



FACTORES DE RIESGO PRE Y POSNATAL ASOCIADOS A DISCONNECTIVIDAD CEREBRAL EN TRANSTORNOS MENTALES

Trabajo de fin de grado



Universidad de Valladolid

MARIA SANTILLANA PEREZ
UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
6º DE MEDICINA 2017

INDICE

1. Resumen
2. Introducción
3. Objetivos
4. Material y método
5. Resultados y Discusión
6. Conclusión
7. Anexos
8. Bibliografía

1. Resumen

La esquizofrenia es una enfermedad frecuente e incapacitante asociada con fenotipos psiquiátricos heterogéneos, la hipótesis predominante con respecto a trastornos psicóticos propone que una combinación de factores genéticos y / o ambientales, durante los períodos críticos de desarrollo del cerebro aumenta el riesgo de estas enfermedades. La exposición prenatal a patógenos infecciosos o estímulos inflamatorios es cada vez más reconocida por desempeñar un papel etiológico importante en los trastornos neuropsiquiátricos y neurológicos con componentes del neurodesarrollo. El papel de los factores sociales, la endocrinología, la función neural, la integridad del hipocampo y la cognición en el desarrollo de la esquizofrenia, ha habido una relativa escasez de estudios considerando la participación de la cascada de estrés en la interacción de estos elementos. Las exposiciones estresantes y la sensibilidad al estrés pueden argumentarse que juegan un papel en la etiología, la neurobiología y el curso de la esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados.

Abstract

Schizophrenia is a frequent and disabling disease associated with heterogeneous psychiatric phenotypes, the predominant hypothesis regarding psychotic disorders suggests that a combination of genetic and / or environmental factors during critical periods of brain development increases the risk of these diseases. Prenatal exposure to infectious pathogens or inflammatory stimuli is increasingly recognized as playing an important aetiological role in neuropsychiatric and neurological disorders with components of neurodevelopment. The role of social factors, endocrinology, neural function, hippocampal integrity and cognition in the development of schizophrenia, there has been a relative paucity of studies considering the participation of the cascade of stress in the interaction of these elements. As described in this review, stressful exposures and stress sensitivity can plausibly be argued to play a role in etiology, neurobiology and the course of schizophrenia and related psychotic disorders.

Keywords

Schizophrenia, child maltreatment, infectious and immunological factors

2. Introducción

Uno de los grandes problemas que nos encontramos al hacer una revisión sobre las diferentes causas de la esquizofrenia es que todavía no sabemos exactamente a qué nos referimos cuando hablamos de esta enfermedad.

A comienzos del siglo xx había cierto consenso entre los fundadores de la psiquiatría moderna respecto a que la esquizofrenia era una enfermedad hereditaria.

La contribución de los genes al origen de la esquizofrenia está bien establecida en función de estudios de agregación familiares de adopción y de gemelos. Sabemos que el riesgo para padecer esquizofrenia se incrementa en función del número de genes compartidos con la persona afectada.

En el terreno de la investigación, de todos los factores de riesgo reconocidos en la esquizofrenia el más importante sigue siendo tener un familiar de primer grado afectado por la enfermedad.

Algunos trabajos han descrito también un exceso de psicosis afectivas, como el trastorno bipolar, entre los familiares de pacientes esquizofrénicos. Demostraron que el riesgo de esquizofrenia era mucho más elevado entre los hijos de enfermos esquizofrénicos dados en adopción que entre los hijos, también adoptados, de padres sanos.

Sólo un 20% de los esquizofrénicos presenta antecedentes familiares de esquizofrenia en familiares de primer grado, y el 37% de los pacientes posee historia familiar de esquizofrenia. Además, el modelo de segregación familiar de la esquizofrenia no se adapta a ningún modelo mendeliano de herencia (herencia compleja).

Se han invertido grandes esfuerzos en genética molecular para la búsqueda de los genes de la esquizofrenia, y en los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas de investigación, como la hibridación *in situ* fluorescente (FISH), que permite detectar pequeñas deleciones u otras anomalías en los cromosomas, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), o los métodos de secuenciación y tipificación fluorescentes semiautomáticos, pero los resultados siguen siendo muy pobres.

Por el momento, entre otros muchos genes estudiados, parece haberse descartado la asociación con polimorfismos situados en el gen para la dopamina β -hidroxilasa, y en los genes para los receptores serotoninérgicos 5HT2A, 5HT2C y los dopaminérgicos D3 y D4.

También se ha propuesto la búsqueda de endofenotipos, es decir, rasgos que se asocian con la expresión de una enfermedad y que se cree que representan la susceptibilidad genética del trastorno, estando presentes entre familiares de los enfermos que no sufren dicha enfermedad. Así, se identificó un factor de susceptibilidad genética en la epilepsia mioclónica juvenil cuando los investigadores seleccionaron un rasgo subclínico.

Según la OMS, la incidencia de la esquizofrenia es universal, y semejante en todas las culturas, sobre todo cuando se utiliza una definición restringida de esta enfermedad. Sin embargo, se ha encontrado una asociación entre el nacimiento en áreas industrializadas y la aparición de esquizofrenia. Esta asociación es mayor entre varones, solteros y divorciados, y se correlaciona con formas de aparición precoz de la enfermedad. Se ha intentado explicar este hecho aduciendo que una vulnerabilidad premórbida progresaría más fácilmente a la enfermedad en un ambiente de aislamiento social, como el que frecuentemente se da en las grandes urbes.

Higgins, en un estudio de varios años de duración, ha demostrado que los niños con riesgo genético de esquizofrenia desarrollaban esta enfermedad con mayor frecuencia si pasaban su infancia en un orfanato que si la pasaban con sus padres, aunque alguno de ellos fuera esquizofrénico. La interpretación de este hecho es que la separación parental, y la consiguiente privación afectiva de los niños huérfanos, sería un factor de riesgo suficientemente estresante como para desencadenar la enfermedad.

3. Objetivo

El objetivo de este trabajo de fin de grado es:

- Conocer los factores prenatales y perinatales asociados a la desconectividad en los trastornos mentales.
- Conocer cual son los principales factores que contribuyen a desarrollar depresión , trastorno bipolar, esquizofrenia, déficit de atención e hiperactividad.

Como objetivos más específicos me centrare:

- Identificar los principales inmunogenos y vías de activación inmune para la activación de la esquizofrenia.
- Investigar los mayores efectos prenatales de exposición a estresores han desarrollado claras diferencias en el comportamiento.
- Como las infecciones prenatales, causan una susceptibilidad precoz para el desarrollo de enfermedad y experiencias psicóticas.
- Conocer como las condiciones adversas en la infancia influyen en estructuras del cerebro como la materia blanca en pacientes con esquizofrenia.
- Conocer como el déficit de nutrientes en el embarazo pueden causar una posterior esquizofrenia
- Identificar los cambios de metilación específicos en el promotor 1F del receptor del glucocorticoide.

4. Material y métodos

Se ha llevado a cabo una revisión biográfica con la finalidad de dilucidar cuales son los factores prenatales y perinatales que afectan a la desconectividad cerebral en la esquizofrenia.

Se ha llevado a cabo una recopilación de material biográfico: artículos, libros, revistas, tanto escritos como en formato digital, en diferentes bases de datos

La búsqueda de artículos y otras publicaciones de utilidad se inició el 6 febrero de 2017 y finalizó el 25 abril de 2017; y he empleado diferentes bases de datos nacionales y en menor medida internacionales.

Las palabras claves utilizadas para la búsqueda fueron: esquizofrenia, factores, sociales, maltrato infantil, desconectividad cerebral, factores inmunovirales, factores nutricionales, factores gestacionales

Para comenzar la búsqueda, se limitó como tiempo de inicio desde el 2012 para que la biografía seleccionada no fuese anterior a ese año. En cuanto a libro, el libro seleccionado ha sido "The boy who was raised as a dog".

Los criterios de exclusión respecto a la búsqueda fueron aquellos artículos en los cuales no hacían referencia a la esquizofrenia en el título o en el contenido.

De todos los artículos encontrados, se hizo una selección a partir del tema principal de la búsqueda, escogiendo aquellos que pudieran ser los más adecuados para la finalidad del trabajo, mediante una lectura detallada del material. Para la realización de esta revisión biográfica, se han incluido artículos relacionados con la metilación del DNA asociado con el maltrato infantil, la relación entre la colina prenatal y el riesgo de esquizofrenia.

Las bases de datos a través de las cuales se realizó la búsqueda fueron:

Scielo, Medline, base de datos de CSIC, Cuiden, Cuidatge , pubmed, Cochrane, plos one, science direct...

También se procedió a realizar una búsqueda en la biblioteca de la UVA utilizando los recursos electrónicos y mediante la búsqueda manual in situ, accediendo así a guías de prácticas clínica.

Los criterios de inclusión son:

- Factores de riesgo prenatales y perinatales
- Pacientes con padecimiento de esquizofrenia
- Haber tenido un afectación infecciosa o inmunológica prenatal

Los limitadores o filtros de la búsqueda: artículos de los últimos 5 años, artículos en inglés o en español, el tipo de artículo seleccionados han sido revisiones, la disponibilidad de los artículos ha sido de texto completo gratis salvo dos de ellos.

La mayoría de los artículos seleccionados es en humanos salvo alguno de ellos que se ha hecho el estudio en animales.

Tras analizar toda la bibliografía encontrada y aplicar los criterios de inclusión y exclusión, recogiendo los artículos más adecuados para dar respuesta a los objetivos planteados, el número total de artículos seleccionados es de 5.

A continuación se detallan aquellas bases de datos en las que los artículos encontrados fueron útiles para la elaboración del trabajo.

- PUDMED:

Esta base de datos fue consultada entre el 21/3/2017 y el 7/4/2017. Se utilizaron las siguientes palabras clave:

- Schizophrenia: con esta búsqueda se encontraron 1000 artículos de los últimos 5 años todos ellos revisiones y los artículos eran textos completos.
- Factors schizophrenia: con esta búsqueda se encontraron 382 artículos, que son revisiones de los últimos 5 años a texto completo gratuito

- Scielo:

Esta base de datos fue consultada entre el 4/3/2017 y el 15/3/2017. Las palabras claves fueron:

-Esquizofrenia: en esta búsqueda se encontraron 912 artículos en el que la mitad de ellos son revisiones.

-Factos esquizofrenia: en esta búsqueda se encontraron 53 artículos de los cuales los 3 de ellos eran de casos y controles

- Google académico

Además de las bases de datos citadas, se utilizó el buscador Google académico, siendo útil para acceder a textos completos de diferentes artículos los cuales han sido de interés para la revisión biográfica

- Elsevier:

Por otra parte, a través de esta editorial, se tuvo acceso a revistas científicas como Revista de esquizofrenia y Salud Mental o Psiquiatría Biológica utilizando como palabras clave esquizofrenia y factores de esquizofrenia.

5. Resultados y discusión

FACTORES INMUNOVIRALES

Se ha encontrado asociación negativa entre la esquizofrenia y ciertas enfermedades de carácter autoinmune como la artritis reumatoide y el asma; por el contrario, se ha observado que los esquizofrénicos tienen una frecuencia aumentada de enfermedades infecciosas (p. ej., tuberculosis)

La explicación más aceptada es la exposición a una infección viral *in utero*, ya que muchas infecciones virales son más frecuentes en invierno.

Recientemente se han encontrado títulos elevados de anticuerpos específicos contra el virus Borna (un virus ARN frecuente en Extremo Oriente), en pacientes esquizofrénicos y en las personas que conviven con ellos (familiares y cuidadores).

Se ha hallado una relación entre la infección gestacional por el virus de la rubéola (en el primer trimestre del embarazo) y la aparición de psicosis no afectivas en la edad adulta, en un estudio retrospectivo a propósito de una epidemia de rubéola ocurrida en 1964.

También se ha implicado al virus VIH-1 en la génesis de la esquizofrenia, ya que se ha constatado en estudios *in vitro* que dos metabolitos del antipsicótico clozapina demostraron actividad contra el virus VIH-1, inhibiendo la producción del antígeno p24, el principal antígeno interno del VIH-1.

Igualmente, Hollister observó que entre los niños con grupo sanguíneo Rh+ hijos de madre Rh (con incompatibilidad Rh) la prevalencia de esquizofrenia era del 2,1%, frente a los niños que no presentaban incompatibilidad Rh con sus madres, en que la prevalencia era sólo del 0,8%.

FACTORES NUTRICIONALES

Diversos hallazgos sugieren que determinados déficit alimentarios en fases críticas del neurodesarrollo podrían contribuir a desencadenar la esquizofrenia.

Los estudios sobre la población que sufrió el "invierno de hambre holandés" demostraron una incidencia más elevada de alteraciones en el tubo neural.

Diversos estudios sugieren que los pacientes esquizofrénicos fueron alimentados con leche materna en una proporción inferior al resto de la población.

También se ha relacionado el déficit de vitamina D con la aparición de esquizofrenia, puesto que ésta interviene en la inducción de numerosos péptidos que tienen tropismo por el sistema nervioso central, como el factor de crecimiento nervioso.

COMPLICACIONES GESTACIONALES Y PERINATALES

Se ha encontrado relación entre las complicaciones obstétricas y la esquizofrenia, sobre todo la de aparición precoz (un metaanálisis demostró que los esquizofrénicos que presentaban la enfermedad antes de los 22 años tenían un 52% más de probabilidad de ofrecer una historia de complicaciones obstétricas).

Los marcadores directos e indirectos de hipoxia fetal aparecen como importantes predictores del riesgo de esquizofrenia, más potentes incluso que otros predictores, como la exposición a infecciones durante la gestación o el retraso del crecimiento fetal. Algunos estudios han sugerido que los sujetos expuestos a complicaciones obstétricas tienen casi el doble de probabilidad de desarrollar esquizofrenia que los no expuestos, sin tener en cuenta los otros factores de riesgo.

Se acepta que las complicaciones obstétricas, que implican un cierto grado de hipoxia, son la asfixia durante el nacimiento y la cianosis neonatal. Éstas suelen ser debidas a las siguientes causas: anorexia durante el embarazo, anemia durante el embarazo, hemorragia durante el tercer trimestre, preeclampsia, distrés fetal, infarto placentario, presentación de nalgas, prematuridad y vueltas de cordón umbilical alrededor del cuello.

Existiría la posibilidad de que un factor de riesgo obstétrico determinado fuera causado por una predisposición genética a padecer esquizofrenia, en cuyo caso se confundirían las influencias de los factores genéticos y obstétricos.

FACTORES SOCIALES

Algunos investigadores sugieren que los factores sociales o acontecimientos vitales, como el desempleo, vivir solo o un bajo nivel socioeconómico, podrían constituir factores coadyuvantes en la génesis de la esquizofrenia. Son conocidos los estudios con individuos afrocaribeños

Se ha postulado que este subgrupo de población tiene una autoestima inferior al resto de la población, y que éste podría ser un factor de vulnerabilidad para el desencadenamiento de la esquizofrenia.

ENFERMEDADES MÉDICAS QUE PUEDEN PROPICIAR LA APARICIÓN DE SÍNTOMAS ESQUIZOFRENIFORMES

En el sistema nervioso central, los accidentes cerebrovasculares que con más frecuencia producen síntomas psicóticos se localizan en el hemisferio derecho y, dentro de éste, principalmente en las áreas temporales, parietales y occipitales. De todos modos, es más probable que un paciente presente una psicosis paranoide después de un accidente cerebrovascular si ya tenía antecedentes de psicosis.

La localización de la lesión cerebral determina algunas diferencias en los síntomas psicóticos que presenta el paciente. Así, en los tumores que interrumpen las vías ópticas son frecuentes las alucinaciones visuales (también en los tumores frontales, aunque más raramente). Las alucinaciones olfatorias derivan de lesiones que comprimen las vías olfatorias. Las alucinaciones auditivas tienden a vincularse con lesiones del lóbulo temporal, las cuales pueden producir también palinacusia (persistencia o recurrencia de estímulos auditivos previos). Los tumores del lóbulo temporal desencadenan delirios de persecución o manifestaciones schneiderianas de primer orden, y las lesiones del hemisferio derecho pueden causar el síndrome de Capgras.

En los enfermos epilépticos, se observa una prevalencia de psicosis del 7 al 12%, y el riesgo de que presenten psicosis es el doble que en la población general, y aún mayor en los epilépticos que poseen focos temporales inferointernos.

En los pacientes VIH positivos se observa una incidencia de psicosis significativamente mayor en las fases avanzadas de enfermedad.

El 25% de los pacientes aquejados de neurosífilis (frecuentemente asociada a la infección por el VIH) presenta síntomas maníacos, depresivos, paranoides o psicosis esquizofreniformes. Son frecuentes las ideas delirantes paranoides, de influencia, fenómenos de pasividad y alucinaciones auditivas amenazantes.

La manifestación más frecuente de la hiperfunción de la corteza suprarrenal (síndrome de Cushing) es la depresión asociada con ansiedad. En el 9-15% de los casos se asocia a psicosis, que suele ser de naturaleza depresiva, con frecuentes alucinaciones auditivas e ideación delirante, y no pocas veces cursa con cuadros catatónicos.

Se han descrito otras causas de aparición de síntomas psicóticos, y muy raramente de esquizofrenia, como los traumatismos craneoencefálicos. Los síntomas psicóticos ocurren con más frecuencia en personas que han tenido un traumatismo craneoencefálico que en la población general⁴¹ (el riesgo es entre dos y cinco veces superior al de la población general, y pueden presentarse justo después del traumatismo, en el período de amnesia postraumática, y también de forma subaguda o incluso meses después del traumatismo. Los síntomas clínicos más característicos son de tipo paranoide y alucinatorio, pero puede llegar a desarrollarse un trastorno esquizofreniforme, o incluso una esquizofrenia. También se han descrito casos de catatonía desencadenados por un traumatismo craneoencefálico.

Igualmente, se ha comprobado que muchas sustancias tienen propiedades psicoticomiméticas. Se ha observado que la fenciclidina, las anfetaminas y la cocaína provocan estados psicóticos temporales que algunas veces persisten durante semanas, a pesar de retirar el agente causal.

Se ha especulado que la exposición del feto al efecto de la radiación podía facilitar la posterior aparición de esquizofrenia, debido a las mutaciones genéticas que se producirían. La acción de la radiación sería especialmente perniciosa en los meses intermedios del embarazo. Así, en un estudio reciente realizado en supervivientes de la bomba atómica de Nagasaki.

Existen estudios que sugieren que la edad paterna sería un predictor importante de la aparición de esquizofrenia, debido a que cuanto mayor es la edad paterna en el momento de la concepción, mayor es la probabilidad de acumulación de errores de replicación en las líneas celulares espermatozoides y, por tanto, mayor será la probabilidad de aparición de mutaciones genéticas.

La exposición del niño a condiciones sociales adversas durante la infancia podría aumentar el riesgo de padecer esquizofrenia. La integridad de los tractos de la sustancia blanca del cerebro en la edad adulta podría verse perjudicada por la exposición a experiencias adversas en la infancia.

La exposición a la infección prenatal y las experiencias traumatizantes en la vida peripuberal son dos factores de riesgo ambiental para los trastornos neuropsiquiátricos del desarrollo.

El estudio exploró las consecuencias del desafío inmunológico prenatal combinado y el estrés peripuberal en discretas anomalías celulares en el sistema γ -aminobutírico (GABA) del hipocampo.

La infección viral durante los últimos dos tercios del desarrollo fetal aumentaría el riesgo de un adulto esquizofrénico, Los expuestos a la epidemia viral durante su segundo trimestre de desarrollo fetal estaban en alto riesgo de ser admitidos en un hospital psiquiátrico con un diagnóstico de esquizofrenia.

Un subconjunto de mujeres que están expuestas a una infección durante el embarazo tienen un mayor riesgo de dar a luz a un niño que más tarde será diagnosticado con un trastorno neurológico o neuropsiquiátrico. Una serie de factores, incluyendo la susceptibilidad genética, la intensidad y el momento de la infección y la exposición a eventos aversivos posnatales adicionales, pueden

influir en la medida en que la infección materna altera el desarrollo del cerebro fetal y el fenotipo de la enfermedad (trastorno del espectro autista, esquizofrenia).

Las tendencias de la prevalencia de la esquizofrenia para aumentar con la latitud y el clima más frío eran todavía grandes y significativos y presentes en varios continentes, as encuestas anteriores encontraron una variación grande (> 10 veces) en la prevalencia de esquizofrenia en diferentes sitios geográficos y una tendencia a que la prevalencia aumentara con la latitud. Realizamos meta análisis de estudios de prevalencia para investigar si estos hallazgos apuntaban a factores etiológicos subyacentes en la esquizofrenia o eran el resultado de artefactos metodológicos o la confusión de la latitud de los sitios con el nivel de atención de la salud en esos sitios. El aumento de la prevalencia con la latitud fue mayor para los grupos con bajo consumo de pescado, piel más oscura y mayor mortalidad infantil - compatible con un papel de la deficiencia prenatal de vitamina D en la esquizofrenia.

El eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA) es uno de los ejes neuroendocrinos más importantes y juega un papel importante en las respuestas de defensa contra el estrés antes y después del nacimiento. La exposición prenatal a los xenobióticos, incluyendo las toxinas ambientales (como el humo, el dióxido de azufre y el monóxido de carbono), los medicamentos (como los glucocorticoides sintéticos) y las categorías de alimentos y bebidas (como el etanol y la cafeína), afecta indirectamente al desarrollo fetal al cambiar el estado materno. La "sobree Exposición de los fetos a los glucocorticoides maternos" puede ser el principal factor de iniciación por el cual se altera la programación del eje fetal de HPA.

La esquizofrenia es una enfermedad frecuente e incapacitante asociada con fenotipos psiquiátricos heterogéneos, a hipótesis predominante con respecto a trastornos psicóticos propone que una combinación de factores genéticos y / o ambientales, durante los períodos críticos de desarrollo del cerebro aumenta el riesgo de estas enfermedades. Las regulaciones epigenéticas, como la metilación del ADN, pueden mediar las interacciones gen x entorno al nivel del

genoma y pueden proporcionar un sustrato potencial para explicar la variabilidad en la gravedad de los síntomas y la heredabilidad familiar a epigenética se refiere a una amplia gama de mecanismos moleculares incluyendo la metilación del ADN de los residuos de citosina en dinucleótidos CpG y modificaciones de histonas postraduccionales. Estos mecanismos alteran la forma en que los factores transcripcionales se unen al ADN, modulando su expresión. Los factores ambientales prenatales y postnatales pueden afectar a estos factores epigenéticos, teniendo responsabilidad en la transcripción del ADN a largo plazo, e influyendo en el desarrollo de trastornos psiquiátricos.

La exposición prenatal a patógenos infecciosos o estímulos inflamatorios es cada vez más reconocida por desempeñar un papel etiológico importante en los trastornos neuropsiquiátricos y neurológicos con componentes del neurodesarrollo.

Se han revelado asociaciones significativas entre la infección prenatal durante el embarazo y el aumento del riesgo de enfermedad en los últimos años de vida para diversos trastornos cerebrales, incluyendo esquizofrenia, autismo, trastorno bipolar, retraso mental y Parálisis cerebral.

Otra razón por la cual no debemos ignorar los efectos a distancia del SNC de la infección prenatal se relaciona con las observaciones clínicas de que los individuos con trastornos psiquiátricos mayores presentan signos de disfunciones fisiológicas y metabólicas, incluyendo resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, obesidad y enfermedad cardiovascular.

En el contexto de la obesidad y los trastornos metabólicos, este concepto se refiere al fenómeno de que la exposición a un factor ambiental específico durante los períodos prenatales o perinatales tempranos puede inducir cambios en las funciones metabólicas durante toda la vida, predisponiendo al organismo a excesiva adiposidad y afecciones fisiopatológicas asociadas, homeostasis de la glucosa, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular.

Estos efectos de superposición se caracterizan principalmente por el aumento de la expresión fetal de factores inflamatorios, como las citoquinas proinflamatorias y las quimiocinas, se ha demostrado que la activación inmunológica prenatal del virus en ratones conduce a una disminución

persistente en el número de células T reguladoras (Tregs) en el bazo y los ganglios linfáticos mesentéricos . Además de otras funciones, Tregs puede potentemente suprimir las respuestas inmunes innatas y adaptativas, de modo que una interrupción de las funciones Treg normales puede conducir a reacciones inflamatorias exacerbadas.

En los últimos años, ha aumentado el interés por el potencial relativo de las funciones gastrointestinales para modular los rasgos neuropsicológicos implicados en trastornos psiquiátricos. Los estudios epidemiológicos y clínicos han demostrado repetidamente una alta comorbilidad entre los trastornos inflamatorios gastrointestinales y los síntomas psiquiátricos relacionados con el estrés, como la ansiedad o el comportamiento depresivo.

De hecho, además de los síntomas patológicos tradicionalmente atribuidos a las disfunciones del SNC, las enfermedades psiquiátricas del neurodesarrollo, como el autismo y la esquizofrenia, también están asociadas con una serie de disfunciones gastrointestinales.

La infección materna durante el embarazo induce una serie de respuestas fisiopatológicas en el huésped materno, incluyendo la producción de factores inmunes solubles, tales como citoquinas, especies reactivas del oxígeno, y factores endocrinos solubles, tales como hormonas del estrés. Algunos de estos factores pueden atravesar la barrera placentaria y entrar en el ambiente fetal, causando así inflamación fetal y estrés oxidativo. La expresión fetal anormal de estos factores podría perjudicar el desarrollo normal de los órganos periféricos y centrales al modificar la diferenciación, proliferación y / o migración de las células diana. Estos procesos pueden implicar alteraciones en la expresión génica a través de modificaciones epigenéticas.

La infección materna durante el embarazo puede inducir una respuesta inflamatoria en la placenta y causar insuficiencia placentaria, lo que a su vez puede causar hipoxemia fetal.

Además de sus efectos sobre la disponibilidad de micronutrientes, la infección materna durante el embarazo también puede afectar el suministro fetal de macronutrientes.

Por último, también debe señalarse que al menos parte de los cambios en el microbioma que surgen después de la infección prenatal pueden tener un origen prenatal precoz.

Existen asociaciones bien descritas entre las exposiciones al estrés, los niveles de glucocorticoides, la integridad del hipocampo y la memoria en los seres humanos.

Las altas tasas de trauma de la infancia se encuentran en las muestras psicóticas, el aumento de la sensibilidad al estrés y la reactividad se encuentran a menudo en los individuos con trastornos psicóticos, Los individuos con sensibilidad al estrés exhibirán reacciones de socorro mucho mayores en respuesta a eventos traumáticos y otros factores estresantes en la infancia que otras personas expuestas a traumas similares. Puede ser el caso que estas experiencias tempranas traumáticas o estresantes, especialmente si son recurrentes, amplifican aún más la sensibilidad al estrés para producir el síndrome de sensibilización al estrés completo.

El estrés prenatal es un factor de riesgo para desarrollar esquizofrenia y otras enfermedades psiquiátricas, como el trastorno bipolar. Otras complicaciones prenatales y perinatales que también son factores de riesgo para la esquizofrenia implican cambios en los glucocorticoides, incluyendo hipoxia, infecciones virales y deficiencias nutricionales. En los animales, las deficiencias nutricionales prenatales se asocian con anomalías del hipocampo; La hipoxia prenatal aumenta significativamente los niveles plasmáticos de cortisol y ACTH y anomalías del hipocampo; Y las infecciones virales perinatales se asocian con alteración de la neurogénesis del hipocampo. Estos resultados no son incompatibles con la opinión de que numerosas complicaciones prenatales y perinatales pueden elevar el riesgo de esquizofrenia a través de las vías de estrés.

Los aumentos normales relacionados con la edad en los niveles de glucocorticoides, la memoria basada en el hipocampo y los déficits de aprendizaje que se producen en las ratas se manifiestan a edades más tempranas con exposición a la privación materna. Estos resultados apoyan la "hipótesis de la cascada de glucocorticoides".

La mayor actividad de dopamina está relacionada con la psicosis. El aumento de la actividad de la dopamina se asocia con la inducción o exacerbación de los síntomas psicóticos.

La implicación es que el deterioro de GABA puede ser un factor de riesgo para la esquizofrenia. La reducción de la unión de GABA a los receptores GABA que interactúan con el aumento del tono serotoninérgico puede aumentar el riesgo de esquizofrenia.

EPIGENÉTICA, CAMBIOS ESPECÍFICOS DE METILACIÓN EN EL PROMOTOR DEL EXÓN 1F DEL RECEPTOR GLUCOCORTICOIDE

Un mecanismo epigenético que puede estar relacionado con la esquizofrenia es la metilación del ADN, muchos estudios se centraron en la metilación del receptor de glucocorticoides exón 1F promotor después de una observación inicial de que los cambios en esta región podrían ser modulada por el medio ambiente. Se han planteado problemas metodológicos con el fin de intentar comprender la cuantificación de la metilación y el sitio de acción. Proponemos que es útil examinar si la metilación en sitios específicos dentro de la región promotora puede ser particularmente relevante para la vulnerabilidad psiquiátrica a los resultados relacionados con el estrés.

Ha habido un interés reciente en la epigenética en la psiquiatría, ya que ofrece un medio de entender cómo las experiencias de vida estresante, en interacción con el genotipo, resultan en cambios epigenéticos que resultan en la alteración de la expresión génica, afectando en última instancia el riesgo de trastornos mentales.

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios sacan conclusiones sobre si el promotor GR-1 F está hiper o hipometilado en base a la metilación media en varios sitios CpG.

El maltrato durante el desarrollo temprano está entre los predictores más fuertes de la patología psiquiátrica y de la severidad del curso clínico, incluyendo el comienzo temprano de la enfermedad, la respuesta pobre del tratamiento, el aumento de la comorbilidad y la utilización crónica del cuidado de la salud.

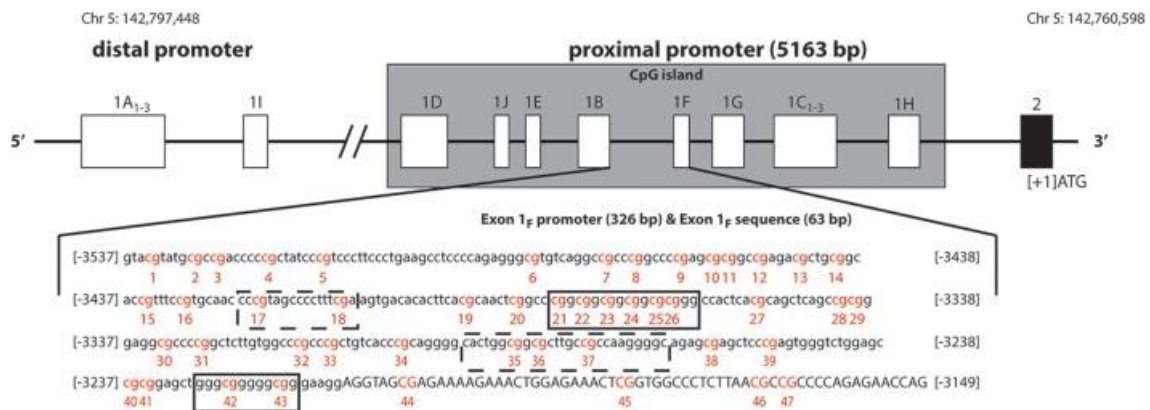
La epigenética se refiere a los procesos químicos y físicos colectivos que programan el genoma para expresar sus genes de una manera dependiente del tiempo y de las células. Estos mecanismos son capaces de transmitir información a través de divisiones meióticas y mitóticas en ausencia de un cambio en la secuencia de ADN.

La metilación del ADN se refiere a la adición covalente de un grupo metilo en la posición 5' a un residuo de citosina (5-mC), en particular cuando una citosina es seguida por una guanina (dinucleótido CpG).

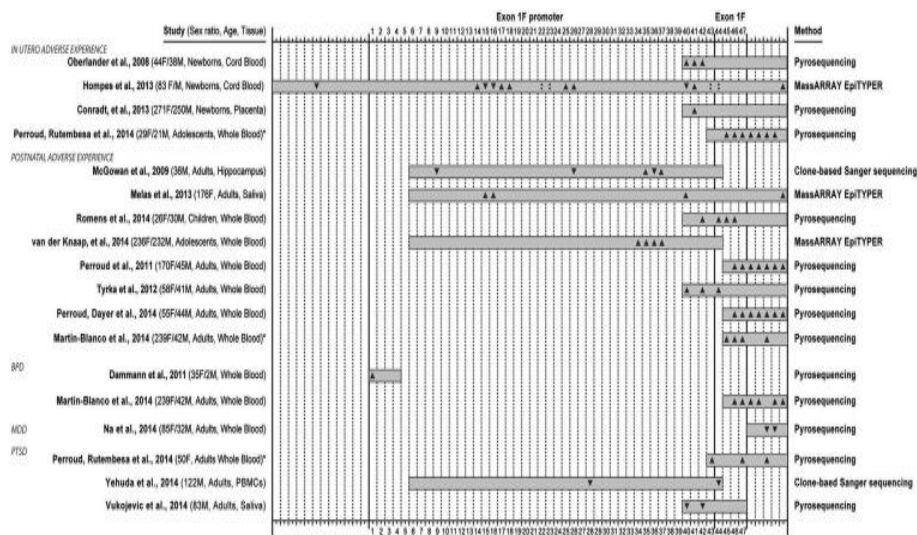
La metilación del ADN se percibió inicialmente como una marca epigenética estable que podría ser reprogramada sólo en momentos específicos del desarrollo, o interrumpida por la inestabilidad epigenética patológica (por ejemplo, en las células cancerosas).

En este paradigma se han estudiado ampliamente los efectos del cuidado materno en el hipocampo (y en el giro dentado en particular), descubriendo varias adaptaciones epigenéticas, especialmente en el gen del receptor de glucocorticoides.

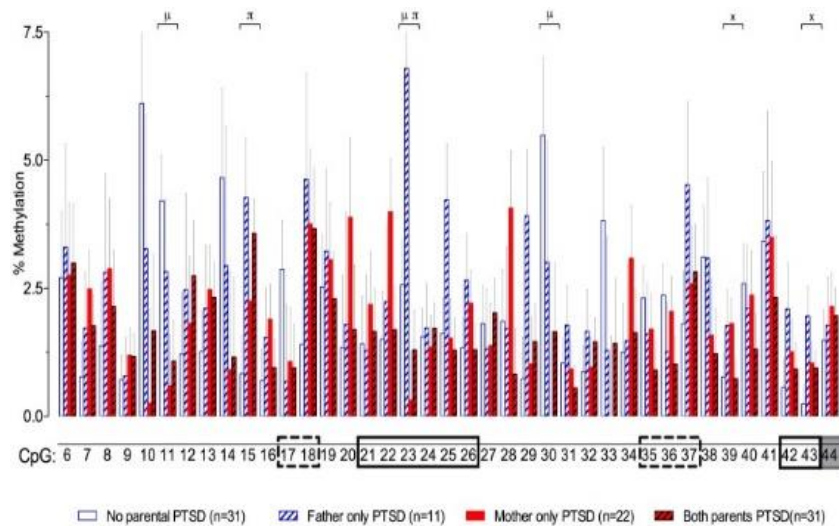
6. Anexo



La mayoría de los estudios sacan conclusiones sobre si el promotor GR-1 F está hiper o hipometilado en base a la metilación media en varios sitios CpG.



Resumen de 16 estudios que examinaron la metilación en el exón 1_F promotor y exón 1_F región del gen receptor de glucocorticoides (*NR3C1*), e informó de cambios en la metilación C-fosfato-dinucleótidos específicos (es decir, sitios CpG) en relación con la vida adversa (que ocurren *en el útero* o en la vida postnatal temprana) o condiciones asociadas con la adversidad: trastorno límite de personalidad (TLP), trastorno depresivo mayor (TDM) y trastorno de estrés postraumático (TEPT).



La exposición al trauma en los padres también se ha relacionado con un mayor riesgo de abuso y maltrato infantil, especialmente en presencia de trastorno de estrés postraumático materno o paterno.

El agrupamiento fenotípico de descendientes del Holocausto demostró una asociación de PTSD paterno, pero no maternal, con trauma y abuso infantil y aumento de la metilación del promotor GR-1F.

No está claro si las marcas epigenéticas son igualmente estables en todos los genes y todas las regiones genéticas, ya que algunas marcas epigenéticas se han demostrado que persisten a través de las generaciones (Gapp et al., 2014), mientras que otros han demostrado cambios en la respuesta a intervenciones psicoterapéuticas.

7. Conclusiones

La causa exacta de la esquizofrenia no se sabe actualmente, y se piensa para ocurrir como resultado de diversos factores de riesgo genético, físico, psicológico y ambiental.

Las condiciones sociales y medioambientales incrementan el riesgo psicosis como la esquizofrenia.

Muchas revisiones muestran que existe una combinación de genes aumenta el riesgo de un individuo para desarrollar la condición. Sin embargo, no todo el mundo con alteraciones genéticas llegará a ser afectado por esquizofrenia, pues esta también relacionado con otros factores de riesgo.

Se han observado a los individuos que fueron sujetos a las complicaciones antes y durante nacimiento también para estar en el mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia. Estas complicaciones pueden incluir el trabajo prematuro, el peso de nacimiento inferior y la asfixia durante nacimiento. Además, la exposición a los virus o las infecciones en la matriz o la infancia temprana puede también tener un efecto.

La patofisiología de esta conexión no se sabe con certeza, aunque sea probablemente un resultado de cambios sutiles en el revelado del cerebro del niño.

La evidencia existente ha establecido que la infección materna durante el embarazo y la enfermedad durante la vida temprana están asociadas con una esquizofrenia posterior. Los hallazgos sugieren que la susceptibilidad a la enfermedad en la primera infancia puede ser central en la relación entre la infección vaginal prenatal y las experiencias psicóticas posteriores. Se necesitan más investigaciones para establecer los mecanismos que vinculan estas exposiciones prenatales y posnatales con enfermedades psicóticas.

8. Bibliografía

1. Factores de riesgo de aparición de esquizofrenia Risk factors for schizophrenia
R. Coronas^a, FJ. Arrufat^a, C. Domènech^a, JV. Cobo^a
2. When social and environmental adversity causes schizophrenia, Susan M. Essock, PhD
3. Neuropsychobiology of the relationship between postnatal sensory experience and the development of precision in neuronal connections
Gil-Verona^a, JA. Macías^b, JF. Pastor^a, MA. Maniega^c, JM. Román^d, A. López^e, L. Rami-González^f, T. Boget^f
4. Adverse childhood experiences influence White matter microstructure in patients with schizophrenia
5. Single and combined effects of prenatal immune activation and peripubertal stress on parvalbumin and reelin expression in the hippocampal formation.
Giovanolli S¹, Weber L¹, Meyer U².
6. Relation of schizophrenia prevalence to latitude, climate, fish consumption, infant mortality, and skin color: a role for prenatal vitamin D deficiency and infections
Kinney DK¹, Teixeira P, Hsu D, Napoleon SC, Crowley DJ, Miller A, Hyman W, Huang E.
7. Maternal Immune Activation and Autism Spectrum Disorder: From Rodents to Nonhuman and Human Primates
M Careaga et al. *Biol Psychiatry* 81 (5), 391-401. 2016 Oct 25.
8. Maternal prenatal infection, early susceptibility to illness and adult psychotic experiences: a birth cohort study.
Betts KS¹, Williams GM², Najman JM³, Scott J⁴, Alati R⁵
9. Low maternal retinol as a risk factor for schizophrenia in adult offspring
YuanYuan Bao,^a Ghionul Ibram,^b William S. Blaner,^c Charles P. Quesenberry,^d Ling Shen,^d Ian W. McKeague,^e Catherine A. Schaefer,^d Ezra S. Susser,^{a,b} and Alan S. Brown^{a,b,*}
10. Prenatal xenobiotic exposure and intrauterine hypothalamus-pituitary-adrenal axis programming alteration.
Zhang C¹, Xu D², Luo H¹, Lu J¹, Liu L¹, Ping J², Wang H³.
11. Epigenetics of schizophrenia: a review].
Rivollier F¹, Lotersztajn L¹, Chaumette B¹, Krebs MO¹, Kebir O².
12. Prenatal Inflammation, Infections and Mental Disorders.

Flinkkilä E¹, Keski-Rahkonen A, Marttunen M, Raevuori A.

13. Long-term pathological consequences of prenatal infection: beyond brain disorders.
Labouesse MA¹, Langhans W², Meyer U².
14. Pathways Associating Childhood Trauma to the Neurobiology of Schizophrenia.
Ruby E¹, Polito S², McMahon K³, Gorovitz M, Corcoran C, Malaspina D.
15. Cambios de metilación específicos del sitio en el promotor del exón 1F del receptor glucocorticoide en relación con la adversidad de la vida: revisión sistemática de factores contribuyentes
Nikolaos P. Daskalakis ^{1, 2, 3, *} y Rachel Yehuda ^{1, 2, 4}
16. Efectos del sexo sobre los resultados del desarrollo neurológico de la activación inmune innata durante la vida prenatal y neonatal.
Rana SA ¹, Aavani T, Pittman QJ .
17. Metilación del ADN y maltrato infantil: desde modelos animales hasta estudios en seres humanos.
Lutz PE ¹, Turecki G ² .
18. Colina prenatal y el desarrollo de la esquizofrenia.
Freedman R ¹, Ross RG ¹ .
19. Prenatal and perinatal risk factors of schizophrenia.
Meli G¹, Ottl B, Paladini A, Cataldi L.
20. Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia.
Benros ME¹, Mortensen PB, Eaton WW.
21. Factores de riesgo prenatal y perinatal para la esquizofrenia, la psicosis afectiva y la psicosis reactiva de inicio precoz: estudio de casos y controles
Christina M Hultman , investigadora , ^a Pär Sparén , investigadora , ^b Noriyoshi Takei , profesor asociado , ^c Robin M Murray , profesor , y Sven Cnattingius , profesor asociado ^e
22. Gastroenterology issues in schizophrenia: why the gut matters.
Severance EG¹, Prandovszky E, Castiglione J, Yolken RH.
23. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century.
Howes O¹, McCutcheon R², Stone J².

24. The role of inflammation in schizophrenia.
Müller N¹, Weidinger E¹, Leitner B¹, Schwarz MJ²
25. Metabolic complications of schizophrenia and antipsychotic medications--an updated review.
26. Yogaratnam J¹, Biswas N, Vadivel R, Jacob R.
27. Endophenotypes in Schizophrenia for the Perinatal Period: Criteria for Validation.
Ross RG¹, Freedman R².
28. The early longitudinal course of cognitive deficits in schizophrenia.
Nuechterlein KH¹, Ventura J, Subotnik KL, Bartzokis G.
29. Mother-infant interaction in schizophrenia: transmitting risk or resilience? A systematic review of the literature.
Davidsen KA^{1,2}, Harder S³, MacBeth A⁴, Lundy JM⁵, Gumley A⁵.
30. Cognition, function, and disability in patients with schizophrenia: a review of longitudinal studies.
Rajji TK¹, Miranda D², Mulsant BH³.
31. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia.
Vassos E¹, Pedersen CB, Murray RM, Collier DA, Lewis CM.
32. Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism.
Brown AS¹.
33. Cannabis abuse and brain morphology in schizophrenia: a review of the available evidence.
Malchow B¹, Hasan A, Fusar-Poli P, Schmitt A, Falkai P, Wobrock T.
34. Schizophrenia in the spectrum of gene-stress interactions: the FKBP5 example.
Daskalakis NP¹, Binder EB².
35. The social defeat hypothesis of schizophrenia: an update.
Selten JP¹, van der Ven E, Rutten BP, Cantor-Graae E.
36. Nutritional Factors Affecting Mental Health.
Lim SY¹, Kim EJ¹, Kim A¹, Lee HJ², Choi HJ², Yang SJ².
37. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis.

Davis J¹, Eyre H², Jacka FN³, Dodd S⁴, Dean O⁴, McEwen S⁵, Debnath M⁶, McGrath J⁷, Maes M², Amminger P⁸, McGorry PD⁹, Pantelis C¹⁰, Berk M¹¹.

38. Fetal growth and gestational factors as predictors of schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome.
Van L^{1,2}, Butcher NJ^{1,3}, Costain G^{1,2}, Ogura L¹, Chow EW^{1,4}
39. Prenatal care and adverse pregnancy outcomes among women with schizophrenia: a nationwide population-based study in Taiwan.
Lin HC¹, Chen YH, Lee HC.
40. Schizophrenia and reelin: a model based on prenatal stress to study epigenetics, brain development and behavior.
Negrón-Oyarzo I¹, Lara-Vásquez A¹, Palacios-García I¹, Fuentealba
41. Effects of prenatal hypoxia on schizophrenia-related phenotypes in heterozygous reeler mice: a gene × environment interaction study.
Howell KR¹, Pillai A².
42. Obstetrical complications, social class and type of schizophrenia.
Jones BJ¹, Gallagher BJ, Moss DM, McFalls JA.
43. Prenatal and postnatal maternal contributions in the infection model of schizophrenia.
Meyer U¹, Schwendener S, Feldon J, Yee BK.

