

# Efectos neurobiológicos del estrés prenatal sobre el nuevo ser

## Neurobiological effects of prenatal stress on the newborn

Rocío Cáceres<sup>1,2</sup>, Juan Carlos Martínez-Aguayo<sup>1</sup>,  
Marcelo Arancibia<sup>3,4</sup> y Elisa Sepúlveda<sup>1,5</sup>

*Prenatal stress (PS) has been mainly investigated in animal models. It could trigger permanent neurobiological changes in the offspring through fetal programming, displayed as behavioral, cognitive, anxious, affective and psychotic disorders during infancy and adulthood. Main effects of PS have been related to the functioning of hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), serotonergic, glutamatergic and GABAergic systems, cortical (prefrontal, temporal and insular cortex) and subcortical structures (amygdala, hippocampus), cerebellum and placenta. Glucocorticoids are the most recognized transmission factors of maternal-fetal stress, with distinctive effects according to the moment of action, developmental stage and fetal gender. Alteration pattern of the HPA axis by PS would be similar to the one observed in some mental disorders. Other neuromodulators involved in the neurotoxicity of PS are nitric oxide and brain derived neurotrophic factor, associated to synaptic potentiation and depression. Also, serotonergic system has an important relationship with HPA axis, verifying a decreased number of serotonin transporters and an impaired placental synthesis of the neurotransmitter, essential for fetal neurodevelopment. Other epigenetic mechanisms would be the modulation of synaptic plasticity by neurotrophins, adhesion and membrane molecules. Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors has shown controversial outcomes. PS would affect fetal programming causing significant and permanent neurobiological alterations with clinical manifestations. This complex phenomenon must be further investigated, especially in human models.*

**Key words:** Fetal development, neurobiology, epigenetics.

*Rev Chil Neuro-Psiquiat 2017; 55 (2): 103-113*

Recibido: 30/03/2017

Aceptado: 09/06/2017

Los autores no presentan ningún tipo de conflicto de interés.

<sup>1</sup> Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, Chile.

<sup>2</sup> Hospital Psiquiátrico del Salvador, Valparaíso, Chile.

<sup>3</sup> Centro de Investigaciones Biomédicas, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, Chile.

<sup>4</sup> Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, Chile.

<sup>5</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Carlos van Buren, Valparaíso, Chile.

## Introducción

El período perinatal es crítico para el desarrollo del sistema nervioso, pues constituye un espacio de vulnerabilidad en el que las interacciones entre genoma y ambiente provocan cambios morfofuncionales con expresión conductual, eventualmente persistentes hasta la adultez<sup>1</sup>. Hace alrededor de dos décadas, Barker<sup>2</sup> introdujo el concepto “programación fetal”, dando cuenta de la interrelación entre el ambiente prenatal y el desarrollo del feto: si el primero resulta adverso, se asociará con mayor probabilidad al surgimiento de patologías en la vida extrauterina. En efecto, algunos autores consideran al fenómeno como factor de riesgo mayor para el desarrollo de trastornos psiquiátricos y enfermedades somáticas<sup>3</sup>. De esta manera, los estresores durante el período gestacional (e.g., estrés físico, nutricional, hormonal, psicológico, interacción con drogas exógenas, entre otros), agrupados en el concepto de estrés prenatal (EP) y entendidos como el conjunto de factores que durante el período gestacional puedan alterar la homeostasis y de este modo el desarrollo del nuevo ser<sup>1</sup>, tendrán consecuencias particularmente relevantes durante los períodos críticos del desarrollo, es decir, cuando un estímulo externo tenga la fuerza suficiente para generar efectos persistentes sobre los sistemas fisiológicos del nuevo ser. Posteriormente, Barker desarrolla la noción de “programación en la vida temprana”, englobando los efectos ambientales sobre el organismo en el período prenatal y neonatal temprano. En su investigación, enfatiza las consecuencias de la desnutrición intrauterina sobre el desarrollo de patologías crónicas durante la adultez, como enfermedad coronaria, diabetes mellitus e hipertensión arterial, cuyos principios son aplicables a la modificación neuroanatómica y neuroquímica reactiva al EP, vinculados a patrones de comportamiento maladaptativos.

Estudios sobre estrés y fases precoces del embarazo, han determinado que las consecuencias de este fenómeno emergen en múltiples niveles, desde una reducción en el número sitios uterinos

de implantación del blastocisto cuando el estresor aparece en el período pre-implantacional<sup>4</sup>, hasta un mayor riesgo de aborto espontáneo en embarazadas que presentan niveles de cortisol elevado<sup>5</sup>; efectos posteriores serían la prematuridad y el bajo peso al nacer<sup>6,7</sup>. Es por esto que el estrés materno es considerado actualmente como un verdadero teratógeno del desarrollo fetal<sup>8</sup>. Investigaciones en roedores<sup>9</sup> han corroborado que la exposición a condiciones adversas en la vida temprana podrían provocar alteraciones neuroendocrinas y metabólicas permanentes, repercutiendo en la dimensión conductual del individuo. En relación a esto, han recibido especial atención a nivel funcional el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), los sistemas serotoninérgico, glutamatérgico, GABAérgico, y a nivel morfológico, estructuras centrales corticales (e.g., corteza prefrontal, temporal, insular)<sup>10</sup>, subcorticales (e.g., amígdala, hipocampo)<sup>11,12</sup>, cerebelo<sup>10</sup>, y otros órganos como la placenta<sup>13</sup>, sobre todo, a la luz del desarrollo de la epigenómica<sup>14-16</sup>.

Si bien estos efectos pudiesen considerarse como adaptativos, permitiendo mantener un equilibrio dinámico en torno a la homeostasis ante condiciones desfavorables, habitualmente se produciría una “mala adaptación”, asociada a una mayor susceptibilidad tanto a una mayor actividad psicomotora y conducta exploradora, como a alteraciones del aprendizaje y la memoria<sup>17</sup>, y, de manera más estructurada, a trastornos cognitivos, afectivos, psicóticos y del desarrollo de la personalidad<sup>1</sup>. Por esto, es de principal importancia el cuidado ambiental de las embarazadas, sobre todo al tener en cuenta que los estados ansiosos y depresivos son frecuentemente no detectados por el personal de salud durante la gestación<sup>18</sup>. Es así como la intervención precoz en áreas particularmente sensibles como ésta, y en virtud del avance investigativo, se justifica tanto el desarrollo como la divulgación de temáticas relacionadas, como el EP.

La presente revisión tiene por objetivo describir desde una perspectiva neurobiológica la evidencia disponible en torno al EP y su influencia en la vida extrauterina.

## Metodología

Se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos mediante las bases de datos Medline/PubMed y SciELO, a razón de realizar una revisión narrativa. Se consideraron 59 trabajos en total, incluyéndose aquellos cuyo contenido era relativo a los efectos neurobiológicos del EP, publicados desde 1985 hasta la actualidad (2017), en castellano y/o inglés y que fueron catalogados como más relevantes en virtud de su aporte en la temática según los autores del manuscrito. Finalmente, se contemplaron 42 trabajos de investigación y 17 de revisión, excluyéndose los reportes de caso. Como términos de búsqueda se emplearon las siguientes palabras clave: *prenatal, stress, neurobiology, epigenomics, epigenetics, disorder, anxiety y depression*. La información extraída de cada artículo fue incluida de acuerdo al consenso de los autores del trabajo.

## Resultados

La mayor parte de los estudios sobre las consecuencias del EP han sido realizados en roedores. En ellos, se ha verificado que la exposición al estrés durante el embarazo y la privación materna al inicio de la vida postnatal, se asocia con conductas de tipo ansioso<sup>19,20</sup>, desregulación del eje HHA<sup>21</sup>, desarrollo neuronal alterado a nivel de hipocampo y amígdala<sup>22</sup>, déficits cognitivos<sup>23</sup> y comportamientos sociales desajustados en la descendencia<sup>24</sup>. Paralelamente, la investigación en humanos ha demostrado que el estrés materno y la ansiedad durante el embarazo también se vinculan con una alteración del neurodesarrollo infantil, incluyendo retraso en el desarrollo motor, deterioro cognitivo, alteraciones de la regulación emocional, temperamento difícil y síntomas del espectro del déficit atencional<sup>25</sup>. Una exploración mediante resonancia magnética en niños corroboró que la ansiedad materna medida con una escala de ansiedad de autorrespuesta, se asoció en la semana 19 de gestación con reducciones volumétricas de sustancia gris en las cortezas prefrontal, premotora, temporal lateral, temporal medial, la circunvolución postcentral y el cerebelo,

extendiéndose hasta las circunvoluciones occipital media y fusiforme; un aumento en la ansiedad en semanas posteriores del embarazo no se asoció a cambios significativos. Los autores concluyen, en función de las áreas cerebrales afectas, que estos cambios podrían hacer al individuo más propenso al amplio espectro de desórdenes psiquiátricos, incluyendo trastornos del neurodesarrollo, cognitivos e intelectuales<sup>10</sup>. Por otra parte, investigaciones retrospectivas han exhibido que las hijas de madres expuestas a eventos estresantes durante sus gestaciones, presentan un mayor tiempo de latencia al emplear la memoria de trabajo, lo que reflejaría un deterioro de la corteza prefrontal<sup>26</sup>. A continuación, se precisarán una serie de mecanismos que han sido involucrados en los fenómenos anteriormente descritos.

### *Estrés y glucocorticoides*

Un componente central de la respuesta biológica al estrés es la secreción de glucocorticoides, cuyos efectos son usualmente adaptativos, no obstante, una excesiva activación del eje HHA promoverá el desarrollo de patologías<sup>27</sup>. Estas sustancias son capaces de atravesar la barrera placentaria, lo que los convierte en los candidatos preferidos como “factores de programación” para transmitir los efectos del estrés materno hacia el feto<sup>28,29</sup>, hipótesis sugerida en primera instancia por Barbazanges et al<sup>30</sup>. En sus exploraciones en ratas, definieron la participación de la secreción de corticosterona materna durante el embarazo sobre la actividad del eje HHA de sus hijos adultos, observando que, al bloquear la liberación de glucocorticoides maternos mediante adrenalectomía, se suprimía la respuesta corticoesteroidal en hijos inducida por el EP materno. Por su parte, Welberg et al<sup>28</sup> analizaron las consecuencias conductuales y moleculares de la administración de dexametasona en dos grupos de ratas: durante todo el embarazo y sólo en el tercer trimestre. Ambos grupos disminuyeron su peso y el comportamiento exploratorio en un campo abierto, mientras que las ratas que recibieron dexametasona durante el final del embarazo demostraron también alteraciones en el aprendizaje y en el enfrentamiento a situaciones

aversivas, probablemente debido a la alteración de los niveles de receptores de glucocorticoides. Los autores agregan que la sobreexposición a glucocorticoides, especialmente en la gestación tardía, podría explicar la presentación de disfunciones afectivas. Asimismo, Zeng et al<sup>31</sup> evaluaron los efectos de la administración de dexametasona en ratas durante la última semana de gestación. En su descendencia adulta, no se hallaron efectos en las conductas del tipo ansioso, pero sí en la dimensión cognitiva, exhibiéndose un déficit transitorio en las pruebas de memoria de referencia espacial y una tendencia a la adquisición más rápida en la fase de aprendizaje inverso. Los investigadores señalan que los resultados podrían reflejar que la exposición fetal a glucocorticoides programaría un fenotipo caracterizado por la flexibilidad y adaptabilidad ante cambios frecuentes en el ambiente, un intento por aumentar la supervivencia en contextos amenazantes y peligrosos. Estas inferencias podrían aportar al estudio de los aspectos cognitivos de algunos trastornos psiquiátricos. No obstante, lo anterior, la función de los glucocorticoides maternos en la programación fetal continúa en estudio. Por otra parte, la expresión placentaria de 11-beta hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2, limita la exposición fetal a los glucocorticoides maternos a través de la metabolización de corticosterona en 11-dehidrocorticosterona, un metabolito inactivo<sup>32</sup>. Si bien la exposición reiterada a estrés en el embarazo reduce significativamente la actividad de esta enzima en la barrera placentaria y su expresión génica<sup>33,34</sup>, debe considerarse también que las respuestas del eje HHA materno en situaciones estresantes se reducen drásticamente al final del embarazo, lo que supone minimizar la transmisión de glucocorticoides hacia el feto<sup>34</sup>.

También en ratas ha sido estudiada la síntesis fetal de glucocorticoides en respuesta al estrés. Ohkawa et al<sup>35</sup> identificaron un aumento significativo de adrenocorticotropina en el plasma fetal ante el estrés materno durante la primera fase del embarazo, pero al avanzar la gestación, el contenido hipotalámico fetal de la hormona liberadora de corticotropina disminuyó significativamente, mientras que las concentraciones plasmáticas de

corticoesterona y adrenocorticotropina permanecían altas. Sus resultados indican que el eje HHA fetal parece responder efectivamente al estrés materno durante el último período gestacional.

### ***Desregulación del eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal***

Las respuestas prolongadas del eje HHA ante el estrés parecen ser características de los animales expuestos a estrés, previo o posterior a su nacimiento. Es llamativo que los efectos a largo plazo de la alteración del eje como consecuencia del EP, presentan grandes similitudes con los trastornos psiquiátricos caracterizados por anomalías en el sistema HHA<sup>1</sup>.

Los mecanismos centrales que sustentan la desregulación del eje HHA implicarían cambios en los mecanismos de *feedback* inhibitorio y excitatorio<sup>36</sup>.

- **Entradas excitatorias:** las respuestas hormonales exageradas de adrenocorticotropina y corticosterona inducida por el EP, están ligadas a una marcada sobreexposición en la hormona liberadora de corticotropina, con la subsecuente expresión de ARN mensajero en las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular<sup>37</sup>, encargadas de liberar dicho factor, lo que es indicativo del aumento de las aferencias excitatorias a las neuronas de la hormona liberadora de corticotropina. En efecto, se ha mostrado en ellas una potenciación de la unidad excitatoria glutamatérgica<sup>38</sup>.
- **Entradas inhibitorias:** la retroalimentación negativa del eje HHA está modulada por receptores de glucocorticoides y mineralocorticoides. Las respuestas prolongadas del eje ante el estrés se correlacionarían con una expresión reducida de estos a nivel hipocámpico<sup>39</sup>, lo que indica un probable detrimento del mecanismo de retroalimentación negativa de glucocorticoides. Por otra parte, la insuficiente entrada del inhibidor GABA podría también jugar un rol. Las neuronas GABAérgicas que se proyectan hacia el núcleo paraventricular regulan la actividad del eje HHA, lo que resulta en la inhibición de las neuronas productoras de factor liberador de corticotropina (inicialmente mediante la acti-

vación glutamatérgica del núcleo proyectando las neuronas GABAérgicas) o la activación de las mismas<sup>40</sup>. Como resultado, el EP reduciría la densidad de las interneuronas GABAérgicas en la corteza prefrontal medial y el hipocampo<sup>41</sup>, así como el número de receptores GABA-A estaría significativamente reducido en el hipocampo y la amígdala central<sup>42</sup>.

### **Respuesta neurotóxica ante el estrés**

Se ha verificado que el EP podría ejercer un efecto neurotóxico o neurotrófico en las neuronas fetales dependiente de su duración: el EP prolongado provocaría alteraciones neurotóxicas, mientras que el de corta duración facilitaría el neurodesarrollo<sup>43</sup>. En relación a la severidad del EP, Fujioka et al<sup>44</sup> estudiaron la activación neuronal en el núcleo paraventricular materno y fetal durante situaciones de EP en ratas embarazadas, verificando mediante inmunohistoquímica que la proteína Fos, marcador de activación neuronal, aumentó en relación directa con la severidad del EP tanto en las madres como en los fetos, corroborando también un aumento significativo en los niveles hipotalámicos de factor neurotrófico derivado del cerebro. Estos hallazgos sugieren que el núcleo tiene una participación central en la percepción de la severidad del EP, mientras que el factor sería un protector neuronal fetal ante el estrés severo. Adicionalmente, diversos neurotransmisores (e.g., noradrenalina, serotonina, glutamato, GABA) y neuromoduladores se han relacionado con la patogénesis de los trastornos asociados al estrés temprano<sup>45</sup>. Entre estos últimos, se ha verificado que el óxido nítrico juega un importante rol en los procesos de potenciación sináptica de larga duración hipocámpica y de depresión sináptica de larga duración cerebelar<sup>1</sup>; particularmente en el sistema nervioso central, el neuromodulador estaría implicado en la modulación de los procesos de aprendizaje y memoria y en patologías del espectro afectivo. En este sentido, se han corroborado niveles aumentados de óxido nítrico sintasa en animales sometidos a EP, preconizándose que un aumento en la concentración de óxido nítrico sería conducente a mecanismos de neurotoxicidad a largo plazo<sup>17</sup>.

### **Estrés y serotonina**

Se ha involucrado a la serotonina en una serie de procesos fisiopatológicos subyacentes a diversos trastornos mentales, y más recientemente al EP, poniéndose atención en la función de la placenta como sintetizadora del neurotransmisor, lo que posibilitaría la detección de biomarcadores placentarios de riesgo temprano<sup>46</sup>. Durante la gestación temprana y previo a la formación de las proyecciones serotoninérgicas mesencéfalo-corticales, fuentes periféricas suministran la serotonina al prosencéfalo, por lo que algunas hipótesis señalan que las alteraciones maternas o placentarias de los sistemas serotoninérgicos podrían impactar en el neurodesarrollo embrionario<sup>13</sup>.

Algunas exploraciones corroboran que el EP daría cuenta de una mayor concentración de ARN mensajero para el transportador de serotonina, lo que alteraría los niveles de la molécula y con ello predispondría a trastornos afectivos en la vida adulta<sup>47</sup>. Por otro lado, se ha pesquisado que la metilación placentaria del gen que codifica para el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> podría afectar la señalización serotoninérgica placentaria, lo que modificaría el desarrollo cerebral fetal a largo plazo<sup>48</sup>. Esta alteración a nivel de receptor sería diferente según el sexo, pues la maquinaria epigenética placentaria mostraría también diferencias basales en virtud del sexo. En este sentido, Mueller et al<sup>49</sup> han demostrado que el estrés induce una elevación en la expresión de la enzima ADN (citosina 5)-metiltransferasa 1, responsable de la metilación basal del ADN, sólo en la placenta de ratas hembras, en orden de mantener el patrón de metilación incluso después de estímulos estresantes, lo que es de especial relevancia para el neurodesarrollo.

El tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina ha demostrado una mejoría en las anormalidades moleculares y conductuales observadas en modelos animales de EP, dando cuenta al mismo tiempo de la relación intrínseca entre el sistema glucocorticoide, serotoninérgico y la programación fetal. Así por ejemplo, el tratamiento con fluoxetina durante el período postnatal temprano de ratas expuestas a EP, indujo una restauración en los niveles de corticosterona, recam-

bio de serotonina, densidad de espinas dendríticas hipocámpicas y aprendizaje espacial, concluyéndose que el aumento en la concentración de serotonina desplegado por el tratamiento con fluoxetina permite la recuperación del *feedback* negativo efectuado por los receptores de glucocorticoides en el eje HHA<sup>50</sup>. No obstante, se ha relacionado también a la exposición perinatal con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina a alteraciones en la neuroplasticidad y conductas ansioso-depresivas, particularmente en el sexo masculino. Algunos hallazgos neurobiológicos serían una disminución significativa en los niveles hipocámpicos de ARN mensajero correspondiente al exón IV del factor neurotrófico derivado del cerebro<sup>51</sup>.

### **Neurotransmisión glutamatérgica en el hipocampo**

Las estrategias terapéuticas encaminadas hacia el restablecimiento del equilibrio entre la neurotransmisión excitatoria e inhibitoria hipocámpica podrían ser eficaces en la corrección del fenotipo patológico causado por el EP<sup>52</sup>. La respuesta ante el estrés implica una reducción selectiva en la liberación de glutamato en el hipocampo ventral, relacionada con el comportamiento ansioso en modelos animales. De esta forma, la mejora farmacológica de la liberación de glutamato en la zona suprimiría este patrón conductual<sup>53</sup>, representando por tanto a una región cerebral clave en la programación adaptativa causada por el EP, y al mismo tiempo una diana farmacológica en el tratamiento de estados ansiosos y depresivos. Se ha postulado que múltiples alteraciones hipocámpicas obedecerían al EP, incluyendo reducción de la neurogénesis y de la potenciación sináptica de larga duración, asociada a su vez a una menor expresión de las subunidades NR1 y NR2B del receptor post-sináptico de glutamato tipo N-metil-D-aspartato<sup>54</sup>. Conjuntamente, se han observado alteraciones en la expresión del receptor de glutamato GluR, vinculándose esto a una predisposición a trastornos depresivos<sup>55</sup>.

### **Ansiedad, depresión y amígdala**

El sistema hormona liberadora de corticotropina-amígdala desempeña un papel relevante

en la mediación de comportamientos ansiosos, relacionados con un aumento en la disponibilidad del factor. Este hecho se ha corroborado a través de la pesquisa de un aumento de la transcripción de ARN mensajero de la hormona en el núcleo central de la amígdala, probablemente favorecido mediante una *up regulation* desencadenado por glucocorticoides en esta estructura. A su vez, dos receptores distintos median sus acciones: el receptor tipo 1, que regula las respuestas conductuales ansiogénicas, y el tipo 2, que interviene en las reacciones ansiolíticas, en el cual también actúa el ligando endógeno urocortina, proteína perteneciente también a la familia de factores liberadores de corticotropina<sup>39,56</sup>. En animales machos, la respuesta al estrés montada por el receptor tipo 1 del factor se incrementa en la amígdala basolateral, mientras la mediada por el tipo 2 se reduce en la amígdala basomedial. Sin embargo, este efecto no se ha observado en el sexo femenino<sup>57,58</sup>. De este modo, respuestas diferenciales para cada sexo ante el EP han sido descritas (como lo señalado para los sistemas serotoninérgicos), lo que podría presentar una base fisiológica definida por el desarrollo intrauterino, puesto que en este período las hormonas sexuales juegan un rol central en la diferenciación de regiones cerebrales distintas para cada sexo<sup>52</sup>. Conjuntamente, una reciente investigación<sup>11</sup> evaluó por medio de resonancia magnética funcional a lactantes de seis meses de edad cuyas madres estuvieron deprimidas durante el embarazo. Los hallazgos indicaron que los hijos de las mujeres con síntomas más graves registraban una conectividad funcional más alta entre la amígdala y la corteza temporal izquierda, la ínsula y otras regiones. Estos resultados coinciden con los patrones de conectividad observados en adolescentes y adultos con trastorno depresivo mayor, lo que confirmaría un sustrato neurobiológico temprano en el desarrollo, que sería al mismo tiempo una diátesis para un trastorno afectivo posterior.

### **Otros mecanismos epigenómicos**

Los mecanismos epigenómicos mejor descritos guardan relación con la modificación de la estructura cromatínica y el control traduccional

del RNA mensajero, mediante procesos de metilación, fosforilación y acetilación, cuyos resultados serían transmitidos a la descendencia gracias a la programación fetal y las modificaciones en las líneas germinales<sup>59</sup>. El EP ha demostrado gatillar respuestas epigenéticas mediante la regulación de la plasticidad sináptica hipocámpica a través de neurotrofinas. Algunos ejemplos son la metilación del exón IV como probable mecanismo de modificación de la expresión del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro<sup>14</sup>, la metilación diferencial de genes que codifican para moléculas de adhesión, glicoproteínas de membrana neuronal y receptores de neurotransmisores en hipocampo, corteza frontal y cuerpo estriado<sup>1,12</sup>. Asimismo, la reelina, proteína extracelular expresada por las células de Cajal-Retzius durante el desarrollo cortical e involucrada en los procesos de laminación cortical, maduración y potenciación sináptica de larga duración, se ha asociado con la emergencia de condiciones maladaptativas conducentes a desórdenes neuropsiquiátricos. Una investigación comprobó que una cohorte de ratas expuestas a EP exhibió cambios en los niveles de metilación del ADN en las regiones promotoras de reelina, asociándose a actividad motora excesiva, mayores niveles de ansiedad y problemas de aprendizaje y de memoria de consolidación<sup>15</sup>.

Kertes *et al*<sup>16</sup>, realizaron un estudio en la República Democrática del Congo en madres sometidas a estresores crónicos relacionados con la guerra durante la gestación de sus hijos. Al obtener muestras de sangre materna, de cordón umbilical y de placenta, verificaron que el estrés crónico y los traumas de guerra tuvieron efectos significati-

vos sobre los sitios de unión de todos los factores transcripcionales estudiados relacionados con el eje HHA, demostrando que el EP impactó de manera diferente al tejido materno y fetal, lo que apoya el modelo que propone que el impacto del estrés varía en función de la fase vital.

## Conclusiones

La programación fetal es un fenómeno complejo influido multifactorialmente. El EP incide directamente sobre ella, modificando el sustrato neurobiológico del nuevo individuo a largo plazo. En consecuencia, y como una primera respuesta eventualmente adaptativa ante el estrés, aparecen patrones neurofisiológicos que conducen a conductas maladaptativas y a la estructuración de desórdenes psiquiátricos. Si bien la investigación en torno a estos procesos es inicial, ha corroborado, sobre todo en modelos animales, el rol protagónico del eje HHA y de los glucocorticoides en las modificaciones epigenéticas que emergen en el sistema nervioso central, convergiendo la acción de diversos sistemas y estructuras en un equilibrio dinámico también en virtud del sexo y la etapa del desarrollo en que emerge.

Es necesario desarrollar nuevas líneas de investigación que involucren directamente a los seres humanos pero que al mismo tiempo incluyan las consideraciones éticas que esto implica, pues el posicionarse desde la perspectiva del desarrollo prevendría la emergencia de condiciones aparentemente irreversible si se atienden recién en la vida adulta.

### Resumen

*El estrés prenatal (EP), investigado mayoritariamente en modelos animales, podría desencadenar modificaciones neurobiológicas permanentes en la descendencia mediante la programación fetal, manifestadas como alteraciones conductuales, cognitivas, ansiosas y afectivas, hasta trastornos psiquiátricos durante la niñez y la adultez. Los principales efectos del EP se han hallado en el eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (HHA), los sistemas serotoninérgicos, glutamatérgicos y GABAérgicos, y en estructuras nerviosas corticales (corteza prefrontal, temporal, insular),*

*subcorticales (amígdala, hipocampo), cerebelo y placenta. Los glucocorticoides son los factores de transmisión de estrés materno-fetal más estudiados, con efectos diferenciales según la temporalidad de su acción, la fase del desarrollo y el sexo fetal. El patrón de alteración del eje HHA ante el EP sería similar al observado en algunos desórdenes mentales. Otros neuromoduladores involucrados en la neurotoxicidad del EP son el óxido nítrico y el factor neurotrófico derivado del cerebro, implicados en los procesos de potenciación y depresión sináptica. A su vez, el sistema serotoninérgico posee una relación intrínseca con el eje HHA, verificándose una disminución en la cantidad de transportadores de serotonina y una alteración de la síntesis placentaria del neurotransmisor, esencial para el neurodesarrollo fetal. Otros mecanismos epigenéticos serían la modulación de la plasticidad sináptica mediante neurotrofinas, moléculas de adhesión y de membrana. El tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina ha demostrado resultados controvertidos. El EP afectaría a la programación fetal provocando alteraciones neurobiológicas significativas y permanentes con un correlato clínico. Mayor investigación y difusión es necesaria en este complejo fenómeno, sobre todo, en modelos humanos.*

**Palabras clave:** Desarrollo fetal, neurobiología, epigenómica.

## Referencias bibliográficas

- 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.
- Barker DJP. Intrauterine programming of adult disease. *Mol Med Today* 1995; 1 (9): 418-23.
- 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* 2017; 73: 293-308.
- Burkuš J, Ka marová M, Kubandová J, Kokošová N, Fabianová K, Fabian D, *et al.* Stress exposure during the preimplantation period affects blastocyst lineages and offspring development. *J Reprod Dev* 2015; 61 (4): 325-31.
- Nepomnaschy PA, Welch KB, McConnell DS, Low BS, Strassmann BI, England BG. Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103 (10): 3938-42.
- Hedegaard M, Henriksen T, Sabroe S, Secher N. Psychological distress in pregnancy and preterm delivery. *BMJ* 1993; 307 (6898): 234-23.
- Lou HC, Hansen D, Nordentoft M, Pryds O, Jensen F, Nim J, *et al.* Prenatal stressors of human life affect fetal brain development. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36 (9): 826-32.
- Dipietro JA. Maternal stress in pregnancy: Considerations for fetal development. *J Adolesc Health* 2012; 51: S3-8.
- Seckl JR, Holmes MC. Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal “programming” of adult pathophysiology. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3 (6): 479-88.
- Buss C, Davis EP, Muftuler LT, Head K, Sandman CA. High pregnancy anxiety during mid-gestation is associated with decreased gray matter density in 6-9-year-old children. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35 (1): 141-53.
- Qiu A, Anh TT, Li Y, Chen H, Rifkin-Graboi A, Broekman BFP, *et al.* Prenatal maternal depression alters amygdala functional connectivity in 6-month-old infants. *Transl Psychiatry* 2015; 5: e508.
- Oh J-E, Chambwe N, Klein S, Gal J, Andrews S, Gleason G, *et al.* Differential gene body methylation and reduced expression of cell adhesion and neurotransmitter receptor genes in adverse maternal environment. *Transl Psychiatry* 2013; 3 (1): e218.
- Muller CL, Anacker AM, Rogers TD, Goeden N,



- Keller EH, Forsberg CG, *et al.* Impact of Maternal Serotonin Transporter Genotype on Placental Serotonin, Fetal Forebrain Serotonin, and Neurodevelopment. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42 (2): 427-36.
14. Dennis KE, Levitt P. Regional expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) is correlated with dynamic patterns of promoter methylation in the developing mouse forebrain. *Brain Res Mol Brain Res* 2005; 140 (1-2): 1-9.
  15. Palacios-García I, Lara-Vásquez A, Montiel JF, Díaz-Véliz GF, Sepúlveda H, Utreras E, *et al.* Prenatal stress down-regulates Reelin expression by methylation of its promoter and induces adult behavioral impairments in rats. *PLoS One* 2015; 10 (2): e0117680.
  16. Kertes DA, Kamin HS, Hughes DA, Rodney NC, Bhatt S, Mulligan CJ. Prenatal Maternal Stress Predicts Methylation of Genes Regulating the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical System in Mothers and Newborns in the Democratic Republic of Congo. *Child Dev* 2016; 87 (1): 61-72.
  17. Maur DG, Romero CB, Burdet B, Palumbo ML, Zorrilla-Zubilete MA. Prenatal stress induces alterations in cerebellar nitric oxide that are correlated with deficits in spatial memory in rat's offspring. *Neurochem Int* 2012; 61 (8): 1294-301.
  18. Glover V. Maternal depression, anxiety and stress during pregnancy and child outcome; what needs to be done. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28 (1): 25-35.
  19. Valle M, Mayo W, Moal M, Maccari S, Vallée M, Mayo W, *et al.* Prenatal stress induces high anxiety and postnatal handling induces low anxiety in adult offspring: Correlation with stress-induced corticosterone secretion. *J Neurosci* 1997; 17 (7): 2626-36.
  20. Fride E, Weinstock M. Prenatal stress increase anxiety related behavior and alters cerebral lateralization of dopamine activity. *Life Sci* 1988; 42 (10): 1059-65.
  21. Takahashi LK, Kalin NH. Early developmental and temporal characteristics of stress-induced secretion of pituitary-adrenal hormones in prenatally stressed rat pups. *Brain Res* 1991; 558 (1): 75-8.
  22. Lemaire V, Koehl M, Le Moal M, Abrous DN. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97 (20): 11032-7.
  23. Paris JJ, Brunton PJ, Russell JA, Frye CA. Immune stress in late pregnant rats decreases length of gestation and fecundity, and alters later cognitive and affective behaviour of surviving pre-adolescent offspring. *Stress* 2011; 14 (6): 652-64.
  24. Lee PR, Brady DL, Shapiro RA, Dorsa DM, Koenig JI. Prenatal stress generates deficits in rat social behavior: Reversal by oxytocin. *Brain Res* 2007; 1156 (1): 152-67.
  25. Glover V. Prenatal stress and its effects on the fetus and the child: possible underlying biological mechanisms. *Adv Neurobiol* 2015; 10: 269-83.
  26. Entringer S, Buss C, Kumsta R, Hellhammer DH, Wadhwa PD, Wüst S. Prenatal psychosocial stress exposure is associated with subsequent working memory performance in young women. *Behav Neurosci* 2009; 123 (4): 886-93.
  27. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol* 2005; 67 (1): 259-84.
  28. Welberg LAM, Seckl JR, Holmes MC. Prenatal glucocorticoid programming of brain corticosteroid receptors and corticotrophin-releasing hormone: possible implications for behaviour. *Neuroscience* 2001; 104 (1): 71-9.
  29. Seckl JR. Glucocorticoids, developmental "programming" and the risk of affective dysfunction. *Progr Brain Res* 2007; 167: 17-34.
  30. Barbazanges A, Piazza PV, Le Moal M, Maccari S. Maternal glucocorticoid secretion mediates long-term effects of prenatal stress. *J Neurosci* 1996; 16 (12): 3943-9.
  31. Zeng Y, Brydges NM, Wood ER, Drake AJ, Hall J. Prenatal glucocorticoid exposure in rats: programming effects on stress reactivity and cognition in adult offspring. *Stress* 2015; 18 (3): 353-61.
  32. Benediktsson R, Calder AA, Edwards CR, Seckl JR. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46 (2): 161-6.
  33. Welberg LAM, Thrivikraman K V, Plotsky PM. Chronic maternal stress inhibits the capacity to

- up-regulate placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity. *J Endocrinol* 2005; 186 (3): R7-12.
34. Brunton PJ, Russell JA, Douglas AJ. Adaptive responses of the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis during pregnancy and lactation. *J Neuroendocrinol* 2008; 20 (6): 764-76.
  35. Ohkawa T, Rohde W, Takeshita S, Dörner G, Arai K, Okinaga S. Effect of an acute maternal stress on the fetal hypothalamo-pituitary-adrenal system in late gestational life of the rat. *Exp Clin Endocrinol* 1991; 98 (2): 123-9.
  36. Brunton PJ. Programming the brain and behaviour by early-life stress: a focus on neuroactive steroids. *J Neuroendocrinol* 2015; 27: 468-80.
  37. Brunton PJ, Russell JA. Prenatal social stress in the rat programmes neuroendocrine and behavioural responses to stress in the adult offspring: sex-specific effects. *J Neuroendocrinol* 2010; 22 (4): 258-71.
  38. Gunn BG, Cunningham L, Cooper MA, Corteen NL, Seifi M, Swinny JD, *et al.* Dysfunctional astrocytic and synaptic regulation of hypothalamic glutamatergic transmission in a mouse model of early-life adversity: relevance to neurosteroids and programming of the stress response. *J Neurosci* 2013; 33 (50): 19534-54.
  39. Weinstock M, Matlina E, Maor GI, Rosen H, McEwen BS. Prenatal stress selectively alters the reactivity of the hypothalamic-pituitary adrenal system in the female rat. *Brain Res* 1992; 595 (2): 195-200.
  40. Cullinan WE, Ziegler DR, Herman JP. Functional role of local GABAergic influences on the HPA axis. *Brain Struct Funct* 2008; 213: 63-72.
  41. Uchida T, Furukawa T, Iwata S, Yanagawa Y, Fukuda A. Selective loss of parvalbumin-positive GABAergic interneurons in the cerebral cortex of maternally stressed Gad1-heterozygous mouse offspring. *Transl Psychiatry* 2014; 4 (3): e371.
  42. Fride E, Dan Y, Gavish M, Weinstock M. Prenatal stress impairs maternal behavior in a conflict situation and reduces hippocampal benzodiazepine receptors. *Life Sci* 1985; 36 (22): 2103-9.
  43. Fujioka T, Sakata Y, Yamaguchi K, Shibasaki T, Kato H, Nakamura S. The effects of prenatal stress on the development of hypothalamic paraventricular neurons in fetal rats. *Neuroscience* 1999; 92 (3): 1079-88.
  44. Fujioka T, Fujioka A, Endoh H, Sakata Y, Furukawa S, Nakamura S. Materno-fetal coordination of stress-induced fos expression in the hypothalamic paraventricular nucleus during pregnancy. *Neuroscience* 2003; 118 (2): 409-15.
  45. Popoli M, Yan Z, McEwen BS, Sanacora G. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nat Rev Neurosci* 2011; 13 (1): 22-37.
  46. St-Pierre J, Laurent L, King S, Vaillancourt C. Effects of prenatal maternal stress on serotonin and fetal development. *Placenta* 2016; 48: S66-71.
  47. Devlin AM, Brain U, Austin J, Oberlander TF. Prenatal exposure to maternal depressed mood and the MTHFR C677T variant affect SLC6A4 methylation in infants at birth. Feil R, editor. *PLoS One* 2010; 5(8): e12201.
  48. Paquette AG, Marsit CJ. The developmental basis of epigenetic regulation of HTR2A and psychiatric outcomes. *J Cell Biochem* 2014; 115 (12): 2065-72.
  49. Mueller BR, Bale TL. Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *J Neurosci* 2008; 28 (36): 9055-65.
  50. Ishiwata H, Shiga T, Okado N. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment of early postnatal mice reverses their prenatal stress-induced brain dysfunction. *Neuroscience* 2005; 133 (4): 893-901.
  51. Boulle F, Pawluski JL, Homberg JR, Machiels B, Kroeze Y, Kumar N, *et al.* Developmental fluoxetine exposure increases behavioral despair and alters epigenetic regulation of the hippocampal BDNF gene in adult female offspring. *Horm Behav* 2016; 80: 47-57.
  52. Maccari S, Krugers HJ, Morley-Fletcher S, Szyf M, Brunton PJ. The consequences of early-life adversity: neurobiological, behavioural and epigenetic adaptations. *J Neuroendocrinol* 2014; 26: 707-23.
  53. Abe H, Hidaka N, Kawagoe C, Odagiri K, Watanabe Y, Ikeda T, *et al.* Prenatal psychological stress causes higher emotionality, depression-like behavior, and elevated activity in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Neurosci Res* 2007; 59 (2): 145-51.

54. Son GH, Geum D, Chung S, Kim EJ, Jo J-H, Kim C-M, *et al.* Maternal stress produces learning deficits associated with impairment of NMDA receptor-mediated synaptic plasticity. *J Neurosci* 2006; 26 (12): 3309-18.
55. Wang Y, Ma Y, Hu J, Cheng W, Jiang H, Zhang X, *et al.* Prenatal chronic mild stress induces depression-like behavior and sex-specific changes in regional glutamate receptor expression patterns in adult rats. *Neuroscience* 2015; 301: 363-74.
56. Rutherford KMD, Piastowska-Ciesielska A, Donald RD, Robson SK, Ison SH, Jarvis S, *et al.* Prenatal stress produces anxiety prone female offspring and impaired maternal behaviour in the domestic pig. *Physiol Behav* 2014; 129: 255-64.
57. Wang X, Meng F, Sen, Liu ZY, Fan JM, Hao K, Chen XQ, *et al.* Gestational hypoxia induces sex-differential methylation of *Crhr1* linked to anxiety-like behavior. *Mol Neurobiol* 2013; 48: 544-55.
58. McCormick CM, Smythe JW, Sharma S, Meaney MJ. Sex-specific effects of prenatal stress on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress and brain glucocorticoid receptor density in adult rats. *Dev Brain Res* 1995; 84 (1): 55-61.
59. Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature* 2007; 447 (7143): 396-8.

---

Correspondencia:

Marcelo Arancibia MD

Centro de Investigaciones Biomédicas, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.

Angamos 655, Viña del Mar-Chile.

E-mail: marcelo.arancibiame@uv.cl