



newsletter del observatorio n°80

1 de junio de 2015

El impacto ambiental intra y extrauterino sobre el ser en gestación.

Prof. Dra. Liliana S. Voto

Daniel va al jardín. Siempre está solo, no se relaciona con sus compañeros en la sala, juega en forma aislada, no mira a su maestra. La madre no refiere que haya habido ningún problema durante su gestación, tuvo un parto normal, en un ambiente tranquilo, con una buena contención por parte del equipo perinatal que la atendió. El desarrollo de Daniel durante su primera infancia estuvo dentro de los parámetros normales, y su pediatra dice que es un niño biológicamente normal.

¿Qué más puede haber sucedido? ¿Cómo transcurre la vida en el hogar de Daniel? La madre explica que tiene una nueva pareja, que la convivencia es buena y apacible, que hay afecto hacia el niño. Es pertinente, entonces, formular la siguiente pregunta: si el niño tiene sólo tres años y presenta esa conducta, no acorde a su edad, ¿qué sucedió antes? ¿El embarazo transcurrió en un clima de felicidad, apoyo y contención? ¿O, por el contrario, los problemas de pareja surgieron y se manifestaron durante esas 40 semanas?

Estos interrogantes deben ser incorporados al seguimiento de todos los niños en la primera infancia, pero el desafío para el diagnóstico se sitúa más allá del nacimiento: el objeto de observación debe ser, entonces, la mujer en su edad fértil, la contención que haya o no tenido durante la gestación y, aún más, durante el período previo a la concepción.

El estrés que toda mujer puede padecer en esas etapas es resultado de múltiples factores: una relación de pareja carente de afecto o contención es sólo uno de ellos. La falta de un trabajo estable o bien una situación de conflicto o presión en el ámbito laboral, también inciden sensiblemente en ese período. En la actualidad, la maternidad no se haya respetada ni protegida de forma tal que una mujer embarazada pueda disponer de horas de trabajo adaptadas a su estado, y se torna dificultoso solicitar una licencia, que en muchos casos pone en juego su posicionamiento futuro en el ámbito laboral, especialmente si se trata de una profesional.

Mucho se discute acerca de cuándo se inicia la vida, lo cual es válido, pero no sólo desde el punto de vista de la ética, de la filosofía o desde el culto y las distintas creencias, sino también desde la biología. La procreación es un hecho tan natural que durante mucho tiempo los investigadores no se detuvieron a pensar que desde los gametos que provienen de dos personas con historias de vida diversas, que impactan sobre ellos, hasta el embrión desde el momento mismo de la implantación, todos los eventos de esa vida intrauterina dejan en ese futuro niño-adulto, de por vida, una impronta imborrable.

Datos epidemiológicos y otros provenientes de estudios clínicos y experimentales, indican que la experiencia vivida en los más tempranos momentos del desarrollo de un individuo, tanto antes como después del alumbramiento, juegan un rol decisivo en la posterior aparición de enfermedades crónicas: afecciones coronarias, diabetes, osteoporosis, enfermedades isquémicas y muchas otras. Día a día, los investigadores van descubriendo que los efectos perinatales dejan huellas indelebiles en el organismo.

Desde luego, si bien todos tenemos una carga hereditaria (genoma), no todo lo que está escrito en ese código génico va a expresarse: el medio ambiente, ya sea el intrauterino como el extrauterino, modulará la manifestación de esos genes que llevamos impresos, permitiéndonos un desarrollo saludable o, por el contrario, si ese medio ambiente es adverso, allanando el camino para futuras alteraciones en nuestra salud.

Los acontecimientos que se produzcan durante el embarazo y muy especialmente alrededor del nacimiento, dejarán esa impronta, independientemente de lo que cada individuo experimente durante su vida adulta.

De hecho, la desnutrición en el recién nacido se presenta en una alta proporción no sólo por una inadecuada alimentación, sino además por enfermedades maternas como la hipertensión y la diabetes, enfermedades autoinmunes que impiden el normal crecimiento fetal intrauterino y generan un neonato con cuadros a menudo severos de desnutrición.

Ahora bien, ¿qué sucede con el desarrollo de estos niños? Puede ocurrir que pertenezcan a un hogar de clase media con padres que estén atentos a su estimulación precoz y le brinden una alimentación adecuada para recuperar en nutrientes el peso de la adversidad intrauterina, o por el contrario, que sean externados de los centros asistenciales por padres que por diferentes motivos, pero en especial por carencia educativa, social o económica, no logren proveer a sus pequeños los cuidados que necesitan, perdiendo éstos la posibilidad de desarrollar su potencial intelectual, ya que las interconexiones cerebrales se forman en etapas tempranas del desarrollo extrauterino y, en consecuencia, estarán en inferioridad de condiciones para afrontar los desafíos de su futura vida adulta.

En resumen, nos encontramos ante dos escenarios que marcan a fuego a los niños, futuros adultos:

1. La vida intrauterina: en ella no son sólo las enfermedades de la madre las que pueden afectarlo, sino las vivencias que esa madre puede padecer durante su embarazo, las situaciones estresantes, los conflictos de pareja, las necesidades económicas, el desconcierto ante una futura maternidad no planificada. Estas experiencias generan diversos procesos metabólicos en el organismo materno que atraviesan la placenta, o sea, la barrera entre madre e hijo, e impactan sobre esa estructura central de nuestro ser que es el genoma y la carga génica, determinando no solamente la traza de futuras enfermedades en su vida adulta, sino también -y esto es quizás lo más importante- su ulterior comportamiento ante la vida, desde el desarrollo inicial del apego materno hasta la posibilidad de la aparición de conductas anormales (autismo, esquizofrenia, entre otras).

Hay, sin embargo, un aspecto que aún no ha sido bien estudiado, si bien resulta válido desde el razonamiento lógico: el impacto que las conductas previas al embarazo, en especial el abuso en el consumo de ciertas sustancias (alcohol, drogas), puede afectar los gametos, en especial los femeninos, que se llevan "puestos" de por vida. Hoy somos mudos espectadores de conductas que se han extendido peligrosamente entre los adolescentes, y que, vistas desde esta perspectiva, reclaman la implementación de cada vez más eficaces políticas de prevención de las adicciones.

2. La vida extrauterina: en esta etapa, los recién nacidos con signos de desnutrición intrauterina que a su vez no reciben un adecuado seguimiento posparto, no alcanzan el nivel necesario de recuperación física y su déficit de interconexiones intracerebrales se torna irreparable, puesto que se consolidan en la primera etapa de la vida y marcan el potencial intelectual futuro de esos niños.

Ante este panorama, ¿qué podemos hacer? ¿Cómo podríamos avanzar en el análisis del impacto concreto de estas situaciones ambientales intra y extrauterinas adversas?

Hay un solo camino: aplicar el método científico. Ya se han publicado numerosas investigaciones referentes a esta problemática.

Pasos a seguir:

1. Conocer fehacientemente de qué población estamos hablando.

Para conocer la población de niños que han padecido una restricción del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer, contamos con estadísticas provenientes de las bases de datos de nacimientos, pero la faceta débil de este tipo de registros es el seguimiento de estos niños y de su entorno familiar, en especial el materno, que arroje información sobre su desempeño posterior, por ejemplo, sobre su ingreso a la escuela primaria, para así evaluar cuántos de ellos lograron un desarrollo armónico en lo físico y en lo psíquico, cuántos no lo alcanzaron y por qué. Esta última es la población hacia la cual deben dirigirse los programas de asistencia social, no sólo en lo económico, sino en el apoyo educativo a la familia en contacto con el niño, para identificar, eventualmente, las carencias que conspiraron para que no se lograra en esos niños el desarrollo esperado. Así, el conocimiento de los “factores gatillo” que generan estas situaciones de abandono y falta de recuperación, permitiría aplicar los recursos necesarios para apuntalar a esas familias e impedir que esos niños vean marginadas sus posibilidades de desarrollo intelectual. El registro de datos en el nacimiento y el seguimiento a partir de encuestas en los hogares son las herramientas clave para avanzar en la detección y prevención de esta problemática.

2. Investigar el impacto de las situaciones estresantes maternas sobre las conductas futuras de adaptación del niño.

En relación a las situaciones de estrés materno, las investigaciones, algunas en marcha, marcarán su real impacto sobre el futuro niño, el cual hoy conocemos sólo en forma intuitiva, sin un método científico que permita mensurarlo. La base para ese análisis es la epigenética, concepto del que procuraremos ofrecer una explicación comprensible.

El rol de la epigénesis en este modelo:

La epigenética intenta comprender los vínculos interactivos que conectan el ambiente psicológico y social con los procesos que modulan la expresión de genes y la influencia del entorno (Zhang y Meaney, 2010).

De manera similar, el campo de integración de la psiconeuroinmunología continúa avanzando en la comprensión de las complejas redes que conectan el cerebro, la conducta y el sistema inmune. El gran interrogante que se abre es si una vez detectados estos cambios, su reversión es posible.

El genoma contiene la información que debe ser orquestada (sintetizada) durante toda la vida del individuo para garantizar su existencia. Esta información, a medida que se va necesitando, debe ser “leída” desde el genoma. Un gen puede ser “leído” si está activo; si está inactivo, está “silenciado”. Hay señales que activan o desactivan los genes. Si uno representa a la cromatina (conjunto de genes y proteínas) como un largo ovillo de hilo (genes) enrollado en carretes (proteínas = histonas), sólo en el momento en que ese hilo está laxo puede un gen expresarse (está activo); si el hilo está compacto, ese gen está silenciado. Con esta simple explicación se demuestra la compleja maquinaria que subyace en la información que lleva el genoma, y cómo se regula esa información mediante la manifestación de unos genes y el “silenciamiento” de otros.

La regulación de la expresión de los genes por el medio se llama epigénesis. De acuerdo al medio ambiente, habrá de regularse qué genes deben “prenderse” y cuáles deben “apagarse”.

Esta compleja maquinaria molecular está determinada por modificaciones químicas que se unen al carretel: las metilaciones (se agregan grupos metilos a las histonas) para impedir que el hilo esté laxo, y las acetilaciones (se agregan grupos acetilos) que permiten que el hilo esté laxo, activando así la expresión de los genes.

La expresión de genes regulada epigenéticamente es una consecuencia de esas pequeñas modificaciones químicas covalentes, que marcan al genoma y desempeñan un papel en el prendido o silenciado de los genes (Kouzarides, 2007).

Como describimos anteriormente, una de las marcas es la metilación y la otra, la acetilación. En este sentido, las perturbaciones en la homeostasis (ambiente) parecen ser eventos centrales en los procesos de crecimiento celular (Hahnen, 2008).

Los mecanismos epigenéticos controlan la estructura de la cromatina y su función, mediante cambios en la expresión de genes que ocurren en respuesta a diversos estímulos. El estudio de la epigenética, así como su regulación, abre nuevas puertas a la comprensión de los rasgos de comportamiento normales, así como a las etiologías de las enfermedades en los seres humanos.

La variabilidad de la respuesta frente al estrés depende tanto de su acervo genético como epigenético. Los mecanismos epigenéticos tienen un rol fundamental en procesos claves de maduración del sistema nervioso, tales como el desarrollo y la función neuronal, la neuroplasticidad y la formación de memorias (Babenko y col., 2012; Monteleone y col., 2013).

Asimismo, todos estos mecanismos son afectados por el estrés. Cambios en el estado de acetilación de histonas se han observado como consecuencia del cuidado materno (McGowan y col., 2011). A su vez, el estrés materno modifica las marcas epigenéticas asociadas a enfermedades neuropsiquiátricas durante periodos críticos del desarrollo del cerebro fetal (Zucchi y col., 2013).

Durante la vida intrauterina ocurre gran parte del desarrollo de un individuo. Éste está determinado por factores genéticos, ambientales y por la interacción entre ambos, e implica una serie de procesos precisos ordenados en el tiempo y en el espacio. Por lo tanto, existen ventanas temporales de vulnerabilidad, en las que una interferencia por parte de algún factor, como puede ser un estresor, podría llevar a anomalías en el nacimiento, como el parto prematuro, la disminución de peso o retardo del crecimiento, o a cambios estructurales y funcionales que permanezcan en la adultez (Smirnaki y Magiakou, 2007).

En este ámbito, la atención se centra ahora en el análisis y comprensión de los procesos moleculares que subyacen a estas redes complejas. Este entendimiento se ve a través de la lente de la epigenética, que ofrece una nueva oportunidad para abordar los nuevos hallazgos en el ámbito de la psiconeuroinmunoendocrinología.

Las investigaciones epigenéticas prometen mejorar nuestra comprensión de los mecanismos por los cuales los individuos presentan muy variadas respuestas a los acontecimientos vitales adversos, tanto durante el desarrollo como en la edad adulta.

Recientes publicaciones (Rebecca Fine, 2014) ya se refieren expresamente a la interacción entre el estrés prenatal y el sistema inhibitorio neuronal, y a sus posteriores implicancias en el desarrollo de desórdenes neuropsiquiátricos del niño y del adulto.

El futuro

Encontrar respuesta a estos planteos actuales que se dan desde la neurociencia, la psicología y la sociología, seguramente nos ayudará a resolver cuadros clínico-obstétricos a los que no les encontramos un origen claro desde lo biológico.

Los perinatólogos deberemos agregar a nuestro arsenal de conocimientos aquello que tiene que ver con lo social y conductual, y de tal modo propender a una real atención integral de la mujer y la familia, antes y después de dar a luz a un nuevo ser.

Desarrollo de un trabajo de investigación:

Los aportes de la epigenética han impactado plenamente en nuestra visión de la perinatología, y comenzamos entonces a medir la importancia que tendría en la aparición de tantos síndromes de difícil explicación desde la lógica biológica.

Un equipo multidisciplinario constituido por médicos, psicólogos, sociólogos, obstétricas, biólogos y bioquímicos (Dra. Julia Redondo, Dra. Liliana Voto, Dr. Alberto Salgueiro, Dra. María Victoria Hoffay, Lic. Laura Menéndez, Lic. Sofía Niikado, Dr. Javier Indart, Obstétricas Luciana Varela y Florencia Villegas, Dra. Blanca Ozuna, Dra. María Zorrilla Zubilete) pusimos manos a la obra y comenzamos una investigación prospectiva para poder medir el impacto del estrés sobre el feto y el recién nacido.

El objeto de este trabajo de investigación es el de analizar la incidencia del estrés materno en los efectos o defectos producidos en el crecimiento y desarrollo de los niños tanto en el primer año de vida como en la primera infancia. En una primera etapa, que corresponde al presente protocolo, se evaluarán los resultados hasta el primer año de vida. Posteriormente, en etapas siguientes de este estudio, se extenderán las investigaciones hasta los primeros cinco años de vida. En estas etapas se evaluará y cotejará la manera en que las deficiencias en el crecimiento generadas por acontecimientos perinatales inciden en la morbimortalidad infantil.

Objetivos a alcanzar:

Objetivo general: correlacionar el nivel de estrés en la embarazada, medido como cambios en el cortisol (hormona del estrés) y nivel de depresión y/o ansiedad, con potenciales consecuencias en el desarrollo fetal y del recién nacido, así como con el vínculo materno-filial.

Objetivos específicos: describir el nivel de estrés (agudo y/o crónico) de una población de mujeres embarazadas, mediante el dosaje de cortisol en saliva en condiciones basales y post consulta, y el puntaje obtenido en una escala de ansiedad y otra de depresión.

Evaluar su impacto en el desarrollo fetal, el tipo de parto, las características del desarrollo y peso del recién nacido, y el tipo de vínculo madre-hijo.

Población estudiada: Se incluyen embarazadas sanas (sin patología crónica) que cursen menos de 4 meses de embarazo al momento de la primera consulta. Se realizan cuatro consultas en total, una en cada trimestre del embarazo, y la cuarta previo al alta posparto.

Sólo participan del estudio aquellas mujeres embarazadas que consientan la participación, luego de haber recibido información sobre los objetivos y características del estudio y de la firma ulterior del consentimiento informado.

Se trata de un trabajo complejo desde el aspecto logístico, ya que el seguimiento a lo largo de la gestación, y más aún, el muestreo pre y durante el parto, requiere de una dedicación total por parte de los investigadores involucrados y una gran fidelización de las embarazadas participantes y de su grupo familiar. No obstante, el equipo está funcionando y confiamos en que en un futuro no muy lejano podremos disponer de los primeros resultados.