

Trastornos afectivos en la lactancia



La gestación, el parto y la lactancia son periodos que implican una serie de cambios afectivos relacionados con modificaciones neuroendocrinas y neuroquímicas. La reducción del miedo y la ansiedad durante la lactancia está demostrada.

Annabel Ferreira

La gestación, el parto y la lactancia implican, para las madres, una serie de cambios adaptativos importantes para el desarrollo y supervivencia de su descendencia. Estos cambios son debidos, en parte, a la liberación de hormonas sexuales exclusivas de ese periodo. Estas hormonas actúan en el cerebro de las madres y desencadenan conductas de cuidado de las crías y una serie de cambios en su comportamiento afectivo. En este artículo se discutirá la relación entre los cambios neuroendocrinos y neuroquímicos y el comportamiento afectivo de las madres, así como algunos trastornos emocionales que pueden observarse en las mujeres luego del parto. Se considerará, en particular, la pertinencia de los modelos animales para una mejor comprensión de estas interacciones, procesos y disfunciones.

INTRODUCCIÓN

La gestación, el parto y la lactancia implican nuevos requerimientos para las madres. Estas exigencias plantean, en cada etapa, un conflicto de intereses entre la necesidad de las madres de proteger su bienestar y la de maximizar el crecimiento y desarrollo de la descendencia. Por tanto, es esencial que ocurran cambios en la fisiología materna, de modo que satisfaga tanto sus necesidades como las de sus hijos.

En la mujer, este periodo representa, también, un tiempo de marcados cambios en su bienestar cognitivo y psicológico, con una reducción de su memoria y trastornos en su estado de ánimo. Estas alteraciones en el comportamiento de las madres han sido directamente relacionadas con modificaciones neuroendocrinas y neuroquímicas propias de este periodo.

CAMBIOS AFECTIVOS EN EL POSPARTO DE LA RATA

Gran parte de los estudios sobre los cambios afectivos durante el posparto se ha llevado a cabo en roedores de laboratorio. El

comportamiento de las ratas durante la lactancia es, en muchos aspectos, diferente del exhibido en otros periodos del ciclo reproductivo. Junto con el despliegue de respuestas maternas, las hembras presentan menos miedo y ansiedad, y se vuelven agresivas frente a congéneres adultos, en comparación con ratas no preñadas. Este cambio en la conducta parece indicar que, durante la maternidad, ciertos estímulos del medio son interpretados de manera diferente a la habitual. Un animal adulto de la misma especie, que normalmente no genera reacciones agresivas en las hembras, se vuelve un poderoso estímulo “pro-agresivo”. Por otra parte, un estímulo aversivo que habitualmente produce ansiedad o miedo, pierde ese valor durante la maternidad.

La reducción del miedo y la ansiedad durante la lactancia se ha demostrado en numerosos modelos animales. La respuesta de miedo predominante en los roedores es una parálisis momentánea. Esta respuesta es fácil de provocar experimentalmente; por ejemplo, mediante un estímulo inesperado y fuerte. En ratas madres, la duración de esta parálisis, provocada por un repentino estímulo auditivo, es marcadamente menor que en hembras vírgenes. Como se comenta en el artículo de Contreras y colaboradores, en el presente número de *Ciencia*, una prueba ampliamente validada para probar el efecto de fármacos ansiolíticos, es el laberinto elevado en forma de cruz. En ésta, la entrada y permanencia en los brazos abiertos se considera un índice de ansiedad. Las madres entran con mayor frecuencia y permanecen más tiempo en los brazos abiertos del laberinto en comparación con las ratas vírgenes. También en la prueba de conducta de enterramiento, las hembras posparturientas entierran menos un electrodo que descarga choques eléctricos que las vírgenes.

Las pruebas de conflicto son también modelos animales diseñados para evaluar el efecto de fármacos ansiolíticos. Normalmente las ratas sometidas a una situación de conflicto no beben a pesar de estar sedientas, no ingieren alimentos a pesar de estar hambrientas y no exploran un ambiente novedoso. Un efecto clásico de las benzodiazepinas es que parecen resolver situaciones de conflicto, liberando el comportamiento inhibido por el choque o la novedad. Las madres tienen comportamientos similares a los de las ratas tratadas con benzodiazepinas en los mencionados modelos animales. Es decir, ingieren alimentos en una jaula nueva, beben a pesar de recibir un choque eléctrico de baja intensidad, salen al área iluminada de una jaula en la “prueba de claro-oscuro” y exploran un “campo abierto” con mayor frecuencia que las ratas vírgenes. Este efecto



La reducción
del miedo y la ansiedad
durante la lactancia
se ha demostrado
en numerosos
modelos animales

La separación de las crías aumenta el temor y la ansiedad y disminuye la agresión luego de algunas horas

ansiolítico de la maternidad es mayor cuando las hembras están en presencia de las crías.

La reducción del temor y la ansiedad y el aumento de la agresión durante la lactancia dependen de un contacto reciente con las crías. La separación de las crías aumenta el temor y la ansiedad y disminuye la agresión luego de algunas horas. Esto indicaría que estímulos provenientes de las crías tienen un papel importante en la regulación de estas conductas afectivas. Una de las fuentes de estimulación más importante que reciben las madres es la succión por parte de las crías al amamantar. Las lesiones en núcleos del sistema nervioso central relacionados a la liberación de oxitocina eliminan el amamantamiento y reducen o anulan la agresión maternal, pero no el miedo.

Por otra parte, es posible provocar comportamiento maternal en ratas vírgenes tratadas con benzoato de estradiol y progesterona y sometidas a un contacto continuo con crías adoptivas, procedimiento conocido como "sensibilización". Estos animales, que son maternales aunque no amamantan a las crías, muestran una sensible reducción del temor, similar a la exhibida por las hembras en el posparto. La disminución del miedo parece, entonces, estar en estrecha relación con el comportamiento de cuidado de las crías. Esta hipótesis concuerda con experimentos que sugieren que la inducción de comportamiento maternal en ratas vírgenes depende de la desaparición de la reacción inicial de temor a los olores novedosos o aversivos de las crías. Por ello es posible que la exhibición del com-

portamiento maternal esté inhibida, durante la mayor parte del ciclo reproductivo de las ratas, por un mecanismo basado en estímulos olfativos.

CONTROL NEUROENDOCRINO DE LA ANSIEDAD, EL MIEDO Y LAS RESPUESTAS AL ESTRÉS EN LA RATA

Las bases neuroendocrinas de los cambios en el miedo y la ansiedad durante la lactancia involucran una variedad de neurotransmisores y hormonas, incluyendo ácido gamma-aminobutírico, noradrenalina, oxitocina y hormona liberadora de corticosterona, entre otros.

Tanto la progesterona como uno de sus metabolitos, la alopregnanolona, han sido directamente vinculados a la disminución de la ansiedad observada durante la preñez tardía y el posparto en la rata. Estas hormonas ejercen efectos ansiolíticos actuando sobre la proteína llamada receptor de ácido gamma-aminobutírico, en la membrana celular de las neuronas. Es interesante señalar que el tratamiento con benzodiazepinas, que se unen al receptor de ácido gamma-aminobutírico y potencian sus efectos inhibitorios, provoca en las ratas no preñadas cambios de comportamiento similares a los que aparecen naturalmente en las madres. La administración de estos compuestos, en dosis bajas, aumenta la agresión y reduce el miedo y la ansiedad en varios modelos animales. En el mismo sentido, el tratamiento con antagonistas de ácido gamma-aminobutírico aumenta el miedo y reduce la agresión de hembras lactantes. Sin embargo, dosis mayores de diazepam (una benzodiazepina), reducen la agresión, el miedo y la ansiedad de hembras lactantes.

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal es un elemento clave en la respuesta fisiológica frente a estímulos estresantes. Se sabe que las respuestas de este eje frente al estrés disminuyen durante la gestación y la lactancia.

EVIDENCIA DE FACTORES BIOLÓGICOS EN LA GÉNESIS DE LOS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS DEL POSPARTO

Los cambios neuroendocrinos de las hembras durante el parto no sólo afectan a los circuitos neurales necesarios para atender eficazmente sus nuevas responsabilidades y exigencias, sino que pueden tener también consecuencias adversas al actuar sobre otros circuitos del sistema nervioso. Así, por ejemplo, la inter-

acción de la alopregnanolona con el receptor de ácido gamma-aminobutírico en el hipocampo tiene un efecto antiepiléptico, por lo que se pueden producir ataques de epilepsia en el posparto como consecuencia de la caída brusca de progesterona y sus metabolitos en ese periodo. Los cambios en la expresión del receptor de ácido gamma-aminobutírico en la corteza cerebral afectan la cognición y se han detectado déficits en la memoria y en el humor durante la gestación, el parto y el posparto, que podrían ser consecuencia de las fluctuaciones de los niveles de las hormonas esteroides.

En realidad, la sospecha e hipótesis de un posible papel del embarazo y el parto en la génesis de algunas enfermedades mentales, no son nuevas. Ya estaban presentes en los escritos de Hipócrates sobre sus observaciones clínicas, hechas cuatrocientos años antes de Cristo. En ellas se establecía como signo de demencia “la acumulación de sangre en los pezones” o se afirmaba que las “mujeres con secreciones blancas del útero en el puerperio (el periodo posterior al parto) y en las que el parto es acompañado de dolor, sordera y fiebre, entran en una demencia fatal”. Hipócrates establece que anomalías fisiológicas asociadas al parto y la lactancia (probablemente como consecuencia de infecciones puerperales) se asocian a manifestaciones de demencia.

Más de mil 500 años después, en la literatura médica de los siglos XVI, XVII y XVIII, se vuelven a encontrar algunas descripciones de enfermedades mentales en el puerperio. Pero una descripción sistemática deberá esperar a los trabajos del psiquiatra francés Jean E. D. Esquirol, en la segunda década del siglo XIX. Fue un alumno suyo, Victor L. Marcé, el primer médico que escribió un libro enteramente dedicado a las psicosis del posparto, en 1858 (Marcé, 1858), es decir, antes del descubrimiento e identificación de las hormonas y sus efectos. (Como nota interesante, en 1980 se fundó una asociación internacional para el estudio, la prevención y el tratamiento de las enfermedades mentales vinculadas al parto que lleva su nombre: Marcé Society, www.marcesociety.com).

De hecho, aún hoy mantenemos las proposiciones fundamentales de Hipócrates, que incluso suelen tenerse en cuenta en la legislación penal, de que hay desórdenes mentales vinculados al parto y que derivan de alguna disfunción fisiológica durante la reproducción. Por otra parte, se estima que la incidencia de psicosis posparto ha permanecido constante (uno en mil nacimientos) durante los pasados 150 años. Un índice que parece ser independiente de la cultura y de la raza e incluso de los avances de la medicina perinatal.



Se estima que la incidencia
de psicosis posparto
ha permanecido constante
(uno en mil nacimientos)

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS DEL PUERPERIO

Tres clases de desórdenes psiquiátricos se vinculan tradicionalmente al posparto: trastornos de ansiedad, depresión y psicosis posparto. Los primeros son alteraciones del carácter pasajero, muy comunes, caracterizados por estados de angustia, irritabilidad, llanto, que a veces pueden conducir a una depresión. La depresión posparto (depresión no psicótica) ocurre en un 10 a 15 por ciento de las madres y, si bien en algunos casos refleja una vulnerabilidad genética específicamente asociada al parto, la mayoría de las veces está relacionada a cambios neuroendocrinos de este periodo, o a factores psicológicos y sociales de la maternidad y su contexto estresante. La psicosis puerperal, por su parte, tiene manifestaciones clínicas no específicas y, de hecho, no está incluida como enfermedad específica en los sistemas de clasificación de enfermedades psiquiátricas actuales. Usualmente se presenta de súbito, dentro de los primeros diez días (y no más allá de las seis semanas) posteriores al parto; tiene un carácter agudo y sus síntomas son los de las manías (excitación, desinhibición, hiperactividad, descontrol del habla, irritabilidad), las psicosis depresivas (depresión severa, estupor, confusión, etcétera) o las atípicas (perplejidad, catatonia, desórdenes del pensamiento, alucinaciones auditivas y visuales, ideas delirantes).



La depresión posparto (depresión no psicótica) ocurre en un 10 a 15 por ciento de las madres

Estos trastornos alteran el vínculo materno-filial y afectan seriamente al núcleo familiar por periodos más o menos prolongados, pudiendo poner en riesgo la supervivencia del recién nacido (ideas de infanticidio, agresividad, desinterés y ausencia de reconocimiento) y la de la propia madre (ideas de suicidio). De hecho, el periparto representa un alto riesgo para la salud mental de la mujer, particularmente para las primíparas (y dentro de ellas para las solteras). La fragilidad emocional en ese estado es extremadamente común (se presenta en más del 50 por ciento); 10 a 15 por ciento de las mujeres experimentan depresión posparto, y 1 por ciento, psicosis puerperales. Además, el riesgo de padecer enfermedades mentales tras el parto es muy elevado en los casos de mujeres con antecedentes de psicosis maniaco-depresivas (47 por ciento) o esquizofrenia (24 por ciento) y la probabilidad de recaídas, incluso para quienes sólo tienen un antecedente de psicosis puerperal, en futuros partos es, en este último caso, superior al 17 por ciento.

De hecho, el periparto representa un alto riesgo para la salud mental de la mujer, particularmente para las primíparas (y dentro de ellas para las solteras). La fragilidad emocional en ese estado es extremadamente común (se presenta en más del 50 por ciento); 10 a 15 por ciento de las mujeres experimentan depresión posparto, y 1 por ciento, psicosis puerperales.

Además, el riesgo de padecer enfermedades mentales tras el parto es muy elevado en los casos de mujeres con antecedentes de psicosis maniaco-depresivas (47 por ciento) o esquizofrenia (24 por ciento) y la probabilidad de recaídas, incluso para quienes sólo tienen un antecedente de psicosis puerperal, en futuros partos es, en este último caso, superior al 17 por ciento.

Además, el riesgo de padecer enfermedades mentales tras el parto es muy elevado en los casos de mujeres con antecedentes de psicosis maniaco-depresivas (47 por ciento) o esquizofrenia (24 por ciento) y la probabilidad de recaídas, incluso para quienes sólo tienen un antecedente de psicosis puerperal, en futuros partos es, en este último caso, superior al 17 por ciento.

HIPÓTESIS HORMONALES

Las alteraciones del humor, la depresión y las psicosis posparto parecen ser una consecuencia de la caída de los niveles de esteroides sexuales o de sus productos metabólicos. En realidad, muchas hipótesis hormonales han sido propuestas como origen de estos trastornos psicológicos: la caída de la progesterona, los estrógenos y los andrógenos, modificaciones en la expresión de los receptores de ácido gamma-aminobutírico, variaciones en la excitabilidad neuronal o cambios en las sinapsis (uniones entre neuronas) de áreas relacionadas con el control emocional. También se han postulado cambios en el eje tiroideo o en los niveles de hormonas como gonadotropinas, prolactina y corticoides.

Se ha sugerido, por ejemplo, que los cambios en la actividad del eje hipotálamo-hipofisis-adrenal durante la gestación, sólo se normalizan lentamente tras el parto, y que este retardo podría predisponer a la ansiedad o a la depresión puerperal.

Estas hipótesis no han sido confirmadas aún, y debe tenerse en cuenta, además, que otras condiciones relativas al puerperio (pérdida de sangre, infecciones, alteraciones del sueño, estrés, consumo de medicamentos, etcétera) también podrían influir en el desencadenamiento de los episodios ansiosos, psicóticos y depresivos.

Hay pocos estudios sistemáticos sobre la relación entre disfunciones neuroendocrinas o neuroquímicas y el riesgo de las mujeres de recaer en enfermedades psiquiátricas tras el parto. Uno de ellos sugiere que la caída del estrógeno tras el parto desencadena los trastornos psiquiátricos (ansiedad, depresión y psicosis) a través de una acción sobre el sistema de neurotransmisión dopaminérgico. Este estudio incluye a 15 mujeres en el cuarto día posparto (antes del posible comienzo de la enfermedad psiquiátrica), y registra la respuesta de la hormona de crecimiento a varias dosis de apomorfina, un agonista dopaminérgico. Los resultados muestran niveles elevados de hormona de crecimiento en mujeres que tenían una recurrencia de desórdenes del estado de ánimo, en comparación con aquellas que no los experimentaban. Otro estudio mostró que la recurrencia de desórdenes de ansiedad y depresión en el posparto estuvo asociada a un aumento en la respuesta a la apomorfina, por lo que este fármaco podría ser un indicador capaz de predecir la recurrencia de la ansiedad y depresión puerperal.

Dado que al menos algunos trastornos depresivos parecen estar relacionados con niveles reducidos de serotonina y sus productos metabólicos, y de triptófano libre en el plasma, es sugestivo el hallazgo de que, en mujeres con trastornos tanto de

ansiedad como de depresión, está ausente el nivel normal de elevación del triptófano que se mide en los dos días siguientes al parto. Una posible explicación es que la caída de los estrógenos tras el parto, reducen la neurotransmisión serotoninérgica.

Estudios futuros

En la segunda mitad del siglo XX se presentaron notables progresos médicos en la reducción de la mortalidad infantil y maternal en el puerperio, así como en el desarrollo de la atención sanitaria preventiva a las madres durante el embarazo y en los primeros meses posteriores al parto. Es probable que todo ello haya propiciado un mayor interés por comprender en profundidad los factores que pueden provocar enfermedades mentales en las madres y poner en riesgo su relación afectiva con los hijos y, a la vez, la salud de éstos.

El modelo de la rata lactante puede ser útil para determinar la relación existente entre factores de comportamiento, neuroendocrinos y neuroquímicos, usando sistemas animales cuya utilidad para el estudio de trastornos psiquiátricos se ha validado ampliamente.

Bibliografía

- Bitran, D., R. H. Purdy, y C. K. Kellogg (1993), "Anxiolytic effect of progesterone is associated with increases in cortical allopregnanolone and GABAA receptor function", *Pharmacol. Biochem. Behav.* 45, 423-428.
- Ferreira A., S. Hansen, M. Nielsen, T. Archer, y B. G. Minor (1989), "Behavior of mother rats in conflict tests sensitive to anti-anxiety agents", *Behav. Neurosci* 103, 193-201.
- Ferreira A., M. Pereira, D. Agrati, N. Uriarte, y A. Fernández-Guasti (2002), "Role of maternal behavior on aggression, fear, and anxiety", *Physiol. Behav.* (En prensa).
- Fleming, A. S. y C. Luebke (1981), "Timidity prevents the virgin female rat from being a good mother: emotionality differences between nulliparous and parturient females", *Physiol. Behav.* 27, 863-870.

- Kumar, R. Ch. (2001), "The maternal brain as a model for investigating mental illness", en: J. A. Russell, A. J. Douglas, R. J. e Ingram, C.D. (editores), *The Maternal Brain Neurobiological and Neuroendocrine Adaptation and Disorders in Pregnancy and Postpartum. Progress in Brain Research*, vol. 133. Amsterdam, Elsevier, págs. 333-341.
- Neumann, I. D. (2001), "Alternations in behavioural and neuroendocrine stress coping strategies in pregnant, parturient and lactating rats", en: J. A. Russell, A. J. Douglas, R. J. e Ingram, C. D. (editores), *The Maternal Brain Neurobiological and Neuroendocrine Adaptation and Disorders in Pregnancy and Postpartum. Progress in Brain Research*, vol. 133, Amsterdam, Elsevier, págs. 143-152.
- Picazo, O. y A. Fernández-Guasti (1995), "Antianxiety effects of progesterone and some of its reduced metabolites: an evaluation using the burying behavior test", *Brain Res.* 680, 135-141.
- Olazábal D. y A. Ferreira (1997), "Maternal behavior in rats with kainic acid-induced lesions of the hypothalamic paraventricular nucleus", *Physiol. Behav.* 61, 779-784.
- Russell, J. A., J. A. Douglas, y C. D. Ingram (2001), "Brain preparations for maternity - adaptative changes in behavioral and neuroendocrine systems during pregnancy and lactation", en: J. A. Russell, A. J. Douglas, R. J. e Ingram, C. D. (editores), *The Maternal Brain Neurobiological and Neuroendocrine Adaptation and Disorders in Pregnancy and Postpartum. Progress in Brain Research*, vol. 133, Amsterdam, Elsevier, págs. 1-38.
- Marcé, Victor L., *Traité de la folie des femmes enceintes, des nouvelles accouchées et des nourrices*, París, Bailliére, 1858.

Agradecimientos

A Mariana Pereira, Natalia Uriarte y Daniella Agrati, por haber hecho una lectura crítica del artículo. También a PEDECIBA, CSIC y Facultad de Ciencias, Universidad de la República, por el apoyo brindado.

Annabel Ferreira es doctora en ciencias biológicas y docente de fisiología en la Facultad de Ciencias de Montevideo, Uruguay. Realizó sus estudios de licenciatura y maestría en psicobiología en el Departamento de Psicobiología de la Universidad de Gotemburgo, Suecia. Se dedica al estudio de las bases neuroendocrinas del comportamiento maternal y trastornos de ansiedad y depresión durante el periodo de la lactancia en la rata.
anna@fcien.edu.uy