



ACTA DE LA SESIÓN 21 DE OCTUBRE DE 2015

“Impacto del contacto materno-infantil sobre el desarrollo del sistema nervioso y la respuesta al estrés ”

Coordinadora. Dra. Gabriela González-Mariscal Muriel.

Introducción.-Dra. Gabriela González-Mariscal Muriel

La Dra. González-Mariscal agradeció la presencia de la audiencia para oír a cuatro expertos en el área de cómo la relación materno-infantil afecta el desarrollo del sistema nervioso. En el simposio se ilustrará cómo tanto el análisis de modelos animales de laboratorio, estudios de la fisiología del sistema nervioso en humanos, y estudios clínicos pueden aportar datos sobre un problema de gran relevancia científica, médica y social, como es el caso del desarrollo del sistema nervioso, y el impacto que tiene el estrés en etapas tempranas del desarrollo en su fisiopatología y en la generación de problemas conductuales.

Dijo que estos estudios tienen repercusión en áreas que van de la crianza de animales en las granjas, hasta el cuidado de los niños en las escuelas y el hogar, y pueden tener gran repercusión para tratar problemas psicológicos y conductuales.

La Dra. González Mariscal terminó su intervención diciendo que México es un país de jóvenes y que se tienen que estudiar estos problemas que los afectan de manera tan importante.

Early life stress, sensitive periods and the developing brain-Dr. Martin Teicher
Director del Programa de Investigación en Biopsiquiatría del Desarrollo del Hospital McLean y Profesor de la escuela de Medicina de Harvard.

El Dr. Teicher comentó que el problema del estrés en las etapas tempranas de la vida está estrechamente relacionado con patologías psiquiátricas como la depresión mayor, el abuso del consumo de alcohol y drogas, trastornos de ansiedad, el trastorno de estrés postraumático, el déficit de atención e hiperactividad y la esquizofrenia. Señaló además que es el factor más importante en su aparición.

Relató que el desarrollo del cerebro se ve afectado por la adversidad en la infancia y que la mayor afectación en niños maltratados es su incapacidad para detectar las



amenazas o peligros.

Asimismo hizo una descripción de los efectos del abuso infantil en diversas zonas cerebrales, especialmente en la amígdala, comentó que los cambios en esta zona cerebral se detectaron primero en un modelo de ratas y que posteriormente se corroboró que los mismos efectos del maltrato se veían en niños. Resaltó que algunos circuitos neuronales se encuentran aumentados y otros disminuidos, pero que en el caso de la amígdala era patente que el estrés causaba una hipertrofia persistente. Se refirió a que estas conclusiones se obtuvieron mediante un estudio en el que se dio seguimiento a niños maltratados en los primeros 18 meses y que se les dio seguimiento por 33 años.

Por otra parte comentó que hay diferentes periodos sensitivos en donde se ven los mayores cambios en la amígdala, por ejemplo se encontró que la hipertrofia en la amígdala derecha es muy marcada si el maltrato ocurre entre los 10 y 11 años de edad, mientras que el incremento neural se ve en la amígdala derecha si el maltrato ocurre durante los primeros 18 meses de edad. También relató que los cambios en el hipocampo son la imagen en espejo de lo que ocurre en la amígdala.

Recalcó que los niños entre 2 y 3 años de edad son especialmente sensibles al rechazo o al abuso sexual, según se puede ver en el análisis del sistema nervioso central (SNC) Estos resultados muestran que hay periodos sensitivos muy marcados en cuanto al efecto que los diferentes tipos de maltrato tienen en el cerebro. Adicionalmente comentó que hay una clara diferencia en los cambios observados en niñas y niños, siendo más aparente en ciertas regiones en el caso de los niños (se detectó el 4% de la varianza en el caso de las niñas, mientras que del 16% en el de los niños).

Un hallazgo importante es que la zona del cerebro que se afecta está directamente relacionada con el tipo de agresión que sufrieron los infantes. Así pues en el caso de abuso sexual se afecta la corteza somato sensorial en la que se detecta el tacto en los genitales, si fueron testigos de abuso doméstico se afecta la memoria, y en el caso de sufrir de abuso verbal lo que se afecta son los circuitos orales y olfatorios. También hay periodos sensitivos en los que se afecta el circuito cerebral relacionado con el miedo.

Comentó que el SNC en su totalidad es vulnerable, pero que las partes mayormente afectadas dependen del tipo de insulto recibido y de la sensibilidad característica de



la edad en la que ocurre el maltrato: comentó que un tipo de secuela al maltrato infantil, que se presenta con baja frecuencia, es el Trastorno Reactivo del Apego, que es una patología que se caracteriza por la dificultad de establecer lazos afectivos y cualquier tipo de relación, se inicia en la niñez con la incapacidad de establecer vínculos con su cuidador. No se presenta la respuesta a la recompensa. Esta vulnerabilidad se debe a la pérdida de conectividad en algunos circuitos neuronales.

El Dr. Teicher presentó lo que se llama “Ecofenotipo” que se refiere a que la expresión fenotípica de la psicopatología puede estar fuertemente influenciada por la exposición al maltrato y dar como resultado distintos tipos de trastornos. Esto es, los individuos maltratados que tienen depresión, trastornos de ansiedad o abuso de alcohol o drogas, presentan síntomas más severos, más comorbilidad, un mayor riesgo de suicidio y una respuesta más pobre al tratamiento que los individuos con estos mismos trastornos que no fueron maltratados. Adicionalmente el análisis de las imágenes del SNC asociadas a estos trastornos, como un volumen reducido del hipocampo y la hiperreactividad de la amígdala se observan de manera más consistente en los individuos maltratados.

Para terminar el Dr. Teicher habló sobre algunas intervenciones para reducir el estrés y la posibilidad de revertir los efectos del maltrato infantil.

A neuropsychology of human mothering.-Dra. Alison Fleming, Universidad de Toronto, Canadá.

Para iniciar la Dra. Fleming le agradeció a la Dra. González Mariscal la invitación y dijo que tenía gran cariño por México, como país, su pueblo y sus científicos. Habló de cómo se establecen los lazos entre la madre y sus crías, en algunos modelos animales. La respuesta materna se establece como un sistema conductual generalmente después del nacimiento de las crías. Las madres mediante conductas de recompensa hedónica afectan las emociones, la atención y la memoria de sus hijos. La conducta materna afecta el desarrollo psicológico de su prole y esto tiene componentes tanto genéticos como producto de la experiencia.

La Dra. Fleming se preguntó por qué es importante estudiar la conducta materna y comentó algunos conceptos que sustentan la importancia de la investigación de este tema.



Una cuarta parte de la población de EUA son madres y que de ellas entre el 11 y el 20% sufren depresión posparto; asimismo dijo que esto debe ser similar en diversos países, pero que en muchos, como el caso de Cuba, no tienen un registro de la frecuencia de depresión posparto.

Por otra parte dijo que como resultado de sus estudios en Canadá, han encontrado que cuando se presenta una relación agresiva por parte de los padres en la primera generación causa que la conducta parental de la siguiente generación también sea agresiva. Lo mismo ocurre cuando la relación parental es cálida, se repite en la segunda generación la conducta cálida. En este contexto recalcó que sí hay efectos intergeneracionales del tipo de relación parental que se presenta, por lo tanto es posible desarrollar intervenciones para revertir los malos efectos de las relaciones parentales en generaciones previas.

Relató un estudio que han desarrollado en Canadá en el que han estudiado a más de 600 madres por más de 6 años, en el que determinan en etapas tempranas posparto los niveles hormonales, la experiencia de su relación con su madre, antecedentes genéticos. Asimismo relató que a estas 600 madres se les video grabó y se usó el programa AINSWIRTH que da escalas de sensibilidad en cuanto a su actitud maternal. Las conductas que se determinaron en las madres hacia los bebés, como acunarlos, acariciarlos, el mirarlos o alejar la mirada de ellos, hablarles y jugar con ellos. Encontró que sí había diferencias en el comportamiento de las madres que habían tenido una experiencia satisfactoria con su madre y las que no la habían tenido.

Con base en estos resultados se pudo establecer cómo las hormonas y la experiencia temprana pueden afectar la conducta materna. Se encontró que la ansiedad de las madres es alta durante el embarazo y tres meses después del parto empieza a descender hasta el mes 24 posparto. Asimismo encontró que las madres que estaban deprimidas eran menos sensibles a los infantes, pues aunque no había diferencia en el cuidado que daban a sus bebés, sí presentaban una disminución significativa en conductas que implican tocar al bebé, establecer un contacto visual directo o jugar con ellos usando juguetes. Las madres con depresión presentan mayor ansiedad cuando oyen un llanto de dolor. En conclusión dijo que en el periodo de posparto, las madres que sufrieron un abuso tienden a estar más deprimidas, tienen un mayor nivel de cortisol que se asocia con una sensibilidad reducida para el cuidado de sus bebés. Sin embargo este tipo de conducta puede variar en algunas madres y que esto se relaciona con el genotipo de la madre.



En cuanto a los cambios cerebrales causados por la adversidad temprana, la Dra. Fleming comentó que sus estudios también señalan que la amígdala es una zona primordial en cuanto a los cambios observados, como ya comentó el Dr. Teicher. En este sentido relató un estudio en el que se les presentó a las madres fotos de los rostros de bebés que tenían distintas emociones, incluido su hijo y bebés desconocidos. El resultado mostró que la respuesta registrada en la amígdala es mucho mayor cuando se presenta su propio hijo a una madre. Asimismo se encontró que las madres que tienen una mayor respuesta en la amígdala tienen una mayor respuesta positiva a la maternidad que las que responden menos. También fue aparente que las madres deprimidas muestran una reducción en la respuesta a los rostros de los bebés con expresiones de sentimientos positivos, se puede ver que la asociación temprana con su bebé es menor.

La Dra. Fleming concluyó comentando que es importante considerar el contexto cultural de la conducta materna y que es importante ver cómo se desempeña la siguiente generación de madres.

La crianza artificial como un modelo animal para estudiar el impacto de la interacción madre-crío sobre el desarrollo del sistema nervioso-Dr. Ángel I. Melo. UATx-CINVESTAV

El Dr. Melo inició agradeciendo a la Dra. González Mariscal la invitación para participar en el simposio.

Comentó que es muy importante estudiar la interacción de la madre con su progenie y cómo la experiencia temprana negativa afecta esta interacción con la progenie, considerando que existen periodos críticos durante la vida en la que el maltrato tiene mayores consecuencias.

Uno de los periodos críticos es el periodo posnatal, pues la progenie nace inmadura y requiere atención materna para realizar sus funciones básicas, como es la alimentación, así como una estimulación sensitiva.

Dijo que para entender los mecanismos que intervienen en la interrelación madre-crío hay varios modelos animales, en los que es factible aumentar o disminuir los estímulos a las crías. Se han utilizado modelos de roedores, o incluso de primates ya que la relación madre-crío es muy similar a la de los humanos.



En el modelo de las ratas, las madres dan una estimulación táctil a sus crías que consiste en lamerlos, especialmente en la zona de los genitales. Esta estimulación puede modificarse ya sea aumentando el número de crías en la camada, retirando a las crías de la madre por periodos prolongados, o usando madres “bajas lamedoras”. Sin embargo en estos modelos se modifican varios factores además de la estimulación táctil e inclusive se puede generar una situación de estrés alimenticio en las crías.

El Dr. Melo presentó un modelo para estudiar la influencia de la estimulación táctil en ratas que consiste en la separación de las crías de su madre después de 3 a 6 días de nacimiento, momento en que se les implanta un catéter al estómago mediante el cual se les alimenta con leche artificial hasta el destete. En etapas posteriores se evalúan distintos aspectos conductuales y cognitivos, así como cambios en el SNC y en el sistema nervioso periférico (SNP).

Entre los resultados que encontraron con este modelo de privación de la estimulación táctil de las crías, es que disminuye la conducta maternal, la conducta sexual masculina y que las ratas sin estimulación tienen menor atención y aprendizaje que las ratas control. Asimismo encontraron que las ratas sin estimulación táctil presentan un aumento de la agresividad, impulsividad y locomoción, lo que revela una mayor ansiedad y depresión.

Si en este sistema la estimulación táctil de la madre se reemplaza por un proceso de estimulación táctil artificial de las crías usando una brocha o poniendo en la jaula a crías normales, se revierten parcialmente todos los cambios observados.

En cuanto a los cambios detectados en desarrollo del SNC de las crías sin estimulación, se encontró que hay cambios en los machos en la zona que regula la erección, así como en ambos sexos se modifica la expresión de algunas enzimas que participan en la plasticidad cerebral, y hay una menor producción de serotonina en algunas zonas. La estimulación táctil con la brocha previene parcialmente estos efectos en el SNC.

En cuanto a los efectos observados en el SNP medido en los nervios subcutáneos sensoriales de machos adultos, comentó que había cambios electrofisiológicos y estructurales; se detectó que el potencial de acción es menor, que existe una menor cantidad de grasa en las capas de mielina, el área del axón es menor y su diámetro



es más pequeño, aunque no hay diferencias en la velocidad y duración de la transmisión nerviosa. Esto se revierte parcialmente si se pone con hermanos criados normalmente.

Para concluir el Dr. Melo resaltó que en el modelo que él desarrolló las crías no están en estrés (han medido los niveles de corticosterona), por lo que se pueden diferenciar los efectos que son específicos a la estimulación táctil con respecto a otros factores que generan estrés. Esto es una diferencia importante con respecto a otros modelos como el de la separación materna repetida.

Impacto de la nutrición materna sobre la memoria, el aprendizaje y la ansiedad en la progeñe-Dra. Elena Zambrano. INCMNSZ.

La Dra. Zambrano inició dando las gracias a la Dra. González Mariscal por la invitación para participar en el simposio.

Dijo que su trabajo se enfoca a estudiar cómo los factores genéticos y la programación fetal afectan el desarrollo de enfermedades y trastornos metabólicos. Comentó que existe una asociación con este mismo enfoque se llama “*Developmental Origins of Health and Disease*” (DOHaD).

Como es difícil controlar los estímulos que se aplican a las madres en personas, la Dra. Zambrana trabaja en el modelo de rata preñada y lactante, estudiando la desnutrición materna (tanto la causada por la restricción del consumo de proteína, como la obesidad). En este modelo la intervención se realiza en las madres y después del destete todas las crías son alimentadas con dieta control. El efecto de la malnutrición de las madres se mide en las crías, tanto machos como hembras y se han observado resultados distintos, pero en la presentación en el simposio se refirió principalmente a lo que pasa con los machos.

Relató que las concentraciones de hormonas maternas están incrementadas en ratas restringidas con respecto al control y tiene muchas deficiencias como que en el hígado tiene menos ácidos grasos de cadena larga que son importantes para el desarrollo del cerebro, esto causa que las crías alimentadas por las madres que han tenido una dieta restringida en proteínas tengan menos grasa en el cerebro. Adicionalmente dijo que las crías de madres con una dieta restringida en proteínas tienen claros problemas de desarrollo que afectan el cerebro. Así pues se encuentran problemas de desarrollo en estructuras relacionadas con el aprendizaje y la memoria.



Estas deficiencias estructurales se ven reflejadas en el desempeño en diversas pruebas conductuales. Por ejemplo la Dra. Zambrano relató que cuando se ponen las crías en laberintos elevados que miden la ansiedad, así como el balance que presentan entre precaución y exploración, las crías de madres restringidas son más ansiosas y se les encuentra elevada la corticosterona. Otra prueba que realizaron fue el desempeño en el laberinto acuático, en el que tienen que aprender dónde está la plataforma que les permite descansar. Las crías problema y las control fueron estudiadas en este laberinto durante 8 sesiones, y se encontró que las ratas del grupo control en 2 sesiones aprenden a ubicar la plataforma, pero las crías de madres restringidas no logran aprender en las 8 sesiones.

También realizaron pruebas en la cámara de Skinner en la que se evalúa el aprendizaje asociativo y la motivación para el trabajo. Las ratas de madre con la dieta restringida tardan más en aprender y están menos motivadas para trabajar. Estos resultados son en el caso de los machos, pero en el caso de hembras aunque tienen problemas de aprendizaje, están más motivadas a trabajar.

La Dra. Zambrano también mostró algunos resultados en el modelo en el que estudia el efecto en el desarrollo de las crías de la obesidad materna. Recalcó que al igual que en los estudios anteriores las crías de ratas obesas son alimentadas con la dieta control desde el destete.

En este modelo se encuentra que la madre tiene hígado graso y signos claros de estrés oxidativo, produce poca leche y es muy grasosa, pero presenta una cantidad reducida de menos ácidos grasos de cadena larga que son importantes para el desarrollo cognitivo de las crías.

Usando este modelo encontró que los hijos de madres obesas en laberinto elevado manifiestan más ansiedad y la corticosterona elevada. Además dijo las crías de madres obesas tardan mucho en aprender, pero una vez que aprenden una tarea trabajan más por su recompensa que es agua azucarada. Este resultado es diferente a las crías de madres desnutridas, como se mencionó anteriormente.

Como conclusión la Dra. Zambrana dijo que sus resultados muestran que algunas de los efectos de la mal nutrición materna que se presentan a largo plazo en los modelos que estudia, afectan el desarrollo del cerebro y el aprendizaje de las crías por diferentes rutas.



Discusión y conclusiones.

Se hicieron varias preguntas y comentarios a los ponentes de la sesión. A continuación se lista la pregunta y la respuesta, o en su caso el comentario, estipulando a quien iba dirigido.

Dr. Ángel Melo:

Pregunta: ¿En el modelo de crianza artificial en el que se limita la estimulación táctil se cuida el ritmo de luz-oscuridad?

Respuesta: Sí, se cuida, que las crías tengan los periodos de luz-oscuridad, pero están invertidos y se usa luz roja para hacer los análisis de los animales durante el periodo de oscuridad.

Comentario: El diferente nivel de descarga de las neuronas sensitivas en las crías sin estimulación táctil puede, tener varias posibles explicaciones.

Respuesta: El estudio de la excitabilidad de las neuronas sensitivas es un estudio preliminar y no se ha determinado si hay diferencias en la mielinización.

Dra. Alison Fleming.

Pregunta: ¿Sabe cuál es el efecto de los medios de comunicación en la conducta maternal?

Respuesta: No hemos hecho estudios sobre este tema, pero deben tener una influencia, pues hemos encontrado que la conducta maternal tiene un referente cultural muy importante, por ejemplo en Canadá hay diferencias en la conducta maternal entre las poblaciones anglo parlantes y las que hablan francés. Así pues en la Canadá inglesa las madres adolescentes tienen problemas para interactuar con sus bebés, que tal vez se explique porque existen diferencias en las expectativas sociales y concluyó diciendo que las madres adolescentes deben de tener más apoyo.

Pregunta: ¿Existen diferencias en la conducta maternal en las poblaciones rurales con respecto a las urbanas?

Respuesta: No se ha hecho directamente el estudio, pero el antropólogo Mark Flinn ha estudiado por varios años la población de una pequeña isla en Canadá y pudiera tener datos al respecto.

Dra. Elena Zambrano

Pregunta: ¿Cómo se correlacionan los resultados de sus estudios con la situación actual en México respecto a la epidemia de obesidad?

Respuesta: Es difícil extrapolar los resultados de los estudios en ratas a lo que pasa con las personas, pero seguramente la nutrición tiene un papel en el desarrollo del cerebro y la conducta humana.

Pregunta: ¿Hasta qué generación se siguen viendo las alteraciones que se



detectaron en las crías mal nutridas en su investigación?

Respuesta: Existen estudios que reportan que se pueden ver los efectos hasta la generación 12. Sin embargo dijo que ella tiene resultados analizados hasta la segunda generación y observa que se siguen manteniendo los trastornos; es interesante que se transmiten también por la vía paterna. Relató que en el modelo de estudio con ratas están llevando a cabo una intervención en las crías, que son sometidas a rutinas de ejercicio y han encontrado que algunos efectos adversos de la mal nutrición de las madres se pueden atenuar.

Pregunta. En cuanto al papel de los factores epigenéticos ¿qué pasa con el microbioma? ¿hay cambios en los microorganismos asociados a las crías de madres mal nutridas?

Respuesta: Es claro que la microbiota debe tener un efecto importante, en este sentido comentó que realizaron un pequeño experimento piloto en el que les administraron a las ratas un probiótico y encontraron que sí hay mejoría en la madre y en la cría.

Dr. Martin Teicher

Pregunta: ¿Hay algún programa para la detección de trastornos de la conducta asociados al maltrato en países en desarrollo?

Respuesta: No existen grandes respuestas, pero es importante realizar ese tipo de preguntas. Lo que creemos, en relación con el maltrato es que el maltrato emocional es tan importante como el maltrato físico y el abuso sexual, en cuanto a las consecuencias adversas que causa, por lo que el maltrato emocional debe ser considerado como una posible causa de un trastorno conductual. Es importante también tener en cuenta que muchos niños maltratados somatizan, por lo que un niño que visita al pediatra muy frecuentemente, posiblemente haya sido maltratado. También comentó que el maltrato debe ser considerado como una posible causa en los casos de trastornos del sueño. El efecto del maltrato en etapas tempranas de la vida es tan importante que se ha estimado que reduce la expectativa de vida en 20 años.

Comentó que en Canadá y EUA hay programas para padres que tienen muchos niveles de intervención, que se usan videos para retroalimentar a las madres y padres y que estos programas ayudan a las madres a prestar atención a sus hijos y a cuidarlos, aun cuando están deprimidas.

Concluyó diciendo que los pacientes psiquiátricos que han sido maltratados en la infancia y los que no lo fueron, son diferentes y responden diferente al tratamiento, Su neurobiología es diferente y hay que reconocerlo para tratarlos adecuadamente.



***El texto de esta ponencia se encuentra disponible en la página de la ANM**