

MODIFICACIONES INDUCIDAS POR EXPOSICIÓN A ESTRÉS EN ETAPAS TEMPRANAS DEL NEURODESARROLLO. VULNERABILIDAD Y CONSECUENCIAS EN LA VIDA ADULTA

Mariano E. Ramborger^{1,2}, Macarena R. Varela¹, Carla Algarrañaz¹, Laura R. Guelman², Gabriela B. Acosta¹

1-Instituto de Investigaciones Farmacológicas. ININFA-CONICET-UBA. Junín 956, 5º piso. Facultad de Farmacia y Bioquímica. C1113AAD, CABA, Argentina

2-Centro de Estudios Farmacológicos y Botánico. CEFYBO- CONICET-UBA Paraguay 2155, 16º piso. C1121ABG, CABA, Argentina

Resumen

El estrés prenatal cumple una función preponderante en la etiología y la evolución de enfermedades que pueden experimentar con trastornos cognitivos tanto en las primeras etapas del desarrollo como en la vida adulta.

Los trastornos neuro-psiquiátricos como la depresión, el autismo, la esquizofrenia tienen una etiología compleja, que están influenciadas por experiencias tempranas que afectan la vulnerabilidad del individuo.

Durante la vida intrauterina ocurre una gran parte del desarrollo del individuo, experimentando cambios fisiológicos complejos. Además, se ha comprobado que pequeñas alteraciones pueden tener secuelas que consiguen percibirse incluso en la vida adulta.

El estrés prenatal está determinado por diversos factores: genéticos, ambientales, neuroinmunes, neuronales y por la interacción entre todos ellos. Estos factores están involucrados en una serie de procesos ordenados en tiempo y espacio.

La epigenética es el estudio de los mecanismos que regulan la expresión de los genes sin una modificación en la secuencia del ADN. Establece la relación entre las influencias genéticas y ambientales que determinan un fenotipo. El estudio de los mecanismos epigenéticos son vínculos interactivos que conectan al ambiente psicológico y social con los procesos epigenéticos que modulan la expresión de genes y de esta forma podrían influenciar en el comportamiento.

Los efectos del estrés prenatal se estudian principalmente en animales de laboratorio, ya que la investigación clínica con sujetos humanos es comparativamente insuficiente. Si bien los estudios en animales sufren ciertas limitaciones metodológicas, en la actualidad son la única forma de investigar cualquiera de las interacciones más complicadas a largo plazo, entre que ocurrió en estrés prenatal y consecuencias de alteraciones neuroquímicas, neuroinmunes y cognitivas en la descendencia.

Este trabajo tiene como objetivo revisar los estudios sobre el estrés prenatal en sujetos humanos, e integrar algunos de los debates controvertidos que surgen en este campo.

Palabras claves

Estrés prenatal- Neurodesarrollo- Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal- Estudios en humanos.

Introducción

El estrés cumple una función fundamental en el estudio de las causas y evolución de enfermedades que cursan con trastornos cognitivos tanto en la vida adulta como en las diversas etapas tempranas del desarrollo. Los desórdenes neuropsiquiátricos, incluyendo depresión, autismo, trastornos bipolares y esquizofrenia poseen una compleja etiología, por esta razón, se han desarrollado varios modelos animales para entender los sustratos neurobiológicos de estas patologías (1,2). La capacidad para manejar el estrés es controlada por un conjunto de circuitos cerebrales interrelacionados y sistemas hormonales especializados para responder de manera adaptativa a los desafíos del medio ambiente.

El estrés prenatal (EP), investigado en su gran mayoría en modelos animales, podría desencadenar modificaciones neurobiológicas permanentes en la descendencia mediante la programación fetal. El concepto de “programación fetal” se llama a la interrelación entre el ambiente prenatal y el desarrollo del feto. Si el ambiente resulta adverso, se asociará con la probabilidad de desarrollar patologías en la vida extrauterina (3). Algunos autores han consideran al fenómeno como factor de mayor riesgo para el desarrollo de trastornos psiquiátricos y enfermedades somáticas (4). Los estresores durante el período gestacional (estrés físico, nutricional, hormonal, psicológico) son factores que podrían alterar la homeostasis y de esta manera el desarrollo del nuevo organismo (5). Estos estresores tendrán consecuencias notables durante los períodos críticos del desarrollo, es decir, cuando un estímulo externo tenga la fuerza suficiente para generar consecuencias persistentes sobre los sistemas fisiológicos, inumológicos, hormonales y conductuales del nuevo organismo (alteraciones conductuales, cognitivas y afectivas, trastornos psiquiátricos durante la niñez y la adultez (6,7)).

La relación entre el estrés materno durante el embarazo y sus efectos en el niño han sido objeto de numerosos estudios tanto en humanos como en modelos animales (8). Aunque los estudios en modelos de animales de laboratorio, nos permiten un mayor grado de flexibilidad, que los estudios en humanos. Las investigaciones en humanos nos permiten experimentar las consecuencias del EP en la salud y en el mejoramiento humano, sin la necesidad de desarrollar modelos a menudo complejos para el comportamiento y la fisiología humana. Además, el efecto resultante puede estar más cerca de la situación humana promedio, dado que los factores estresantes se producen de manera fortuita, en oposición a la forma controlada en que se administran en un laboratorio experimental. Finalmente, los estudios en humanos presentan una gran cantidad de variables a tener en cuenta, como diferentes estrategias para la resistencia, la presencia de redes de apoyo, la capacidad de autoinformar el estrés percibido (9,10). Si bien esto presenta un número mayor de variables, nos permiten examinar ciertas interacciones, que en los modelos animales no es posible.

Sin embargo, la mayoría de los trabajos agrupados sobre los efectos del EP en los seres humanos sufren limitaciones. Es difícil estandarizar los factores estresantes sufridos por las madres, ya que la intensidad del estresor y el período gestacional específico (10, 11) pueden dar lugar a resultados equívocos.

Es por esta razón que muchas investigaciones en seres humanos deciden adoptar un enfoque retrospectivo, tomando situaciones angustiosas de gran alcance, como los desastres tanto naturales o provocados por el hombre como prototipos de estrés que condicen con un cierto grado aleatorio (10,12). Sin embargo, los autoinformes maternos sobre la ansiedad prenatal pueden no ser del todo confiables, especialmente cuando sus hijos tienen problemas

o trastornos en el desarrollo, ya que pueden exagerar el estrés que sintieron durante el embarazo (13).

Una forma de evitar este potencial sesgo es adoptar un enfoque prospectivo. Esto implica estudios de seguimiento de mujeres embarazadas bajo condiciones de estrés aleatorias durante la vida diaria (14, 15). Después del nacimiento, se evalúan y se examinan diferentes características de sus bebés, teniendo en cuenta el grado de estrés que sufrieron sus madres durante el embarazo. Algunos artículos evalúan el estrés materno con cuestionarios y autoinformes, mientras que otros incorporan medidas fisiológicas no invasivas, como el cortisol salival (16, 17).

Este trabajo tiene como objetivo revisar los estudios en humanos que se focalizan en el impacto del estrés prenatal en la descendencia, en particular los posibles problemas relacionados con el comportamiento, las emociones, las psicopatologías y las funciones cognitivas.

Estudios en humanos

Existen trabajos de investigación clásicos que se han agrupado en correlaciones retrospectivas entre el EP y los resultados infantiles (10, 18). Mientras que otras investigaciones más recientes optan por estudios prospectivos, que permiten un examen más detallado de los factores estresantes maternos en el proceso gestacional (18, 19).

Los estudios en humanos se ha centrado principalmente en los posibles problemas conductuales y emocionales relacionados con el estrés prenatal, así como en su conexión con ciertas psicopatologías, en particular, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD).

Sin embargo, podemos observar dos aspectos controvertidos que siguen sin respuesta. El primero se relaciona con el tiempo que se utiliza para aplicar el estímulo factores estresantes a lo largo del período gestacional, especialmente en el último trimestre, en el que las madres experimentan niveles elevados de angustia, de inseguridad. Y si estos factores están relacionados con los resultados postnatales. El segundo problema se pertenece a los efectos del estrés prenatal en la descendencia. Si estos efectos dependen más de las cualidades objetivas de los factores estresantes, como la intensidad, la frecuencia y la duración, o de las variables relacionadas con el sujeto, como habilidades de afrontar el estímulo estresante y la percepción de la experiencia del estrés. Es probable que no haya una respuesta clara para estas controversias. Tanto el estrés objetivo como el percibido pueden ejercer disímiles influencias en el desarrollo de la descendencia, y puede haber efectos distintos dependiendo del momento en que se administra el estresor. Si bien, no existen evidencias significativas de estos estudios, a menudo se toman como variables en muchas investigaciones. Las controversias se presentan principalmente en trabajos relacionados con el estrés prenatal, los problemas emocionales y de comportamiento, la psicopatología y la inteligencia.

Problemas de comportamiento y emocionales.

El Dr Stott realizó un estudio en mujeres escocesas embarazadas, sometidas a diferentes tipos de estrés, como enfermedades o accidentes, con y sin la presencia de estrés interpersonal. Comprobó que sólo los estresores interpersonales crónicos estaban relacionados con los trastornos del comportamiento en sus descendientes (18). Otras publicaciones, han informado que los niños pequeños cuyas madres tenían una elevada

ansiedad durante el embarazo, estos lloraban con más frecuencia y presentaban un alto riesgo de desarrollar trastornos de ansiedad (20,21).

Existen investigaciones interrelacionados con el EP en humanos. Estos estudios se basan en el Estudio Longitudinal de Avon sobre padres e hijos (ALSPAC). El ALPSAC era un ambicioso estudio cuyo objetivo fue recopilar datos de todas las mujeres embarazadas durante los años 1991 y 1992 en la ciudad de Avon, Inglaterra, así como de sus parejas y sus hijos. El objetivo principal de ALSPAC era estudiar la interacción de los genes y el medio ambiente, con sus consecuencias en la salud y en el desarrollo de los hijos (22). Las muestras obtenidas del programa ALSPAC indicaron que los niveles elevados de ansiedad durante el embarazo tardío se correlacionaban con un aumento en los problemas emocionales y de comportamiento durante los 4 y 6 años, independientemente de los factores postnatales (18, 23), a los que se les adicionaban problemas de sueño entre los 18 y 30 meses (24). Además, de los niveles aumentados de ansiedad maternal durante la mitad del embarazo, estos fueron asociados con una alta ansiedad según lo informado por los hijos de 8 y 9 años (25). Un estudio con mujeres holandesas con elevados incrementos de ansiedad durante el comienzo del embarazo, concluyó que el estrés percibido por ellas, se debía a que suponían que iban a presentar un comportamiento difícil, problemas para adaptarse a nuevas experiencias y al llanto de sus niños pequeños. Se halló que la ansiedad relacionada con el embarazo estaba interconectada con estos problemas de conducta, pero las molestias diarias no lo eran (26). Gutteling y colaboradores apoyaron la hipótesis de que el estrés percibido y la ansiedad específica del embarazo son buenos predictores de comportamientos y de temperamentos difíciles en niños de 27 meses (28).

Con respecto al estrés objetivo, se ha sugerido que la exposición a una gran cantidad de eventos estresantes durante el EP, presentan niños con mayor temor, incluso después de controlar las variables de confusión postnatales (25). Una investigación reciente de Lin y colegas (2017) realizadas con madres mexicano-estadounidenses de bajos ingresos, observaron que los niños expuestos a una ansiedad materna prenatal elevada tenían más probabilidades de mostrar una mayor negatividad temperamental y de participar en conductas menos reconfortantes (15).

En resumen, estos estudios sugieren que la alta ansiedad durante el embarazo aumenta las posibilidades de problemas de comportamiento y emocionales en la infancia. El estrés percibido por la madre, y especialmente la ansiedad específica durante el embarazo, parecen tener una particular importancia en la ansiedad. No obstante, se necesitan más investigaciones prospectivas para evaluar si el momento y la intensidad de los factores estresantes son relevantes para conductas problemáticas y para la regulación emocional dañada. Investigar si existen posibles consecuencias protectoras del estrés prenatal, es una interesante línea de trabajo y no han mucha evidencia de ello.

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (ADHD)

En humanos, muchos trabajos han sido relacionados entre el vínculo del EP y la psicopatología, con diversos grados de éxito. Entre los diferentes trastornos tomados en cuenta, el ADHD ha sido el foco principal de las investigaciones del estrés prenatal materno.

En algunos de los artículos citados anteriormente (18, 23), se informó que los altos niveles de ansiedad materna durante el embarazo tardío se asociaron con un mayor riesgo de hiperactividad y falta de atención. Las investigaciones de Van den Bergh y sus colegas

observaron un aumento del movimiento en los fetos de mujeres con una alta ansiedad, así como un aumento de la actividad motora de los niños pequeños, además de ser "demasiado activo", según informaron sus madres (21). Además informaron que el estrés prenatal materno era el mejor predictor de las dificultades con respecto a la regulación de la atención y los problemas de externalización en la descendencia. También subrayan la importancia de la ansiedad específica del embarazo (como el miedo a tener un niño discapacitado) y esto lleva al desarrollo temperamental de la descendencia (21). La asociación con la ansiedad específica del embarazo, la regulación emocional y la atención más deficiente también se han reportado en mujeres financieramente estables con embarazos deseados y sin exposición a factores estresantes traumáticos (27). Sin embargo, un artículo citado anteriormente señala que los niños en una población de inmigrantes vulnerable y de bajos ingresos, presentaron un mayor comportamiento de orientación a las 12 semanas (15). Se necesitan más estudios adicionales para determinar si este resultado es una anomalía aislada o si existe un efecto protector del estrés prenatal en el comportamiento orientador.

El estrés materno subjetivo autoinformado durante la mitad del embarazo también se asoció con síntomas de ADHD en niños de 8 y 9 años (29). Además, se realizó un estudio interconectado con entre los fumadores, el estrés prenatal y el ADHD. Se observó sostiene que el EP percibido, hasta la primera mitad del embarazo, está relacionado con el desarrollo de síntomas de ADHD, independientemente del tabaquismo (30). Sin embargo, el estudio anterior presentó una muestra baja de niños que cumplieron con los criterios del ADHD. El grupo de estudio de Ronald informó que las madres que sufrieron eventos estresantes durante el embarazo, como la muerte de un familiar o problemas financieros, tenían más probabilidades de tener hijos con síntomas de ADHD y con rasgos autistas (31)

En una muestra grande de niños con ADHD, los bebés (especialmente los varones) de mujeres que sufrieron factores estresantes objetivos severos durante el embarazo, como el abuso físico o la muerte de un pariente cercano, tuvieron síntomas más intensos de ADHD, que aquellos cuyas madres que padecieron enfermedades leves y sin estrés durante el embarazo (32). El Dr Zhu y su equipo (2015) realizaron un estudio longitudinal prospectivo en la China y demostraron que los niños fueron más vulnerables a los síntomas del ADHD, tenían el doble de probabilidades de tener síntomas de ADHD clínicamente relevantes, si sus madres habían sufrido algún acontecimiento extremadamente estresantes durante el segundo trimestre del embarazo (33). Para las niñas, los eventos estresantes graves solo fueron predictivos del ADHD si se producían durante el tercer trimestre del embarazo. Los artículos citados anteriormente coinciden en que existe un fuerte vínculo entre el estrés prenatal y los síntomas del ADHD. Esto puede ser una causa o una consecuencia del hecho de que es el trastorno más estudiado en su relación con la ansiedad prenatal. Más estudios se requieren para determinar si el momento y la naturaleza del estrés (subjetivo u objetivo) son factores en su incidencia de síntomas de ADHD en la descendencia.

Otras psicopatologías

La relación entre el estrés prenatal y otras psicopatologías distintas al ADHD también se ha estudiado, aunque en menor grado.

Una investigación del Dr Kinney y colaboradores (12) analizó de forma retrospectiva los huracanes y las tormentas como factores estresantes maternos en muestras constituidas por niños con autismo, síndrome de Down y un grupo de control. Demostraron que las madres de niños autistas comunicaron una mayor cantidad de factores estresantes durante el embarazo que el grupo con síndrome de Down, y ambos grupos advirtieron más factores estresantes que el grupo control. Sin embargo, como reconocen los autores, la naturaleza retrospectiva de este estudio no tiene en cuenta los posibles sesgos de los grupos cuando se informan factores estresantes pasados. Además, los niños autistas cuyas madres fueron sometidas a estrés durante el embarazo tenían más probabilidades de carecer de lenguaje versus los que lo sufrieron durante el embarazo temprano o tardío. El momento que se aplican o suceden los estresores también ha sido el foco de otro trabajo (31), donde utilizaron una serie de tormentas que afectaron al estado de Louisiana, Estados Unidos, entre los años 1985 y 1995 como un experimento natural. Los resultados sugieren que el embarazo medio y tardío podrían ser períodos gestacionales sensibles, en los cuales factores estresantes graves pueden influir en la prevalencia del trastorno autista. Una investigación prospectiva informó la existencia de vínculos entre factores estresantes no específicos y rasgos autistas en niños de 2 años, aunque no incluyen datos sobre la gravedad o el momento de los factores estresantes (31). Por otro lado, un estudio reciente no encontró una asociación significativa entre la pérdida de un pariente cercano durante el embarazo y el autismo en la descendencia. Sin embargo, este trabajo no midió el estado emocional materno durante la gestación (34) que podría estar asociado con un mayor riesgo de autismo (35).

Otra psicopatología que ha recibido cierto grado de atención, relacionada con el EP es la esquizofrenia. Un trabajo inicial sugiere que un pequeño aumento en el riesgo de esquizofrenia, cuando la madre fue expuesta a un estrés severo, como la guerra (36). Otra investigación prospectiva sugiere que un factor estresante agudo, como la muerte de un familiar, puede aumentar la probabilidad de desarrollar esquizofrenia, pero solo en familias sin antecedentes de esta enfermedad mental (37). Malaspina y su equipo realizó una investigación prospectiva, donde informó que el riesgo de esquizofrenia se duplicó para las madres que estuvieron expuestas a la guerra durante su segundo trimestre de embarazo (38).

Si bien es altamente improbable que el EP tenga un efecto causal en la posibilidad de desarrollar autismo o esquizofrenia, no se puede descartar que pudieran contribuir a aumentar las posibilidades de expresar cualquiera de las dos patologías, mediante mecanismos aún desconocidos. Los estudios prospectivos que se concentran tanto en el tiempo como en el tipo de factores estresantes, así como en el estado emocional materno durante el embarazo, servirían para evaluar si existe un vínculo real entre el estrés prenatal y las patologías mencionadas anteriormente.

Es poco probable que los estudios en humanos sean suficientes para ofrecer una hipótesis explicativa de la forma en que el EP contribuye a las psicopatologías. Si bien los estudios con animales de laboratorio aportan nuevos métodos y herramientas para estudiar esta influencia, la validez de los modelos animales para la esquizofrenia y el autismo son un tema de debate y de revisión constante (39). Sin embargo, los avances en los modelos animales de trastornos neuropsiquiátricos pueden beneficiarnos enormemente para la comprensión de los efectos del estrés prenatal.

Figura 1: Respuestas fisiológicas y patológicas al estrés. La resiliencia o vulnerabilidad de un individuo ante situaciones de estrés en la edad adulta.

En año 1998 se produjo una sucesión de tormentas de hielo en Quebec, Canadá. La lluvia helada causó daños generalizados. Las líneas telefónicas y de electricidad se cortaron, dejando a las personas sin servicio y produciendo daño a los negocios; las casas fueron destruidas y 27 personas perdieron la vida. Se realizaron una serie de estudios relacionados con la exposición al estrés prenatal objetivo en las madres que sufrieron la tormenta de hielo y su descendencia.

Una investigación clásica evaluó las habilidades intelectuales y lingüísticas de niños pequeños de dos años cuyas madres fueron sometidas a la tormenta de hielo. Su rendimiento se correlacionó negativamente con el grado de exposición objetiva al estrés prenatal. Hablaron y entendieron menos palabras, y obtuvieron una puntuación más baja en el índice de desarrollo mental que los niños pequeños que sufrieron menos estrés prenatal o ninguno. Los niños pequeños expuestos a la tormenta durante el primer o segundo trimestre gestacional tuvieron mayores posibilidades de tener puntuaciones más bajas en la escala de habilidades intelectuales (10). Un análisis más detallado sobre la misma población revela que el estrés objetivo tiene un mayor impacto en las capacidades cognitivas que el estrés percibido, y que el estrés en el embarazo temprano predice una función cognitiva más pobre que el estrés en el embarazo tardío (40). Tres años más tarde, se realizó un estudio de seguimiento para determinar si los efectos del EP todavía estaban asociados con la inteligencia y las habilidades lingüísticas a los cinco años. Una vez más, el estrés prenatal objetivo elevado predijo un menor rendimiento en tareas lingüísticas y cognitivas. Curiosamente, los niños que sufrieron estrés prenatal moderado obtuvieron mejores resultados que aquellos cuyas madres estuvieron expuestas a estrés alto o bajo durante el embarazo (41).

Diferentes artículos han reportado resultados similares en diferentes poblaciones. Un estudio en mujeres californianas encontró que la alta ansiedad específica del embarazo durante el embarazo temprano se asocia con un desarrollo mental más deficiente al año de vida. Vale la pena señalar que los niños pequeños cuyas madres estuvieron expuestas a niveles bajos de estrés durante el embarazo temprano y niveles altos de estrés al final del embarazo tuvieron el mejor rendimiento (42). Una investigación con la población londinense descubrió que un número elevado de factores estresantes objetivos durante el embarazo predice un desarrollo mental más lento. En contraste con los estudios de la tormenta de hielo, el estrés subjetivo también se asoció significativamente con el desarrollo mental, y la tensión de la relación fue el mejor predictor (14). En consecuencia, otro trabajo informó que el estrés prenatal temprano se correlacionó negativamente con las calificaciones escolares de los niños a los seis años (43). La alta ansiedad durante la primera mitad del embarazo también puede estar asociada con el rendimiento en tareas cognitivas a los 14 y 15 años, aunque puede deberse a un aumento de la impulsividad y es difícil mantener la atención (29). En contraste con los estudios anteriores, un trabajo reciente no ha reportado asociaciones entre el estrés prenatal y el cociente de inteligencia (32). Sin embargo, dado que todos los niños de la muestra fueron diagnosticados con ADHD, este puede no ser el caso de la población general. Existe un claro consenso de que los factores estresantes, especialmente los factores

estresantes objetivos durante la primera y la mitad del embarazo tienen un impacto mucho mayor en el desarrollo mental que en la segunda mitad. Si bien la evidencia apoya que la ansiedad prenatal tiene un efecto en la inteligencia y las habilidades del lenguaje, se necesitan más estudios en humanos para determinar por qué mecanismos interrumpen el desarrollo. Hasta la fecha, poca literatura sobre los efectos del estrés prenatal en el rendimiento cognitivo de adolescentes y adultos. Si bien estos estudios implican restricciones significativas, pueden ayudar a explicar, con un control adecuado de las variables postnatales, las razones de la disminución del rendimiento. En resumen, los estudios mencionados sugieren que el estrés prenatal puede afectar el desarrollo neuronal a través de la disminución de la capacidad de autorregulación, la atención empobrecida o el aumento de la impulsividad. Se necesita más trabajo para determinar de qué manera específica afecta a las funciones ejecutivas.

El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA)

En las secciones anteriores de este trabajo se han focalizado en los posibles efectos del estrés prenatal; los mecanismos por los cuales se producen estos cambios que aún no se han descrito detalladamente. Varios estudios tanto en animales como en humanos han demostrado la importancia del eje HPA en el estudio de los efectos del EP. Una revisión detallada de la participación del eje HPA en la transmisión intergeneracional del estrés está más allá del alcance del presente trabajo, destacamos algunos trabajos que han explorado esta relación en humanos.

Se ha propuesto que el estrés prenatal tiene un efecto de programación en el eje HPA, alterándolo como una respuesta adaptativa predictiva a su entorno postnatal. Los mecanismos exactos por los cuales se transmiten estas señales ambientales todavía se están estudiando, pero hay evidencias que sugieren que están señaladas por las hormonas glucocorticoides, principalmente.

Los glucocorticoides se secretan en respuesta a los factores estresantes. Una concentración excesiva de glucocorticoides puede tener efectos nocivos sobre el organismo en desarrollo (44, 45) y podrían afectar permanentemente la expresión de los receptores de glucocorticoides (46) que son de vital importancia para el circuito de retroalimentación negativa que inhibe la secreción de glucocorticoides (47).

La 11 β -HSD2 o placenta 11 β -hidroxi esteroides deshidrogenasa tipo II, es una enzima presente en la placenta que protege al feto del cortisol y la transforma en cortisona (44). Una cantidad elevada de ansiedad durante el embarazo puede afectar la función protectora de la placenta (48, 49) dejando al feto expuesto a una cantidad excesiva y potencialmente perjudicial de cortisol. Aquí debemos aclarar que, la programación del eje HPA en respuesta a un entorno percibido como hostil o peligroso, es en principio una respuesta adaptativa. Los efectos negativos del EP pueden deberse a un desajuste entre la vida temprana y los entornos de la edad adulta (59), debido a que el organismo sufrió modificaciones que ya no son relevantes y pueden ser inadaptadas a las condiciones de vida reales del individuo maduro.

La hipótesis de programación se ha estudiado en animales de laboratorios, donde es posible controlar los factores estresantes maternos e incluso diseñar animales que carecen de la enzima 11 β -HSD2. Sin embargo, la actividad HPA y los efectos del cortisol alto durante el embarazo también se han estudiado en humanos a través del cortisol en la saliva y el análisis placentario. Un estudio que utiliza el cortisol salival como biomarcador para el estrés, sugiere que la respuesta del eje HPA al estrés varía a lo largo de la gestación, con un aumento de las

concentraciones de cortisol materno durante el embarazo tardío (51). Este cambio en la reactividad al estrés podría apoyar la idea de que el tiempo de los factores estresantes son relevantes para la descendencia.

Conclusiones

El efecto del estrés prenatal en los seres humanos comprende un campo de estudio con muchos frentes diferentes. Si bien, se acepta que los eventos estresantes prenatales influyen en diversas variables, como la inteligencia, las tendencias de comportamiento, la vulnerabilidad al estrés y el riesgo de desarrollar ciertas patologías, el grado de impacto del estrés prenatal está en constante revisión.

La alta ansiedad prenatal se ha asociado sistemáticamente con una mayor probabilidad de expresar ADHD y, en menor grado, autismo y esquizofrenia. Los últimos trastornos mencionados, necesitan estudios más prospectivos para determinar si el vínculo propuesto va más allá de la correlación, y los estudios comparativos en combinación con el modelo animal para elaborar hipótesis explicativas sobre los mecanismos subyacentes a la influencia del estrés prenatal en el inicio de la psicopatología. En particular, se necesitan investigaciones prospectivas basadas en humanos que incorporen variables fisiológicas como las concentraciones de cortisol (tanto en la madre durante el embarazo como en el niño cuando se enfrentan a un factor estresante) para medir adecuadamente los efectos de largo alcance del estrés prenatal en los seres humanos.

De la misma forma, se necesita discernir la forma en que los factores estresantes objetivos prenatales interrumpen el desarrollo, ya que se ha relacionado con la inteligencia deficiente y las habilidades lingüísticas. El consenso sugiere que tanto el estrés alto como el muy bajo durante el embarazo se asocian con un peor desempeño en las pruebas de inteligencia y habilidades de lenguaje. Este efecto parece más pronunciado cuando los factores estresantes se producen durante la primera y la mitad del embarazo.

El estrés prenatal también puede mejorar los problemas emocionales y de comportamiento en la descendencia, pero se necesita estudios para determinar si la sincronización de los factores estresantes es un factor importante. Además, la ansiedad específica del embarazo puede ser un factor estresante preponderante cuando se trata de influir en la reactividad emocional y las tendencias de comportamiento.

A pesar de sus deficiencias, los estudios en humanos se presentan como un prototipo privilegiado para estudiar la interrelación compleja entre los factores estresantes prenatales, la respuesta materna asociada y los cambios resultantes en la descendencia. Si bien es poco probable que sea capaz de proporcionar explicaciones causales por sí mismo, aparece como un complemento vital para las investigaciones con animales. Los estudios en humanos son particularmente importantes en patologías y comportamientos que no pueden estudiarse en animales, por la falta de paradigmas confiables.

Un avance en el conocimiento sobre los efectos del estrés prenatal en los seres humanos puede abrir un nuevo y emocionante campo de prevención y atención temprana para las madres, especialmente las que están expuestas a situaciones estresantes. Se necesita más trabajo para determinar los efectos específicos de la alta ansiedad prenatal y, más allá de eso,

podemos comenzar a ver investigaciones aplicadas orientadas a disminuir los posibles efectos nocivos del estrés prenatal en los seres humanos.

Bibliografía

1. McEwen BS, Magarinos AM. Stress and hippocampal plasticity: implications for the pathophysiology of affective disorders. *Hum Psychopharmacol*. 2001; 16 (S1):S7-S19.
2. Grant KA, Sandman CA, Wing DA, Dmitrieva J, Davis EP. Prenatal Programming of Postnatal Susceptibility to Memory Impairments: A Developmental Double Jeopardy *Psychol Sci*. 2015; 26(7):1054-1062
3. Barker DJP. Intrauterine programming of adult disease. *Mol Med Today* 1995; 1 (9): 418-423.
4. Toepfer P, Heim C, Entringer S, Binder E, Wadhwa P, Buss C. Oxytocin pathways in the intergenerational transmission of maternal early life stress. *Neurosci Biobehav Rev* 73: 293-308.2017
5. Silberman DM, Acosta GB, Zorrilla Zubilete MA. Long-term effects of early life stress exposure: Role of epigenetic mechanisms. *Pharmacol Res*. 2016; 109:64-73
6. Talge NM, Neal C, Glover V. Early Stress, Translational Research and Prevention Science Network: Fetal and Neonatal Experience on Child and Adolescent Mental Health. *J Child Psychol Psychiatry*. 2007; 48(3-4):245-61.
7. Shonkoff JP. Changing the narrative for early childhood investment. *JAMA Pediatr*. 2014; 168(2):105-1066
8. Beydoun H, Saftlas AF (2008). Physical and mental health outcomes of prenatal maternal stress in human and animal studies: a review of recent evidence. *Paediatr Perinat Epidemiol* 22: 438-466.
9. Joffe JM (2013) *Prenatal Determinants of Behaviour: International Series of Monographs in Experimental Psychology* 7: Elsevier.
10. Laplante DP, Barr RG, Brunet A, Galbaud du Fort G, Meaney ML, et al (2004). Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human toddlers. *Pediatr Res* 56: 400-410.
11. Davis EP, Sandman CA (2010). The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psycho-social stress is associated with human infant cognitive development. *Child Development* 81: 131-148.
12. Kinney DK, Miller AM, Crowley DJ, Huang E, Gerber E (2008). Autism prevalence following prenatal exposure to hurricanes and tropical storms in Louisiana. *J Autism Dev Disord* 38: 481-488.
13. Beversdorf DQ, Manning SE, Hillier A, Anderson SL, Nordgren RE, et al. (2005) Timing of prenatal stressors and autism. *J Autism Dev Disord* 35: 471-478.
14. Bergman K, Sarkar P, O'Connor TG, Modi N, Glover V (2007). Maternal Stress During Pregnancy Predicts Cognitive Ability and Fearfulness in Infancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46: 1454-1463.
15. Lin B, Crnic KA, Luecken LJ, Gonzales NA (2014). Maternal prenatal stress and infant regulatory capacity in Mexican Americans. *Infant Behav Dev* 37: 571-582.2014.
16. Yehuda R, Engel SM, Brand SR, Seckl J, Marcus SM, et al (2005). Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 4115-4118.

17. Davis EP, Glynn LM, Schetter CD, Hobel C, Chicx-Demet A, et al (2007). Prenatal exposure to maternal depression and cortisol influences infant temperament. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46: 737-746.
18. Stott DH (1973). Follow-up Study from Birth of the Effects of Prenatal Stresses. *Dev Med Child Neurol* 15: 770-787.
19. O'Connor TG, Heron J, Golding J, Beveridge M, Glover V (2002). Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. *Br J Psychiatry* 180: 502-508.
20. Ward AJ (1991). Prenatal stress and childhood psychopathology. *Child Psychiatry Hum Dev* 22: 97-110.
21. Van den Bergh B (1990). The influence of maternal emotions during pregnancy on fetal and neonatal behavior. *Pre-and Perinatal Psychology Journal* 5: 119-30.
22. Golding J, Pembrey M, Jones R (2001) ALSPAC Study Team. ALSPAC-the Avon longitudinal study of parents and children. I. Study methodology. *Pediatr Perinat Epidemiol* 15: 74-87.
23. O'Connor TG, Heron J, Golding J, Glover V (2003). ALSPAC Study Team. Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis. *J Child Psychol Psychiatry* 44: 1025-1036.
24. O'Connor TG, Caprariello P, Blackmore ER, Gregory AM, Glover V, et al (2007). Prenatal mood disturbance predicts sleep problems in infancy and toddlerhood. *Early Human Dev* 83: 451-458.
25. Van den Bergh BR, Marco A (2004). High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8-and 9-year-olds. *Child Dev* 75: 1085-1097.
26. Huizink AC, de Medina PG, Mulder EJ, Visser GH, Buitelaar JK (2002). Psychological measures of prenatal stress as predictors of infant temperament. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41: 1078-1085.
27. DiPietro JA, Novak MF, Costigan KA, Atella LD, Reusing SP (2006). Maternal psychological distress during pregnancy in relation to child development at age two. *Child Dev* 77: 573-587.
28. Gutteling BM, de Weerth C, Willemsen-Swinkels SH, Huizink AC, Mulder EJ, et al (2005). The effects of prenatal stress on temperament and problem behavior of 27-month-old toddlers. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 14: 41-51.
29. Van den Bergh BR, Mulder EJ, Mennes M, Glover V (2005). Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neurosci Biobehav Rev* 29: 237-258.
30. Rodriguez A, Bohlin G. Are maternal smoking and stress during pregnancy related to ADHD symptoms in children? (2005) *J Child Psychol Psychiatry* 46: 246-254.
31. Ronald A, Pennell CE, Whitehouse AJ (2011). Prenatal maternal stress associated with ADHD and autistic traits in early childhood. *Front Psychol* 1: 223,
32. Grizenko N, Fortier ME, Gaudreau-Simard M, Jolicoeur C, Joober R. (2017). The effect of maternal stress during pregnancy on IQ and ADHD symptomatology. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 24: 92.
33. Zhu P, Hao JH, Tao RX, Huang K, Jiang XM, et al. (2015). Sex-specific and time-dependent effects of prenatal stress on the early behavioral symptoms of ADHD: a longitudinal study in China. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 24: 1139-1147.
34. Li J, Vestergaard M, Obel C, Christensen J, Precht DH, et al (2009). A nation wide study on the risk of autism after prenatal stress exposure to maternal bereavement. *Pediatrics* 123: 1102-1107.
35. Zhang X, Lv CC, Tian J, Miao RJ, Xi W, et al. (2010). Prenatal and perinatal risk factors for autism in China. *J Autism Dev Disord* 40: 1311-1321.
36. Van Os J, Selten, JP (1998). Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of The Netherlands. *Br J Psychiatry* 172: 324-326.

37. Van Os J, Rutten BP, Poulton R (2008). Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull.* 34(6):1066-1082
38. Malaspina D, Corcoran C, Kleinhaus KR, Perrin MC, Fennig S, et al. (2008). Acute maternal stress in pregnancy and schizophrenia in offspring: a cohort prospective study. *BMC Psychiatry* 8: 71.
39. Patterson PH (2009). Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behav Brain Res* 204: 313-321.
40. King S, Laplante DP (2005). The effects of prenatal maternal stress on children's cognitive development: Project Ice Storm. *Stress* 8: 35-45.
41. Laplante DP, Brunet A, Schmitz N, Ciampi A, King S. (2008). Project Ice Storm: prenatal maternal stress affects cognitive and linguistic functioning in 5½-year-old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47: 1063-1072
42. Davis EP, Sandman CA. (2010) The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development (2010). *Child Dev* 81: 131-148. 2010
43. Niederhofer H, Reiter A (2004). Prenatal maternal stress, prenatal fetal movements and perinatal temperament factors influence behavior and school marks at the age of 6 years. *Fetal Diagn Ther* 19: 160-162.
44. Benediktsson R, Calder AA, Edwards CR, Seckl JR. (1997) Placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46: 161-166.
45. Carpenter T, Grecian SM, Reynolds RM (2017). Sex differences in early-life programming of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in humans suggest increased vulnerability in females: a systematic review. *J Dev Orig Health Dis* 8: 244-255.
46. Welberg LA, Seckl JR (2001). Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the brain. *J Neuroendocrinol* 13: 113-128.
47. Herman JP, McKlveen JM, Solomon MB, Carvalho-Netto E, Myers B (2012). Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms. *Braz J Med Biol Res* 45: 292-298.
48. Glover V, Bergman K, Sarkar P, O'Connor TG (2009). Association between maternal and amniotic fluid cortisol is moderated by maternal anxiety. *Psychoneuroendocrinology* 34: 430-435.
49. Glover V, O'Connor TG, O'Donnell K (2010). Prenatal stress and the programming of the HPA axis. *Neurosci Biobehav Rev* 35: 17-22.
50. Nederhof E, Schmidt MV (2012). Mismatch or cumulative stress: toward an integrated hypothesis of programming effects. *Physiol Behav* 106: 691-700.
51. Obel C, Hedegaard M, Henriksen TB, Secher NJ, Olsen J, et al. (2002) Stress and salivary cortisol during pregnancy. *Psychoneuroendocrinology* 30: 647-656.