



Patología psiquiátrica, una perspectiva desde la epigenética en gestantes e infantes

Lina Maryudi Rodriguez López¹ , María Fernanda Bernal Restrepo² 

¹ Lina Maryudi Rodriguez López*, Universidad del Tolima, linismrl@gmail.com

² María Fernanda Bernal Restrepo, Corporación Universitaria Juan N. Corpas, mafe.bernal.mb@gmail.com

Historia del Artículo:

Recibido el 13 de enero de 2020

Aceptado el 28 de noviembre de 2021

On-line el 20 de enero de 2022

Palabras Clave: Trastorno psiquiátrico, epigenética, metilación, gestante, infante.

Keywords: Psychiatric disorder, epigenetics, methylation, pregnant woman, infant.

Resumen

A pesar de que las patologías psiquiátricas generan gran morbilidad y mortalidad a nivel mundial, aún falta implementar estrategias para su prevención y tratamiento. Por esta razón, el campo de la epigenética ha aportado información que permite asociar variables psicosociales presentes durante la gestación, con modificaciones del ADN de genes que se asocian a enfermedades mentales, de manera que facilite establecer métodos de diagnóstico oportuno.

Basado en esto, el presente estudio se planteó como objetivo identificar los factores de riesgo epigenéticos desencadenantes de patologías psiquiátricas durante la gestación y la infancia.

Se realizó una búsqueda sistemática con términos MeSH, en las siguientes bases de datos: Embase, Cochrane, Pubmed y Epistemonikos, de artículos publicados desde enero del 2017 a febrero de 2022. De esta búsqueda se obtuvo un total de 255 artículos académicos y según los criterios de inclusión, finalmente se seleccionaron 61 artículos que permitían describir la relación existente entre algunas patologías psiquiátricas con la epigenética de gestantes e infantes.

Al finalizar la revisión, se encontró que existen varios factores como las enfermedades maternas (depresión, ansiedad, estrés, estado inflamatorio perinatal, diabetes gestacional), la exposición a medicamentos, el abuso de sustancias ilícitas, y variables demográficas, que influencian la expresión de genes relacionados, especialmente, con el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

Abstract

Even though psychiatric pathologies generate great morbidity and mortality worldwide, strategies for their prevention and treatment still need to be implemented. For this reason, the field of epigenetics has provided information that allows associating psychosocial variables present during pregnancy, with DNA modifications of the genes associated with mental illnesses, that in a way facilitate the establishment of timely diagnostic methods.

Based upon this, the present study aimed to identify the epigenetic risk factors that trigger psychiatric pathologies during pregnancy and childhood.

A systematic search with MeSH terms was conducted, in the following databases: Embase, Cochrane, Pubmed and Epistemonikos, of articles published from January 2017 to February 2022. As a result of this search, a total of 255 academic articles were obtained and according to the inclusion criteria, 61 articles were finally selected that allowed to describe the relationship between some psychiatric pathologies with the epigenetics of pregnant women and infants.

At the end of the review, it was found that several factors such as maternal diseases (depression, anxiety, stress, perinatal inflammatory state, gestational diabetes), exposure to medications, substance abuse, and demographic variables, influence the expression of genes related, especially, to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

* Autor para correspondencia:

Lina Maryudi Rodriguez López, Universidad del Tolima, e-mail: linismrl@gmail.com

Cómo citar:

Rodriguez et al. Patología psiquiátrica, una perspectiva desde la epigenética en gestantes e infantes. S&EMJ. Año 2022; Vol. 2: 5-18.

Introducción

Las enfermedades que afectan la salud mental son un grupo de trastornos que, aunque generan gran morbimortalidad, no son tratados de la manera correcta ni oportuna. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el Atlas de Salud mental del 2020 indica que solo el 25% de los países miembros reportaron haber incluido en el sistema de atención primaria algún tipo de intervención para preservar la salud mental (1), siendo esto una cifra alarmante si se tiene en cuenta el último reporte de esta organización, que mencionaba que para el año 2017, se estimaba que el 10.7% de la población mundial (792 millones de personas) vivía con algún tipo de patología psiquiátrica (2).

Dentro del estudio de estas enfermedades, dos de las poblaciones de interés son las gestantes y los infantes, debido a que se ha evidenciado que las madres con algún tipo de patología psiquiátrica, tienen la capacidad de heredar a sus hijos, entre un 40-70%, cambios epigenéticos que los predisponen a padecer problemas de salud mental, en un proceso conocido como "programación fetal". De acuerdo a lo descrito por Erhuma (2012), la programación fetal se define como "la adaptación fisiológica, metabólica o comportamental resultante de la exposición a la falta de hormonas, nutrientes, estrés y otros agentes en períodos críticos durante la embriogénesis y el desarrollo fetal" (3).

Debido a lo anteriormente planteado, expertos en epigenética han buscado determinar los cambios epigenéticos secundarios a enfermedades psiquiátricas presentes durante el embarazo. Aunque la mayoría de los estudios en este campo se basan en la metilación del ADN como método para esclarecer cuáles son los factores que generan una respuesta celular y así cambios en la regulación de los sistemas orgánicos y sus ejes (4), existen otros tipos de cambios epigenéticos que influyen en la expresión genética a través de microRNAs o mediante la modificación de histonas.

Independientemente del método escogido, los hallazgos de estas investigaciones pueden esclarecer la relación que tienen los factores biológicos, sociales y ambientales, con el desarrollo de patologías psiquiátricas en la infancia o la adolescencia. De esta manera, se pueden adelantar estrategias que permitan ayudar a prevenir, diagnosticar y tratar a las personas que padecen de dichas enfermedades.

Objetivo

Identificar factores de riesgo epigenéticos desencadenantes de patologías psiquiátricas durante la gestación y la infancia.

Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática con términos MeSH, en las siguientes bases de datos: Embase, Cochrane, Pubmed y Epistemonikos, de artículos publicados desde enero del 2017 a febrero de 2022. De la búsqueda realizada, se obtuvieron 255 artículos dentro de los que se encontraban estudios de cohorte, metaanálisis, resúmenes de ponencias de congresos y reportes de caso. Entre ellos, se seleccionaron 61 artículos académicos, en inglés o español, de acuerdo a su título y resumen, que permitieran describir la relación existente entre algunas patologías psiquiátricas con la epigenética de gestantes e infantes.

Introduction

Diseases that affect mental health are a group of disorders that, although they generate great morbidity and mortality, are not treated in the correct or timely manner. The World Health Organization (WHO) in the Atlas of Mental Health of 2020 indicates that only 25% of member countries reported having included in their primary care system some type of mental health preservation intervention, this being an alarming figure if the latest report of this organization is taken into account, which mentioned that by 2017, 10.7% of the world's population (792 million people) was estimated that lived with some type of psychiatric pathology.(1)(2)

Within the study of these diseases, two of the populations of interest are pregnant women and infants, because it has been evidenced that mothers with some type of psychiatric pathology, might inherit their children, between 40-70%, epigenetic changes that predispose them to suffer mental health problems, in a process known as "fetal programming". As described by Erhuma (2012), fetal programming is defined as "the physiological, metabolic or behavioral adaptation resulting from exposure to a lack of hormones, nutrients, stress and other agents in critical periods during embryogenesis and fetal development".(3)

Due to the above, experts in epigenetics have sought to determine the epigenetic changes secondary to psychiatric diseases present during pregnancy. Although most studies in this field are based on DNA methylation as a method to clarify what are the factors that generate a cellular response and thus changes in the regulation of organic systems and their axes, there are other types of epigenetic changes that influence gene expression through microRNAs or through the modification of histones. (4)

Regardless of the method chosen, the findings of these investigations can clarify the relationship

between biological, social and environmental factors and the development of psychiatric pathologies in childhood or adolescence. In this way, strategies can be developed to help prevent, diagnose and treat people suffering from these diseases.

Objective

Identify epigenetic risk factors that trigger psychiatric pathologies during pregnancy and childhood.

Methodology

We conducted a systematic search with MeSH terms, in the following databases: Embase, Cochrane, Pubmed and Epistemonikos, of articles published from January 2017 to February 2022. From the search carried out, 255 articles were obtained, including cohort studies, meta-analyses, abstracts of conference papers and case reports. Among them, 61 academic articles were selected, in English or Spanish, according to their title and abstract, which would allow describing the relationship between some psychiatric pathologies with the epigenetics of pregnant women and infants.

Depresión materna

La depresión materna es una enfermedad presente en aproximadamente 10% de las mujeres en embarazo, cifra que puede alcanzar hasta un 17% en países en desarrollo. La existencia de esta patología aumenta el riesgo de complicaciones obstétricas y fetales como: diabetes gestacional, trastornos hipertensivos del embarazo, restricción de crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, fetos pequeños para la edad gestacional y parto pretérmino (5).

Dentro de estas complicaciones, se destacan los cambios epigenéticos por los cuales aumenta el riesgo de presentar fetos pequeños para la edad gestacional o con bajo peso al nacer. Por un lado, la información disponible refiere que la depresión materna aumenta el nivel de cortisol en la circulación de la madre, incrementando el riesgo de tener fetos pequeños para la edad gestacional, lo que a su vez se relaciona con cambios en la metilación de los genes *GLP2R* y *LEP*, asociados con el control del apetito y la homeostasis de la glucosa (6). Por otro lado, se ha documentado que los neonatos con bajo peso al nacer presentan hipometilación de genes involucrados en el crecimiento infantil: en un 1.6% el gen *IGF2* (codifica para el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2), en un 5.9% el gen *PLAGL* (codifica para proteína supresora de crecimiento celular) (7), asimismo, en el gen *MEG3* y en el *PEG3* (8).

Además de las complicaciones anteriormente descritas, hay información que sugiere que la depresión perinatal genera una serie de alteraciones epigenéticas en diferentes sistemas orgánicos como el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), el sistema de oxitocina, el sistema inmune, la diferenciación neuronal y el ciclo circadiano (9). Acerca de la relación entre la depresión materna y el eje hipotálamo-hipófisis- adrenal (HHA) se describe que durante la gestación, la enzima 11 β -hidroxiesteroido dehidrogenasa tipo-2 (11 β -HSD2) en la placenta, actúa como barrera y controla la cantidad de cortisol materno al que se expone el feto. Sin embargo, durante la depresión antenatal, los niveles de cortisol materno aumentan y disminuye la expresión de esta enzima, lo que permite que el feto esté expuesto a mayor cantidad de cortisol, lo que aumenta la metilación del gen *OXTR* (10), pero además, ejerce cambios en la metilación del ADN de otros genes que también están involucrados en el sistema hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y están encargados de la regulación de la respuesta al estrés, como lo son el gen *NR3C1* (codifica para receptor de glucocorticoides), el gen *OXTR* (codifica para receptor de oxitocina) y el gen *SLC6A4* (codifica para receptor de serotonina) (11).

En cuanto a la relación entre la depresión perinatal y el sistema inmune, se describe que por un lado existe hipermetilación del gen *FOXP3*, que desempeña un papel sobre la regulación de la función de las células T; y por otro lado, hipometilación de los genes *CYBA* en un 2.5% y del *PRKCZ* en un 0.5% (12), los cuales se encuentran relacionados con la respuesta inflamatoria y la diferenciación neuronal, en procesos de neurogénesis, diferenciación neuronal y desarrollo sináptico. Igualmente, la depresión perinatal también se ha asociado con hipermetilación del gen *CLOCK* e hipometilación de los genes *CRY1*, *PER1* y *PER2*, lo que implica cambios epigenéticos que retrasan el ciclo circadiano (9).

En conclusión, la exposición a síntomas depresivos de la madre durante la gestación, está asociado con cambios en la metilación del ADN en cientos de regiones genómicas en la vida intrauterina. Sin embargo, este tema aun es objeto de investigación, y aunque en el presente artículo se menciona la importancia de alteración de algunos genes, es preciso destacar que existen otras regiones genómicas de interés. Por ejemplo, en un estudio publicado en el 2021, se mencionan "marcas" en sitios de otros ocho genes que son: *SHROOM1*, *PWWP3A*, *NFIC*, *EPHA6*, *LRP8*, *IER3*, *DOCK6* y *ST8SIA6*, y además, en regiones entre genes, como entre el gen *HIST3H3* y el *HIST3H2A*, entre el *NODAL* y el *PALD1*, y el *RSP26* y el *ERBB3* (13). (Ver Tabla 1).

Estrés prenatal

La literatura sugiere que el estrés materno durante el embarazo (eventos traumáticos, estrés psicológico, reacción fisiológica al estrés y síntomas de depresión o ansiedad), aumenta la demanda energética por las células de la placenta, lo que a su vez genera cambios epigenéticos que pueden conllevar a una posible susceptibilidad programada (14). Con esta alteración, también se modifica la respuesta a eventos estresantes y en consecuencia, puede aumentar el riesgo de padecer enfermedades psiquiátricas como depresión o esquizofrenia (15). Asimismo, se describe que el estrés prenatal conlleva a cambios en el desarrollo cerebral del feto, específicamente en la microestructura de la sustancia blanca, a nivel del fascículo fronto-occipital inferior, del fascículo longitudinal inferior y de las radiaciones talámicas posteriores (16).

Las alteraciones en el desarrollo cerebral pueden resultar en variaciones a nivel fisiológico y comportamental, generando dificultades emocionales y conductuales a largo plazo. Específicamente, tanto la depresión materna como la ansiedad durante el embarazo están asociadas con aumento en la metilación del gen *NR3C1*, lo que se ha relacionado con ánimo temeroso en la

población femenina; los cambios en este y en el gen *SLC6A4*, también han mostrado influencia en conductas de los infantes como el miedo, la cercanía y la tranquilidad, y en su capacidad de orientación (17).

Teniendo en cuenta lo anterior, se podría decir que así como en la depresión materna, el estrés prenatal también influencia la función del sistema hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), debido a que además de las variaciones ya mencionadas en los genes *NR3C1* y el *SLC6A4*, hay evidencia que destaca que la hipometilación del gen *FKBP5* (codifica para la proteína co-chaperona del receptor de glucocorticoides), presente en gestantes con antecedente de exposición precoz a riesgos, promueve una retroalimentación negativa del eje HHA en los primeros años de vida del infante (18).

De igual forma, se ha observado que la ansiedad materna durante el embarazo puede alterar la metilación de los genes: *GABBR1*, *IGF2/H19* y *LINE1*. Uno de los hallazgos más importantes con respecto a estas regiones genómicas es que sus cambios epigenéticos varían en función del género. En el caso del gen *GABBR1*, las diferencias en la metilación solo ocurren en los infantes hombres; con el gen *IGF2/H19* se evidencia hipometilación en el género masculino

Tabla 1: Genes relacionados con patologías en el infante.

Gen	Función	Cambio epigenético	Patología relacionada en el infante
<i>GLP2R</i>	- Control del apetito - Homeostasis de la glucosa	-	Feto pequeño para la edad gestacional
<i>LEP</i>	-	-	
<i>IGF2</i>	Codificación del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2	Hipometilación	Bajo peso al nacer
<i>PLAGL</i>	Codificación de la proteína supresora de crecimiento celular	Hipometilación	
<i>OXTR</i>	Codificación de receptor de oxitocina	Hipermetilación	Trastorno en la regulación de la respuesta al estrés por cambios en el eje HHA
<i>SLC6A4</i>	Codifica para receptor de serotonina	Hipermetilación	
<i>NR3C1</i>	Codifica para receptor de glucocorticoides	Hipermetilación / Hipometilación	Trastorno en la regulación de la respuesta al estrés por cambios en el eje HHA: aumento del riesgo de complicaciones neurocomportamentales
<i>HSD11B2</i>	Codifica para 11b-hidroxi-esteroide deshidrogenasa tipo 2		
<i>FOXP3</i>	Regulación de las células T	Hipermetilación	Información incierta
<i>FKBP5</i>	Codificación de la proteína co-chaperona del receptor de glucocorticoides	Hipometilación	Retroalimentación negativa del eje HHA: aumenta severidad de síntomas depresivos
<i>CLOCK</i>	Regulación del ciclo circadiano	Hipermetilación	Retraso en el ciclo circadiano
<i>CRY1</i>		Hipometilación	
<i>PER1</i>		Hipometilación	
<i>PER2</i>		Hipometilación	
<i>OR2L13</i>	Codificación de receptores olfatorios	Hipometilación	Trastorno del espectro autista
<i>OPRM1</i>	Codificación del receptor de opioides tipo mu	Hipermetilación	Aumento en la expresión del receptor mu: disminución de tolerancia al dolor

Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos.

e hipermetilación en el femenino; y con el gen *LINE1*, hipermetilación en los niños e hipometilación en niñas (19)(20).

Por último, es preciso reconocer que aunque el estrés prenatal promueve alteraciones epigenéticas, también se han descrito situaciones que de estar presentes incluso antes del embarazo, pueden llegar a desarrollar cambios epigenéticos importantes. Este es el caso de un estudio realizado con 271 mujeres del sur de África, en el cual se planteó la hipótesis de que el trastorno de estrés postraumático materno también podría asociarse con cambios en la epigenética del infante. En el estudio mencionado, se calculó la edad epigenética gestacional al nacimiento, usando un reloj epigenético que se diseñó para ser usado en neonatos, y se encontró que el trastorno de estrés postraumático afecta negativamente la edad epigenética gestacional al nacimiento (21).

Estado inflamatorio perinatal

La evidencia encontrada en la literatura propone que la activación del sistema inmune de la madre tiene influencia en el desarrollo de patologías psiquiátricas en el infante. Una de las hipótesis planteadas indica que el estado inflamatorio perinatal contribuye al reclutamiento de células del sistema inmune, que al extravasarse desde los vasos sanguíneos y/o el líquido cefalorraquídeo al parénquima cerebral, genera neuroinflamación y posterior daño en la sustancia blanca del neonato (22).

De esta manera, surgen tres ejemplos, el primero que menciona que la infección por el virus de la influenza a una edad gestacional temprana se asocia con el desarrollo de esquizofrenia (23); el segundo que sugiere que la fiebre materna en el periparto podría aumentar el riesgo de presentar un trastorno del espectro autista con discapacidad intelectual; y finalmente, el tercero que refiere que hay biomarcadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y las interleucinas 1 β , 6 y 8 que se asocian con alteraciones del neurodesarrollo (24), y especialmente, en el caso de la interleucina 8 (IL-8) con trastornos neuropsiquiátricos como la parálisis cerebral, el trastorno del espectro autista y el trastorno de déficit de atención (22).

Una de las investigaciones se propuso estudiar el estado inflamatorio perinatal y sus consecuencias en el neurodesarrollo es el estudio ELGAN. Dentro de sus conclusiones describe algunos biomarcadores inflamatorios y su asociación con varios trastornos neuropsiquiátricos, pero hace especial énfasis en la interleucina 8 (IL-8), refiriendo que es uno de los principales biomarcadores en este tema y que además, la presencia de bacterias como la

Ureaplasma urealyticum o aquellas que hacen parte de los estreptococos del grupo A, puede aumentar su nivel de concentración (22)

Diabetes gestacional

Un estudio realizado en muestras de sangre de cordón umbilical de madres con diabetes gestacional demostró hipometilación del gen que codifica para receptores olfatorios (*OR2L13*). Este cambio epigenético también se ha evidenciado en personas que padecen algún trastorno del espectro autista. Aunque realmente no se sabe el mecanismo exacto por el cual se relaciona dicho gen con esta patología, la disfunción olfatoria si se ha asociado con individuos con trastorno del espectro autista que presentan menores capacidades en el aspecto social (25).

Asimismo, se ha evidenciado que la diabetes gestacional causa hipometilación del gen que codifica para receptores de glucocorticoides (*NR3C1*) y del gen de la 11b-hidroxi-esteroide deshidrogenasa tipo 2 (*HSD11B2*) en el feto, lo cual parece estar relacionado con un mayor riesgo de desarrollar complicaciones neurocomportamentales en el infante (26).

Basado en esta teoría, un estudio evaluó el temperamento de los lactantes entre 6-24 meses, bajo la hipótesis que refería que particularmente la vía relacionada con esta clase de hormonas, podría ser una gran candidata para relacionar el ambiente materno durante el embarazo con el temperamento del infante. Sin embargo, este estudio no fue capaz de encontrar que alguno de estos dos genes (*NR3C1* o *HSD11B2*) fueran capaces de predecir la respuesta del infante hacia lo que se denominó afecto negativo (reactividad, miedo, angustia y tristeza) (27).

Sustancias relacionadas con metilación del ADN fetal

Manejo farmacológico con antidepresivos

Es importante discriminar si los cambios epigenéticos evidenciados durante la gestación en madres con depresión, son resultado de la enfermedad o del manejo farmacológico, debido a que la exposición prenatal a antidepresivos ha mostrado cambios en la metilación de genes que están involucrados con el neurodesarrollo, la sinapsis y el funcionamiento neurocognitivo (28).

Un estudio demostró que el tratamiento con antidepresivos durante el embarazo, se asocia a hipometilación del gen *ZNF575*, el cual se encuentra involucrado en regulación de la transcripción, y con muchas funciones a lo largo del genoma que no se encuentran del todo estudiadas, pero que deberían ser objeto de investigación debido a que este cambio

Tabla 2. Clasificación de los antidepresivos, su posología y observaciones.

Clase de antidepresivo	Nombre	Dosis (min-máx.)	Observaciones
Inhibidores de la recaptación de noradrenalina: tricíclicos (aminas terciarias)	Amitriptilina	100-200	<ul style="list-style-type: none"> Generalmente son reemplazados por los nuevos antidepresivos debido a que estos tienen menos efectos adversos Numerosos efectos adversos: ganancia de peso, síntomas gastrointestinales, disfunción sexual, convulsiones, arritmia cardiaca Pueden incrementar el riesgo de ideas o comportamientos suicidas
	Clomipramina	100-200	
	Doxepina	100-200	
	Imipramina	100-200	
	Trimipramina	75-200	
Inhibidores de la recaptación de noradrenalina: tricíclicos (aminas secundarias)	Amoxapina	200-300	<ul style="list-style-type: none"> Generalmente son reemplazados por los nuevos antidepresivos debido a que estos tienen menos efectos adversos Numerosos efectos adversos: ganancia de peso, síntomas gastrointestinales, disfunción sexual, convulsiones, arritmia cardiaca Pueden incrementar el riesgo de ideas o comportamientos suicidas
	Desipramina	100-200	
	Maprotilina	100-150	
	Nortriptilina	75-150	
	Protriptilina	15-40	
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Citalopram	20-40	<ul style="list-style-type: none"> Los efectos adversos incluyen síntomas gastrointestinales Pueden causar disfunción sexual Pueden incrementar el riesgo de ideas o comportamientos suicidas Al asociarse con IMAOs pueden producir síndrome serotoninérgico Tienen algunas interacciones con CYP La vilazodona no se asocia a disfunción sexual ni ganancia de peso
	Escitalopram	10-20	
	Fluoxetina	20-80	
	Fluvoxamina	100-200	
	Paroxetina	20-40	
	Sertralina	100-150	
	Venlafaxina	75-225	
Antidepresivos atípicos	Atomoxetina	40-80	<ul style="list-style-type: none"> Bupropion no se asocia con ganancia de peso La mirtazapina, trazodona y nefazodona son antagonistas de receptores de serotonina La mirtazapina y la trazodona pueden causar somnolencia por lo que se debe tomar antes de acostarse La nefazodona tiene riesgo de producir falla hepática Pueden incrementar el riesgo de ideas o comportamientos suicidas
	Bupropion	200-300	
	Duloxetina	80-100	
	Mirtazapina	15-45	
	Nefazodona	200-400	
	Trazodona	150-200	
Inhibidores MAO	Fenelzina	30-60	<ul style="list-style-type: none"> Muchos efectos adversos incluyendo ganancia de peso y disfunción sexual, por lo que son reemplazados por los nuevos antidepresivos Pueden incrementar el riesgo de ideas o comportamientos suicidas Eliminación lenta Pueden causar crisis hipertensivas si se administra con alimentos o bebidas que contengan tiramina
	Tranilcipromina	20-30	
	Selegilina	10	

Fuente: Elaborado con base en Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* [Internet]. Edición 13. Mc Graw Hill; 2020.

epigenético se registra incluso hasta los 3 años de edad, periodo en el que el infante presenta un rápido desarrollo y gran vulnerabilidad (29). (Tabla 2.)

Uso indiscriminado de opioides

Uno de los grandes objetivos de la medicina es mejorar la calidad de vida de las personas en todas sus etapas. Teniendo en cuenta esto, se ha intentado ofrecer alternativas farmacológicas a las mujeres en el periodo del parto, de tal manera que hasta un 40% de las madres son recetadas con opioides para el manejo del dolor asociado al parto (31). Pese

a que es una práctica común, aun no hay suficiente evidencia que descarte la influencia que tiene sobre la epigenética del infante, lo cual es de gran importancia puesto que como se ha mencionado anteriormente, hay factores externos que generan cambios en la metilación del ADN tanto durante la vida intrauterina como en los primeros años de vida.

De hecho, se ha descrito que la exposición crónica a opioides durante la gestación genera cambios epigenéticos que resultan en una alteración a la sensibilidad a los opioides secundaria a una hipermetilación de la región promotora del gen

OPRM1 (receptor de opioides tipo mu), lo cual genera disminución en su expresión. Por un lado, en un estudio realizado con animales, no se pudo establecer si esto se relaciona con un aumento en el riesgo de adicción en la especie humana (32). Sin embargo, por otro lado, un estudio menciona que esta hipermetilación disminuye la tolerancia al dolor lo que genera la necesidad de manejo farmacológico con opioides, con lo cual se podría generar la hipótesis de que puede aumentar el riesgo de adicción en un futuro (33).

Abuso de sustancias ilícitas

Un estudio demostró que la exposición fetal a etanol puede generar cambios epigenéticos que conllevan a neurodegeneración fetal. Dentro de los hallazgos encontrados se destaca la inhibición de la actividad de la enzima ADN metil-transferasa 1(DNMT-1), la producción de especies reactivas de oxígenos que generan daño mitocondrial y las alteraciones en la expresión genética de la adhesión celular que conlleva a afectación en la sinaptogénesis. Asimismo, resalta que existe información que ha logrado relacionar la exposición prenatal al alcohol con aumento en el riesgo de depresión (34).

Otras variables con causalidad indirecta

Edad de los padres

Normalmente, se describe que el desarrollo de enfermedades mentales ocurre durante la infancia, sin embargo, aún no es claro si esto depende de factores genéticos, epigenéticos, ambientales o sociales. Por esta razón, un artículo realizó una búsqueda en la literatura para determinar si enfermedades como la esquizofrenia, la bipolaridad, el trastorno obsesivo-compulsivo(TOC) y el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDHA), se relacionaban con factores causales de la edad de los padres o con cambios a nivel genético.

En este artículo se menciona que el TDHA se ha visto que afecta en mayor medida a hijos de parejas jóvenes; y en el caso del TOC, se describe que hay una mayor presentación en hijos de padres entre los 27.5 y los 32.5 años. Los hallazgos anteriormente expuestos, no se asociaron a factores epigenéticos sino a factores causales relacionados con la edad. En el caso del espectro autista y la esquizofrenia, e incluso el TDHA, no hay un solo gen que promueva el desarrollo de la enfermedad, sino que se ha descrito que es producto de una combinación de alteraciones genéticas, probablemente influenciadas por la disminución de la habilidad de reprogramación que tienen los espermatozoides a medida que se envejece (35).

Nutrición materna

La nutrición durante el embarazo es un factor clave sobre la expresión del genoma fetal, y por ende, sobre su crecimiento y desarrollo. Se cree que la disminución en la carga calórica puede generar cierto tipo de insuficiencia útero-placentaria con la consecuente restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). En neonatos con RCIU se encontraron variaciones en la metilación de tres genes, por un lado, en el gen *PRDM16*, que funciona como represor de la transcripción y su alteración promueve un desequilibrio en los niveles de células T y especies reactivas de oxígeno; y por otro lado, sobre dos genes que desempeñan funciones sobre la regulación de la transcripción (*ZNF532* y *ZNF664*) (36).

Así como ocurre con la reducción de la ingesta calórica, también se ha visto que una dieta que no cumpla con los requerimientos mínimos de micronutrientes puede llevar a complicaciones durante la gestación. Por ejemplo, un estudio establece que el ácido fólico y la vitamina B12 tienen la capacidad de donar grupos metilo, por lo tanto, un nivel por debajo del óptimo puede llevar a desenlaces desfavorables, dentro de los que se encuentra el nacimiento de hijos pretérmino (37). Igualmente, un estudio demostró que las mujeres que durante su embarazo recibieron suplementación con ácido fólico, presentaron hipometilación de los genes *LINE-1*, *BDNF* y *IGF2*, este último, relacionado con el crecimiento infantil (38).

Cuidados durante la infancia

La identificación de genes que al ser modificados epigenéticamente generan alteraciones en varios sistemas, ha tenido un gran interés en la comunidad científica. Por esta razón, no solo hay evidencia que establece que ocurren cambios durante el periodo de la gestación, sino que incluso en la infancia, también hay diferentes variables en el entorno que pueden llagar a realizar modificaciones sobre el ADN. De hecho, hay estudios realizados en animales han demostrado que la exposición temprana a situaciones difíciles, como el pobre cuidado postnatal, puede causar cambios epigénéticos que conlleven a diferencias en la respuesta comportamental a futuros eventos desafiantes (39).

Con base en la misma teoría, se realizó un estudio que buscaba evaluar la variación en la metilación del ADN en niños que por un lado, recibieron apoyo por parte del personal de enfermería desde el estado intrauterino hasta los 2 años de edad, comparándolo con otros que pertenecían al grupo de control. Dentro de los resultados obtenidos, describen que hay múltiples asociaciones significativas entre los niños que sufrieron abuso o abandono infantil,

con variaciones en la metilación del ADN de genes involucrados en la codificación de receptores de andrógenos, estrógenos (*ESR1* y *ESR2*) y glucocorticoides (*NR3C1*) (40).

Por ejemplo, con respecto a los cambios evidenciados en este último gen, se realizó un estudio con tejido cerebral *post mortem* de ocho niños entre 1-4 años de edad, dentro de los cuales el 50% de ellos habían sufrido de abuso físico severo. Los resultados obtenidos postularon que la exposición a esta clase de violencia, puede correlacionarse con cambios epigenéticos en el gen *NR3C1*, específicamente en las células piramidales del hipocampo (41).

Así como se ha visto que hay factores que influencian sobre la epigenética promoviendo problemas a nivel neuropsiquiátrico, también hay evidencia de prácticas que actúan como factores protectores en los infantes que sufrieron de maltrato físico o cuyas madres sufrieron de depresión o estrés prenatal (por ejemplo, violencia de pareja durante el embarazo). Un estudio realizado con 42 madres y sus hijos (menores de 5 meses de edad) encontró que aunque en estos últimos existen cambios epigenéticos en el receptor de glucocorticoides (*NR3C1*), los infantes que si recibieron lactancia materna exclusiva presentaban menos metilación del exón 1F. En teoría, esto podría disminuir la reactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la respuesta al estrés (42).

En efecto, se ha ido realizando investigaciones que no solo permitan identificar las modificaciones epigenéticas sino que de alguna forma, posibiliten hallar los factores que podrían ser capaces de modularlos. Por ejemplo, un estudio que actualmente está en curso, conocido como *Early Parenting Intervention - Behavioral Outcomes in infants with Neurodevelopmental Disabilities (EPI-BOND)*, busca identificar cuáles son los cambios en la metilación de diferentes genes (*NR3C1*, *SLC6A4*, *OXTR* y *BDNF*) en respuesta al estrés socio-emocional, realizando intervenciones que promuevan una paternidad positiva, de manera que se pueda mejorar la adaptación de los infantes a futuras situaciones difíciles (43).

En este orden de ideas, también se ha postulado el parto fisiológico y el contacto piel a piel como uno de los factores que pueden llegar a influenciar cambios epigenéticos en el infante. Por lo anterior, se realizó un estudio que intentó determinar si esta práctica generaba modificaciones en el gen *OXTR* y en tal caso, si podía relacionarse con procesos fisiológicos o comportamentales en los infantes. No obstante, la información disponible indica que aun no se ha permitido establecer si existe o no esta relación (44), por lo que se requiere de más estudios que apoyen o descarten esta teoría.

Discusión

La búsqueda de factores etiológicos que expliquen el desarrollo de las enfermedades psiquiátricas todavía se considera un campo difícil de resolver, sin embargo, diferentes hallazgos señalan que la genética desempeña un rol fundamental. En tal caso, la evidencia sugiere que por ejemplo, la heredabilidad en estos trastornos oscila entre 30-50% para la depresión y entre 60-80% para la esquizofrenia. Una de las razones que explica lo anterior, es que existen variables durante el embarazo y los primeros años de vida que conllevan cambios epigenéticos, como la metilación del ADN, que pueden influenciar el desarrollo cerebral (45).

Con base en lo anterior, hay varios sistemas postulados como principales objetos de investigación como lo es el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), el sistema de oxitocina, el sistema inmune, la diferenciación neuronal y el ciclo circadiano. De estos cinco, el que más información tiene actualmente es el HAA, puesto que los resultados afirman que se relaciona ampliamente con el impacto que tienen diferentes factores durante la gestación sobre el desarrollo neuro-psiquiátrico del infante (46). Se describe que cuando este eje se activa, el hipotálamo secreta la hormona liberadora de corticotropina, induciendo la síntesis hipofisiaria de la hormona adrenocorticotropa, que finalmente viaja por la circulación hacia las glándulas suprarrenales promoviendo así la secreción de glucocorticoides (47), que son hormonas presentes en múltiples procesos orgánicos.

Dentro de la evidencia recogida en esta revisión, se destaca que ciertas variaciones epigenéticas en genes relacionados con el eje HHA pueden desencadenar tanto complicaciones en el desarrollo y el crecimiento fetal, como cambios neuropsiquiátricos y comportamentales en la vida de los infantes. Este es el caso de los genes que codifican para receptores de glucocorticoides (*NR3C1*), receptores de oxitocina (*OXTR*), receptores de serotonina (*SLC6A4*) y de la proteína co-chaperona del receptor de glucocorticoides (*FKBP5*), entre otros.

Específicamente, el gen *NR3C1*, ha sido uno de los principales objetos de estudio en este campo debido a su implicación en enfermedades como depresión materna, estrés antenatal y diabetes gestacional. La información disponible describe que el aumento en la metilación del exón 1F se asocia con disminución de la expresión del receptor de glucocorticoides y su densidad en el tejido cerebral, así como la respuesta fisiológica y comportamental a futuras situaciones de estrés (48).

A pesar de que hay evidencia suficiente que

sugiere que la hipometilación del gen es la encargada de producir la disminución de la expresión, hay algunos autores que describen que este cambio epigenético es secundario a una hipermetilación. Independiente del cambio epigenético dado, hay estudios que indican que aumenta la probabilidad de padecer una enfermedad psiquiátrica, la distinción es que la hipometilación se relaciona con trastornos del estado del ánimo y la hipermetilación con trastornos de ansiedad (49).

Con respecto al gen *OXTR*, previamente se mencionó que presenta un aumento en su metilación durante la depresión materna y que hace parte de la regulación de la respuesta al estrés. En consecuencia, este cambio epigenético se asocia con mayor respuesta a expresiones faciales negativas como el miedo o la ira, y a una menor respuesta a expresiones faciales positivas, en la corteza frontal inferior derecha de los infantes, hallazgos que son similares a los encontrados en la población adulta (50). En efecto, aunque hay información que sugiere que la alteración en la metilación de este gen, puede afectar la salud mental, incrementando el riesgo de depresión, todavía se deben realizar más estudios para identificar el mecanismo biológico subyacente (51).

Por otro lado, haciendo énfasis en el gen *SLC6A4*, cuya metilación puede verse afectada con la depresión y el estrés materno durante la gestación, se describe que los cambios epigenéticos pueden llegar a afectar la recaptación de serotonina por las neuronas a tal punto que se puede producir cambios en su función, favoreciendo el desarrollo de varias patologías psiquiátricas, dentro de las que se encuentra el trastorno del espectro autista (52).

Adicionalmente, se ha evidenciado que esas modificaciones no solo ocurren durante la gestación, sino que si el neonato está expuesto a un alto nivel de estrés, por ejemplo, al ser ingresado a la unidad de cuidado intensivo neonatal (UCIN) donde está expuesto a los procedimientos e intervenciones que esto conlleva, también puede presentar hipermetilación de este gen, lo que se ha relacionado con reducción del volumen del lóbulo temporal y en consecuencia, a cambios en la programación del desarrollo socioemocional (53).

Para ejemplificar tal consideración, un estudio de cohorte que comparó el comportamiento de preescolares que nacieron a término con aquellos nacidos pretérmino, indicó que existe una relación entre la estancia en UCIN, la hipermetilación del gen *SLC6A4* y la regulación emocional al estrés, observando que a los 4.5 años, los niños pretérmino respondían con más rabia al estrés emocional. Por esta razón, se podría decir que la exposición a procedimientos dolorosos durante la estancia en

UCIN tiene consecuencias tanto a corto como a largo plazo (54).

En un metaanálisis publicado en el año 2019, se menciona que los cambios en la metilación de genes relacionados con el sistema HHA, también se observan en personas con antecedente de abuso o maltrato infantil. Lo anterior, asociado a evidencia que relaciona otros genes con patologías psiquiátricas, como la hipometilación del gen *FKBP5* en pacientes con depresión mayor y trastorno de estrés postraumático y el gen *BDNF* en personas con trastorno de personalidad límitrofe, ha impulsado investigaciones en el uso de estos genes metilados como biomarcadores pronóstico que permitan diseñar mejores planes terapéuticos (55).

De esta manera, se postula que la variación en la metilación del ADN de los genes *TTC9B* y *HP1BP3* durante el embarazo, podrían tenerse en cuenta como marcadores predictores de depresión postparto (56) con una precisión de hasta el 70-80% (57) en mujeres tanto sin antecedentes psiquiátricos (58) como con preexistencia de trastornos del estado de ánimo (59).

Paralelo a lo anteriormente descrito, en los resultados de este estudio también se destacaron otros cambios epigenéticos que no se relacionan con el eje HHA y que no presentan tanta evidencia, pero que igualmente tienen cierta influencia sobre el desarrollo de patologías psiquiátricas en la infancia. A saber, la exposición a medicamentos como los antidepresivos o los opioides, también han demostrado cambios en la metilación de genes involucrados con diferentes procesos relacionados con la regulación de la transcripción genética. Lo anterior es de gran importancia debido a que con el desarrollo de la medicina, aumenta cada vez más el uso indiscriminado de fármacos durante el embarazo y por ende, las consecuencias a nivel intra y extrauterino tanto a corto como a largo plazo. Asimismo, el abuso de sustancias ilícitas durante la gestación se ha asociado con modificaciones epigenéticas que conllevan a neurodegeneración fetal y aumento del riesgo de padecer depresión.

De igual manera, se obtuvo información acerca de estudios que evaluaron distintas variables demográficas y sociales, como la edad de los padres, la nutrición materna y los cuidados durante la infancia. En el primer caso, se encontró que no hay una asociación directa a nivel epigenético que explique el desarrollo de enfermedades mentales, sino que la relación se debe a factores causales relacionados con la edad. En el segundo caso, si se pudo relacionar el consumo de micronutrientes como la vitamina B12 y el ácido fólico, con cambios epigenéticos durante el embarazo que conllevaban a presentar cambios en la regulación de la

transcripción, el parto pretérmino y el crecimiento infantil, pero, no se pudo establecer si existe alguna influencia sobre el riesgo de padecer algún trastorno psiquiátrico. Por último, se pudo establecer que hay cuidados durante la infancia, como la lactancia materna exclusiva, el apego y la sensibilidad de los padres, que funcionan como factores protectores cuando se presentan eventos estertores que pueden llegar a modificar epigenéticamente el comportamiento y el desarrollo del infante.

A pesar de la evidencia obtenida en diversos estudios, hay algunos autores que indican que los resultados no se correlacionan con lo previamente descrito en la literatura. Por ejemplo, un meta-análisis de cuatro estudios de cohorte, advierte que no pudo identificar ninguna asociación significativa entre la metilación del ADN de 364.659 islas CpG con pobres conductas sociales (60).

Finalmente, se considera importante mencionar ciertas limitaciones descritas por algunos autores en cuanto a la metodología empleada durante los estudios, de manera que sean tenidas en cuenta en futuras investigaciones para que de esta manera se pueda mejorar la calidad de la evidencia. En primer lugar, se indica que aunque varios estudios proponen que las muestras de sangre sean tomadas del cordón umbilical, puede que los niveles de metilación del ADN en sangre no sean los mismos que a nivel cerebral. Por ejemplo, en un estudio que relacionaba el trastorno de déficit de atención con la metilación del ADN, se observó que los resultados obtenidos en siete de las ocho pruebas tomadas de sangre total, no eran consistentes con lo evidenciado en el tejido cerebral *post mortem* (61).

En segundo lugar, dentro de la literatura revisada, se describen algunos factores que podrían influenciar el desarrollo de complicaciones tanto maternas como fetales, sin embargo, se observa que la gran mayoría de los estudios no los tienen en cuenta. Dentro de estos, se consideran como factores confusores potencialmente importantes, la situación socioeconómica de la madre, el abuso de sustancias (tabaquismo o alcohol), el tratamiento farmacológico administrado, entre otros (62). También es el caso por ejemplo, de los recién nacidos postérmino, puesto que si bien hay estudios que hacen alusión infantes pretérmino, aún hay poca información que permita esclarecer si puede o no ocurrir lo mismo en estados del desarrollo neonatal avanzados (63).

Por último, normalmente las investigaciones se enfocan en seleccionar un grupo de genes como base para realizar su estudio. Sin embargo, al hacerlo de esta manera, se limita la comprensión de un sistema tan complejo como lo es el eje HHA y los demás mecanismos involucrados en los cambios

epigenéticos generados durante la gestación. Como consecuencia, se puede confundir la relación existente entre estos genes y el desarrollo de patologías psiquiátricas (64).

Conclusiones

El estudio de las patologías psiquiátricas es un reto para la comunidad científica que con el tiempo ha ido despertando el interés de distintos campos de la medicina. Desde la epigenética se ha intentado explicar los mecanismos etiológicos por los cuales estas enfermedades se desarrollan, proponiendo la hipo o la hipermetilación de ciertos genes involucrados en diferentes sistemas biológicos. Aunque aún hay incógnitas por resolver, uno de los propósitos planteados es identificar biomarcadores útiles para la realización de intervenciones oportunas en personas con una mayor predisposición de padecer alguna de estas enfermedades, de manera que se pueda tanto evaluar la eficacia del tratamiento, como evitar complicaciones propias de los trastornos psiquiátricos.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas Protección de personas y animales

Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos

Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación

No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial Conflicto de Interés (es)

Los autores manifiestan que no existe ningún (os)

conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

Bibliografía

1. World Health Organization. Mental Health Atlas 2020 [Internet]. Ginebra: World Health Organization. 8 octubre del 2021 [10 febrero del 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240036703/>
2. Saloni Dattani, Hannah Ritchie and Max Roser. Mental Health. 2021. Our World in Data [Internet]. 2021. Disponible en: <https://ourworldindata.org/mental-health>
3. DeSocio J. Epigenetics, maternal prenatal psychosocial stress, and infant mental health. Archives of Psychiatric Nursing [Internet]. 1 diciembre 2018 [citado 5 febrero 2022];32(6): p.901-906. Disponible en: [https://www.psychiatrictnursing.org/article/S0883-9417\(18\)30329-7/fulltext](https://www.psychiatrictnursing.org/article/S0883-9417(18)30329-7/fulltext)
4. Neves I, Dinis-Oliveira R, Magalhães T. Epigenomic mediation after adverse childhood experiences: a systematic review and meta-analysis. Forensic Sciences Research [Internet]. 2019 [citado 4 febrero 2022];6(2): p. 103-114. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/epub/10.1080/20961790.2019.1641954?needAccess=true>
5. Nemoda Z, Szyf M. Epigenetic Alterations and Prenatal Maternal Depression. Birth Defects Research. [Internet] 2017 [citado 4 febrero 2022-];109(12): p.888-897
6. Angulo M, Ramirez-Montaño D, Torres-Canchala L, García X, Lemus R, Aristizabal A et al. Methylation Status of GLP2R, LEP and IRS2 in Small for Gestational Age Children with and without Catch-up Growth. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology [Internet]. 2021 [citado 4 Febrero 2022];13(2): p.136-145. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8186343/>
7. Provenzi L, Guida E, Montiroso R. Preterm behavioral epigenetics: A systematic review. Neuroscience & Biobehavioral Reviews [Internet]. 1 septiembre 2017 [citado 4 febrero 2022];84: p. 262-271. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763417302117?via%3Dihub>.
8. Litzky J, Marsit C. Epigenetically regulated imprinted gene expression associated with IVF and infertility: possible influence of prenatal stress and depression. Journal of Assisted Reproduction and Genetics [Internet]. 24 mayo 2019 [citado 5 febrero 2022];36(7): p.1299-1313. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6642239/>
9. Carnevali G, Buoli M. The role of epigenetics in perinatal depression: Are there any candidate biomarkers?. Journal of Affective Disorders [Internet]. 1 febrero 2021 [citado 4 febrero 2022];280: p.57-67. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032720329864?via%3Dihub>
10. Sawyer K, Zunszain P, Dazzan P, Pariante C. Intergenerational transmission of depression: clinical observations and molecular mechanisms. Molecular Psychiatry [Internet]. 3 octubre 2018 [citado 3 febrero 2022];24(8): p. 1157-1177. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30283036/>
11. Wikenius E, Myhre A, Page C, Moe V, Smith L, Heiervang E et al. Prenatal maternal depressive symptoms and infant DNA methylation: a longitudinal epigenome-wide study. Nordic Journal of Psychiatry [Internet]. 9 mayo 2019 [citado 5 Febrero 2022];73(4-5): p. 257-263. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/bs/10.1080/08039488.2019.1613446?journalCode=ipsc20>
12. Viuff A, Sharp G, Rai D, Henriksen T, Pedersen L, Kyng K et al. Maternal depression during pregnancy and cord blood DNA methylation: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Translational Psychiatry [Internet]. 7 noviembre 2018 [citado 5 febrero 2022];8(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6221892/>
13. Lund R, Kyläniemi M, Pettersson N, Kaukonen R, Konki M, Scheinin N et al. Placental DNA methylation marks are associated with maternal depressive symptoms during early pregnancy. Neurobiology of Stress [Internet]. 31 julio 2021 [citado 5 febrero 2022];15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8353413/>
14. Euclides V, Barbosa A, Bastos L, Brentani A, Fink G, Camilo C et al. Prenatal stress and epigenetic profile in neonates1. European Neuropsychopharmacology [Internet]. 2019 [citado 5 febrero 2022];29:S918-S919. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X17307101>
15. Binder E. Embedding of early adversity, molecular mechanisms and genetic moderation - implications for risk trajectories in psychiatry. European Neuropsychopharmacology. [Internet] 2021 [citado 4 febrero 2021];51:e2.
16. Dean D, Madrid A, Planalp E, Moody J, Papale L, Knobel K et al. Cord blood DNA methylation modifications in infants are associated with white matter microstructure in the context of prenatal maternal depression and anxiety. Scientific Reports [Internet]. 9 junio 2021 [citado 5 febrero 2022];11(1). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-91642-0>
17. Gartstein M, Skinner M. Prenatal influences on temperament development: The role of environmental epigenetics. Development and Psychopathology [Internet]. 2018 [citado 4 febrero 2022];30(4): p.1269-1303. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5997513/pdf/nihms916416.pdf>
18. Grasso D, Drury S, Briggs-Gowan M, Johnson A, Ford J, Lapidus G et al. Adverse childhood experiences, posttraumatic stress, and FKBP5 methylation patterns in postpartum women and their newborn infants. Psychoneuroendocrinology [Internet]. 7 febrero 2020 [citado 5 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7096279/>
19. Cao-Lei L, van den Heuvel M, Huse K, Platzer M, Elgbeili G, Braeken M et al. Epigenetic Modifications Associated with Maternal Anxiety during Pregnancy and Children's Behavioral Measures. Cells [Internet]. Septiembre 2021 [citado 5 febrero 2022];10(9):2421. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8469633/>
20. Vangeel E, Pishva E, Hompes T, van den Hove D, Lambrechts D, Allegaert K et al. Newborn genome-wide DNA methylation in association with pregnancy anxiety reveals a potential role for GABBR1. Clinical Epigenetics [Internet]. 3 octubre 2017 [citado 5 febrero 2022];9(1). Disponible: <https://clincialepigenticsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13148-017-0408-5>
21. Koen N, Jones M, Nhapi R, Lake M, Donald K, Barnett W et al. Maternal psychosocial risk factors and child gestational epigenetic age in a South African birth cohort study. Translational Psychiatry [Internet]. 2 julio 2021 [citado 5 febrero 2022];11(1): p. 358. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8253754/>
22. Bangma J, Hartwell H, Santos H, O'Shea T, Fry R. Placental programming, perinatal inflammation, and neurodevelopment impairment among those born extremely preterm. Pediatric Research [Internet].

- 12 noviembre 2020 [citado 5 febrero 2022];89(2): p.326-335. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41390-020-01236-1#:~:text=Consistent%20with%20inflammation%20having%20a,45%20and%20decreased%20risk%20of>
23. Kratimenos P, Penn A. Placental programming of neuropsychiatric disease. *Pediatric Research* [Internet]. 19 abril 2019 [citado 5 febrero 2022];86(2): p.157-164. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41390-019-0405-9>
24. Oldenburg K, O'Shea T, Fry R. Genetic and epigenetic factors and early life inflammation as predictors of neurodevelopmental outcomes. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* [Internet]. 15 mayo 2020 [citado 4 febrero 2022];25(3): p.101115. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7363586/>
25. Howe C, Cox B, Fore R, Jungius J, Kvist T, Lent S et al. Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Newborn DNA Methylation: Findings From the Pregnancy and Childhood Epigenetics Consortium. *Diabetes Care* [Internet]. 10 octubre 2019 [citado 4 febrero 2022];43(1): p. 98-105. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6925578/>
26. Scarpati R, Testi S, Colosimo V, Garcia Crespo C, Micheli C, Azzarà A et al. Role of oxidative stress, genome damage and DNA methylation as determinants of pathological conditions in the newborn: an overview from conception to early neonatal stage. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* [Internet]. Enero-Marzo 2020 [citado 5 febrero 2022];783: p.108295. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383574219300092?via%3Dihub>
27. Finik J, Butzmann J, Zhang W, Go K, Nomura Y. Placental Gene Expression and Offspring Temperament Trajectories: Predicting Negative Affect in Early Childhood. *Journal of Abnormal Child Psychology* [Internet]. 1 junio 2020 [citado 5 febrero 2022];48(6): p.783-795. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7242121/>.
28. McKenna B, Hendrix C, Brennan P, Smith A, Stowe Z, Newport D et al. Maternal prenatal depression and epigenetic age deceleration: testing potentially confounding effects of prenatal stress and SSRI use. *Epigenetics* [Internet]. 24 julio 2020 [citado 5 febrero 2022];16(3): p.327-337. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7901550/>
29. Cardenas A, Faleschini S, Cortes Hidalgo A, Rifas-Shiman S, Baccarelli A, DeMeo D et al. Prenatal maternal antidepressants, anxiety, and depression and offspring DNA methylation: epigenome-wide associations at birth and persistence into early childhood. *Clinical Epigenetics* [Internet]. 29 marzo 2019 [citado 5 febrero 2022];11(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6441191/>.
30. Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* [Internet]. Edición 13. Mc Graw Hill; 2020 [citado 29 marzo 2022]. Disponible en: <https://accessmedicine-mhmedical-com.ezproxy.javeriana.edu.co/content.aspx?bookid=2189§ionid=169518711>
31. Stone W, Wood D, Justice N, Shah D, Olsen M, Bharti D. The systems medicine of neonatal abstinence syndrome. *Frontiers in Bioscience* [Internet]. 1 enero 2020 [citado 4 febrero 2022];25(4):736-759. Disponible en: <https://www.fbscience.com/Landmark/articles/10.2741/4832>
32. Wachman E, Farrer L. The genetics and epigenetics of Neonatal Abstinence Syndrome. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* [Internet]. 29 enero 2019 [citado 5 febrero 2022];24(2): p.105-110. Disponible en: [https://www.sfnmjourn.com/article/S1744-165X\(19\)30010-1/fulltext](https://www.sfnmjourn.com/article/S1744-165X(19)30010-1/fulltext).
33. Wachman E, Hayes M, Shrestha H, Nikita F, Nolin A, Hoyo L et al. Epigenetic variation in OPRM1 gene in opioid-exposed mother-infant dyads. *Genes, Brain and Behavior* [Internet]. 5 marzo 2018 [5 febrero 2022];17(7): p.e12476. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/gbb.12476>
34. Ciafrè S, Ferraguti G, Greco A, Polimeni A, Ralli M, Ceci F et al. Alcohol as an early life stressor: Epigenetics, metabolic, neuroendocrine and neurobehavioral implications. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* [Internet]. 22 septiembre 2020 [citado 5 febrero 2022];118: p. 654-668. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763420305546?via%3Dihub>
35. Vervoort I, Delger C, Soubry A. A multifactorial model for the etiology of neuropsychiatric disorders: the role of advanced paternal age. *Pediatric Research*. [Internet] 5 marzo 2021 [citado 4 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41390-021-01435-4>
36. Krishna R, Vishnu Bhat B, Bobby Z, Papa D, Badhe B, Kalidoss V et al. Identification of differentially methylated candidate genes and their biological significance in IUGR neonates by methylation EPIC array. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* [Internet]. 24 febrero 2020 [citado 5 febrero 2022];35(3): p. 525-533. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2020.1727881?journalCode=ijmf20>
37. Ribeiro de Andrade Ramos B, da Silva M. The Burden of Genetic and Epigenetic Traits in Prematurity. *Reproductive Sciences* [Internet]. 18 julio 2017 [citado 5 febrero 2022];25(4): p. 471-479. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1933719117718270>
38. Caffrey A, Irwin R, McNulty H, Strain J, Lees-Murdock D, McNulty B et al. Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 9 abril 2018 [citado 19 febrero 2022];107(4): p. 566-575. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/107/4/566/4964643>
39. Cecil C, Walton E, Jaffee S, O'Connor T, Maughan B, Relton C et al. Neonatal DNA methylation and early-onset conduct problems: A genome-wide, prospective study. *Development and Psychopathology* [Internet]. 9 junio 2017 [citado 5 febrero 2022];30(2): p. 383-397. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/development-and-psychopathology/article/abs/neonatal-dna-methylation-and-earlyonset-conduct-problems-a-genomewide-prospective-study/4CE7281EF-E7CF1996C215F14B5121F4E>
40. O'Donnell K, Chen L, MacIsaac J, McEwen L, Nguyen T, Beckmann K et al. DNA methylome variation in a perinatal nurse-visitation program that reduces child maltreatment: a 27-year follow-up. *Translational Psychiatry*. [Internet] 10 enero 2018 [citado 4 febrero 2022];8(1). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41398-017-0063-9>
41. Takahashi Y, Kubo R, Sano R, Kuninaka H, Murayama M, Hayakawa A et al. DNA methylation of the NR3C1 promoter region in brains of pediatric victims of physical abuse. *Neurocase* [Internet]. 27 febrero 2019 [citado 5 febrero 2022];24(5-6):269-275. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13554794.2019.1582678?journalCode=nncs20>
42. Lester B, Conradt E, LaGasse L, Tronick E, Padbury J, Marsit C. Epigenetic Programming by Maternal Behavior

- in the Human Infant. *Pediatrics* [Internet]. 1 octubre 2018 [citado 5 febrero 2022];142(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6192679/>
43. Montirossi R, Rosa E, Giorda R, Fazzi E, Orcesi S, Cavallini A et al. Early Parenting Intervention - Biobehavioral Outcomes in infants with Neurodevelopmental Disabilities (EPI-BOND): study protocol for an Italian multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* [Internet]. 21 julio 2020 [citado 4 febrero 2022];10(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7375429/>
44. Uvnäs-Moberg K, Gross M, Agius A, Downe S, Calleja-Agius J. Are There Epigenetic Oxytocin-Mediated Effects on the Mother and Infant during Physiological Childbirth?. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 14 diciembre 2020 [citado 5 febrero 2022];21(24): p.9503. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7765000/#:~:text=Conclusion%3A%20There%20were%20no%20studies,in%20connection%20with%20physiological%20birth>
45. Reynolds G. Early life trauma, DNA methylation and mental illness. *Epigenomics* [Internet]. 4 mayo 2021 [citado 5 febrero 2022];13(11): p.825-827. Disponible en: https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/epi-2021-0128?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++Opubmed desencadenar tanto complicaciones en el desarrollo y el crecimiento fetal, como cambios neuropsiquiátricos y comportamentales en la vida de los infantes.
46. Binder E. Embedding of early adversity, molecular mechanisms and genetic moderation - implications for risk trajectories in psychiatry. *European Neuropsychopharmacology*. 1 octubre 2021 [citado 5 febrero 2022];51:e2.
47. Conradt E, Adkins D, Crowell S, Monk C, Kobor M. An epigenetic pathway approach to investigating associations between prenatal exposure to maternal mood disorder and newborn neurobehavior. *Development and Psychopathology* [Internet]. 3 agosto 2018 [citado 5 febrero 2022];30(3): p.881-890. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6074043/>
48. Cecil C, Zhang Y, Nolte T. Childhood maltreatment and DNA methylation: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. [Internet] Mayo 2020 [citado 4 febrero 2022];112:392-409. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763419307791?via%3Dihub>
49. Nöthling J, Malan-Müller S, Abrahams N, Hemmings S, Seedat S. Epigenetic alterations associated with childhood trauma and adult mental health outcomes: A systematic review. *The World Journal of Biological Psychiatry*. [Internet] 26 febrero 2019 [citado 4 febrero 2022];21(7): p.493-512. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15622975.2019.1583369?journalCode=iwbp20>
50. Krol K, Puglia M, Morris J, Connelly J, Grossmann T. Epigenetic modification of the oxytocin receptor gene is associated with emotion processing in the infant brain. *Developmental Cognitive Neuroscience* [Internet]. 26 abril 2019 [citado 5 febrero 2022];37. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187892931830207X>
51. Nowak A, Anderson C, Mackos A, Neiman E, Gillespie S. Stress During Pregnancy and Epigenetic Modifications to Offspring DNA. *Journal of Perinatal & Neonatal Nursing* [Internet]. Abril-Junio 2020 [citado 5 febrero 2022];34(2): p.134-145. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185032/>
52. Casavant S, Cong X, Moore J, Starkweather A. Associations between preterm infant stress, epigenetic alteration, telomere length and neurodevelopmental outcomes: A systematic review. *Early Human Development* [Internet]. Abril 2019 [citado 5 febrero 2022];131: p.63-74. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378378219300726?via%3Dihub>
53. Fumagalli M, Provenzi L, De Carli P, Dessimone F, Sirgiovanni I, Giorda R et al. From early stress to 12-month development in very preterm infants: Preliminary findings on epigenetic mechanisms and brain growth. *PLOS ONE* [Internet]. 5 enero 2018 [citado 5 febrero 2022];13(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5755830/>
54. Provenzi L, Fumagalli M, Scotto di Minico G, Giorda R, Morandi F, Sirgiovanni I et al. Pain-related increase in serotonin transporter gene methylation associates with emotional regulation in 4.5-year-old preterm-born children. *Acta Paediatrica* [Internet]. 31 octubre 2019 [citado 5 febrero 2022];109(6): p.1166-1174. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31670854/>
55. Neves I, Dinis-Oliveira R, Magalhães T. Epigenomic mediation after adverse childhood experiences: a systematic review and meta-analysis. *Forensic Sciences Research*. [Internet] 2019 [citado 4 febrero 2022];6(2): p. 103-114. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8330736/>
56. Payne J, Osborne L, Kaminsky Z. Update on epigenetic biomarkers of postpartum depression. *International Marcé Society Biennial Scientific Conference 2018 - Archives of Women's Mental Health* [Internet]. 26 septiembre 2019 [cited 5 febrero 2022];22(5):696. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00737-019-00996-y>
57. Kaminsky Z, Osborne L, Smith A, Buss C, Payne J. 013. DNA Methylation Biomarkers Predict Antenatal and Postpartum Depression and Associate With Postpartum Changes in Resting State Functional Connectivity. *Biological Psychiatry*. [Internet] 2019 [citado 3 febrero 2022];85(10): p. S110.
58. Payne J, Osborne L, Cox O, Kelly J, Meilman S, Jones I et al. DNA methylation biomarkers prospectively predict both antenatal and postpartum depression. *Psychiatry Research* [Internet]. 27 noviembre 2019 [citado 5 febrero 2022];285. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7702696/>
59. Osborne L. Identification and replication of epigenetic biomarkers of postpartum depression. *Frontiers in Perinatal Mental Health - Looking to the Future. Archives of Women's Mental Health* [Internet]. 23 marzo 2019 [citado 5 febrero 2022];23(2): p.295. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00737-019-00953-9>
60. Luo M, Meehan A, Walton E, Röder S, Herberth G, Zenclussen A et al. Neonatal DNA methylation and childhood low prosocial behavior: An epigenome-wide association meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* [Internet]. 25 junio 2021 [citado 5 febrero 2022];186(4): p. 228-241. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.b.32862>
61. Neumann A, Walton E, Alemany S, Cecil C, González J, Jima D et al. Association between DNA methylation and ADHD symptoms from birth to school age: a prospective meta-analysis. *Translational Psychiatry* [Internet]. 12 noviembre 2020 [citado 5 febrero 2022];10(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7665047/>
62. Ghosh A, Sahoo S, Menon V, Tharayil H, Thakurdeshai A,

- Andrade C. Antenatal Depression, Epigenetic Gestational Age, Childhood Psychiatric Symptoms, and the Need to Consider the Possible Effects of Unaccounted Confounders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* [Internet]. 1 octubre 2018 [citado 5 febrero 2022];57(10): p.796-797. Disponible en: [https://www.jaacap.org/article/S0890-8567\(18\)31264-4/fulltext](https://www.jaacap.org/article/S0890-8567(18)31264-4/fulltext)
63. Hansen C, Drong A, Starnawska A, Bybjerg-Grauholt J, Buil A, Weinsheimer S et al. Estimated dna methylation gestational age in newborn monozygotic twins associate with later psychiatric disorders between con/discordant pairs. *European Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2019 [5 febrero 2022];29:S795.
64. Wood N, Trebilco T, Cohen-Woods S. Scars of childhood socioeconomic stress: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. [Internet] Noviembre 2020 [citado 4 febrero 2022];118:397-410. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763420305121?via%3Dihub>