

Revista SIN CONTORNOS

ESPACIO DE ENTRAMADO PSICOANALÍTICO
www.sincontornos.com



N°6 - Septiembre 2017

Programación intrauterina de la respuesta al estrés

Gabriela Vega

Introducción

La idea de la herencia genética inalterable, en la cual solo se traspasa de una generación a otra aquellas características encerradas rígidamente dentro del código genético, ha cedido ante la evidencia aportada por la epigenética. Ahora sabemos que, debido a la existencia de epimutaciones genéticas, los hábitos de vida son susceptibles de ser transmitidos de una generación a otra.

El genotipo constituye un marco de referencia en el cual es posible la expresión de diversos fenotipos. Esto implica un enriquecimiento de la información genética y una garantía de variabilidad en la especie. De este modo el ambiente (ambioma) y los hábitos de vida generan un marco de mutua influencia con la carga genética, de manera tal que, lo genético influye sobre la conducta a la vez que la conducta influye sobre la genética.

En este marco de circularidad se inscribe el fenómeno de programación intrauterina de respuesta a situaciones de estrés, en el cual los cuadros de ansiedad experimentados por una mujer en gestación poseen la capacidad de afectar el neurodesarrollo del feto, y generar posibles afecciones neurológicas y

trastornos cognitivos y conductuales en el bebé; los que pueden prolongarse hasta la infancia y en algunos casos a la vida adulta.

La programación es posible debido a que los órganos en desarrollo poseen una gran plasticidad, influenciada principalmente por los niveles de nutrientes y de hormonas.

Epigenética

La transmisión de características hereditarias no se limita solo a las secuencias de nucleótidos que conforman el ADN. Ciertas condiciones bioquímicas (metilación, acetilación, fosforilación del ADN, etc.) son responsables de otro tipo de transmisión hereditaria, la epigenética, determinando la expresión o no de los genes. De este modo, tanto los hábitos de conducta, como la predisposición a ciertas enfermedades, pueden ser transmitidas por vías independientes de la herencia genética; siendo las condiciones del medio (ambiente) en última instancia las responsables del modo en que la transmisión hereditaria es llevada a cabo.

Sobre la base del código genético se sobrescribe un nuevo código, de mayor variabilidad, denominado código epigenético. Este está conformado por moléculas que, unidas al ADN y a las histonas, regulan la expresión de sus genes a partir de la catálisis de una gran variedad de acciones químicas llevadas a cabo por las colas proteicas de estas últimas; sin necesidad de modificar la secuencia de ADN.

Actuando en etapas tempranas del desarrollo embrionario y neonatal, las condiciones ambientales pueden actuar sobre la expresión de genes, cuyos efectos se pueden mantener hasta la edad adulta. Debido a esto, un determinado genotipo va a ser susceptible de expresarse en diferentes fenotipos, de acuerdo a los factores ambientales a los que este se vea expuesto; dando a la

información genética una gran flexibilidad basada en la relación circular (influencia mutua recursiva) entre la conducta y la biología.

En el SNC los cambios epigenéticos son dinámicos. Procesos como la formación de la memoria a largo plazo requieren de la participación de señales epigenéticas en la cromatina.

Algunos genes son más vulnerables que otros a la acción epigenética; lo que puede deberse a su localización más alejada de la superficie nuclear. En el interior de los cromosomas se encuentran tres capas:

- Genes codificadores de proteínas: responsables del almacenamiento de la herencia genética.
- Genes no codificadores de proteínas: conforman, junto a las histonas, la cromatina. Dan lugar al ARNm que altera el comportamiento de los genes codificadores.
- Capa proteica epigenética: No altera la secuencia de ADN pero influye en su expresión; resultando de importancia crucial para el desarrollo, el crecimiento, el sistema inmune, la conducta, el envejecimiento, el cáncer.

Existen tres tipos principales de información epigenética:

- Modificación de las histonas por acetilación, metilación y fosforilación.
- Acción de los ARNi (ARN de interferencia) que actúan degradando los mensajes provenientes del núcleo, silenciándose así la generación de estos mensajes por parte de los genes.
- Impronta genética: es un fenómeno genético por el cual se silencian segmentos de ADN de uno de los dos cromosomas homólogos, por lo cual los genes implicados dejan de comportarse como diploides para hacerlo como si fuesen haploides (su expresión depende de uno solo de los alelos). En el

humano se encontraron 75 genes improntados, que poseen acción en el desarrollo y la regulación de la conducta. El hecho de que funcionen de manera haploide los vuelve susceptibles de ser alterados epigenéticamente, ya que no poseen la copia de seguridad que poseerían siendo diploides. Por este mecanismo de silenciamiento, en un determinado tipo celular, algunos genes van a estar activos mientras que otros van a estar silenciados, a pesar de poseer un idéntico código genético. Así, células genotípicamente idénticas pueden ser fenotípicamente diferentes.

Por lo tanto, las señales ambientales y los cambios en el entorno son capaces de modificar el patrón de metilación del ADN, afectando de esta forma la producción de las correspondientes proteínas. O sea que, el ambioma nos cambia, y lo hace a partir de la puesta en marcha de procesos bioquímicos celulares que generan cambios en la cromatina, los que permiten exponer determinados segmentos de ADN a la acción de los agentes acetilantes y desmetilantes, para que estos se expresen o sean silenciados

Estrés

El término estrés proviene del latín *strictus*, participio de *stringere*, cuya acepción es provocar tensión. El empleo de este concepto se atribuye al físico y biólogo inglés Robert Hooke quien lo aplicó a los fenómenos de resistencia de los materiales a las cargas en ingeniería. En ciencias de la salud, el vocablo fue propuesto por el médico austrohúngaro Hans Selye en 1949, para la Organización Mundial de la Salud (OMS) como "*respuesta no específica del organismo a cualquier demanda del exterior*". Pero previo a este, Claude Bernard (1813-1878), ya había planteado que "*las influencias exteriores no producen modificaciones y perturbaciones en la intensidad de las funciones del organismo,*

sino en tanto que el sistema protector del medio orgánico resulta insuficiente en condiciones dadas".

Se trata de un fenómeno complejo que incluye un estímulo (estresor), un proceso psicológico mediador (reacción ante el estresor), un proceso fisiológico de adaptación (neuro-inmuno-endócrino), y una respuesta (fisiológica y conductual). Lo que puede resumirse diciendo que se trata del modo en que el individuo se adapta a las situaciones cambiantes del medio con el que interactúa. Por lo tanto, el estrés es producto de un conflicto; una contraposición de fuerzas en la que se percibe que la supervivencia o el bienestar corren riesgo de ser dañados.

Si bien existen características comunes a la especie, que a lo largo de la evolución han generado una respuesta programada, cada uno responde de manera diferente; ya que una determinada situación va a convertirse en estresora cuando el individuo evalúa que esta desborda sus recursos para generar una respuesta adecuada, y amenaza su bienestar.

Las reacciones de adaptación del organismo están bajo la influencia de dos ejes: el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, y el sistema simpático. En 1936 Selye notó que en ratas sometidas a estímulos estresantes se producía una serie de reacciones defensivas que denominó Síndrome general de adaptación.

El hipotálamo, centro de las motivaciones y las necesidades básicas primitivas (hambre, sed, etc.) posee un protagonismo central en la comunicación del sistema nervioso con los diferentes sistemas del organismo. En su papel como guardián de la homeostasis del medio interno, reacciona rápidamente cuando alguna noxa (ya sea interna o externa) posee la potencialidad de alterar el equilibrio del medio interno, desencadenándose la primera fase de la reacción defensiva, denominada reacción de alarma. A través de la actividad del sistema simpático se desencadenan una serie de respuestas neurovegetativas que preparan al individuo para afrontar el peligro o huir del mismo; reacciones que incluyen taquicardia,

taquipnea, vasoconstricción periférica, vasodilatación muscular, incremento del tono muscular, etc.).

Si la agresión continúa, sobreviene una segunda fase denominada reacción de resistencia, en la cual se produce una acción neuro-endócrina que mediante la acción del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal incrementa la producción de cortisol, con la finalidad de dotar al organismo de la energía necesaria para vencer al agente estresante. Este mecanismo no puede mantenerse en el tiempo, ya que en ese caso las defensas del organismo van a debilitarse, con la consecuente predisposición a la adquisición de enfermedades. El sistema nervioso es especialmente susceptible al incremento de cortisol durante periodos prolongados, generándose daño principalmente en las dendritas neuronales del hipocampo (lo que puede conducir a una hipotrofia hipocampal).

Si la estrategia de adaptación es eficaz, los mecanismos de adaptación logran controlar la situación estresante logrando un nuevo punto de estabilidad en la interacción entre el ambiente y el organismo. En caso de falla de estos mecanismos, o de incremento en la carga estresora, se pasa a otro nivel, o fase de agotamiento; en la cual el organismo cede a la carga estresora, claudicando su capacidad de adaptación; reapareciendo los signos desencadenados en la fase de alarma, y quedando el organismo expuesto al diferentes tipos de afecciones posibles.

El 95% del corticoide circulante está unido a una proteína globular, la CBG (corticoid binding globuline), la que de esta manera limita la cantidad de corticoide activo al 5% y mantiene al resto en situación de reserva (ya que por su estructura el complejo CBG-cortisol no puede atravesar la barrera hematoencefálica). Si los niveles de glucocorticoides se incrementan en demasía, como sucede en situaciones de estrés, la capacidad de transporte de la CBG se ve saturada y el nivel de cortisol activo circulante se incrementa proporcionalmente, con el consecuente ingreso y afectación de las estructuras cerebrales.

Los glucocorticoides, en especial el cortisol, también poseen capacidad para afectar el desarrollo cerebral. Un nivel elevado de cortisol en el torrente sanguíneo materno va a generar un incremento del nivel de esta hormona en el líquido amniótico.

Programación intrauterina

La hipótesis de que el estrés materno durante el embarazo afectan al bebé en desarrollo, ha podido ser confirmada en las últimas dos décadas a partir de una serie de estudios. Esto ha permitido avanzar en la comprensión de los mecanismos mediante los cuales el estrés de la madre durante el embarazo puede afectar el neurodesarrollo del bebe, condicionando su desarrollo conductual y emocional.

La teoría de la programación fetal postula que los sistemas biológicos se adaptan a los inputs ambientales durante periodos específicos de alta sensibilidad del neurodesarrollo; y que la maleabilidad de dichos sistemas biológicos para adaptarse al ambiente queda así limitada.

La programación del eje HHS en el mundo animal aparenta poseer un propósito conservacionista. Una hembra preñada que tiene que estar atenta ante el posible ataque de depredadores, transmite esa señal de estrés a la cría, y a través de la programación del eje HHS logra que su progenie desarrolle una conducta defensiva apropiada en la vida posnatal. Se trata de un aprendizaje de tipo filogenético que prepara a la cría para la supervivencia. El ser humano ha heredado este mecanismo mediante el cual la programación del eje HHS puede generar sobreadaptaciones de manera tal que el niño (y después el adulto) sea susceptible de sufrir alteraciones endócrinas, conductuales, cognitivas, y/o metabólicas. De esta manera, sistemas que poseen buena adaptación en la primer parte de su vida, pueden perder esa capacidad de adaptación ante cambios sustanciales en el ambiente.

El mecanismo postulado sería la afección del hipocampo y la amígdala fetal por una elevada concentración de cortisol materno que atraviesa la placenta (por su liposolubilidad los esteroides atraviesan la placenta fácilmente). De esta manera un exceso de cortisol genera la disminución de receptores de glucocorticoides en el hipocampo, lo que va a generar que el mecanismo de regulación por retroalimentación negativa que posee el eje HHS funcione de manera deficiente; por lo que en una situación de estrés el eje se volverá hiperactivo.

Las alteraciones conductuales son susceptibles de programarse a partir de la segunda mitad del embarazo, momento en el cual comienza a funcionar el eje HHS (el tercer trimestre parecería ser el periodo más crítico). La hipótesis acerca de la influencia que ejercen el estrés y la depresión materna sobre las variables obstétricas y el posterior desarrollo del niño propone que los niveles placentarios elevados de la hormona liberadora de corticotrofina y cortisol alteran la función inmune, incrementan las catecolaminas y producen cambios vasculares uterinos. (metilación del gen que expresa al receptor de glucocorticoides)

Entre los factores ambientales que dan curso al código epigenético, poseen importancia los factores dietéticos, tóxicos, fármacos y hábitos de vida, siendo el periodo de vida prenatal particularmente vulnerable, expresándose esa vulnerabilidad mediante un incremento en la metilación del gen que expresa el receptor de glucocorticoides.

Estudios realizados en animales demostraron que las reacciones producidas en las crías, como resultado del estrés sufrido por su madre durante el periodo de gestación, varían desde leves trastornos conductuales y emocionales, hasta alteraciones cognitivas y psicomotoras severas. Estas investigaciones han señalado a las alteraciones en el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal como mecanismo a partir del cual el estrés de la madre en gestación afecta al

neurodesarrollo de las crías. Estas crías son hipersensibles a las situaciones estresantes, produciendo más cortisol que las crías de hembras no sometidas a situaciones de estrés. La administración de ACTH en hembras gestantes no estresadas de primates generó efectos similares en sus crías, que aquellos observados en las crías de las hembras sometidas a estrés. Las alteraciones conductuales de las crías persisten hasta la edad adulta en los ratones y durante gran parte de la infancia en los primates, lo que permite inferir que el eje HHS podría ser programado durante el periodo fetal. También se pudo determinar una deficiencia de receptores del GABA (ácido gammaaminobutírico) y benzodiazepinas, ambos necesarios para la acción calmante en situaciones de estrés. En los estudios realizados sobre ratas se ha observado que la programación alterada del eje HHS presenta dimorfismo sexual, generando ejes más sensibles al estrés en las crías hembras que en los machos.

Los principales estudios prospectivos sobre el efecto de la ansiedad de la madre gestante sobre la conducta infantil, mostraron una muy significativa asociación entre la ansiedad en el tercer trimestre del embarazo, y las alteraciones conductuales y emocionales en la primera infancia. También se observó, mediante estudios ecográficos, una relación directa entre el estado de ánimo de la madre y la conducta fetal a partir de la semana 27- 28 de gestación.

Un estudio llevado a cabo en la Universidad de Utrecht, que incluyó a 230 mujeres embarazadas, mostró que el nivel de cortisol de la saliva materna a las 24 semanas de gestación predice alteraciones de adaptación en los bebés entre los 3 y 8 meses de edad; observándose en estos una disminución de hasta 8 puntos en las escalas de desarrollo mental y motor. Un estudio posterior en estos niños comprobó que, al medir los niveles de cortisol en la saliva en dos situaciones estresantes (el primer día de clases, y antes de poner una vacuna) se hallaba un nivel de cortisol más elevado en aquellos niños que habían estado sometidos a un mayor estrés materno durante su gestación.

En un estudio de seguimiento iniciado en 1992 (Avon Longitudinal Study of Parents And Children, ALSPAC) se observó que la ansiedad materna en la semana 32 estuvo asociada con alteraciones conductuales graves (hiperactividad y déficit de atención) en niños de cuatro años, lo que se mantenía aún al llegar a los 7 años.

Las condiciones adversas en el ambiente intrauterino, no necesariamente producen resultados adversos; pero la combinación de factores de riesgo puede producir una mayor vulnerabilidad. Las distintas regiones cerebrales se forman en diferentes momentos de la gestación. Primero se desarrolla el tallo, luego los hemisferios y por último el cerebelo. Por lo tanto, el momento de la gestación en que ocurre una afección va a determinar el tipo de afectación funcional y los déficits cognitivos y conductuales que de ellos se deriven.

Se suponía que el feto no podía almacenar memoria debido a su incompleta mielinización. Sin embargo, esto ha sido revisado, ya que los impulsos pueden ser llevados por los delgados nervios, a una velocidad menor pero que se compensa con las pequeñas distancias recorridas. Por lo tanto, lejos de ser insensible, se ha encontrado una exquisita sensibilidad del feto a su mundo circundante, y los más tempranos sentimientos serían entonces codificados en nuestra memoria emocional centrada en la amígdala, bastante distinta del sistema de memoria declarativa guardada en el hipocampo, la cual solo se vuelve funcional en la infancia.

Entre las circunstancias que poseen un papel de importancia en la acción influenciadora sobre la programación alterada del eje HHS se encuentra el estrés maternal, la malnutrición materna, y la exposición fetal a glucocorticoides sintéticos (frecuentemente utilizados en obstetricia ante el peligro de parto prematuro).

Como protección biológica a la acción de los glucocorticoides maternos, el feto posee de una barrera, la 11 β -HSD-2, ampliamente distribuida en placenta y

cerebro, la transforma en inerte el cortisol materno. La actividad de esta enzima en el humano aparece entre la semana 19 y la 2 y va incrementándose a medida que progresa la gestación. Sutiles cambios en la actividad de dicha enzima modulan profundamente, durante la etapa fetal, los efectos a la exposición a glucocorticoides. Esta enzima posee una muy débil expresión en el cerebro adulto. Esta barrera placentaria no es eficiente a la acción de los glucocorticoides ya que no logra reconocerlos y por lo tanto no los desactiva.

Programación neonatal

El periodo de tiempo durante el cual el eje HHS es susceptible de ser programado depende, en las diferentes especies animales, del momento de máximo desarrollo cerebral. Por lo tanto en el humano, debido a la inmadurez de su sistema nervioso al momento del nacimiento, el eje HHS es susceptible de ser influenciado por el ambiente en las etapas pre, peri y postnatal.

En esta etapa entre las circunstancias que poseen un papel de importancia en la acción influenciadora sobre la programación alterada del eje HHS incluyen la malnutrición materna, la exposición de la madre o el niño a glucocorticoides sintéticos, infecciones en la madre o el niño (por la elevación que se genera en los glucocorticoides), y la relación vincular establecida entre madre e hijo. Cuanto más temprana sea la acción de estos agentes, más capacidad de influencia poseen, ya que cuanto más inmaduro es el sistema nervioso, más influenciable es.

El Dr. M. Meaney, director del proyecto Neurodesarrollo, vulnerabilidad y adversidad Maternal, llevado a cabo a partir del año 2000 en la Universidad McGill, en Montreal, publicó que las caricias y lamidas maternas en ratas durante la primer semana de vida poseían influencia en la sinaptogénesis de hipocampo, así como en la generación de más receptores para glucocorticoides. Lo que se relacionaba más tarde con un mayor desarrollo cognitivo de las crías, así como

una mejor respuesta ante situaciones de estrés. El estudio concluyo señalando que las variaciones en el cuidado materno y los fenómenos resultantes, se basan en la alteración de la metilación del promotor del gen de receptores de glucocorticoides.

Freud consideró a la angustia arcaica refiriéndola al trauma del momento del nacimiento, en el cual el bebé es extraído de su hábitat intrauterino y debe adaptarse a un nuevo ambiente utilizando todos sus recursos disponibles. Los cuidados maternos logran calmar los momentos de tensión y mediante la libidinización se logra dejar atrás esa angustia inicial catastrófica y cambiarla por la angustia señal.

El ritmo circadiano de corticoesteroides se establece durante los primeros 18 meses de vida, por lo que una alteración en esta etapa va a afectar el desarrollo futuro de la respuesta del eje HHS en la edad adulta. Este ritmo es determinado por los ciclos de actividad y reposo a partir del reloj hipotalámico que esta sincronizado con la luz solar.

Así como poseen una homeostasis circadiana (homeostasis predictiva), también poseen una homeostasis reactiva, basada en la reacción a sucesos vitales como situaciones amenazantes, sed, incremento de la temperatura, etc.

La exposición del lactante a endotoxinas y otro tipo de estímulos inflamatorios, además de influir sobre la programación del eje HHS por el incremento de glucocorticoides que se genera para mantener la homeostasis, puede generar efectos a largo plazo sobre el sistema inmune a partir de la sensibilización de linfocitos al estrés.

Conclusiones

La etapa de desarrollo cerebral, en el cual se produce la mielinización y el crecimiento del mismo, se convierte en un periodo crítico en el cual factores externos, principalmente nutrientes y hormonas, pueden alterar su conformación

de manera irreversible. Por lo tanto, la exposición prolongada a un exceso de cortisol circulante, ya sea por factores orgánicos, psicológicos, o farmacológicos, puede alterar diferentes funciones cerebrales, tales como la programación de la respuesta del eje HHS, alteraciones cognitivas, alteraciones de la memoria, alteraciones del ciclo sueño-vigilia, predisposición a enfermedades metabólicas, etc.

Debido a que el estrés implica un fenómeno complejo que incluye un estímulo (estresor), un proceso psicológico mediador (reacción ante el estresor), un proceso fisiológico de adaptación (neuro-inmuno-endócrino), y una respuesta (fisiológica y conductual), la programación intrauterina de respuesta al estrés no constituye un proceso determinante definitivo en el desarrollo de la respuesta fisiológica y psicológica del individuo ante las circunstancias de la vida; pero si implica una base sobre la cual los otros factores intervinientes habrán de ejercer su accionar. Por ese motivo, una madre que lograra transmitir el menor estrés posible a su hijo (tanto en formación como recién nacido) va a brindar a este mejores armas en su punto de partida para afrontar la vida .



Bibliografía

- Abdala, E. (2008) Ser inteligente – Buenos Aires: Ediciones B
- Campos Roldan M. (2007) La relación psiconeural en el estrés, o de las neuronas a la cognición social. Revista IIPSI, Facultad de Psicología, UNMSM - vol. 10 - N° 1 - 2007, PP. 125 - 143
- Celnikier F.: ABC de la epigenética. www.epigenética.org
- Celnikier F.: Epigenética, mecanismos íntimos. www.epigenética.org
- Celnikier F.: Hábitos y herencia. www.epigenética.org

- Cólica P. (2009) Epigenética y estrés .Material recopilado por el Dr. Pablo Cólica, con aportes suyos, correspondiente a la presentación del seminario de Octubre de 2009, del programa de “Formación en medicina del estrés y ciencias del comportamiento”.
- Cottrel E., Seckl J. (2009) Estrés prenatal, glucocorticoides y programación de la enfermedad adulta. *Frontiers in behavioral neuroscience*. Agosto 2009. En www.psiquiatria.com/articulos/ansiedad/estres/43959/
- Draghi S. (2009) Depresión en el embarazo. *Revista de obstetricia y ginecología de Buenos Aires*. Volumen 88 - N° 982 (234-243) - Diciembre 2009
- Erlenius E., Lagercrantz H. (2005) ¿Tiene neurotransmisores el embrión? Neurotransmisores y neuromoduladores durante el desarrollo humano temprano. *Arvo Net*, 29 Enero 2005. <http://arvo.net/pensar-la-ciencia/tiene-neurotransmisores-el-embrión/gmx-niv86-con9989.htm>
- Fernández O.: La teoría de la programación fetal y el efecto de la ansiedad materna durante el embarazo en el neurodesarrollo infantil - Madrid
- Gaviria S. (2006) Estrés prenatal, neurodesarrollo y psicopatología. *Revista colombiana de psiquiatría*. Vol. 35, nro. 2. pp. 210-224. Año 2006 Bogotá, Colombia.
- Maldonado Duran M, Saucedo García J.M., Lartigue T. (2008) Cambios fisiológicos y emocionales durante el embarazo normal y la conducta del feto. *Perinatología y reproducción humana*. 2008 : 22, 5-14. En www.asmi.es/asmi/es/fondodocumental/perinatalidad.php
- Maldonado Duran M, Saucedo García J.M., Lartigue T. (2008) Fenómenos de la programación in útero: efectos del alto nivel de estrés y de la desnutrición durante el embarazo. *Perinatología y reproducción humana*. 2008:22,26-35. En www.asmi.es/asmi/es/fondodocumental/perinatalidad.php
- Maldonado Duran M, Saucedo García J.M., Lartigue T. (2008) La importancia de los trastornos emocionales y conductuales en la etapa perinatal. *Perinatología y reproducción humana*. 2008 : 22, 3-4. En www.asmi.es/asmi/es/fondodocumental/perinatalidad.php
- Martínez de Villareal L. (2008) Programación fetal de enfermedades expresadas en la etapa adulta. *Revista Medicina Universitaria (Méjico)*, vol. 10, nro. 39, 2008: 108-113
- Palau Subiela P. (2007) El sufrimiento emocional en la interacción madre bebé : ¿Afectación neurobiológica?. Conferencia Facultad de Psicología de Valencia, el 15 de Febrero de 2007. En <http://www.asmi.es/asmi/es/fondodocumental/neurociencias.php>

- Pascual Leone, A. ; Goya Suarez, L. : Síndrome metabólico y desarrollo perinatal.
www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/608/625
- Sigales S. (2010) Revista Actualizarte, nro. 6, pág. 76 - Centro de actualización del magisterio en el DF – México. 2010 <http://www.camdf.sep.gob.mx/actualizArte/rev06.htm>
- Téllez Vargas J. (2005) Dopamina, estrés y embarazo. Avances en psiquiatría biológica (Méjico): vol. 6, 2005: 156-166
- Vázquez Estrada L.: La programación fetal: un reto del nuevo milenio. El sol de Sinaloa: <http://www.oem.com.mx/elsoldesinaloa/notas/n1138216.htm>
- Zambrano E., Guzmán C. (2002) Desnutrición intrauterina y factores de riesgo de la obesidad. Nutrición clínica (Méjico), vol. 5, nro. 4, 2002: 241-245