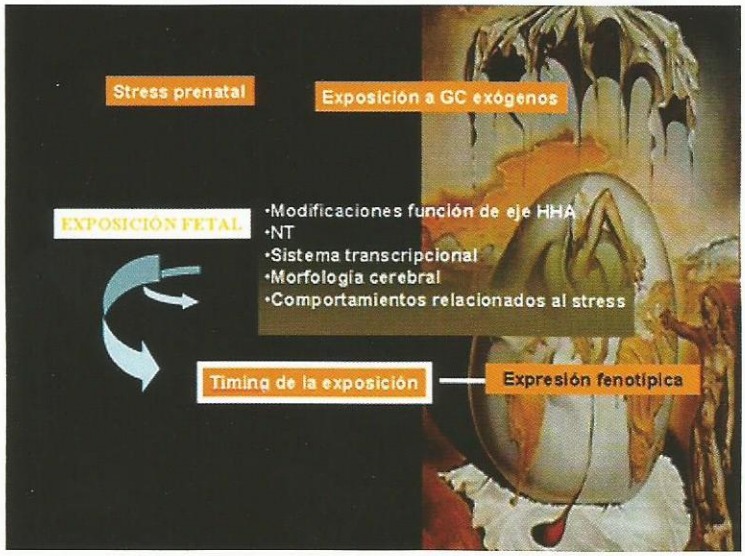
DESPERTAMOS A LA VIDA EN EL SENO DEL MODELAJE MATERNO.

El stress prenatal y la exposición materna a glucocorticoides (GC) exógenos puede modificar el eje HHA de manera persistente. Los GL son esenciales para muchos aspectos del desarrollo cerebral pero la exposición a un "excedente" pude disregular la función neuroendocrina en el largo plazo. Los efectos rápidos del stress en el cerebro fetal incluyen la modificacion de los circuitos de NT y del andamiaje transcripcional. Asimismo modifican los patrones de respuesta conductual, la morfologia del cerebro y otros órganos. El timing de la exposición a los GC, tiene intensos efectos en la naturaleza del fenotipo expresado.

La calidad del entorno prenatal y postnatal temprano pueden propiciar una susceptibilidad para las enfermedades relacionadas al estrés en el curso de la vida, y como fruto de estos hallazgos se ha demostrado que la programación del eje HHA intrauterina, está relacionada al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, insulinoresistencia, y diabetes en la adultez.

El momento de la maduración del eje HHA en relación con el nacimiento de diversas especies es muy específico y se vincula a los procesos de desarrollo, funcionalizándose en el ser humano hacia el tercer trimestre gestacional y completando su desarrollo en el período postnatal. Se registra un crecimiento exponencial de las concentraciones de cortisol en el plasma fetal en los últimos 10 días de gestación en los seres humanos. El aumento de GC circulantes en el feto es vital para el desarrollo de los sistemas vitales como el pulmón, el hígado y el riñón. Este aumento también es fundamental para el desarrollo normal del cerebro y del eje neuroendocrino. De hecho, recientemente se ha identificado una expresión significativa en la actividad transcripcional -Factor inductor de crecimiento nervioso A-, (NGFI-A) en el hipocampo. Pero el cerebro fetal sometido a circunstan-

cias vitales negativas de la madre, sufre el influjo neurotóxico de los glucocorticoides, que pueden dañar la plasticidad funcional del eje HHA aumentando el tono basal del mismo y del sistema simpatico-adrenérgico, con la consiguiente propensión a desarrollar un temperamento inhibido con respuestas de ansiedad y alarma inadecuadas y sostenidas frente a situaciones de afrontamiento. El efecto deletéreo sobre las neuronas hipocámpicas y la menoscabada capacidad para resistir los embates del cortisol, aumentan la susceptibilidad a padecer trastornos en la memoria y el aprendizaje en el curso vital. Se ha mencionado previamente el significativo rol del sistema serotoninérgico en el neurodesarrollo, y la entronizada exposición prenatal a estrés materno puede vulnerar esta vía, suscitando un hipofuncionalismo que confiere riesgo ulterior de síntomas de depresión, impulsión agresiva, trastornos de la alimentación, trastornos generalizados del desarrollo y dolor crónico.



Transducción de hormonas de stress a través de la placenta

El stress materno conduce a múltiples cambios cardiovasculares y endocrinos en la madre, incluido el aumento de ACTH plasmático, las concentraciones de B-endorfina, glucocorticoides y catecolaminas. La placenta, como órgano de barrera estructural y bioquímico produce una enzima, la 11B-hidroxidehidrogenasa tipo 2- (11B-HSD2) -, que limita de manera natural el ingreso de los glucocorticoides maternos al feto. La reducción de la misma durante la gestación se correlaciona con menor peso al nacer (reduciendo el suministro de glucosa al feto), e incremento de la presión arterial en el curso de la vida. La inhibición de esta enzima, por exposición a estrés materno, resulta en hiperactividad del eje HHA y aumento de CRF amigdalino, detentando un fenotipo ansioso. Lo notable de esto es que la capacidad catalítica de esta enzima frente a un estresor agudo, se ve disminuída si ya hubo una exposición crónica a estrés previamente.

El embarazo ofrece un modelo experimental de la naturaleza para evaluar los efectos del estrés prenatal en los procesos del desarrollo humano.

Por otra parte el aumento de catecolaminas maternas induce a una constricción vascular en la placenta que suscita hipoxia fetal, lo que a su vez activa el eje HHA fetal y el sistema nervioso simpático, lo que además de vulnerar la respuesta fetal al estrés e interfiere el crecimiento intrauterino. Aproximadamente el 7 % de la mujeres embarazadas en esta parte del mundo occidental corren el riesgo de partos prematuros. Se las trata con glucocorticoides sintéticos entre las 24 y las 34 semanas de gestación para reducir/ prevenir el síndrome de distress respiratorio del recién nacido. Aunque no se registran efectos adversos en tratamientos de monodosis con glucocorticoides prenatales en los niños, está surgiendo evidencia de que los cursos múltiples pueden tener efectos negativos sobre los resultados neurológicos en la vida postnatal .

Una pregunta o una conclusión: Sobrevive el más apto o el más adaptable???

Se puede remediar el daño infligido sea funcional o estructural -por un entorno precoz inadecuado-, con intervenciones apropiadas?, Dice Michael Rutter, psiquiatra infantil del Reino Unido y estudioso de temas ligados al neurodesarrollo, a la vulnerabilidad y resiliencia humanas, que *"...Si tan solo supiéramos qué es lo que permite a las personas liberarse del daño de graves experiencias adversas, tendríamos a nuestra disposición el medio de incrementar la resistencia al estrés y la adversidad"*, es decir podríamos refuncionalizar todo el set de señalizaciones metabólicas, neuroquímicas, inmunológicas y cognitivas de que dispone nuestro organismo para ser portadores de bienestar y seguridad. Las doctoras Werner y Smith, del Departamento de Desarrollo Humano y Comunitario de la Universidad de California, Davis, (EE.UU.), como contrarrespuesta a los argumentos previamente revisados publican los resultados de uno de los más significativos estudios longitudinales que se llevaron a cabo en una cohorte multi-racial de niños (en su mayoría hijos de inmigrantes de poblaciones minoritarias), expuestos a condiciones de pobreza, estrés prenatal y perinatal, psicopatología parental, discordia familiar, y psicopatología de los progenitores, nacidos en la isla de Kuai, Hawai, en 1955. En este contexto general comienza el estudio de la población de niños y niñas, realizándose un seguimiento longitudinal en varias fases: en el período pre y perinatal, entre el nacimiento y los dos años, a los diez años, a los dieciocho años y a los treinta y uno o treinta y dos años. Una primera observación de las autoras concluye que en términos generales alrededor de los dos tercios de estos niños y niñas tuvieron un desarrollo físico y psicológico adecuado desde su nacimiento hasta la edad adulta, así como unas condiciones de vida estables y un desarrollo social positivo. A esta investigación se le denominó: *Vulnerables pero invencibles: los niños de alto riesgo del nacimiento a la madurez*

Hasta ahora hemos reseñado un largo listado de situaciones "de acumulación, de cargas fisiológicas" que porta "pasivamente" un sujeto en riesgo, desde su vida antenatal, propulsores de distintas formas de desregulación, que reflejan la exposición repetida al estrés, con el consiguiente aumento del CRF/cortisol y alteración del eje HHA. Esta resulta una ecuación casi perfecta para describir las improntas restrictivas para un desarrollo más adaptativo que mina los recursos biológicos y la calidad de respuesta de un individuo.

Sin embargo existen evidencias de que nuestro cerebro se adapta y aprende de todas las contingencias que debe afrontar, desde las más desfavorecidas en la carga genética, en el neurodesarrollo, en las múltiples formas de desregulación, hasta los entornos más limitantes. Parece ser mucho más tolerante a cualquier tipo de "fallo", "tiene una gran capacidad de adaptación al daño", le identifica su capacidad de resiliencia. Pero cómo abordar esta increíble plasticidad adaptativa?

Podemos afirmar que la adaptación es un fenómeno presente en los seres vivos, también sabemos que es un proceso dinámico a la vez que regulatorio por excelencia. Lo que sabemos desde la teoría de la evolución nos dice que el costo de la capacidad adaptativa de nuestra especie humana es "el tiempo".

Si dispusiéramos de un genoma que mute rápidamente para hacer logros adaptativos "según los requerimientos de tiempo y forma", el relato de la vida humana sería mucho más simple. Sin embargo, la gran diversidad de tipos celulares que se adaptan a ambientes tan variopintos, en nuestra condición humana que alberga unos 30.000 genes, no puede explicarse por mutaciones, ya que la modificación en la secuencia de genes es un proceso sumamente lento e infrecuente en nuestra evolución.

Entonces qué ocurriría si se identificaran mecanismos favorecedores de cambios que no dependieran de la secuencia de los genes, sino mas bien de la estructura que toma el ADN dentro de la célula, es decir, de la cromatina: es allí en donde nace una nueva ciencia, la ·Epigenómica, que estudia los cambios en la actividad de los genes que no involucran su patrón estructural, sino su capacidad transcripcional.

Volvamos a la cromatina. Esta estructura está formada por el ADN y las histonas, proteínas básicas que se unen al ADN, lo comprimen y lo mantienen dentro del núcleo. Cuando la interaccion histona / ADN se relaja, se abre, se hace accesible la transcripción genética para que ciertos genes que estaban silenciados, se puedan transcribir. Esta es parte del libro de la vida que es modificable por la experiencia, por el entorno. Entonces así, se pone en marcha toda una maquinaria "de interruptores y promotres" que laboran activando o impidiendo la señalización para la expresión de los genes.

Precisamente se cree que los mecanismos moleculares que subyacen a los efectos del estrés prenatal y postnatal temprano y su relación a los glucocorticoides, incluyen cambios epigeneticos en la cromatina, afectando la expresión en los tejidos del receptor glucocorticoideo intracelular. Es por ello que un exceso de glucocorticodes en los inicios del desarrollo prenatal puede alterar permanentemente la señalización del tejido glucocoritcoideo con las consiguientes consecuencias en el decurso vital.

Hemos de saber que será a través de "estas marcas epigenéticas" que los factores del entorno intrauterino, como los extrauterinos (nutrición, condiciones socioeconómicas, calidad de vida, vínculos, elecciones en general y las contingencias que el destino nos dispense), todo ello puede dejar una huella en los genes para ser transmitidos a la generación que nos sucede. Concluyo con palabras de Henri Laborit, que hacen una lúcida síntesis de aquello que he tratado de transmitir en esta disertación.

"Desde la fecundación, el hombre hereda una memoria genética...no subestimable

Desde su nacimiento hereda toda la memoria semántica de la raza...a través del medio social en donde el azar de este nacimiento lo ha situado".

Nacemos con un cerebro que debe desarrollarse casi en un 60% extra-uterinamente a la vez que es apto para ser moldeado en interacción con la experiencia.