

## **Estrés perinatal y desarrollo cerebral**

Marta R Rogido

Los avances en medicina perinatal resultan en una mejor la sobrevivencia de recién nacidos. Sin embargo, muchos sobreviven con secuelas neurológicas aún cuando no hayan tenido lesión intracraneana evidente. El cerebro humano sufre importantes procesos de desarrollo durante la vida fetal. En un bebé prematuro este desarrollo ocurre en la UCIN donde deben soportar procedimientos dolorosos y estresantes. Se ha postulado que estas alteraciones del neurodesarrollo podrían deberse a la exposición del cerebro inmaduro a condiciones de dolor y estrés.

El estrés es una constante en nuestras vidas, necesario para la adaptación y supervivencia. La respuesta del organismo al estrés se genera en la interacción de estructuras de integración del cerebro, en particular el hipotálamo, núcleo periventricular, amígdala y sustancia gris periacueductal. La estimulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) produce hormona liberadora de corticotrofina, ACTH y secreción de corticoides, los que a su vez ejercen un control inhibitorio sobre los receptores centrales inhibiendo la respuesta hormonal al estrés y restaurando el estado de equilibrio.

Las hormonas del eje HHA tiene un rol protector en la adaptación al estrés pero una activación sostenida o desequilibrada ejerce efectos dañinos en un organismo. Así como el síndrome de adaptación general desencadena cambios de conducta, fisiológicos y bioquímicos, las células individuales responden a situaciones de estrés activando sistemas de segundo mensajero, desencadenando mecanismos de respuesta, algunos de los cuales intervienen en el proceso de muerte celular.

Por ejemplo, a pesar de que los corticoides secretados en respuesta al estrés aumentan la formación de ciertos tipos de memorias, el estrés prolongado puede inhibir otras formas de memorias y aún causar su pérdida debido a daño del hipocampo. El estrés prolongado suprime la neurogénesis en el hipocampo y puede causar atrofia neuronal.

El cerebro en desarrollo es exquisitamente sensible a perturbaciones mínimas del ambiente incluyendo situaciones de estrés prenatal y perinatal. Existe evidencia de que en la progenie de ratas que sufren estrés durante la gestación el eje HHA resulta alterado. Existe controversia dependiendo de los modelos experimentales, esto ha llevado a la elaboración de diferentes paradigmas. Varios estudios reportan altos niveles de glucocorticoides circulantes en condiciones basales en animales adultos expuestos a estrés en útero y respuestas más robustas y prolongadas que en el grupo control ante una variedad de condiciones estresantes.

En animales recién nacidos intervenciones tales como tocarlos o separarlos de la madre por periodos breves produce efectos profundos en las respuestas neuroendocrinas y de comportamiento en respuesta al estrés. Si estas intervenciones se repiten se observan

alteraciones en los receptores a glucocorticoides, disminución de la respuesta al estrés y una protección relativa contra muerte neuronal y alteraciones del aprendizaje con la edad adulta. Sin embargo, Hsu demostró que cuando a estos animales se los toca repetidamente durante el periodo neonatal tienen cambios permanentes en el receptor GABA del hipocampo luego de sólo dos episodios de separación materna y muestran actividad aumentada en respuesta al estrés. Cambios en el cuidado brindado por la madre y no la intervención en si, parece ser un factor crítico en las respuestas al estrés.

Comprender los mecanismos de respuesta al estrés del cerebro inmaduro nos permitirá mejorar el cuidado neonatal para disminuir la exposición de estos bebés al estrés. Mientras tanto, la aplicación de cuidados centrados en el neurodesarrollo reduce los estímulos estresantes y podría resultar en mejores resultados a largo plazo en estos recién nacidos.

### **Referencias**

- Meaney, Science 1988 239, 766-68
- Ladd. Prog Brain Res 2000 122, 81-103
- Hsu y col. PNAS oct 2003
- Caldji Neurosychopharmacology 2000 22, 219-229
- Als y col. Pediatrics April 2004