

Olza Fernández, I¹
Gainza Tejedor, I²

1. Psiquiatra infanto-juvenil. Centro Salud Mental Moncloa, Madrid.
2. Psiquiatra. Centro Salud Mental Milagrosa, Pamplona.

La teoría de la programación fetal y el efecto de la ansiedad materna durante el embarazo en el neurodesarrollo infantil

The fetal programming theory and the effect of maternal anxiety during pregnancy on child neurodevelopment

Desde la antigüedad se pensaba que el estado emocional de la madre embarazada podía afectar al feto¹. De hecho la mayoría de las embarazadas intuyen que su estado anímico influye en su bebé y cuando están estresadas suelen manifestar su preocupación por como afectará su nerviosismo al bebé. La hipótesis de que la ansiedad o el estrés materno durante el embarazo afectan al neurodesarrollo del bebé es antigua, pero sólo recientemente se han realizado estudios lo suficientemente amplios para contrastarla. En las dos últimas décadas una serie de estudios han permitido avanzar en la comprensión de los mecanismos por los que se produce dicho efecto. Los hallazgos han producido un cambio significativo en la psiquiatría perinatal, ya que si durante décadas se prestó mucha atención a los efectos de la depresión posparto en el desarrollo del lactante ahora se ha visto que el efecto de la ansiedad materna en el embarazo probablemente sea mucho más grave y duradero en el bebé de lo que se pensaba y sus efectos sobre el neurodesarrollo más severos que los de la depresión posparto. Diversos estudios han confirmado que el estrés materno durante el período fetal puede condicionar el desarrollo emocional y conductual del niño incluso hasta el inicio de la edad adulta.

MODELOS ANIMALES SOBRE EL ESTRÉS EN EL EMBARAZO

Los estudios realizados con animales han demostrado que la relación entre el estrés prenatal y las alteraciones de la adaptación conductual y la reactividad emocional es robusta, y que dichos efectos persisten hasta la edad adulta².

Las alteraciones que produce el estrés prenatal en animales son variadas, van más allá de los trastornos de conducta o emocionales para incluir alteraciones cognitivas y neurológicas y conductas sexuales atípicas. En los experimentos con roedores se observó que el estrés prenatal puede alterar el desarrollo físico y psicomotor de las crías, las conductas de exploración ante situaciones novedosas y en situaciones de estrés, y en general toda su conducta sexual y social. Así por ejemplo los ratones de ratas estresadas durante el embarazo mostraban menos interés en explorar en una situación nueva³.

Los estudios realizados en primates sobre el efecto del estrés materno en la conducta han permitido establecer hipótesis que luego se han investigado en humanos. Así en experimentos realizados con monos Rhesus se observó que cuando se sometía a las madres a un estrés continuado durante el embarazo las crías pesaban menos, presentaban un retraso del desarrollo psicomotor y tenían una menor capacidad de atención que los monos nacidos

de madres no estresadas. Cuando a los seis meses a estas crías se les exponía a una situación novedosa o desconocida tenían más alteraciones de conducta y menor tendencia a explorar el entorno. No sólo eso, sino que más de la mitad de las crías de madres estresadas se dormían en respuesta al estímulo, cosa que nunca hacían las crías de madres no estresadas⁴.

Otro experimento realizado con monos ardillas incluyó en su diseño tres grupos diferentes según el estrés al que se sometía a las madres durante el embarazo. El primero grupo de madres fue expuesto a un estrés social continuado a lo largo de todo el embarazo, el segundo grupo sólo fue expuesto al estrés durante la segunda mitad y el tercer grupo se eligió como control. Al nacer no se observaron diferencias significativas entre el peso de las crías de los tres grupos. Sin embargo a las dos semanas los monos nacidos de madres sometidas a estrés presentaban un retraso del desarrollo psicomotor y mantenían la atención durante un tiempo significativamente menor. A los 18 meses las diferencias entre los tres grupos se reflejaban en las conductas sociales⁵.

Los experimentos realizados con animales han señalado las alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (eje HHS) como el mecanismo a partir del cual el estrés materno afecta al desarrollo emocional, cognitivo y temperamental de las crías. De hecho los efectos del estrés materno en animales han sido replicados inyectando a las madres la hormona ACTH (liberadora de cortisol). Los efectos del estrés materno en primates son similares a los que produce la administración de hormonas adreconorticales⁶. Las crías de madres que han sufrido estrés en el embarazo son también hipersensibles al estrés y producen más cortisol que las crías del grupo control. Estas alteraciones conductuales de las crías perduran hasta la edad adulta en los ratones y durante buena parte de la infancia en los primates, lo que parece indicar que el eje HHS podría ser programado durante el periodo fetal. Así lo que se postula como mecanismo sería que la liberación de cortisol materno pasa a la placenta y afecta al desarrollo del hipocampo y la amígdala fetal. Este mecanismo se ha propuesto dentro de la llamada teoría de la programación fetal, que sugiere que los sistemas biológicos se adaptan al input del ambiente durante periodos específicos de alta sensibilidad del desarrollo, y la maleabilidad de los sistemas biológicos para adaptarse al ambiente se limita con el desarrollo. Así sistemas que se adaptan al ambiente al inicio de la vida pueden resultar maladaptativos si hay un cambio substancial en el ambiente. Esta teoría explicaría que si hay estrés en algu-

nos momentos críticos de la vida fetal algunas áreas cerebrales se desarrollarían programadas para una situación de "estrés permanente" lo que da lugar a la conducta maladaptada que se observa posteriormente.

ESTUDIOS SOBRE LA ANSIEDAD PRENATAL EN HUMANOS

Los primeros estudios sobre el efecto del estrés y la ansiedad en el embarazo se centraron en observar las consecuencias del estrés en los resultados obstétricos. Así por ejemplo se sabe que las mujeres con acontecimientos vitales estresantes durante el primer trimestre del embarazo tienen un mayor riesgo de tener un aborto espontáneo⁷ o de que su hijo tenga alteraciones congénitas por una alteración del desarrollo de la cresta neural, como por ejemplo el labio leporino⁸. Los efectos más conocidos del estrés materno son el parto prematuro y bajo peso^{9,10}. En general, el hallazgo más repetido es que la ansiedad materna prenatal favorece el parto prematuro, efecto al parecer dosis dependiente⁹.

También se ha estudiado ha observado la relación entre el estado emocional materno, el comportamiento fetal y la variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal. A mayor estrés materno parece haber menor reactividad de la frecuencia fetal, lo que puede favorecer la conducta inhibida en la infancia¹¹.

Los principales estudios prospectivos sobre el efecto de la ansiedad materna en la conducta infantil han observado una asociación muy significativa entre la ansiedad materna en el tercer trimestre y las alteraciones de conducta y problemas emocionales en la primera infancia. Hay una relación directa entre el estado de ánimo materno y la conducta fetal observada en ecografías a partir de la semana 27 o 28 de la gestación. Más de catorce estudios prospectivos independientes han hallado una relación entre la ansiedad materna prenatal y alteraciones cognitivas, conductuales y emocionales en los hijos¹². Esta relación persiste tras controlar el efecto de la depresión posparto y de otras variables del embarazo y puerperio. En general estos resultados apoyan la hipótesis de la programación fetal.

En un estudio de 1992 la ansiedad general en el tercer trimestre se correlacionaba con tener un temperamento difícil a las 10 semanas y los 7 meses del parto, pero no con el desarrollo cognitivo o motor¹³. En otro estudio más reciente los recién nacidos de madres con mucha ansiedad pasaban más tiempo profundamente dormidos, y menos tiempo en alerta activa y cambiaban más de estado y puntuaban peor en la Escala de Brazelton¹⁴.

El estudio de la Universidad de Utrecht incluyó a un total de 230 mujeres embarazadas nulíparas que fueron evaluadas desde la semana 15 del embarazo en sucesivas ocasiones y a lo largo de los primeros meses de vida del bebé. Además de una serie de tests psicométricos se recogió la concentración de cortisol en saliva materna las tres veces en el embarazo. Se encontró una relación significativa entre el miedo al parto, el miedo a tener un hijo enfermo y el estrés percibido con la disminución de la afectividad en los lactantes a los 3 y 8 meses. Igualmente el nivel de cortisol materno a las 24 semanas predice las alteraciones en la adaptación de los lactantes a los 3 y 8 meses de edad. El tener mucho miedo al parto en la segunda mitad del embarazo se asociaba con una disminución de hasta ocho puntos el puntaje en las escalas de desarrollo mental y motor a los ocho meses de vida. El efecto negativo del estrés materno durante el embarazo fue más visible a los 8 meses de vida que a los 3. Es a esa edad cuando comienzan a mostrar interés en el mundo que les rodea¹⁵.

En otro estudio posterior realizado en los mismos niños a la edad de cuatro años se les midió el cortisol en la saliva en el primer día del colegio y antes de poner una vacuna: los hijos de madres que habían tenido más estrés en el embarazo tenían niveles más altos de cortisol¹⁶.

El estudio ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children) ha sido el estudio de seguimiento más importante por su magnitud y que ha confirmado el efecto tan duradero que tiene la ansiedad en el embarazo sobre el desarrollo del niño. Se trata del seguimiento de una cohorte de embarazadas del condado británico de Avon desde el año 1992 hasta la fecha. Lo que se ha encontrado es que la ansiedad materna en la semana 32 alta predecía problemas graves de conducta en niños. En los chicos la ansiedad materna prenatal se asoció con hiperactividad y déficit de atención a los cuatro años (cosa que no sucedió con la depresión posparto)¹⁷. A los seis y siete años los niños de madres que habían tenido ansiedad en el tercer trimestre seguían mostrando más problemas de conducta y alteraciones emocionales después de controlar el efecto de los aspectos obstétricos, psicosocial y ansiedad y depresión posparto. El efecto a los 7 años era similar al observado a los 4 años, lo que concuerda con el efecto prolongado observado en los estudios de animales¹⁸. Concluyen que hay evidencia del efecto programación del estrés prenatal en el desarrollo del feto que dura al menos hasta la mitad de la infancia. Además se observó que el efecto de la ansiedad materna es diferente en distintos momentos del embarazo, así

niveles altos de ansiedad materna en la semana 18 se asocian con una mayor incidencia de zurdos o problemas de lateralidad independientemente de otros factores¹⁹, lo que sugiere que probablemente haya diferentes mecanismos patogénicos en distintos momentos del embarazo. Esto es consistente con el hallazgo de que en el feto humano el eje HHS no comienza a funcionar hasta la mitad del embarazo²⁰.

En el estudio de Avon la ansiedad prenatal predecía fuertemente problemas por igual en las tres áreas: hiperactividad, problemas emocionales, trastornos de conducta, incrementándose en un 60% el riesgo de problemas severos.

En otro estudio prospectivo se observa que al llegar a la adolescencia los hijos de madres que han tenido alta ansiedad en la primera mitad del embarazo presentan una mayor impulsividad y una menor puntuación en las escalas del WISC, es decir, un menor cociente intelectual²¹.

Las implicaciones de estos hallazgos son variadas y suponen un cambio de perspectiva: antes se pensaba que las complicaciones obstétricas eran una causa de futuros problemas mentales, ahora se piensa que son en realidad consecuencia de un trastorno afectivo o de ansiedad prenatal²². Igualmente supone que algunos de los efectos que se atribuían a la depresión posparto pueden ser consecuencia del estrés prenatal.

IMPLICACIONES DE LA TEORÍA DE LA PROGRAMACIÓN

Aunque ya se conocía que la ansiedad materna puede provocar el parto prematuro o afectar al crecimiento intrauterino del bebé, las investigaciones más recientes demuestran que el estrés y la ansiedad de la madre pueden además tener repercusiones significativas sobre la salud mental infantil. En concreto parece probable que la ansiedad materna en la segunda mitad del embarazo puede producir cambios persistentes en el sistema de adaptación al estrés del niño (a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal), cambios que lo harán más vulnerable e incrementarán considerablemente el riesgo de que padezca trastornos de conducta, emocionales o de hiperactividad. Este hallazgo por sí mismo confirma la necesidad de prevenir, diagnosticar y tratar precozmente los trastornos de ansiedad en el embarazo. Desde luego que los motivos para ello no son sólo la prevención de las patologías mentales en el futuro niño, sino aliviar el mismo sufrimiento materno.

El desarrollo del sistema límbico y el cortex prefrontal también parecen ser afectados por la ansiedad prena-

tal y el estrés. Todo esto parece apoyar la hipótesis de la programación fetal, según la cual algunas estructuras cerebrales como el hipotálamo o la hipófisis quedarían programadas para la vida adulta en algunas semanas críticas del tercer trimestre del embarazo: el estrés materno en dichas semanas podría tener consecuencias imborrables por lo tanto. La magnitud del efecto a largo plazo de la ansiedad prenatal es sustancial¹⁸. Por todo ello es necesario desarrollar programas de intervención destinados a prevenir y disminuir el estrés y ansiedad de las madres embarazadas así como a la detección y tratamiento precoz de dichos cuadros.

Pero para poder prevenir y tratar los cuadros de ansiedad en el embarazo habría que conocer a fondo las características de los mismos. Poco se sabe de la psicopatología de la ansiedad en el embarazo, si tiene o no unos rasgos diferenciales de los síndromes de ansiedad en otros momentos vitales. No hay que olvidar que el embarazo en si mismo puede ser una causa de ansiedad en las madres. Según algunos autores la ansiedad en el embarazo debería ser considerada como un síndrome diferente de la ansiedad generalizada, ya que es este síndrome el que puede afectar al parto y producir cambios neuroendocrinos en el embarazo. Se incluirían tres factores diferenciales y específicos del embarazo, como son el miedo al parto, el miedo a tener un niño enfermo y la preocupación con la propia imagen²³.

La ansiedad en el embarazo se asocia con un mayor número de visitas al obstetra, visitas relacionadas con miedo al parto y a las contracciones²⁴. Las madres con ansiedad prenatal tienen más cesáreas programadas y anestesia epidural. Hay una asociación entre la ansiedad prenatal y el incremento de las consultas y uso médico, incluyendo las cesáreas. Sin embargo poco se ha escrito sobre el potencial ansiógeno de las visitas obstétricas. En el mundo occidental donde se practica una obstetricia altamente medicalizada con un alto intervencionismo a lo largo del embarazo son muchas las mujeres que salen de las consultas preocupadas por resultados de ecografías, amniocentesis o analíticas, tras haber recibido información médica sobre la salud de su bebé y los posibles riesgos. Esta información a menudo es facilitada por personal con poca formación en los aspectos psicológicos y psiquiátricos del embarazo, por lo que es difícil para muchos profesionales imaginar el sufrimiento o preocupación que produce a muchas madres informaciones con poca o ninguna relevancia clínica, como son las medidas fetales u otras. Por eso resulta necesario insistir en la necesidad de evitar al máximo procedimientos diagnósti-

cos innecesarios, ya que al problema de los falsos positivos se añade en este caso la gran preocupación que puede producir a la madre y las secuelas que ahora ya sabemos que ese estrés a mitad del embarazo puede producir sobre el desarrollo neurológico del bebé.

No existe una correlación general entre ansiedad y complicaciones obstétricas, pero si entre tipos específicos de ansiedad, como el estrés psicosocial, el funcionamiento familiar o el miedo al parto y algunas complicaciones como el parto prolongado o la cesárea²⁵.

Otro aspecto a tener en cuenta es la evolución y la continuidad de los cuadros de ansiedad en el puerperio. Las mujeres con ansiedad en el embarazo tienen tres veces más probabilidad de tener síntomas depresivos intensos en el puerperio^{26,27}. Tener un trastorno ansiedad en el embarazo no asegura pero si que incrementa las posibilidades de tener una depresión posparto, por lo cual conviene que estas madres reciban un seguimiento psicológico estrecho en las primeras semanas del puerperio.

La otra implicación de la teoría de la programación fetal tiene que ver con el modo de cuidado de los recién nacidos prematuros. Si existe un período crítico en el que se “programa” la adaptación futura del bebé y sabemos que este periodo se sitúa en el tercer trimestre del embarazo resulta vital acondicionar el cuidado de los prematuros de manera que sean atendidos con el mínimo estrés posible. En este sentido los estudios realizados con el método madre canguro son reveladores: los prematuros separados de sus madres presentan niveles de glucocorticoides en sangre hasta 10 veces mayores que si permanecen piel con piel junto a sus madres²⁸. Ahora que ya se conocen los efectos altamente neurotóxicos para el bebé de las hormonas del estrés en el tercer trimestre del embarazo resulta urgente remodelar los servicios de neonatología para que en todos ellos se instaure la metodología madre canguro, tal y como recomienda la organización mundial de la salud²⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferreira, AJ. Emotional factors in prenatal environment. *J Nerv Ment DIS* 1965; 1411:108-18.
2. Weinstock, M. (2001) Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. *Progress in Neurobiology*, 65, 427-451.
3. Deminiere, J.M., Piazza, P.V., Guegan, G., Abrous, N., Maccari, S., Le Moal, M., & Simon, H. (1992). Increased locomotor response to novelty and propensity to intravenous amphetamine self-stimulation in adult offspring of stressed mothers. *Brain Research*, 586: 135-139.
4. Clarke AS, Wittwer DJ, Abbott DH, Sxchneider ML. Long term effects

- of prenatal stress on HPA axis activity in juvenile rhesus monkeys. *Dev Psychobiol* 1994; 227:257-69.
5. Clarke AS, Schneider ML. Prenatal stress has long term effects on behavioural responses to stress in juvenile rhesus monkeys. *Dev Psychobiol* 1993; 26; 293-304.
 6. Schneider M, Moore CF, Roberts A D, et al (2001) Prenatal stress alters early neurobehaviour, stress reactivity and learning in non-human primates: a brief review. *Stress*, 4, 183-193.
 7. Nepomnaschy PA, McConnell D, Welch K, Strassmann BI, Low BS, England BG. Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans. *PNAS*.2006; 103: 3938-3942.
 8. Hansen D, Lou HC y Olsen J. (2000) Serious life events and congenital malformations: a national study with complete follow-up. *Lancet*, 356, 875-880.
 9. Hedegaard M, Henriksen TB, Sabroe S, et al (1993) Psychological distress in pregnancy and preterm delivery. *BMJ*, 307, 235-239.
 10. Lou HC, Hansen D, Nordentoft M et al (1994) Prenatal stressors of human life affect fetal brain development. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 36, 826-832.
 11. Di Pietro JA, Hodgson DM, Costigan KA, Johnson TR. 1996. Fetal antecedents of infant temperament. *Child Development*, 67, 2568-2583.
 12. Van den Bergh B, Mulder E, Mennes M, Glover V Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neurosci Biobehav Rev* 2005 Apr;29(2):237-58.
 13. Van den Bergh BRH. Maternal emotions during pregnancy and fetal and neonatal behaviour. In: Nijhuis Jg, editor. *Fetal behaviour, developmental and perinatal aspects*. Oxford: Oxford University Press; 1992, p.157-78.
 14. Field T, Diego M, Hernandez-Reif M, Schanberg S, Kuhn C, Yando R, Bendell D. Pregnancy anxiety and comorbid depression and anger: effects on the fetus and neonate. *Depress Anxiety* 2003;17(3):140-51.
 15. Buitelaar Jk, Huizink AC, Mulder EJ, Robles de Medina PG, Visser GHA.(2003) "Prenatal stress and cognitive development and temperament in infants" *Neurobiology og aging*, S53-S60.
 16. Guteling BM, Weerth C, Buitelalar JK. "The effects of prenatal stress on endocrinological reactions of children on stressful situations" Poster presented at the ESCAP Conference, Paris September 2003.
 17. O'Connor TG, Heron J, Golding J et al (2002) Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *British Journal of Psychiatry*, in press.
 18. O'Connor T, Heron J, Golding J, Glover V. Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis. *J Child Psychol Psychiatry* 2003 Oct;44(7):1025-36.
 19. Glover V, O'Connor T, Heron J, Golding J. Antenatal maternal anxiety is linked with atypical handedness in the child. *Early Hum Dev* 2004 Sep;79(2):107-18.
 20. Gitau R, Fisk, NM, Cameron A, Teixeira J, Glover V, 2001. Fetal HPA stress responses to invasive procedures are independant of maternal responses. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86, 104-109.
 21. Van den Bergh B, Mennes M, Oosterlaan J, Stevens V, Stiers P, Marcoen A, Lagae L. High antenatal maternal anxiety is related to impulsivity during performance on cognitive tasks in 14- and 15-year-olds. *Neurosci Biobehav Rev* 2005 Apr;29(2):259-69.
 22. Glover V, O'Connor TG. Effects of antenatal stress and anxiety: Implications for development and psychiatry. *Br J Psychiatry*. 2002 May;180:389-91.
 23. Huizink A, Mulder E, Robles de Medina P, Visser G, Buitelaar J. Is pregnancy anxiety a distinctive syndrome? *Early Hum Dev* 2004 Sep;79(2):81-91.
 24. Andersson L, Sundström-Poromaa I, Wulff M, Aström M, Bixo M. Implications of antenatal depression and anxiety for obstetric outcome *Obstet Gynecol* 2004 Sep;104(3):467-76.
 25. Johnson R, Slade P. Obstetric complications and anxiety during pregnancy: is there a relationship? *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2003 Mar;24(1):1-14.
 26. Sutter-Dallay A, Giaconne-Marcesche V, Glatigny-Dallay E, Verdoux H Women with anxiety disorders during pregnancy are at increased risk of intense postnatal depressive symptoms: a prospective survey of the MATQUID cohort. *Eur Psychiatry* 2004 Dec;19(8):459-63.
 27. Heron J, O'Connor T, Evans J, Golding J, Glover V. The course of anxiety and depression through pregnancy and the postpartum in a community sample. *J Affect Disord* 2004 May;80(1):65-73.
 28. Bergman, N. Kangaroo-Mother Care: Restoring the Original Paradigm for Infant Care and Breastfeeding.
 29. Metodo Madre Canguro. Organización Mundial de la Salud, 2004.