

La exposición al estrés prenatal y sus efectos en el neurodesarrollo

Enrique Hernández Arteaga¹

Introducción

El neurodesarrollo es una serie de procesos ordenados, en los que el cerebro experimenta una mayor complejidad estructural, lo que se refleja en mejores habilidades funcionales y un mayor nivel de adaptación. El neurodesarrollo cumple con las siguientes características: 1) no es aditivo, ya que las habilidades y modificaciones cerebrales implican la formación de nuevas características, que no necesariamente son consecuencia de la suma de las características previas; 2) es ordenado, dado que los cambios tienen un carácter sucesivo; sigue una dirección definida, ya que presupone progreso hacia un estado final (Föster y López, 2022).

De manera tradicional, se sugería que el neurodesarrollo era exclusivamente resultado de la genética, lo que implicaba que los procesos en el desarrollo eran estables y constantes para todas las personas. Sin embargo, hoy en día se conoce que el ambiente ejerce un efecto bastante importante en el neurodesarrollo. Es por esa razón que existen diferentes metodologías de estimulación cognitiva que permiten desarrollar ciertas habilidades y procesos, incluso es bastante empleado cuando dichas habilidades no se desarrollaron en su momento (Föster y López, 2022).

De manera semejante, se conoce que el estrés es un agente ambiental que puede causar diversas afectaciones en el individuo y que sus efectos

¹Facultad de Ciencias para el Desarrollo Humano, Universidad Autónoma de Tlaxcala. Correo electrónico: eharteaga@uatx.mx

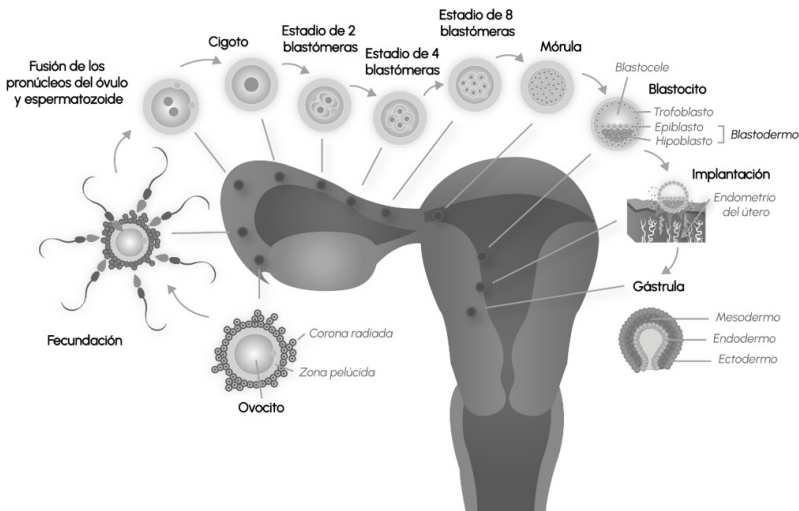
pueden variar con base en la edad, la intensidad y la temporalidad en la que se presente. En este sentido, el estrés experimentado durante las primeras etapas del desarrollo puede alterar los subsecuentes procesos madurativos del desarrollo y causar efectos a largo plazo que pueden ser notorios en la etapa adulta (Weinstock, 2001).

En el presente capítulo se abordarán los efectos del estrés prenatal sobre los diferentes procesos y habilidades que se adquieren durante el neurodesarrollo. Para tal objetivo, inicialmente se describirán los eventos biológicos que subyacen al desarrollo prenatal del sistema nervioso y los eventos psicobiológicos que caracterizan a cada etapa del desarrollo (desde el nacimiento hasta la etapa adulta). Posteriormente, se hablará de manera general sobre el estrés, así como sus características básicas y las respuestas biológicas que conlleva. Finalmente se discutirá sobre los efectos del estrés prenatal reportado tanto en estudios con humanos como con modelos animales.

Desarrollo prenatal del sistema nervioso

El desarrollo embrionario inicia con la unión de los gametos (espermatozoide y óvulo), los cuales forman un cigoto en la fecundación. A partir del cigoto, surgen una serie de procesos biológicos característicos, que incluyen la fecundación, segmentación, blastogénesis e implantación durante las primeras tres semanas de gestación (Valdés-Valdés *et al.*, 2010). Estos procesos son acontecimientos continuos y todas las etapas están estrechamente relacionadas unas con otras (Figura 1). A continuación, será descrita cada etapa.

Figura 1. Esquema representativo de los procesos biológicos durante el desarrollo embrionario



Fuente: La figura fue realizada *expresos* para el presente capítulo, la ilustración fue elaborada por Myriam Villafuerte.

Eventos previos a la fecundación

Tanto en los testículos como en los ovarios se produce un evento llamado meiosis, en el cual se crean nuevas células sexuales, las cuales tienen la mitad del material genético, por eso se les denomina *células haploides*. Es decir, una célula humana somática (no sexual), contiene 46 cromosomas divididos en 23 pares, mientras que las células sexuales tienen sólo 23 (Valdés-Valdés *et al.*, 2010).

En el caso de los hombres, la meiosis de los espermatozoides ocurre a partir de la pubertad. Mientras que, en la mujer la formación de los óvulos inicia en la vida prenatal, se detiene en un estadio previo (en que la célula recibe el nombre de ovocito) y se retoma sólo cuando el ovocito se encuentra con un espermatozoide (Valdés-Valdés *et al.*, 2010).

Si bien, en una eyaculación durante el coito se depositan cerca de 100 millones de espermatozoides en la vagina, sólo el más apto logrará fecundar al ovocito. En este sentido, la mayoría de los espermatozoides

muere debido al pH ácido de la vagina. Sólo aquellos sobrevivientes logran alcanzar el conducto cervical, en donde el moco cervical atrapa a muchos otros espermatozoides. Aquellos que consiguen atravesar el cuello cervical, continúan su ascenso hacia el cuerpo uterino, donde reciben señales químicas del ovocito, que les indica en cuál de las dos trompas de Falopio se encuentra este. Obviamente, algunos de los espermatozoides (menos capacitados), no podrán detectar estas señales, por lo que es probable que se vayan a la otra trompa de Falopio, lo que evitará que fecunden al ovocito (Valdés-Valdés *et al.*, 2010).

Fecundación

La fecundación es el primer proceso del desarrollo embrionario, consiste en que la unión de los gametos (células sexuales) tanto femeninos (óvulo) como masculinos (espermatozoides), así se origina el cigoto, el cual es una célula totipotencial, es decir, una célula que tiene la capacidad para transformarse en cualquier tipo de célula del organismo y, por lo tanto, originar a un nuevo ser humano (Valdés-Valdés *et al.*, 2010).

Ocurre cuando los espermatozoides presentes en la ampolla del oviducto de la trompa de Falopio se encuentran con un ovocito rodeado por una membrana externa y un conjunto de células, llamadas zona pelúcida y corona radiada, respectivamente. Entonces, los espermatozoides comienzan a remover y penetrar la corona radiada y la zona pelúcida. En cuanto el primer espermatozoide toque la membrana del ovocito, el pronúcleo del espermatozoide lo penetrará. Mientras tanto, se produce una reacción dependiente de calcio que hace impermeable la membrana del ovocito para evitar que otros espermatozoides lo penetren (evitar la polispermia). Posteriormente, el ovocito termina de realizar la meiosis y es en ese momento cuando se produce una fusión y mezcla de los 23 cromosomas de cada gameto, para formar una célula con 46 cromosomas (con información genética tanto del padre como de la madre), llamada cigoto (Valdés-Valdés *et al.*, 2010).

Segmentación

La segmentación, también llamada morulación, implica que el cigoto presente varias divisiones mitóticas, que posteriormente forman más células. La primera célula (cigoto) se divide en dos blastómeras, las cuales siguen siendo totipotenciales. Las *blastómeras*, son cada vez más pequeñas debido a que la división celular ocurre tan rápido que no le permite crecer. Además de que están rodeadas por la zona pelúcida y la corona radiada (que protegía originalmente al ovocito). De hecho, en algunas ocasiones (que aún se desconoce el porqué), si estas dos blastómeras se separan, pueden llegar a formar gemelos idénticos (Valdés-Valdés *et al.*, 2010).

Las dos blastómeras se vuelven a dividir, ocasionando que se produzcan cuatro, que aún conservan su totipotencialidad. Posteriormente, esas cuatro células se vuelven a dividir, para formar ocho blastómeras, las cuales presentan una reducción en su potencia, que dan lugar a las células pluripotenciales; es decir, que son capaces de producir diferentes tejidos y órganos, pero no un individuo completo. Este proceso continúa en tres o cuatro días posteriores a la fecundación, las divisiones celulares son tales, que ya se cuenta con una mórula, la cual tiene forma de mora porque contiene de 16 a 32 blastómeras con espacios intercelulares muy estrechos. Durante este proceso, el embrión comienza a moverse desde la trompa de Falopio hasta el útero, rodeado por la zona pelúcida (Valdés-Valdés *et al.*, 2010).

Blastogénesis

La blastogénesis, también llamada blastulación, consiste en la formación del blastocisto. Este proceso ocurre entre los 5 y 6 días posteriores a la fecundación. En este caso, existe una reorganización de las células que componían a la mórula, las cuales son desplazadas a la periferia de la mórula, formando una capa de células llamada *trofoblasto*. El espacio interno, se llena de líquido, formando una estructura llamada *blastocèle*. Un pequeño grupo de células se acumulan en un extremo, formando dos capas de células (a esto se le conoce como embrión bilaminar o

blastodermo): el epiblasto (capa externa que recubre al embrión) y el hipoblasto (capa interna que formará parte del saco vitelino). Es importante mencionar que, durante este proceso, el embrión sigue en camino hacia el útero rodeado por la zona pelúcida (Valdés-Valdés *et al.*, 2010).

Implantación

La implantación es un proceso que ocurre alrededor de la segunda semana del desarrollo embrionario; se caracteriza por la llegada del blastocisto al lugar del útero en donde se implantará. Este proceso dura entre 10 y 15 horas y para su estudio se divide en cuatro subprocesos: eclosión, aposición, adhesión e invasión. Los cuales, son descritos a continuación (Valdés-Valdés *et al.*, 2010):

- 1) **Eclosión.** Durante este proceso, el embrión es liberado de la zona pelúcida.
- 2) **Aposición.** Una vez que el embrión se liberó de la zona pelúcida, se dirige la región del blastodermo (región del embrión que dará origen al futuro feto) hacia cualquier tejido endometrial, ya que es esa región embrionaria presenta proteínas que permiten su adherencia al endometrio uterino. Este es un proceso crucial, ya que, si no se ejecuta de manera adecuada, el blastodermo del embrión puede dirigirse hacia otro epitelio (que no sea uterino o por fuera del útero), y adherirse en este, provocando así que el embarazo ocurra fuera de la cavidad uterina, a lo que se le conoce como embarazo ectópico (el cual, generalmente, no llega a término).
- 3) **Adhesión.** En esta fase, las células del endometrio del útero hacen contacto con el embrión. Las células del endometrio tienen microvellosidades (pinápodos), que ayudan a sujetar al embrión para que se pueda adherir más fácilmente.
- 4) **Invasión.** El embrión rompe las proteínas que unen a las células del endometrio, lo que le permite penetrarlo y poder anidar dentro. Además, las células que rodean al embrión (trofoblasto) crean raíces celulares que penetran en el espesor del epitelio, ayudando a que el embrión quede mejor anclado al mismo.

Así mismo, a medida que el proceso de implantación progresa, aparece el saco vitelino (membrana adosada al embrión que lo nutre durante el periodo de gestación); además se forma el disco embrionario bilaminar, que se compone de dos capas de células (epiblasto e hipoblasto). Aproximadamente en el octavo día de embarazo, la concentración en sangre de la hormona coriónica humana (HCG) se encuentra elevado, lo cual permite tener un diagnóstico temprano del embarazo en las pruebas sanguíneas (Valdés-Valdés *et al.*, 2010).

La ausencia de la primera menstruación ocurre alrededor de la tercera semana del desarrollo embrionario, cuando el embrión ya está implantado y realizando la siguiente fase del desarrollo: la gastrulación. En la cual se forma las siguientes tres capas embrionarias: ectodermo, mesodermo y endodermo (Valdés-Valdés *et al.*, 2010).

Gastrulación

La gastrulación es el proceso mediante el cual, a partir de dos capas de células (embrión bilaminar) se formará una tercera capa de células llamada embrión trilaminar. Para que se produzca este proceso, primeramente, se forma la línea primitiva en la superficie del epiblasto, que se extiende en dirección caudal, formando un grupo de células que sobresalen en la cavidad amniótica (Valdés-Valdés *et al.*, 2010). Después, las células del epiblasto se desplazan hacia la línea primitiva para invaginarse en ella, situándose entre las células del hipoblasto y del epiblasto a fin de formar la tercera capa de células, llamada el mesodermo embrionario. Es entonces, que el epiblasto e hipoblasto reciben el nombre de ectodermo y endodermo respectivamente. Mientras que la tercera capa formará el mesodermo. Una vez que se han formado estas tres capas, las células pierden más potencia, volviéndose multipotenciales, es decir, que solamente pueden producir ciertos tejidos, más no todos los órganos completos y es cuando comienza el periodo fetal del embrión (Universidad Nacional Santiago de Estero, 2016; Valdés-Valdés *et al.*, 2010).

El periodo fetal comienza alrededor de la tercera semana y termina hasta la octava semana del desarrollo. Se distingue por el desarrollo de

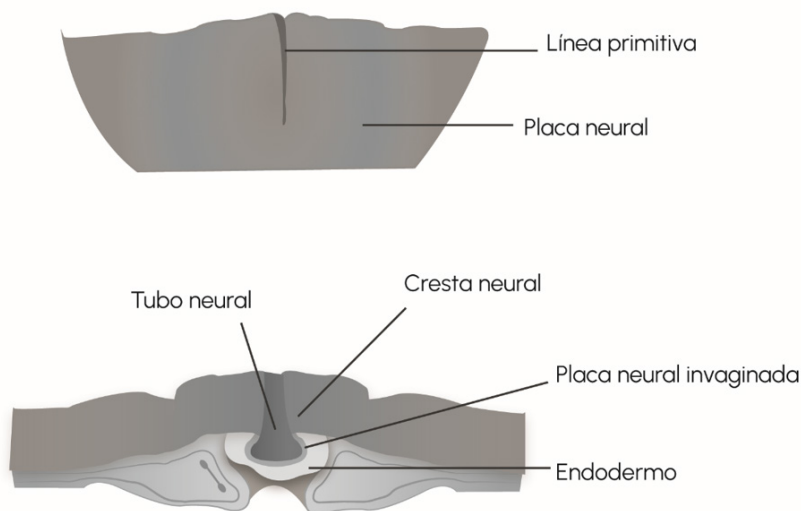
los órganos y tejidos del embrión a partir de las tres capas celulares. Por ejemplo, a partir del endodermo se formarán las glándulas; del mesodermo surgirán la notocorda, las somitas, el sistema circulatorio y el sistema conectivo; a partir del ectodermo se producirá la piel, las uñas, el sistema digestivo y gran parte del sistema nervioso central. Al terminar la octava semana, la formación del embrión cambia significativamente y sus órganos ya están asentados (Universidad Nacional Santiago de Estero, 2016; Valdés-Valdés *et al.*, 2010); sin embargo, para fines de este capítulo, se dará relevancia solamente a la formación del sistema nervioso, en un proceso denominado neurulación.

Neurulación

La neurulación es un proceso prenatal de formación del sistema nervioso: encéfalo, médula espinal y nervios periféricos. Comienza en la tercera semana de gestación, alrededor del día 18. Consiste en una serie de procesos que inician con la formación de la placa neural, la cual dará origen al tubo y las crestas neurales. A su vez, el tubo neural originará la médula espinal y el encéfalo; mientras que las crestas neurales darán pie a los nervios periféricos y la columna vertebral (Figura 2) (Universidad Nacional Santiago de Estero, 2016; Valdés-Valdés *et al.*, 2010).

Previo a que se forme la placa neural, se conforma la notocorda, la cual se hace en la línea media del cuerpo, para organizar los órganos y tejidos adyacentes (Valdés-Valdés *et al.*, 2010).

Figura 2. Esquema representativo de los procesos biológicos implicados en la neurulación: formación de la placa neural y la subsecuente formación del tubo neural



Fuente: La figura fue realizada *exprofeso* para el presente capítulo, la ilustración fue elaborada por Myriam Villafuerte.

- 1) **Formación de la placa neural.** Cuando ya está formada la notocorda, junto con el mesodermo pre cordal, produce el engrosamiento del ectodermo cercano para originar la placa neural. La cual, se alarga hacia la línea primitiva, tomando la forma de una “huella de zapato” (Valdés-Valdés *et al.*, 2010).
- 2) **Formación del tubo neural.** Una vez formada la placa neural, a partir de esta se empiezan a realizar los pliegues neurales, y ocasionan que la región central de la placa neural se hunda y origine un surco, llamado surco neural. Después, los pliegues neurales se elevan y se fusionan entre sí hasta formar el tubo neural. Este proceso de formación de tubo neural comienza en el centro del embrión y tiene una progresión hacia los extremos cefálicos y caudales (la parte craneal termina de cerrarse alrededor del día 25 de gestación y la caudal alrededor del día 28) (Valdés-Valdés *et al.*, 2010).

- 3) **Formación de las crestas neurales.** Al mismo tiempo que se está formando el tubo neural, las células de las crestas neurales migran hasta alcanzar a las somitas (mesodermo), con lo que formarán al cráneo, la columna vertebral, los discos intervertebrales y los nervios periféricos (Universidad Nacional Santiago de Estero, 2016; Valdés-Valdés *et al.*, 2010).

Una vez que finaliza la etapa de neurulación, comienzan a formarse diferentes aparatos y sistemas, tales como la formación del sistema vascular, la maduración de las somitas (que formarán el tejido muscular y las vértebras), la formación del aparato digestivo, etc. (Valdés-Valdés *et al.*, 2010). Sin embargo, sólo se discutirá la formación del encéfalo en los siguientes apartados del capítulo.

Formación del encéfalo

El encéfalo es una parte del sistema nervioso central (SNC), el cual su formación, inicia a partir de la diferenciación céfalo-caudal del tubo neural. Es decir, la parte cefálica del tubo neural se engrosa para formar las vesículas encefálicas primarias: el cerebro anterior o prosencéfalo, el cerebro medio o mesencéfalo y el cerebro posterior o romboencéfalo. Por otro lado, la parte caudal del tubo neural se convierte en la médula espinal (Bayona, 2012; Rodríguez *et al.*, 2015).

Al comienzo del período metamórfico, el tubo neural presenta dos sitios clave: el istmo y la zona intertalámica, los cuales desempeñan roles de organizadores secundarios y dan origen a diferentes subtipos celulares. Es decir, el prosencéfalo se divide en dos vesículas secundarias (telencéfalo y diencéfalo), mientras que el rombencéfalo también se divide en dos vesículas (metencéfalo y mielencéfalo). Por otro lado, el mesencéfalo permanece sin dividirse. Esto implica que en este periodo se originan cinco vesículas encefálicas, las cuales son responsables de la formación de todos los componentes anatómicos del sistema nervioso central (Bayona, 2012; Rodríguez *et al.*, 2015). En el Cuadro 1,

se resumen las diferentes estructuras cerebrales que se van formando a partir de las vesículas primarias.

Tal y como se revisará más adelante, muchos de los hallazgos en cuanto a neurodesarrollo fetal, y por su puesto los estudios de estrés prenatal se han desarrollado en modelos animales, en los que se han empleado los roedores. Si bien, la gestación de la rata dura alrededor de 22 días, mientras que en el humano dura cerca de 40 semanas, se han hecho comparaciones en el desarrollo y formación de las diferentes regiones cerebrales, tanto en humanos como en roedores (Cuadro 2).

Entonces, para que se produzcan estas regiones cerebrales, durante la formación del encéfalo ocurre una serie de procesos biológicos fundamentales, tales como:

- La migración celular: Ocurre en etapas tempranas del desarrollo; implica el desplazamiento de las proto-neuronas desde su lugar de origen hacia su área de destino, utilizando para ello, diferentes mecanismos, por ejemplo, la señalización química, o la migración a través de las glías radiales como guía.
- La diferenciación celular: Este proceso ocurre cuando las proto-neuronas ya alcanzaron su destino final durante la migración celular. Para que este proceso suceda, la proto-neurona desarrolla las neuritas (axón y dendritas), que la convertirán en una neurona. Es de mencionar, que una vez que una neurona se ha diferenciado, ya no puede volver a dividirse para formar nuevas células.
- La sinaptogénesis: Es un proceso activo, dinámico y continuo en el que cada neurona intenta establecer conexiones funcionales (sinapsis) con otras neuronas. Comienza al final de la gestación y dura hasta la pubertad.

(Hernández-Flores *et al.*, 2018).

Cuadro 1. Estructuras del sistema nervioso central que se derivan de las diferentes regiones del tubo neural

<i>Regiones del tubo neural</i>	<i>Derivados vesiculares primarios</i>	<i>Derivados vesiculares secundarios</i>	<i>Estructuras del sistema nervioso central</i>
<i>Región cefálica</i>	Prosencéfalo	Telencéfalo	Hemisferios cerebrales: corteza, núcleos basales, bulbo olfatorio.
		Diencefalo	Tálamo, hipotálamo, subtálamo, epitalamo
	Mesencéfalo		Área mesencefálica: colículos, tegmento, pedúnculos cerebrales
	Romboencéfalo	Metencéfalo	Protuberancia: Puente de Varolio, Cerebelo, Área tegmental.
Mielencéfalo		Bulbo raquídeo	
<i>Región caudal</i>		Médula espinal	

Fuente: Elaboración propia (Bayona, 2012; Rodríguez *et al.*, 2015).

Cuadro 2. Comparativo de la formación gestacional de las regiones cerebrales en humanos y roedores

<i>Región cerebral</i>	<i>Humano (semanas de gestación)</i>	<i>Ratas (días de gestación)</i>
Neuronas somáticas motoras	4.1-5.7	12-13
Núcleos medulares y pontinos	3-7	11-15
Núcleos dopaminérgicos	5.3-7.4	13-15
Hipotálamo	4.1-11.9	12-19
Hipocampo	7-32	Del día 16 prenatal hasta el día 15 postnatal
Estriado	7.1-18.9	16-22
Amígdala	5.3-11.9	13-19
Corteza	6.7-11	15-19

Fuente: Elaboración propia (Weinstock, 2001).

Al momento del nacimiento, el cerebro del neonato ya cuenta con prácticamente todas las estructuras cerebrales del adulto; sin embargo,

hace falta que estas estructuras maduren. Estos procesos madurativos duran hasta los 25-30 años aproximadamente y serán descritos a continuación. No obstante, se hará principal énfasis en los eventos del neurodesarrollo postnatal que se relacionan con el desarrollo de habilidades cognitivas y motivacionales.

Desarrollo postnatal del sistema nervioso

Cuando se habla de maduración cerebral, normalmente se hace referencia a dos procesos básicos (además de los anteriormente mencionados): la mielinización y la poda neuronal. La mielinización es un proceso mediante el cual se forma la vaina de mielina en los axones de las neuronas. Una vez que los axones de las neuronas están mielinizados, estas pueden alcanzar su pleno funcionamiento, lo que les permite llevar a cabo una conducción rápida y eficiente. La mielinización se inicia aproximadamente a los tres meses de gestación. Sin embargo, al nacer, sólo algunas partes del cerebro están completamente mielinizadas, como los centros del tallo cerebral, ya que su funcionamiento es crucial para la supervivencia. La mielinización de las diversas regiones de la corteza cerebral ocurre en etapas diferentes; por ejemplo, las áreas primarias sensoriales y motrices comienzan su proceso de mielinización antes que las áreas frontales y parietales de asociación; estas últimas sólo alcanzan un desarrollo completo en la etapa adulta (Roselli, 2003).

Debido a que los procesos de mielinización, formación de nuevas sinapsis, proliferación celular, migración neural, etcétera, ocurren de manera diferenciado a lo largo de las etapas del neurodesarrollo, es que van madurando las diferentes funciones sensoriales, psicomotrices, cognitivas y motivacionales (Medina-Alva *et al.*, 2015). Por lo que a continuación, se describirán los principales aspectos madurativos del neurodesarrollo que ocurren a lo largo de las diferentes etapas del ser humano.

La etapa neonatal

Uno de los aspectos del neurodesarrollo que caracterizan esta etapa (para fines de este capítulo, la etapa neonatal comprende desde el nacimiento hasta los 2 años), tienen que ver con la maduración de los sistemas sensoriales, motrices, lingüísticos y sociales (Medina-Alva *et al.*, 2015).

1) Sistemas sensoriales. Las regiones cerebrales implicadas en el procesamiento sensorial están ya formadas desde antes del nacimiento. Sin embargo, gracias a las experiencias con estímulos sensoriales durante los primeros meses de vida, permitirán al bebé establecer redes neurales que perfeccionarán poco a poco el procesamiento sensorial (Medina-Alva *et al.*, 2015).

Uno de los primeros sistemas sensoriales que se desarrollan es el sistema visual. En este sentido, cuando el bebé nace, ya posee completamente desarrollada la retina (lugar específico del ojo en que se encuentran los bastones y conos, que son receptores sensoriales especializados en detectar la luz y los colores, respectivamente), por lo que el proceso sensorial de percepción de la luz es posible. Sin embargo, el cristalino aún está inmaduro, por lo que el enfoque visual estará reducido (Medina-Alva *et al.*, 2015).

El recién nacido sólo es capaz de distinguir si está iluminado, las sombras y si un objeto se desplaza. Durante el primer mes de vida, su agudeza visual mejora progresivamente, alcanzando una nitidez óptima a una distancia de 25 a 30 centímetros, coincidiendo precisamente con la distancia entre el pecho y la cara de la madre. Aunque el recién nacido puede mirar la cara de la madre, no la reconoce hasta los 3 meses de edad. A partir del segundo mes, el bebé es capaz de fijar la mirada, seguir objetos en movimiento. Posteriormente, el bebé empieza a desplazar su mirada de un objeto a otro; es capaz de reconocer el color rojo; puede guiar la cabeza siguiendo estímulos que le resulten interesantes; descubre su cuerpo, se mira las manos, se interesa por juguetes cercanos. En el cuarto mes, el bebé puede ver objetos a diferentes distancias, percibir detalles pequeños, y su capacidad visual es cercana a la del adulto. Durante los primeros meses de vida, el bebé carecerá de la capacidad para reconocer objetos e interpretar mensajes; se requerirán experiencias

repetidas para desarrollar estas habilidades. Por tanto, la estimulación sensorial es fundamental en esta etapa (Medina-Alva *et al.*, 2015).

En el caso del sistema auditivo, el recién nacido es sensible a la intensidad de los sonidos, ya que se sobresalta; sin embargo, para el segundo mes, mejora en la localización de la fuente sonora y comienza a mostrar interés por los sonidos y voces familiares. A partir del tercer mes, el bebé empieza a girar la cabeza hacia el sonido y puede diferenciar la voz humana de otros sonidos. En el cuarto mes, el bebé alcanza una mayor agudeza y madurez auditiva, logrando identificar y localizar con precisión la dirección del sonido (Medina-Alva *et al.*, 2015).

Por su parte, el tacto es un sentido que se desarrolla desde la gestación, comenzando desde la séptima semana hasta aproximadamente la vigésima semana, cuando el bebé ya es capaz de sentir todo su cuerpo. Este sentido es importante, ya que es indispensable para el desarrollo de los reflejos primarios. Además, los receptores ubicados en músculos, tendones, articulaciones y el aparato vestibular, transmiten la información a la corteza cerebral y al cerebelo (mediante sinapsis que van comunicando una neurona a otra, desde el receptor hasta la corteza y cerebelo), para que el bebe pueda percibir su tono muscular, los movimientos, la disposición de sus miembros, las partes del cuerpo y la posición en el espacio. Todos estos procesos son necesarios para que pueda desarrollarse el equilibrio (Medina-Alva *et al.*, 2015).

En el caso del gusto, el bebé desde el nacimiento es capaz de diferenciar lo dulce de lo ácido y amargo, y muestra preferencia por el sabor dulce. Al cuarto mes, acepta los sabores salados (Medina-Alva *et al.*, 2015).

Finalmente, en el caso del olfato, el bebé recién nacido tiene el olfato desarrollado que le permite diferenciar entre olores agradables y desagradables. Este manifiesta preferencia por los olores familiares, principalmente, los provenientes de la madre (Medina-Alva *et al.*, 2015).

2) Procesos psicomotrices. En el neonato, existe un desarrollo de procesos psicomotrices, el cual implica el desarrollo gradual de habilidades motoras que permiten al individuo mantener un control postural adecuado, desplazarse y tener destreza manual. Cuando un bebé nace, muestra diferentes reflejos involuntarios que gradualmente van desapareciendo, lo que le habilita al neonato emitir respuestas posturales, motoras funcionales y voluntarias. De hecho, el control postural

es uno de los primeros signos que se observan en el bebé, que es un indicativo de la maduración de la interacción entre el sistema musculoesquelético y nervioso. El entorno cumple una función fundamental en la maduración del ajuste postural. Si bien, existen factores reguladores del desarrollo motor como los de tipo endógeno (como los genes y las hormonas), también los hay de tipo exógeno (como la nutrición, el estado de salud, los factores psicológicos y los factores socioeconómicos), siendo la estimulación uno de los factores exógenos más relevantes (Medina-Alva *et al.*, 2015).

Aunado al desarrollo del ajuste postural, el neonato desarrolla los actos motores gruesos (por ejemplo, mantener el equilibrio, la postura y el movimiento, sostener y controlar la cabeza, sentarse sin apoyo, gatear, caminar, saltar, correr, subir escaleras, etc.). También desarrolla los actos motores finos (por ejemplo, la coordinación mano-ojo para poder realizar actividades como agarrar juguetes, manipularlos, agitar objetos, dar palmadas, tapar o destapar objetos, agarrar cosas muy pequeñas, enroscar, lo que le permitirá en la etapa infantil el conseguir niveles de mayor complejidad como escribir) (Medina-Alva *et al.*, 2015).

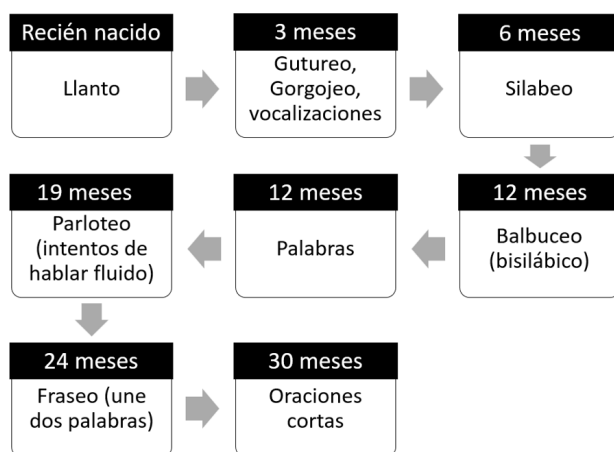
3) Lenguaje. Durante esta etapa neonatal, el bebé desarrollará el lenguaje gestual, el cual ocurre entre los 0 y 12 meses de edad, es cuando el bebé es capaz de comunicarse mediante la emisión de gestos y/o muecas faciales. Posteriormente, el neonato comenzará a desarrollar el lenguaje verbal, el cual ocurre entre el año y los 5 años, se caracteriza por que el individuo es capaz de recibir la información mediante la vía auditiva y emitirlo a través del habla (Medina-Alva *et al.*, 2015).

Si bien, existen diversas posturas acerca de cómo se adquiere y se desarrolla el lenguaje, para fines de este capítulo abordaremos sólo aquellos eventos relacionados con la maduración del organismo. En este sentido, durante los primeros 10 o 12 meses, se dice que el bebé se encuentra en la etapa preverbal. En dicha etapa, la comunicación del niño es solamente dentro de su medio familiar y de tipo gestual, siendo la estimulación materna un aspecto bastante interesante en la adquisición del lenguaje. Es durante esta etapa, cuando maduran los órganos de la respiración (pulmones, músculos costales y el diafragma), los órganos de la fonación (laringe y cuerdas vocales), los órganos de resonancia (faringe, boca y fosas nasales), y los órganos de la articulación

(paladar, lengua, mandíbulas, labios y dientes). Gracias a esta maduración orgánica, el bebé es capaz de emitir llanto, sonidos guturales, vocalizaciones, silabeo y balbuceo (Figura 3) (Medina-Alva *et al.*, 2015; Roselli, 2003).

Posteriormente, en la etapa verbal, comprendida entre los 6 y 30 meses de edad, el niño podrá ser capaz de emitir sus primeras palabras y frases (Figura 3); sin embargo, el grado de maduración dependerá de las relaciones afectivas del niño, la personalidad, la maduración de las estructuras cerebrales relacionadas con la comprensión y producción del lenguaje (área de Wernicke y Broca) (Medina-Alva *et al.*, 2015), por lo que las alteraciones en este proceso, tendrán efectos en el desarrollo cognitivo del individuo (Roselli, 2003).

Figura 3. Esquema representativo de las capacidades buco articularias que evidencian la adquisición del lenguaje



Fuente: Elaboración propia (Medina-Alva *et al.*, 2015).

La etapa infantil

Si bien, diversos autores mencionan que la etapa infantil es desde un año y hasta los 12 años, para fines de este capítulo, se considerará que esta etapa comprende desde la primera poda neural (entre los 2 y 3 años),

hasta que comienzan a producirse las hormonas sexuales (alrededor de los 12 años). En este sentido, la maduración cerebral está ligada con proliferación celular y sinaptogénesis. Sin embargo, este proceso por sí mismo produce una sobrepoblación neuronal en el cerebro del niño, por lo que, alrededor de los 2 y 3 años, ocurre un proceso en el que se eliminan las neuronas y conexiones neuronales que no son funcionales. Para que esto suceda, deberá ocurrir cualquiera de los siguientes eventos: apoptosis neuronal (muerte celular programada), poda sináptica (degradación de axones y dendritas no funcionales). Se considera que este proceso es crucial para fortalecer la inervación funcional de las áreas cerebrales, así como, para corregir los “errores” en la formación de las conexiones sinápticas (Rohlf, 2017). Entonces, de manera general, debido a estos cambios plásticos cerebrales, esta etapa se caracteriza por el refinamiento de funciones complejas, por ejemplo, como lo son los aspectos cognitivos entre otras.

1. Desarrollo de los aspectos cognitivos durante la infancia. Si bien, existen diferentes abordajes teóricos que explican el desarrollo cognitivo durante la infancia, para fines de este capítulo se abordará el modelo de Jean Piaget, ya que en este se menciona que depende de cuatro factores: madurez biológica, el ambiente físico, el entorno social y el equilibrio (organización y adaptación) (Díaz y Hernández, 1999).

De acuerdo con Piaget, el niño percibe automáticamente la información del entorno, incluidas las interacciones con las personas, además que la procesa de acuerdo con las estructuras cerebrales ya existentes. Los niños dan sentido a su ambiente y construyen su percepción de la realidad en función de sus capacidades y experiencias actuales. En este sentido, dependiendo el grado de maduración biológica, principalmente de las cortezas cerebrales, Piaget propuso cuatro etapas en el neurodesarrollo (Díaz y Hernández, 1999):

- a) Etapa sensorio-motriz: comprende desde el nacimiento hasta los dos años. Los aspectos del desarrollo madurativo fueron explicados anteriormente en el capítulo. Sin embargo, desde la perspectiva de Piaget, esta etapa implica que los niños exploren el mundo a través de sentidos y acciones, desarrollando la permanencia del

- objeto y coordinando esquemas básicos para entender su entorno físico.
- b) Etapa preoperacional: comprende desde los dos hasta los siete años. En esta etapa se desarrolla la capacidad para pensar en objetos, hechos o personas ausentes, por lo que se crean símbolos mentales para representar las cosas reales.
 - c) Etapa operacional concreta: comprende desde los siete hasta los once años. En esta etapa, los niños son capaces de elaborar pensamientos concretos, utilizando la lógica para llegar a conclusiones, mediante la clasificación, la seriación, la negación, la identidad y la compensación.
 - d) Etapa operacional formal: comprende desde los once en adelante. En esta etapa el individuo es capaz de generar y probar todas las combinaciones lógicas pertinentes de un problema, para darle solución.

2. Desarrollo de las funciones ejecutivas durante la infancia.

Las funciones ejecutivas son consideradas funciones cognitivas de alto orden, ya que son estas las que controlan algunos otros procesos cognitivos más automáticos, manejan la información que se está procesando e inhiben aquella que consideran irrelevante, y regulan de esta manera toda aquella actividad emocional, conductual y cognitiva que tenga el sujeto mientras se dirige o trabaja en un objetivo. Entre ellas se encuentran la memoria de trabajo, planificación, flexibilidad mental, control inhibitorio y control atencional. Dichas funciones se han asociado al procesamiento de la corteza prefrontal, por lo que su desarrollo a lo largo de la infancia denota los inicios en la maduración de esta corteza (Arán y López, 2013).

El desarrollo de la capacidad de planificación comienza alrededor de los 4 años. Posteriormente, entre los 7 y 10 años, comienza una aceleración en su desarrollo, continuando hasta la adolescencia, tornándose más eficiente permitiendo al individuo trabajar de manera organizada, por lo que comienzan a refinarse algunas otras habilidades como la toma de decisiones y el pensamiento estratégico, mismos que continúan su desarrollo hasta la adolescencia (Díaz y Guevara, 2016).

Diversos estudios indican que el control atencional se desarrolla en los primeros 6 años de vida de la persona. Durante el primer año, cuando los infantes experimentan un aumento gradual en la capacidad para mantener la atención y detectar situaciones que perciben como “anómalas”. Después de ello, de manera progresiva los niños van adquiriendo mayor capacidad para lograr controlar su conducta o comportamiento y poder seguir instrucciones de manera efectiva. Es a partir de los dos años cuando el niño logra realizar tareas de conflicto adaptadas a su edad cronológica y cognitiva, por lo que su ejecución mejora de manera sustancial entre los tres y los seis años (Checa *et al.*, 2010).

Pubertad y adolescencia

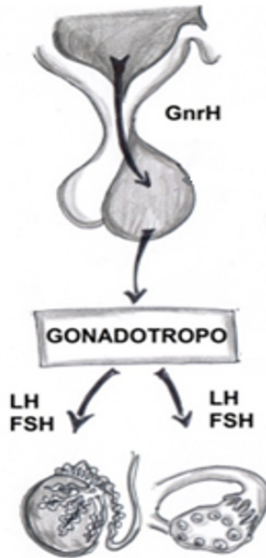
La pubertad es la época de la vida en la que el niño experimenta cambios físicos y hormonales que le permiten presentar características sexuales secundarias. Esto comienza cuando el hipotálamo comienza a liberar hormonas que estimulan a las gónadas para que liberen las hormonas sexuales. Es decir, se “re-activa” el eje hipotálamo-hipófisis-gónada (HHG) (Barrio, *et al.*, 2015). Además de la importante participación de las hormonas sexuales, esta etapa se caracteriza por ser la última etapa en la que se presentan grandes cambios que reorganizan la neurobiología del cerebro (De Caro, 2013).

En este sentido, la primera “activación” del eje HHG ocurre en etapas prenatales. Por ejemplo, en la rata (que es el organismo en el que está más detallado este proceso), la activación del eje HHG en la etapa prenatal se asocia con la diferenciación sexual, lo cual ocurre durante el último tercio de gestación (días 14-21 de gestación) y los diez primeros días postnatales. En este contexto, se ha sugerido que durante este periodo, los fetos masculinos experimentan un aumento de testosterona, la cual podría desempeñar un papel organizador en la ontogenia del aparato urogenital y la diferenciación sexual en el sistema nervioso central. Esta hormona puede aromatizarse a estradiol y así modular la diferenciación sexual en el área preóptica y otras estructuras cerebrales, lo que contribuye en la “masculinización” del cerebro. Por lo que en estos periodos las crías son altamente vulnerables a los cambios en

las concentraciones de hormonas gonadales en la madre, provocando daños en la liberación hormonal y las conductas sexualmente dimórficas de los adultos (Amateau y McCarthy, 2004). En el caso de los humanos, se sabe que aumentan las hormonas sexuales alrededor de la primera y la doceava semana, gracias al incremento intrauterino de las gonadotropinas (hormonas que regulan la liberación de las hormonas sexuales), y cerca del sexto mes de gestación, estas hormonas disminuyen, dejando quiescente a las gónadas (se desconoce el mecanismo exacto del cómo ocurre este proceso) (Barrio *et al.*, 2015).

Entonces, durante la pubertad, el hipotálamo reactiva la liberación de las hormonas liberadoras de las gonadotropinas, produciendo la subsecuente liberación de las gonadotropinas en la hipófisis (hormona luteinizante y folículo estimulante). Estas últimas hormonas, producirán que las gónadas liberen las hormonas sexuales, es decir, el ovario libera los estrógenos y la progesterona, mientras que el testículo libera la testosterona (Figura 4).

Figura 4. Esquema representativo del eje hipotálamo-hipófisis-gónada



Fuente: Modificada de Hernández-Arteaga *et al.*, 2017 (p. 87). Con permiso del autor.
 Simbología: GnrH = Hormona liberadora de las gonadotropinas; LH = Hormona luteinizante; FSH = Hormona folículo estimulante.

Si bien, las hormonas sexuales se asocian con la generación de los caracteres sexuales secundarios durante la pubertad, también hay estudios que mencionan que pueden participar en la reorganización cerebral; por ejemplo, participan en la organización de dendritas en el hipocampo en roedores, es decir, cerca del inicio de la pubertad producen un aumento del número de dendritas basilares que alcanzan sus niveles máximos cuando se alcanzan los picos máximos de testosterona; este patrón de desarrollo se ve abolido en roedores que les extirparon los testículos antes de la pubertad (Meyer *et al.*, 1978).

Durante la pubertad se presentan distintos cambios que permiten una mejor funcionalidad de los circuitos neurales, lo que permite que se sigan perfeccionando diferentes funciones cognitivas (De Caro, 2013); por ejemplo, se ha descrito que el locus coeruleus y el hipocampo de roedores se presenta un aumento progresivo en el número de neuronas, lo que pone de manifiesto que durante la pubertad existe proliferación neuronal la cual va decreciendo conforme se va alcanzando la etapa adulta (He y Crews, 2007; Pinos *et al.*, 2001).

Además de estos cambios neuro morfológicos que caracterizan esta etapa, también se han visto cambios característicos en la organización sináptica de los sistemas de neurotransmisión. Por ejemplo, en el sistema de neurotransmisión dopaminérgico, se ha descrito que los receptores a este neurotransmisor aumentan durante la pubertad, tanto en el núcleo accumbens como en la corteza prefrontal (Andersen *et al.*, 2000). Precisamente, el incremento de dopamina en estas estructuras cerebrales se ha asociado con la búsqueda de conductas motivadas (que producen placer). Lo que se convierte en una característica inherente de los adolescentes, los cuales tienden a explorar, buscar la novedad, incrementar su curiosidad. Estas conductas facilitan la expansión del entorno habitable, su modificación, el descubrimiento de nuevos compañeros e incluso la búsqueda de pareja. Sin embargo, en la adolescencia puede ocurrir un aumento de las conductas riesgosas como consecuencia del incremento de la exploración y la investigación social (De Caro, 2013).

La etapa adulta

Se ha descrito que existe poda axónica entre los 20 y 30 años en la corteza prefrontal, que generalmente está asociada a experiencias positivas con el entorno del individuo y marcan el final de la adolescencia (en términos cerebrales y para fines de este capítulo). Lo que evidencia que aún existen eventos plásticos madurativos hasta esa edad en el humano, que le permiten al adulto tener la capacidad cerebral para reorganizar su morfología y función (Rohlf, 2017).

Durante esta etapa, ocurre la maduración final de la corteza prefrontal, lo que se asocia con conductas estables. En este proceso, la corteza prefrontal experimenta un desarrollo gradual, dependiendo de las regiones cerebrales en las que se divide. Por ejemplo, la región orbitofrontal termina de madurar entre los 20 y 30 años, y esta participa en la inhibición de conductas inapropiadas, control emocional y conciencia de las consecuencias de los actos. Por su parte, la región dorsolateral termina de madurar entre los 25 y 30 años, y participa en la toma de decisiones, la resolución de problemas, control inhibitorio, control emocional, memoria de trabajo, el control atencional, la cognición social y el pensamiento abstracto. Este proceso madurativo finaliza con la maduración de la región frontopolar, e incluso en algunas personas jamás termina de madurar, ya que su maduración depende de factores epigenéticos. Esta se asocia con el pensamiento moral, la metacognición (reflexión consciente acerca de los propios pensamientos dirigidos a metas) y la teoría de la mente (consciencia de los estados cognitivos de otras personas) (Rohlf, 2017).

Cabe destacar que cualquier falla en el desarrollo de estos eventos prenatales y postnatales pueden alterar la formación y maduración del sistema nervioso. Existen diferentes factores teratógenos que pueden producir estas alteraciones, tales como el consumo de sustancias, la administración de ciertos fármacos o bien, eventos que alteren el ambiente hormonal de los individuos, como lo es el estrés. Por esta razón, a continuación, se discutirá sobre el estrés y las respuestas fisiológicas que lo acompañan.

El estrés

Desde 1929, Cannon proponía que todos los procesos fisiológicos trabajan de forma coordinada para mantener la estabilidad funcional, este proceso lo denominó *homeostasis* (Aréchiga, 2000). Sin embargo, dicha homeostasis no puede perdurar para siempre, ya que puede verse afectada por fuerzas extrínsecas e intrínsecas, llamadas estresores (Chrousos y Gold, 1992). Si la homeostasis se ve amenazada por estos estresores, el cuerpo activa una respuesta biológica llamada estrés. Esta respuesta está asociada con mecanismos conductuales y fisiológicos que tratarán de reestablecer la homeostasis perdida. La respuesta conductual al estrés implica un aumento en la activación, un mayor estado de alerta, una atención más aguda y la supresión de conductas alimenticias y sexuales. Por otro lado, la respuesta física incluye la redistribución de la energía, como el oxígeno y los nutrientes, hacia las áreas del cuerpo y el sistema nervioso central (SNC) que están experimentando estrés. Desde una perspectiva biológica, el estrés juega un papel crítico en la adaptación del organismo a su entorno (Stratakis y Chrousos, 1995).

Un término que coloquialmente suele confundirse con el estrés es la ansiedad (Díaz y De la Iglesia, 2019). Desde la perspectiva fisiológica, se ha considerado al estrés como una respuesta no específica del organismo ante las demandas del entorno, para un estímulo que altera el equilibrio fisiológico y se realiza un proceso adaptativo imprescindible para la supervivencia (Garrido, 2000). Mientras que, en el caso de la ansiedad, no necesariamente existe un estímulo que altere la supervivencia del individuo, solamente es necesario el “pensar” que existe dicho estímulo, para desencadenar la respuesta de ansiedad (Díaz y De la Iglesia, 2019).

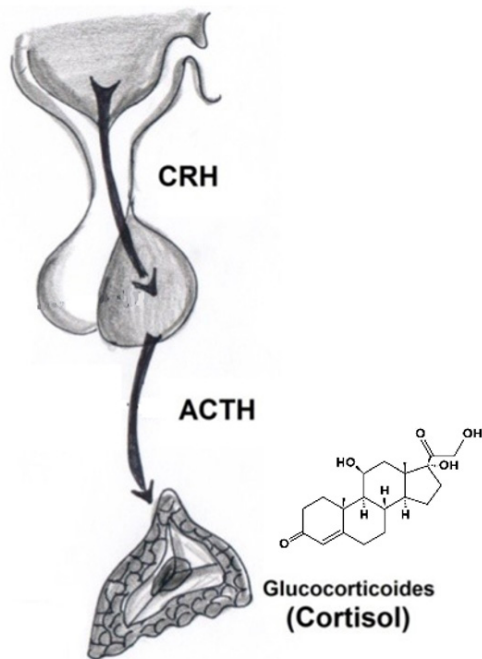
En el caso del estrés, se ha sugerido que existen dos categorías, la primera se ha relacionado con la exigencia exterior, la cual actúa hacia el sujeto como una fuerza extraña (el estresor). La segunda categoría es una respuesta del individuo hacia la fuerza exterior, lo que puede causar una sobrecarga emocional de tipo ansiosa. Por lo tanto, el estrés se adopta a la forma de un binomio: fuerza exterior-resistencia personal, lo que se vincula directamente con la ansiedad y el proceso ansioso. Además, se debe tener en cuenta que el estrés no solo depende de fuerzas externas,

sino también de la personalidad y, en particular, de la forma en que cada persona reacciona y afronta las situaciones estresantes (Martínez-Otero, 2003). En este sentido, las respuestas hacia el estresor se reflejan en la activación de estructuras cerebrales y periféricas, que son constituidas genéticamente por el individuo y moduladas constantemente por el ambiente. Este proceso genera una respuesta biológica hacia eventos estresantes, que se caracteriza por la activación periférica, que involucra la activación de los ejes hipotálamo-hipófisis-adrenal y simpático-adreno-medular; así como la participación central, que incluye la liberación de aminas biogénicas y la intervención del circuito de Papez en el procesamiento emocional (Garrido, 2000).

Activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

El eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA) es un sistema biológico que integra la participación de tres estructuras diferentes: el hipotálamo, la hipófisis y la glándula adrenal. Su objetivo es la liberación de glucocorticoides, siendo la respuesta biológica típicamente asociada con el estrés (Figura 5). Para la activación de este eje, cuando un individuo es expuesto a un estresor o ansiogénico, se inicia en el Núcleo Paraventricular del hipotálamo (NPV) la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en la circulación portal hipofisaria. La CRH estimula a la hipófisis anterior para que esta libere la hormona corticotropina (ACTH), la cual es descargada en el torrente sanguíneo y viaja hasta las glándulas adrenales. Esta hormona a su vez actúa sobre las glándulas adrenales para poder inducir la síntesis y liberación de glucocorticoides: corticosterona para roedores y cortisol para primates y en el humano (Stratakis y Chrousos, 1995).

Figura 5. Esquema representativo del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal



Fuente: Modificada de Hernández-Arteaga *et al.*, 2017 (p. 87), con permiso del autor.

Simbología: CRH = Hormona liberadora de las corticotropina; ACTH = Hormona corticotropina.

Los glucocorticoides alcanzan su concentración plasmática máxima aproximadamente a los 20 minutos después de que se presentó el estresor.

Estas hormonas están implicadas en la movilización de reservas energéticas, suministrando a las células los elementos necesarios para obtener energía y, por consiguiente, sintetizar proteínas. Esto contribuye en el proceso de resistir el efecto de los estresores. Además, tienen efectos antiinflamatorios, en el músculo e hígado incrementa la producción de glucosa, permitiendo así regresar a la situación de equilibrio (homeostasis) (Joseph-Bravo y Gortari, 2007).

No obstante, los efectos de niveles elevados de glucocorticoides a mediano o largo plazo en la salud son altamente perjudiciales, provocando aumento en la presión sanguínea, daño en el tejido muscular y otros

efectos nocivos. Estos altos niveles de glucocorticoides se asocian con el desarrollo de enfermedades psiquiátricas y cardíacas (Sánchez *et al.*, 2008).

Activación del eje simpático-adreno-medular

De manera paralela a la activación del eje HHA, se desencadena la activación del eje simpático-adreno-medular (SAM). Este proceso comienza cuando las neuronas preganglionares simpáticas de la médula espinal reciben la información procedente del hipotálamo, promoviendo la activación de la rama simpática (prepara el organismo para la acción) e inhibiendo a la rama parasimpática (controla la recuperación, relajación y asimilación), lo que produce que en la médula de las glándulas adrenales se sintetice y libere adrenalina (Sánchez *et al.*, 2008). Además de la adrenalina, en este proceso actúa la acetilcolina, noradrenalina, así como la secreción de neuropéptidos (como el neuropéptido Y, somatostatina, galanina, encefalina y neurotensina). Estas sustancias químicas desempeñan múltiples funciones en las reacciones de lucha y/o huida, incluyendo la sudoración, la dilatación pupilar, la respiración agitada, y el aumento de la frecuencia cardíaca (Romero *et al.*, 2020).

Liberación de aminas biógenas

Las reacciones emocionales y el estado de alerta que acompañan al estrés se relaciona con la liberación de aminas biógenas. Por una parte, se activarán las neuronas catecolaminérgicas del locus coeruleus (que se encargan de la producción y liberación de noradrenalina) en el sistema reticular activador ascendente, lo que se asocia con una hiperrespuesta atencional a los estímulos peligrosos. Además, las neuronas dopaminérgicas del sistema meso límbico-cortical están implicadas en la respuesta anticipada, motivacional y recompensante del estrés positivo. Así como el sistema serotoninérgico se encarga de mediar las reacciones emocionales cuando se presenta un estresor (Stratakis y Chrousos, 1995).

Participación del circuito de Papez

En 1937, Papez fue el primero en proponer al sistema límbico como el sistema emocional cerebral, así como un mediador de la experiencia emocional. Propuso la existencia de un circuito al que se le denominó “El circuito de Papez” (Díaz y De la Iglesia, 2019). El nombre original del circuito de Papez, fue “el cerebro visceral”, el cual apropiadamente lo designó su descubridor original, el Dr. Christoff Jakob, al comunicarlo en 1908. Después de una extensa investigación que comenzó en Alemania antes de 1890 y continuó en el hospital Borda a partir de 1899, Jakob comunicó este descubrimiento en numerosas ocasiones desde 1911, tanto en castellano como en alemán, en obras de renombre mundial. En este contexto, el sistema límbico se constituye por un grupo de estructuras cerebrales, los cuales incluyen al hipocampo, el complejo nuclear amigdalino, los núcleos anteriores del tálamo y corteza límbica. La regulación de las emociones, la conducta, la memoria a largo plazo y el procesamiento de estímulos olfatorios son funciones clave desempeñadas por estas estructuras (Beseda, 2010).

Abordajes para el estudio del estrés

De acuerdo con su duración, el estrés puede clasificarse en agudo y crónico. El estrés agudo, también conocido como eustrés, es de corta duración y puede persistir por minutos u horas. Por lo general, está asociado con estresores breves y controlables, y puede tener efectos positivos en el desarrollo emocional e intelectual del individuo. Mientras que el estrés crónico, o distrés, es aquel que se prolonga durante varias horas, días, semanas o incluso meses. Este tipo de estrés suele estar relacionado con estresores incontrolables, intensos y persistentes, lo que puede llevar a una mala adaptación del organismo (Dhabhar *et al.*, 2012).

Ya sea a nivel agudo o crónico, la etapa en que ocurra el estrés producirá efectos diferentes. Incluso, se ha descrito que cuando se presenta un estresor en etapas tempranas del desarrollo, sus efectos pueden perdurar incluso hasta la etapa adulta, tal es el caso de la exposición al estrés en etapas prenatales (Weinstock, 2001).

Los diseños experimentales para estudiar el estrés suelen utilizar principalmente estímulos aversivos de naturaleza física. Es importante que estos estímulos tengan cierta validez ecológica, es decir, que presenten características similares a las que el organismo experimentaría en su entorno natural. Se ha demostrado que los efectos del estrés varían dependiendo de las características, duración y temporalidad de cada estresor (Valdés y Flores, 1985).

El estrés prenatal

La placenta está formada tanto por células maternas como fetales. En el lado materno, se encuentra la decidua, que es la capa superficial que rodea la placenta y en el que se concentran células inmunes maternas. Justo debajo de la decidua, se encuentra una capa de células de origen fetal que constituyen al trofoblasto, desempeñando un papel crucial en las funciones hormonales (Díaz y Barba, 2016).

Aunque la placenta actúa como una barrera tanto física como química que aísla al feto en desarrollo de cualquier adversidad, ciertas situaciones, como el estrés materno, pueden alterar el ambiente uterino y comprometer a la barrera placentaria. En consecuencia, el cerebro del feto puede ser expuesto a diversas sustancias, como las hormonas liberadas durante la respuesta al estrés, incluyendo a los péptidos opioides, oxitocina, y la corticosterona (Markham y Koenig, 2011). Se ha reportado que el estrés materno causado por eventos situacionales, como conflictos en las relaciones interpersonales, catástrofes naturales y trastornos de ansiedad, se asocia con un neurodesarrollo alterado en los hijos, manifestándose en problemas cognitivos y conductuales. Como ya se mencionó, una de las respuestas al estrés es dependiente de la liberación de glucocorticoides al torrente sanguíneo. Entonces, el aumento de cortisol en la madre provoca que en la placenta se produzca una “desregulación” de la enzima 11B hidroxisteroide deshidrogenasa tipo II. Esta enzima se ubica en el trofoblasto placentario y previene que niveles altos de cortisol circulante en la madre pasen a la circulación fetal. Sin embargo, los elevados niveles de cortisol (producto del estrés constante), afectarían la adecuada expresión de genes en las células

cerebrales fetales, produciendo que las células placentarias no cuenten con dicha enzima que protege al feto (Díaz y Barba, 2016).

Aunado a lo anterior, en un estudio realizado por Zarrow y colaboradores (1970), se demostró con corticosterona marcada radioactivamente que esta penetraba la barrera placentaria y una vez que esta pasa puede alterar el desarrollo de estructuras cerebrales del feto, como el hipotálamo. Este fenómeno no solamente ocurre en los roedores; también se ha sugerido que existe una correlación entre el cortisol sanguíneo de la madre y el cortisol del medio intrauterino, es decir, si aumenta el cortisol en la madre, también aumenta el cortisol en el medio intrauterino. Lo que pone de manifiesto que dicha hormona puede atravesar la barrera placentaria también en humanos (Brachetti *et al.*, 2020).

Efectos del estrés prenatal sobre el neurodesarrollo

Si bien son pocos los estudios que tratan de dilucidar los efectos del estrés prenatal sobre los aspectos neurales que ocurren en cada etapa del neurodesarrollo, a continuación, se expondrán los principales hallazgos acerca de este tema.

Etapa neonatal

La estimulación por hormonas corticoides de roedoras gestantes se ha asociado con efectos durante la etapa neonatal, por ejemplo, un reducido peso corporal, menor distancia anogenital y menor peso adrenal y testicular en ratas macho estresadas prenatalmente (Rhees y Fleming, 1980). Así mismo, diversos estudios han mostrado que los eventos estresantes en la madre durante el embarazo (que se presume, incrementa los niveles de cortisol intrauterino durante el periodo prenatal), se relacionan con anomalías en diferentes estructuras cerebrales en el bebé identificadas en la etapa neonatal. Estas estructuras están implicadas en la liberación de neurotransmisores excitadores, evidenciada por una alta prevalencia de crisis epilépticas. Esto podría indicar que probablemente estos bebés muestren alteraciones en los eventos migratorios y de proliferación neuronal (Brachetti *et al.*, 2020).

Etapa infantil

De manera general, se sugiere que los niños en etapa infantil, cuyas madres vivieron situaciones estresantes durante el embarazo, presentan alteraciones en las funciones cognitivas. Por ejemplo, Laplante y colaboradores (2004) realizaron un estudio con niños de entre 2 y 3 años, cuyas madres vivieron un desastre natural (La Gran tormenta de nieve, producida en Canadá en enero de 1998). Se realizó la convocatoria a madres posterior a la tormenta (enero de 1998); a 80 madres gestantes les aplicaron un cuestionario sobre las reacciones a la Gran Tormenta, el cual era una escala tipo Likert. Así mismo, les aplicaron la Escala de Impacto hacia los Eventos. Sólo 58 de esas 80 familias, regresó de 2 a 3 años después, para que se evaluara al niño sus habilidades intelectuales (empleando la Escala Mental del Desarrollo infantil de Bayley) y sus habilidades lingüísticas (empleando el inventario de McArthur). Los investigadores encontraron una correlación entre los datos de estrés en la madre gestante y las habilidades en los niños, es decir, entre mayores eran los puntajes de estrés que reportaba la madre en los inventarios, peor era la ejecución en las pruebas de habilidades intelectuales y lingüísticas de los niños.

Otro estudio que pone de manifiesto que existen alteraciones en el neurodesarrollo de niños cuyas madres fueron expuestas a situaciones estresantes, es el reportado por Brachetti y colaboradores (2020). Ellos evaluaron a niños que fueron llevados a consulta por sospecha de algún trastorno en el desarrollo (principalmente conductas de tipo autista). Primeramente, realizaron una entrevista semiestructurada a las madres; esta les sirvió a los autores para clasificar a los hijos con madres no estresadas y estresadas durante el embarazo (reportaron que durante el embarazo vivieron situaciones causales de estrés, como problemas de pareja, patología parental, pérdidas importantes, estrés laboral). Los investigadores encontraron que los hijos de madres estresadas durante el embarazo presentaban mayor severidad en los problemas en el lenguaje, dificultades de socialización y signos de desbalances ánimos.

Etapa puberal y adolescencia

Se ha reportado que el estrés materno altera las concentraciones plasmáticas de testosterona e incrementa la de androstendiona en los fetos machos (Wilke *et al.*, 1982). Considerando que los esteroides sexuales en la etapa perinatal ejercen un efecto activador sobre el sustrato neural durante la pubertad, las alteraciones en las cantidades de testosterona producidas por el efecto del estrés prenatal pueden modificar el desarrollo normal del eje Hipotálamo-Hipófisis-Gónada, así como producir atrofia gonadal y reducción en la actividad sexual (López-Calderón *et al.*, 1990).

En un estudio realizado por Hernández-Arteaga y colaboradores (2016), en el que se evaluó el efecto del estrés prenatal sobre los índices conductuales de maduración sexual durante la pubertad en ratas (mediante la ocurrencia de conductas dependientes de andrógenos y dopamina, como lo son el acicalamiento genital y las erecciones peneanas espontáneas). Encontraron que las ratas cuyas madres fueron expuestas al estrés, mostraron un retraso en la ocurrencia del acicalamiento genital, y básicamente una abolición de las erecciones peneanas espontáneas durante la pubertad. Lo que demuestra que la exposición prenatal al estrés ejerce efectos a largo plazo, afectando los procesos madurativos que ocurren durante la pubertad.

Etapa adulta

Estudios clínicos en humanos, en los que evaluaban a personas cuya madre sufrió de estrés provocado principalmente por experimentar la segunda guerra mundial durante el embarazo, han propuesto una posible asociación entre el estrés prenatal y psicopatologías subsecuentes, como esquizofrenia y depresión unipolar en la etapa adulta, los cuales están relacionados con cambios morfológicos principalmente en regiones corticales, como la corteza prefrontal (CPF) (Weinstock, 2001).

Valiéndose del modelo animal, diversos estudios han reportado cambios en la morfología y funcionalidad de la corteza prefrontal en la etapa adulta como consecuencia del estrés prenatal (el estrés materno ocurrió en el último tercio de gestación de la rata, que corresponde aproximadamente de la semana 6 a la 18 de gestación en el humano, considerando las regiones cerebrales que maduran en esa etapa). Entre los hallazgos que se han encontrado, destaca una menor concentración

del neurotransmisor N-acetyl-aspartato (lo que implica un daño en las neuronas) (Poland *et al.*, 1999). Además, se han encontrado alteraciones morfológicas en dendritas apicales de células piramidales en la región orbitofrontal de la corteza prefrontal y cíngulo anterior (Murmu *et al.*, 2006). Aunado a esto, se han reportado cambios en los receptores a dopamina y glutamato en regiones como la corteza prefrontal medial y dorsal, así como el núcleo accumbens, lo que indica que el desarrollo de las vías corticolímbicas pueden ser alteradas permanentemente por un estresor prenatal (Berger *et al.*, 2002).

En un estudio realizado por Hernández-González y colaboradores, (2021), se evaluó el impacto de la exposición al estrés prenatal sobre la actividad electroencefalográfica prefrontal de ratas macho durante la conducta de atención a hembras inaccesibles (estímulo relevante para los machos). Se observó que las ratas expuestas al estrés prenatal mostraron una menor duración de la conducta de atención a la hembra inaccesible, lo que se asoció con una menor potencia electroencefalográfica. Lo que pone de manifiesto que la exposición al estrés en etapas prenatales ejerce un efecto a largo plazo, afectando en la etapa adulta las respuestas cerebrales durante la conducta de atención a un estímulo relevante.

Además de provocar alteraciones morfológicas y neuroquímicas, el estrés prenatal también impacta en los procesos de aprendizaje e induce ansiedad. Por ejemplo, Zagron y Weinstock (2006) reportaron que las ratas expuestas al estrés prenatal (mediante inmovilización diaria durante 30 minutos, del día 14 al 21 de gestación) permanecían menor tiempo en los brazos abiertos del laberinto elevado y presentaban mayores latencias de escape en el laberinto de Morris. Estos hallazgos respaldan la idea de que el estrés prenatal durante la última semana de gestación afecta el aprendizaje y la conducta de los organismos adultos, probablemente debido a su efecto sobre estructuras cerebrales en desarrollo, implicadas en el eje.

Además, los glucocorticoides de la madre promueven cambios plásticos en la expresión de receptores a corticosterona en los críos, que se ven reflejados en una mayor reactividad al estrés tanto en la etapa neonatal como en la etapa adulta (Barbazanges *et al.*, 1996), además el exceso de corticosterona y de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) provenientes de la madre, pueden llegar a la amígdala (en su

porción basolateral) durante el periodo del día 14 al 17 de gestación, y asociarse con un aumento en la concentración amigdalina de CRH en etapas adultas (Cratty *et al.*, 1995)

Conclusiones

El neurodesarrollo es una serie de procesos ordenados de manera jerárquica, que van enfocados para que el individuo adquiera habilidades funcionales adaptativas, lo que se manifiesta en un desarrollo humano completo. Sin embargo, este neurodesarrollo puede ser afectado por diferentes situaciones ambientales, como lo es la exposición al estrés.

Durante la respuesta biológica al estrés, se liberan diversas hormonas y neurotransmisores que le permitirán al individuo adaptarse a una situación estresante. Sin embargo, cuando este evento estresante se presenta en madres gestantes, dichas sustancias químicas son capaces de atravesar la barrera placentaria y afectar al cerebro del hijo, que se encuentra en formación.

El estrés prenatal ejerce efectos que pueden durar básicamente toda la vida. En este contexto, durante la etapa neonatal, se pueden desarrollar afectaciones en las concentraciones de los neurotransmisores, facilitando la aparición de rasgos característicos de enfermedades como las crisis convulsivas. Durante la etapa infantil, se puede asociar con una deficiencia en habilidades intelectuales y lingüísticas. Durante la pubertad, podría estar alterando los procesos de maduración sexual y la respuesta gonadal de liberación de hormonas sexuales. Finalmente, durante la etapa adulta, podría estar alterando la funcionalidad de la corteza prefrontal y, por ende, procesos de aprendizaje y memoria. Es de notar, que el estrés prenatal, se asocia con una hiperrespuesta a eventos estresantes en la etapa adulta, por lo que se podrían encontrar también los efectos producidos por el estrés constante, como la aparición de enfermedades psiquiátricas.

En este sentido, hacen falta más investigaciones para que se puedan dilucidar de manera adecuada los efectos de la exposición prenatal al estrés, para que, eventualmente se puedan desarrollar técnicas

psicoterapéuticas y de estimulación cognitiva que coadyuven en la sintomatología del estrés prenatal.

Referencias

- Amateau, S. K., & McCarthy, M. (2004). Induction of PGE₂ by estradiol mediates developmental masculinization of sex behavior. *Nature Neuroscience*, 7(6), 643-650.
- Andersen, S. L., Thompson, A. T., Rutstein, M., Hotetter, J. C., & Teicher, M. H. (2000). Dopamine receptor pruning in prefrontal cortex during the periadolescent period in rats. *Synapse*, 37, 167-169.
- Arán, F. V., & López, M. B. (2013). Las funciones ejecutivas en la clínica neuropsicológica infantil. *Psicología desde el Caribe*, 30(2), 380-415. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=21328601008>
- Aréchiga, H. (2000). *Conceptos homeostasis*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Barbazanges, A., Piazza, P. V., Le Moal, M., & Maccari, S. (1996). Maternal glucocorticoid secretion mediates long-term effects of prenatal stress. *Journal of Neuroscience*, 16(12), 3943-3949.
- Barrio, R., Roldán, B., & Martín-Frías, M. (2015). Inducción de la pubertad. *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*, 6, 39-44. <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2015.Apr.282>
- Bayona, F. (2012). Desarrollo embrionario del sistema nervioso central y órganos de los sentidos: Revisión. *Universitas Odontologica*, 31(66), 125-132. <http://www.javeriana.edu.co/universitasodontologica>
- Berger, M. A., Barros, V. G., Sarchi, M. I., Tarazi, F. I., & Antonelli, M. C. (2002). Long-Term effects of prenatal stress on dopamine and glutamate receptors in adult rat brain. *Neurochemical Research*, 27(11), 1525-1533.
- Brachetti, E., Ruperti, E., Irigoyen, S., & Brito, F. (2020). Efectos del estrés materno intenso y prolongado durante el embarazo y su repercusión sobre el neurodesarrollo del feto. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 29(1), 23-29. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.07.005>
- Checa, P., Santoja, M., & Rueda, M. R. (2010). Control atencional y ejecución en tareas afectivamente relevantes en niños en edad

- preescolar. En E. Añaños, S. Estaún & M. T. Mas (Eds.), *La atención (VI): Un enfoque pluridisciplinar* (pp. 127-139). Monflorit Edicions i Assessoraments. <https://www.recercat.cat/handle/2072/449087>
- Chrousos, G. P., & Gold, P. W. (1992). The concepts of stress system disorders: overview of behavioral and physical homeostasis. *Journal of American Medical Association*, 267, 1244-1252.
- Cratty, M. S., Ward, H. E., Johnson, E. A., Azzaro, A. J., & Birkle, D. L. (1995). Prenatal stress increases corticotropin-releasing factor (CRF) content and release in rat amygdala minces. *Brain Research*, 675, 297-302.
- De Caro, D. M. (2013). El estudio del cerebro adolescente: contribuciones para la psicología del desarrollo. *V Congreso Internacional de Investigación y Práctica Profesional en Psicología XX Jornadas de Investigación Noveno Encuentro de Investigadores en Psicología del MERCOSUR*. Facultad de Psicología - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires. <https://www.aacademica.org/000-054/332.pdf>
- Dhabhar, F. S., Malarkey, W. B., Neri, E., & McEwen, B. S. (2012). Stress-induced redistribution of immune cells- from barracks to boulevards to battlefields: A tale of three hormones – Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*, 37, 1345-1368.
- Díaz, I., & De la Iglesia, G. (2019). Ansiedad: Revisión y Delimitación Conceptual. *Summa Psicológica UST*, 16(1), 42-50. <https://doi.org/10.18774/0719-448x.2019.16.1.393>
- Díaz, F., & Hernández, G. (1999). *Estrategias docentes para un aprendizaje significativo*. McGrawHill.
- Díaz, M. C., & Guevara, P. (2016). Funciones Ejecutivas durante la primera infancia y su afectación ante un traumatismo craneoencefálico. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 1(2), 40-44. <https://doi.org/10.5839/rcnp.2016.11.02.07>
- Díaz, R., & Barba, F. (2016). Estrés prenatal y sus efectos en el neurodesarrollo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(4), 441-446. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.07.005>
- Föster, J., & López, I. (2022). Neurodesarrollo humano: un proceso de cambio continuo de un sistema abierto y sensible al contexto. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 33(4), 338-346. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.06.001>

- Garrido, M. M. (2000). *Función reguladora del péptido liberador de gastrina (GRP) sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal*. [Tesis de Doctorado, Universidad Complutense de Madrid]. <https://eprints.ucm.es/id/eprint/3869/1/T23972.pdf>
- He, J., & Crews, F. T. (2007). Neurogenesis decreases during brain maturation from adolescence to adulthood. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 86, 327-333.
- Hernández-Arteaga, E., Hernández-González, M., Ramírez-Rentería, M. L., Almanza-Sepúlveda, M. L., Guevara, M. A., Arteaga-Silva, M., & Bonilla-Jaime, H. (2016). Prenatal stress alters the developmental pattern of behavioral indices of sexual maturation and copulation in male rats. *Physiology & Behavior*, 163, 251-257. <https://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.05.008>
- Hernández-Arteaga, E., Ramírez-Rentería, M. L., Hernández-González, M., & Guevara, M. A. (2017). La compleja interacción entre el estrés y la conducta sexual. En Medina-Fragoso, A. C., Hernández-González, M., Amezcua-Gutiérrez, C. y Guevara, M. A. (coords.), *Psicobiología conductual y cognitiva* (pp. 77-105). Universidad Nacional Autónoma de México.
- Hernández-Flores, C. E., Beltrán, M. A., & Contreras, G. A. (2018). Desarrollo neuroembriológico: el camino desde la proliferación hasta la perfección. *Universitas Medica*, 59(3), 1-10. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed59-3.dneu>
- Hernández-González, M., Maldonado, R., Hernández-Arteaga, E., & Guevara, M. A. (2021) Prenatally stress-exposed male rats present lower theta prefrontal activity during attention behaviors to receptive females. *Stress*, 24(6), 978-986. <https://doi.org/10.1080/10253890.2021.1976140>
- Joseph-Bravo, P., & Gortari, P. (2007). El estrés y sus efectos en el metabolismo y el aprendizaje. *Biotecnología*, 14, 65-76.
- Laplante, D. P., Barr, R. G., Brunet, A., Du Fort, G. G., Meaney, M. L., Saucier, J. F., Zelazo, P. R., & King, S. (2004). Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human toddlers. *Pediatric Research*, 56, 400-410. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000136281.34035.44>

- López-Calderon, A., González-Quijano, M. I., Tresguerres, J. A. F., & Ariznavarreta, C. (1990). Role of LHRH in the gonadotrophin response to restraint stress in intact male rats. *Journal of Endocrinology*, 124(2), 241-246.
- Markham, J. A., & Koenig, J. I. (2011). Prenatal stress: Role in psychotic and depressive diseases. *Psychopharmacology*, 214(1), 89-106.
- Martínez-Otero, V. (2003). Estrés y ansiedad en los docentes. *Pulso*, 26, 9-21. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/499144.pdf>
- Medina-Alva, M. P., Kahn, I. C., Muñoz, P., Leyva, J., Moreno, J., & Vega, S. M. (2015). Neurodesarrollo infantil: características normales y signos de alarma en el niño menor de cinco años. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 32(3), 565-573. <https://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v32n3/a22v32n3.pdf>
- Meyer, G., Ferres-Torres, R., & Mas, M. (1978). The effects of puberty and castration on hippocampal dendritic spines of mice. A Golgi study. *Brain Research*, 155, 108-112.
- Murmu, M. S., Salomon, S., Biala, Y., Weinstock, M., Braun, K., & Bock, J. (2006). Changes of spine density and dendritic complexity in the prefrontal cortex in offspring of mothers exposed to stress during pregnancy. *European Journal of Neuroscience*, 24, 1477-1487.
- Pinos, H., Collado, P., Rodríguez-Zafra, M., Rodríguez, C., Segovia, S., & Guillamón, A. (2001). The development of sex differences in the locus coeruleus of the rat. *Brain Research Bulletin*, 56(1), 73-78.
- Poland, R. E., Cloak, C., Lutchmansingh, P. J., McCracken, J. T., Chang, L., & Ernst, T. (1999). N-acetyl aspartate concentrations measured by 1H MRS reduced in adult male rats subjected to perinatal stress: preliminary observations and hypothetical implications for neurodevelopmental disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 33, 41-51.
- Rhees, R. W., & Fleming, D. E. (1980). Effects of malnutrition, maternal stress, or ACTH injections during pregnancy on sexual behavior of male offspring. *Physiology & Behavior*, 27, 879-882.
- Rodríguez, A. R., Domínguez, S., Cantin, M., & Rojas, M. (2015). Embriología del sistema nervioso. *International Journal of Medical Surgery Sciences*, 2(1), 385-400. <https://revistas.uaautonoma.cl/index.php/ijmss/article/download/200/197/204#:~:text=El%20>

- Sistema%20nervioso%20se%20origina,denominada%20 neuroectoblasto%20y%203
- Rohlf, P. (2017). Desarrollo del sistema nervioso humano. Perspectiva general del estadio prenatal hasta 2013. *Revista Internacional de Psicología*, 15(1), 2-50. <https://doi.org/10.33670/18181023.v15i01.172>
- Romero, E., Young, J., & Salado-Castillo, R. (2020). Fisiología del estrés y su integración al sistema nervioso y endocrino. *Revista Médico Científica*, 32, 62-70. <https://doi.org/10.37416/rmc.v32i1.535>
- Roselli, M. (2003). Maduración cerebral y desarrollo cognoscitivo. *Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales, Niñez y Juventud*, 1(1), 1-14. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=77310104>
- Sánchez, P. T., Sirera, R., Peiró, G., & Palmero, F. (2008). Estrés, depresión, inflamación y dolor. *Revista Electrónica de Motivación y Emoción*, 11(28), 1-15.
- Stratakis, C. A., & Chrousos, G. P. (1995). Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. *Annal New York Academy of sciences*, 771, 1-18.
- Universidad Nacional Santiago de Estero. (2016). *Embriología general*. <https://www.unse.edu.ar/archivos/ANEXO%20DE%20BIOLOGIA%20Embriologia%20General.pdf>
- Valdés, M., & de Flores, T. (1985). *Psicobiología del Estrés*. Biblioteca de Psicología, Psiquiatría y Salud.
- Valdés-Valdés, A., Pérez-Núñez, H. M., García-Rodríguez, R. E., & López-Gutiérrez A. (2010). *Embriología humana*. Editorial Ciencias Médicas. https://www.academia.edu/14839535/Embriologia%20ADA_humana
- Weinstock, M. (2001). Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. *Progress in Neurobiology*, 65, 427-451. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(01\)00018-1](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(01)00018-1)
- Wilke, D. L., Tseu, S. R., Rhees, R. W., & Fleming, D. E. (1982). Effects of environmental stress or ACTH treatment during pregnancy on maternal and fetal plasma androstenedione in the rat. *Hormones & Behavior*, 16, 293-303.

Zagron, G., & Weinstock, M. (2006). Maternal adrenal hormone secretion mediates behavioral alterations induced by prenatal stress in male and female rats. *Behavioural Brain Research*, 175, 323-328.

Zarrow, M. X., Philpott, J., & Denenberg, V. H. (1970). Passage of ^{14}C -4-Corticosterone from the rat mother to the foetus and neonate. *Nature*, 226, 1058-1059.

Agradecimientos

Agradezco a la Mtra. Myriam Nayeli Villafuerte Vega, de la Universidad Autónoma de Tlaxcala, por el apoyo en la elaboración de las Figuras 1 y 2 del presente capítulo.