



EL ESTRÉS DURANTE LA GESTACIÓN Y LACTANCIA: DATOS EXPERIMENTALES.

B. Bernal-Morales ^a, C.M. Contreras^{a,b}, G. Guillén Ruiz^a, J. Cueto-Escobedo^a.

^aLaboratorio de Neurofarmacología, Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana. Dr. Luis Castelazo s/n, Col. Industrial Animas, C.P.91190, bbernal@uv.mx

^bUnidad Periférica Xalapa, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

RESUMEN

El estrés conlleva una respuesta adaptativa del organismo que se genera ante las situaciones de emergencia pero que en situaciones de exceso o vulnerabilidad produce efectos deletéreos. Una situación de vulnerabilidad puede ser la infancia y la gestación, lo cual dada su importancia para la especie, requiere de estudios experimentales, bajo situaciones controladas. La desesperanza, como parte del síndrome depresivo, suele desarrollarse ante situaciones de conflicto y a nivel experimental puede ser estudiada mediante la prueba de nado forzado. En esta prueba usualmente los animales experimentales (roedores) despliegan un estado de desesperanza reflejado por el aumento de la inmovilidad en la prueba, lo que equivale a uno de los síntomas principales de la depresión clínica, la falta de motivación para escapar de una situación de apremio. La validez de este modelo experimental radica en que la administración de antidepresivos clínicamente eficaces disminuye la inmovilidad en esta prueba. El sustento neurofisiológico proviene de estudios de una estructura cerebral llamada núcleo septal lateral, la cual incrementa su actividad neuronal ante un reforzador positivo, así como ante la administración de antidepresivos clínicamente efectivos, lo que parece relacionarse con la recuperación del hedonismo que han perdido los deprimidos. Por el contrario, los estresores llevan a una disminución de la actividad neuronal de esta estructura. Así, se ha demostrado que durante la gestación ocurre en paralelo una elevada actividad neuronal del núcleo septal lateral, un incremento de los niveles de progesterona y una disminución de la inmovilidad en el nado forzado, todo lo cual lleva a la selección de estrategias eficaces de afrontamiento. Lo que sugiere un estado de protección natural durante la gestación que, de acuerdo a datos experimentales se transfiere, al menos temporalmente, a la descendencia y en tanto, a la especie, pero tiene una temporalidad importante.

1. INTRODUCCIÓN

La gestación es un periodo de la etapa reproductiva de la hembra de los mamíferos en la cual las crías habitan en el espacio intrauterino a lo largo de su desarrollo prenatal. Esta etapa está caracterizada por una serie de cambios metabólicos y físicos que facilitan la sobrevivencia de la especie. Esta forma de reproducción refleja una estrategia reproductiva altamente exitosa pero demanda un elevado costo de energía para la madre ya que su cuerpo se debe adaptar al crecimiento del tejido mamario, cargar el peso del feto en desarrollo, consumir un excedente de

nutrientes durante la gestación y la lactancia, y más adelante deberá proporcionar una atención adecuada a la descendencia que, en la especie humana, llevará un tiempo considerablemente prolongado después del nacimiento¹. Si se toma en cuenta el aspecto de la selección natural, es posible asumir que algún proceso de adaptación haga posible que los organismos posean alternativas encaminadas a la protección del individuo, mediante mecanismos fisiológicos que protegen tanto a la madre como al feto, teniendo como consecuencia la supervivencia de la especie. Pero estos procesos son solo parcialmente conocidos.

2. TEORÍA

En diversos estudios, se ha estudiado el impacto del estrés perinatal, por lo general en roedores a los que se les aplican estresores de baja intensidad a intervalos y duración variables. El objetivo es determinar la respuesta de los organismos ante las alteraciones biológicas y conductuales en las crías. Siguiendo estrictamente las normas éticas, algunos ejemplos de los modelos experimentales son la inmovilización en dispositivos restrictores de espacio, la exposición a ambientes novedosos, la inmersión en agua relativamente fría, la hipertermia y el estrés por ruido, entre otros. El objetivo es determinar si el estrés materno repetido produce alguna forma de desensibilización o bien si se elaboran y despliegan nuevas estrategias de afrontamiento ante la situación estresante. Es así posible estudiar incluso algunos de los síntomas de la depresión postparto, efectivamente, después del parto algunas ratas despliegan conductas de ansiedad y reducen la atención al nido, el lamido y el tiempo de la crianza². Con base en los resultados de este tipo de estudios, se ha propuesto que las mujeres sufren de depresión y ansiedad perinatal debido a una repentina caída de los niveles de progesterona plasmática, ya que esta hormona tiene propiedades neuroprotectoras, ansiolíticas, anticonvulsivantes y tipo antidepressivas³. A la par, la progesterona incrementa la actividad neuronal del septum lateral y disminuye la desesperanza evaluada en un modelo experimental de depresión.

El perfil hormonal durante la gestación de la rata es bien conocido, los niveles de progesterona son máximos en la mitad de la gestación y disminuyen rápidamente un día antes del parto. La gestación es, sin duda, un estado de protección natural a la descendencia y en tanto, a la especie y es caracterizada por niveles elevados de hormonas esteroidales, en particular nos ha interesado la progesterona. Ya se han investigado las acciones tipo-antidepressivas de la progesterona⁴ y su metabolito activo la alopregnanolona⁵, aunque es poco probable que situaciones tan complejas como la ansiedad o la depresión tengan como sustrato funcional una sola sustancia o a una sola estructura cerebral. Los efectos tipo-antidepressivo de la progesterona reportados en otros estudios fueron observados durante la gestación, con diferente temporalidad, por lo que el pico de progesterona y de la actividad cerebral observados conlleva cambios adicionales que permiten a las ratas enfrentar el estrés del nado forzado durante el segundo tercio de la gestación y el postparto e incluso modificar sus estrategias de afrontamiento. El incremento de la motivación observado en ratas gestantes sometidas a la prueba de nado forzado y en la tasa de disparo del septum lateral requirió de un periodo de progresiva instauración consistente en cambios adaptativos a largo plazo⁶.

En la base funcional de los procesos adaptativos podrían estar ocurriendo cambios adaptativos de lenta instauración en los receptores de las neuronas, tanto los de membrana como los intracelulares, como ocurre durante la impregnación sostenida de progesterona en la gestación, en la que al parecer se reproduce lo que ocurre con los tratamientos antidepressivos^{6,7,8}. Por supuesto que la consecuencia de tales cambios de la actividad funcional de las neuronas se refleja en la conducta. La tasa de disparo del núcleo septal lateral disminuye en situaciones de estrés prolongado después de someter a los animales a los modelos de depresión de nado forzado y desesperanza aprendida, durante el miedo y la anticipación a estímulos aversivos^{9,10} y la disminución de la inmovilidad después de administrar antidepressivos, es interpretada como un aumento de la motivación de los animales por resolver el problema al que se enfrentan y aparece después de varias semanas de tratamiento, tal como ocurre clínicamente con el típico retardo de acción clínica que caracteriza a los efectos de los antidepressivos eficaces^{8,11,12}. Por el contrario, las

terapias antidepresivas producen un incremento en la tasa de disparo del septum lateral en el largo plazo, por lo tanto es sitio blanco de sustancias con propiedades tipo antidepresivas y se relaciona directamente con la disminución de la desesperanza en la prueba de nado forzado⁸.

Pero aún así, las experiencias estresantes durante etapas tempranas de la vida en la rata incrementan la vulnerabilidad a desarrollar signos de desesperanza en la edad adulta, reflejados por un mayor tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado. Generalmente, los efectos del estrés aplicado en etapas tempranas del desarrollo se miden en la adolescencia¹³ o la edad adulta¹⁴, en tanto que los posibles efectos inmediatos del estrés en ratas recién destetadas han sido tan solo parcialmente estudiados. En nuestra experiencia, una sesión de estrés ligero por restricción de espacio modifica la inmovilidad de la prueba de nado forzado en ratas recién destetadas, de 21 días de edad. Independientemente del género, el estrés ligero por restricción de espacio reduce significativamente la locomoción en la prueba de actividad locomotriz en campo abierto, reduce la latencia a la inmovilidad en la prueba de nado forzado e incrementa el tiempo total de inmovilidad, en comparación con un grupo control de ratas que no recibió estrés. Por lo tanto, en etapas tempranas de la vida postnatal como la edad de 21 días en que se realiza el destete, las crías son capaces de desplegar signos de desesperanza conductual¹⁵.

Las ratas de 21 días de edad se encuentran en un periodo de desarrollo en el que concluye la cercanía física y la dependencia de la madre para alimentarse; la cría pasará a alimentarse con alimentos sólidos y agua durante el resto de su vida. Pero en esta etapa, aún no ocurre el dimorfismo sexual conductual, las diferencias ocurren a partir de la pubertad. Sin embargo, los cambios conductuales que se revelan después de la exposición a una sesión de estrés ligero evidencian la susceptibilidad de ratas en edad infantil a desplegar signos de desesperanza. La menor latencia y la mayor duración de la inmovilidad en la prueba de nado forzado son resultados opuestos a los producidos por los tratamientos con sustancias con propiedades antidepresivas, como se ha mencionado líneas antes. La novedad es que las ratas infantiles, evaluadas en la prueba de nado forzado, frecuentemente ocupada para animales adultos, despliegan tiempos cortos de inmovilidad (comparado con los adultos) que de ninguna manera representan menor desesperanza, pues el estrés por restricción de espacio produce mayor desesperanza que en los animales control¹⁵, sin embargo, se comprueba que también se pueden detectar los efectos inmediatos del estrés en la edad infantil, apoyando con datos experimentales la observación de que la depresión infantil también existe.

3. CONCLUSIÓN

Los datos anteriormente expuestos ilustran que aunque durante la gestación existen procesos naturales que protegen a la madre y a su cría y permiten un parto exitoso y que aunque durante la lactancia puedan extenderse los beneficios de la protección materna hacia su descendencia, tan temprano como después del destete da inicio la vulnerabilidad al estrés; lo que a su vez sugiere que en el periodo previo existe una intensa actividad protectora de la madre hacia su cría cuyas bases funcionales comienzan a ser identificadas.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT: CB-2006-1, 61741).

BIBLIOGRAFÍA

1. K.L. Thornburg, S.P. Bagby, G.D. Giraud, "Maternal adaptation to pregnancy", in *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction* (Elsevier Academic Press, St. Louis, MO, 2006), Chapter 54, pp. 2899-2923.
2. F.A. Champagne, M.J. Meaney, "Stress during gestation alters postpartum maternal care and the development of the offspring in a rodent model", *Biol. Psychiatry*, Vol. 59, 12, 2006, pp. 1227-1235.

3. A.G. Gutiérrez-García, C.M. Contreras, J.L. Díaz-Meza, "Cómo actúa la progesterona sobre el sistema nervioso central", *Salud Mental*, Vol. 23, 2, 2000, pp. 42-48.
4. L. Martínez-Mota, C.M. Contreras, M. Saavedra, "Progesterone reduces immobility in rats forced to swim", *Arch. Med. Res.*, Vol. 30, 1999, pp. 286-289.
5. J.F. Rodríguez-Landa, C.M. Contreras, B. Bernal-Morales, A.G. Gutiérrez-García, M. Saavedra, "Allopregnanolone reduces immobility in the forced swim test and increases the firing rate of lateral septal neurons through actions of the GABA_A receptor in the rat", *J. Psychopharmacol.*, Vol. 21, 2007, pp. 76-84.
6. C.M. Contreras, A.G. Gutiérrez-García, B. Bernal-Morales, J.F. Rodríguez-Landa, D. López-Muñoz, "Changes in lateral septal nucleus neuron firing rate and coping with forced swim during gestation in the Wistar rat", *Anim. Behav.*, Vol. 76, 4, 2008, pp. 1219-1225.
7. C.M. Contreras, V. Alcalá-Herrera, M.L. Marván, "Actions of antidepressants in the septal of the rat", *Physiol. Behav.*, Vol. 46, 4, 1989, pp. 793-798.
8. C.M. Contreras, J.F. Rodríguez-Landa, A.G. Gutiérrez-García, B. Bernal-Morales, "The lowest effective dose of fluoxetine in the forced swim test significantly affects the firing rate of lateral septal nucleus neurons in the rat", *J. Psychopharmacol.*, Vol. 15, 4, 2001, pp. 231-236.
9. E. Thomas, "Forebrain mechanism in the relief of the fear. The role of lateral septum", *Psychobiology*, Vol. 16, 1988, pp. 36-44.
10. E. Thomas, E. Yadin, C.E. Strickland, "Septal unit activity during classical conditioning: a regional comparison", *Brain Res.*, Vol. 547, 1991, pp. 303-308.
11. Beasley, J.C. Bosomworth, J.F. Wernicke, "Fluoxetine, relationship among dose, response, adverse events, and plasma concentration in the treatment of depression", *Psychopharmacol. Bull.*, Vol. 26, 1990, pp. 18-24.
12. C.M. Contreras, M.L. Marván, V. Alcalá-Herrera, M. A Guzmán-Sáenz, "Chronic clomipramine increases firing rate in the lateral septal nuclei of the rat", *Physiol. Behav.*, Vol. 46, 1990, pp. 793-798.
13. A.L. Reed, H.K. Happe, F. Petty, D.B. Bylund, "Juvenile rats in the forced-swim test model the human response to antidepressant treatment for pediatric depression", *Psychopharmacology (Berl.)*, Vol. 197, 2008, pp. 433-441.
14. D. Consoli, J. Fedotova, V. Micale, N.S. Saponov, F. Drago, "Stressors affect the response of male and female rats to clomipramine in a model of behavioral despair (forced swim test)", *Eur. J. Pharmacol.*, Vol. 520, 2005, pp. 100-107.
15. B. Bernal-Morales, C.M. Contreras, J. Cueto-Escobedo, "Acute restraint stress produces behavioral despair in weanling rats in the forced swim test", *Behav. Proc.*, Vol. 82, 2009, pp. 219-222.