

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**ANTECEDENTE DE TRAUMA INFANTIL Y SU RELACIÓN CLÍNICA Y
EPIGENÉTICA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de
la Universidad de San Carlos de Guatemala

Lisbeth Mariela Castillo Escobar

Médico y Cirujano

Guatemala, septiembre 2022

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que la estudiante:

1. LISBETH MARIELA CASTILLO ESCOBAR 201610706 3005436110101

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulada:

**ANTECEDENTE DE TRAUMA INFANTIL Y SU RELACIÓN
CLÍNICA Y EPIGENÉTICA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA**

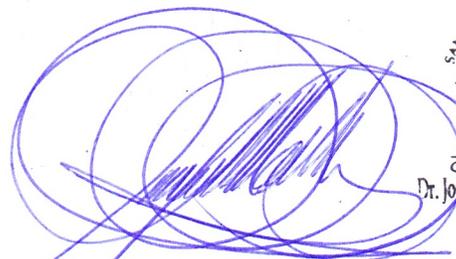
Trabajo asesorado por el Dr. Guillermo Alfonso Domínguez Hernández y, revisado por el Dr. José Antonio Álvarez Guillén, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el diecinueve de septiembre del año dos mil veintidós




Dra. Magda Francisca Velasquez Tohom
Coordinadora




Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO

**Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano**

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que la estudiante:

1. LISBETH MARIELA CASTILLO ESCOBAR 201610706 3005436110101

Presentó el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulada:

**ANTECEDENTE DE TRAUMA INFANTIL Y SU RELACIÓN
CLÍNICA Y EPIGENÉTICA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA**

El cuál ha sido revisado y aprobado por el **Dr. César Oswaldo García García**, profesor de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se le **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el diecinueve de septiembre del año dos mil veintidós.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



USAC
TRICENTENARIA
COORDINACIÓN DE TRABAJOS
DE GRADUACIÓN
-COTRAG-

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

Guatemala, 19 de septiembre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informo que yo:

1. LISBETH MARIELA CASTILLO ESCOBAR



Presenté el trabajo de graduación titulado:

**ANTECEDENTE DE TRAUMA INFANTIL Y SU RELACIÓN
CLÍNICA Y EPIGENÉTICA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA**

Del cual el asesor y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor:

Dr. Guillermo Alfonso Domínguez Hernández



Dr. Guillermo A. Domínguez H.
MSc. PSIQUIATRÍA
COL. 16,312

Revisor:

Dr. José Antonio Álvarez Guillén
Registro de personal: 20180510



José A. Álvarez G.
Médico y Cirujano
Col. No. 19153



RESPONSABILIDAD DEL TRABAJO **DE GRADUACIÓN**

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación.

Su aprobación en ningún momento o de manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación - COTRAG-, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala -USAC-.

Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes involucradas.

DEDICATORIA

A la infancia que debe ser protegida, cuidada y respetada. A la ciencia, que nos ha permitido conocer un poco de los muchos misterios inadvertidos para el ojo humano. A la vida, a la cual dedico cada minuto que me concede. Al misterio de las pequeñas cosas que el hado permitió me llevaran a terminar este trabajo. A todas las personas que me han acompañado en el proceso para convertirme en médica, desde mis maestras que me alfabetizaron, mi profesor de matemáticas que me explicó la lógica que aplicaban los médicos para diagnosticar y tratar individualmente a cada paciente, hasta al neurólogo que antes de entrar a la carrera me recomendó no hacerlo porque “no sería capaz”. Al primer y último paciente que he tenido hasta ahora y que, con sus sonrisas y palabras, me alientan y dan sentido a lo que hago. A la salud mental, tan necesaria, que embellece el alma con solo tratar de buscarla. A mi bisabuela, que luchó contra su época y realidad para salir del machismo y la violencia, y a la cual debo mi apellido. Por supuesto, a mi mamá y su apoyo genuino e incondicional, a mi papá y cada vez que madrugó para llevarme al hospital y la universidad, a mi hermana y su alma resplandeciente, a mi tía Mery y los cereales que me daba en la infancia para “darme gasolina para seguir”. A todas las personas que he amado y me han amado, apoyado, sostenido y alentado a lograr concretar esta etapa de mi vida. A Abner y su esfuerzo por brindar confianza, alivio e interés a sus pacientes. Y, finalmente, a mí, por persistir, por intentar, por insistir; y por tratar de disfrutar de todo mientras sucedía.

AGRADECIMIENTOS

Deseo manifestar mi agradecimiento **a la Universidad de San Carlos de Guatemala**, por la oportunidad de estudiar para adquirir las habilidades y conocimientos necesarios para ser una profesional, como única universidad pública a nivel nacional, cuya oportunidad de educación para todos los estratos sociales debe prevalecer. **A la Facultad de Ciencias Médicas**, por brindarme una formación e instrucción de calidad para convertirme en médica con alto sentido de la moral, la ética y la vocación profesional para ver a los pacientes como lo que son: personas con entidad biopsicosocial. A mi revisor, **Dr. José Antonio Álvarez Guillén**, por su apoyo incondicional, su siempre pronta respuesta, por cada mensaje y videollamada para orientarme, instruirme y apoyarme en la elaboración de este trabajo. A mi asesor, **Dr. Guillermo Alfonso Domínguez Hernández**, por aportar sus conocimientos y experiencias durante todo el proceso de este trabajo de graduación.

Gracias totales.

ÍNDICE

Prólogo

Introducción.....	i
Objetivos	iv
Métodos y técnicas.....	v

Contenido temático

Capítulo 1: Trauma infantil en pacientes con esquizofrenia	1
Capítulo 2: Factores asociados al trauma infantil en los pacientes con esquizofrenia	12
Capítulo 3: Aspectos clínico-epigenéticos de pacientes esquizofrénicos con antecedente de trauma infantil	16
Capítulo 4: Análisis.....	20
Conclusiones	24
Recomendaciones	26
Referencias bibliográficas	28
Anexos	41



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

La autora es la única responsable de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

PRÓLOGO

El trabajo de investigación que se presenta fue realizado por la estudiante Lisbeth Mariela Castillo Escobar, con el fin de obtener el título de Médica y Cirujana en grado de licenciatura.

El trabajo trata sobre los aspectos de la infancia que influyen posteriormente en la edad adulta en la salud del individuo, específicamente la salud mental.

La salud mental requiere una madurez que pocos médicos o que incluso la sociedad posee, ya que se relega a un segundo plano. Un ejemplo de ello es la importancia que reina en los medios de comunicación sobre el trato del cuerpo humano como un templo, a tal grado que no se le da la importancia necesaria a la salud mental.

Si la salud mental es relegada a un segundo plano, es normal que la mayoría de las personas, incluso médicos, no conozcamos el nexo que existe entre el sufrimiento de un trauma infantil y el padecimiento de enfermedades mentales en el futuro.

Más en un país como Guatemala, en la cual diferentes instituciones manifiestan que de cada 10 niños, 2 han sufrido abuso. Dichas cifras son alarmantes debido a que casi se habla de un cuarto de la población que, a pesar del subregistro que existe en el país.

Se propone una primicia para tener presente: para el número de abusos que ha sufrido nuestra población infantil en el país, existe una gran cantidad de pacientes con enfermedades mentales subdiagnosticadas y, por ende, no se les proporciona un manejo clínico adecuado para sus padecimientos.

En definitiva, la doctora Lisbeth Castillo hace un epítome excelente sobre la relación trauma infantil y enfermedades mentales, el cual a título personal disfruté y, por sobre todo, aprendí en su lectura; de llegar a difundirse el trabajo, hará posible que más personal de la salud realice dicha vinculación para un mejor manejo de los pacientes con enfermedades mentales.

Dr. José Antonio Álvarez Guillén

Revisor

INTRODUCCIÓN

Los trastornos mentales se han considerado una carga global desde el siglo pasado. En el mundo se ha diagnosticado algún trastorno mental en una de cada ocho personas, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), lo que equivale a más de 970 millones de habitantes. Esto genera 23.2% de pérdida de años por discapacidad o muerte asociadas a trastornos neuropsiquiátricos, de los cuales la esquizofrenia representa el trastorno psicótico crónico más relevante, discapacitante y devastador. Etimológicamente, esquizofrenia significa “mente dividida” y es una patología que genera deficiencia funcional, social, cognitiva y conductual. Los síntomas persisten a lo largo de la vida en el 90% de los pacientes que la padecen.¹⁻⁷

La esquizofrenia presenta una etiología multifactorial, con un principio centrado en la predisposición genética con alta cantidad de genes escasamente susceptibles y pocos genes con alta susceptibilidad. Estos interactúan con factores ambientales como el maltrato durante los primeros años de vida, que genera un estímulo persistente y crónico de estrés desde la primera infancia, lo que se convierte en uno de los factores de riesgo y mal pronóstico más importantes que disminuye la plasticidad cerebral, la capacidad de mantener relaciones sociales y la función académica y social premórbida. Tal situación hace a este grupo de pacientes altamente reactivos a factores estresantes.⁷⁻⁹

El trauma infantil puede darse por negligencia, abandono, explotación o violencia física, emocional, económica y sexual. Por su magnitud, es una epidemia oculta que genera la muerte de 75 niños y niñas diariamente en Latinoamérica y el Caribe. La forma de violencia más común a la que se exponen los niños está, irónicamente, originada en su dinámica familiar, que convierte en víctimas de castigos violentos por parte de sus cuidadores a 2 de cada 3 niños; de ellos, el 75% son niños y niñas de 3 a 4 años, según datos del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). Este hecho es preocupante, considerando que en el 2020 con la llegada de la pandemia por la COVID-19, la contención y los toques de queda pusieron en un estado vulnerable a los niños violentados en su hogar, lo que aumentó las posibilidades a ser traumatizados.¹⁰⁻¹³

La organización no gubernamental e internacional *Save the Children International* identificó en el año 2018 a Guatemala como uno de los 30 países con mayor riesgo de ser niño. Refirió la existencia de aproximadamente 5000 niños con necesidad de protección por parte del Estado, y que se encuentran institucionalizados tras haber sufrido de

violencia en sus hogares. Este número se considera un subregistro, dado que no se toma en cuenta la alta cantidad de niños que se encuentran en situación de calle bajo explotación infantil o que han sido víctimas de violencia, pero cuyos casos no son denunciados.^{11, 14}

Las interacciones genético-ambientales dadas por la predisposición genética y la exposición al trauma infantil causan procesos epigenéticos que, junto al estímulo estresor, inducen al eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) a aumentar los niveles de glucocorticoides. Estos sensibilizan la respuesta dopaminérgica y exacerbaban su actividad en varias regiones cerebrales —principalmente en la vía mesolímbica— y aumentan los niveles de dopamina estriatal.^{7, 8, 15}

Conocer la relación del antecedente de trauma infantil en la presentación clínica y epigenética de los pacientes con esquizofrenia podría concientizar a la población médica en la detección temprana y oportuna de variables importantes y predictoras de mal pronóstico desde un inicio, para considerar prioridad en el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos. Se podría, además, forjar las bases de conocimiento para un futuro legislativo con fundamentación de estilos de crianza y parentales que beneficien la salud mental infantil y, por ende, que prevenga y contenga el maltrato infantil con un enfoque preventivo de la enfermedad mental.

El cuidar de la infancia y promover la crianza respetuosa traería consigo menor predisposición ambiental a enfermedades psíquicas que generen disociación de la realidad, como la esquizofrenia. En el futuro, permitiría incidir en la disminución de la prevalencia de esta enfermedad y otros trastornos mentales, y traería consigo un beneficio social con individuos más productivos, con relaciones interpersonales sanas y capacidad emocional para formar a futuro hogares no disfuncionales y violentos. Se rompería así patrones generacionales de maltrato infantil para iniciar una nueva era de crianzas sanas, apego emocional y respeto por la infancia.

Se plantea este trabajo de investigación con el propósito de conocer a fondo la relación del trauma infantil en la presentación clínica y epigenética de los pacientes con esquizofrenia, tanto en países desarrollados como países en vías de desarrollo. Se utilizaron estudios descriptivos y analíticos de diversos diseños como revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios observacionales descriptivos, retrospectivos y reporte

de casos; en idiomas español e inglés que cumplen los criterios de inclusión e información relevante, extraídos de las siguientes bases de datos: HINARI, PubMed, BIREME y EBSCO. El fin es describir, detallar, argumentar y responder de forma profunda la pregunta de investigación siguiente: ¿Cuál es la relación clínica y epigenética del antecedente de trauma infantil en pacientes con esquizofrenia?

Hasta el momento, no se han recopilado cuáles son los cambios principales en la epigenética y presentación clínica de los pacientes diagnosticados con esquizofrenia que sufrieron maltrato durante su infancia en comparación a los que no la padecieron. Sin embargo, se sabe que los pacientes esquizofrénicos que sufrieron maltrato durante su infancia desarrollan alteraciones epigenéticas por modificación de histonas, silenciamiento génico asociado a ARN no codificante y metilación del ADN, lo que altera la expresión génica y metilación de los genes involucrados en la respuesta al estrés y agrava los síntomas clínicos de su presentación.⁷⁻¹⁰

OBJETIVOS

General

- Describir la relación clínica y epigenética del antecedente de trauma infantil en pacientes con esquizofrenia.

Específicos

1. Establecer la frecuencia y los tipos de trauma infantil en pacientes con esquizofrenia.
2. Describir los cambios epigenéticos que ocurren en respuesta al trauma infantil en pacientes con esquizofrenia.
3. Identificar factores asociados al trauma infantil en los pacientes con esquizofrenia.
4. Describir la presentación clínica de pacientes esquizofrénicos con antecedente de trauma infantil.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Se planteó un estudio monográfico de compilación con diseño descriptivo, que inició con la selección y delimitación del tema por investigar mediante herramientas de investigación —lluvia de ideas, lista de preguntas y mapas mentales—, a partir del cual se obtuvo el objeto del estudio: “Antecedente de trauma infantil y su relación clínica y epigenética en pacientes con esquizofrenia”. Posteriormente se realizó una selección y búsqueda de información relacionada al tema de interés, para analizar el contenido teórico descrito en diferentes unidades de estudio. Se consultaron estudios descriptivos y analíticos de diversos diseños epidemiológicos, estudios de cohorte, ensayos con asignación aleatorio, estudios de casos y controles, reporte de casos, revisión sistemática de estudios, estudios observacionales descriptivos, tesis y libros de textos, seguido por la descripción y delimitación del problema a investigar. Se formuló la pregunta principal y las preguntas específicas de dicha investigación, las cuales dieron origen a los objetivos, subsecuentemente. Se determinaron los capítulos y el contenido de cada componente a investigar a través de la herramienta del árbol de problemas, lo cual permitió un índice temático preliminar que se utilizó como guía para la búsqueda de información. La investigación monográfica se realizó por medio de selección y recopilación de información principalmente a nivel bibliográfico, se consultaron diferentes textos y artículos, literatura en bibliotecas científicas virtuales relacionadas con el tema y escritos por autores nacionales e internacionales, con el fin de exponer diferentes posiciones respecto al tema de interés investigativo. Para fortalecer la investigación con base en literatura sólida y científica, se utilizaron estudios cuantitativos, cualitativos y mixtos, cuya publicación fue de 5 a 10 años de antigüedad, en idiomas español e inglés, extraídos de las siguientes bases de datos: HINARI, PubMed, BIREME, New England Journal of Medicine, SCIELO y EBSCO. Se citaron las referencias bibliográficas según la “Guía para citar y elaborar referencias bibliográficas estilo Vancouver”, de la Biblioteca y Centro de Documentación Dr. Julio de León Méndez de la Universidad de San Carlos de Guatemala. La búsqueda de la literatura específica se apoyó con la aplicación de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) así como sus equivalentes en los Medical Subject Headings (MeSH). Los principales descriptores buscados fueron: “Trauma Infantil”, “Esquizofrenia”, “Abuso infantil”, “Maltrato Infantil”, “Alucinaciones”, “Delirios”, “epigenética”, “metilación”, “childhood trauma”, “schizophrenia”, “child abuse”, “hallucinations”, “delusions” y “epigenetic”; en idiomas español e inglés, respectivamente. Dentro del plan de análisis de la información se utilizó el gestor bibliográfico Zotero, el cual permitió recolectar, organizar y etiquetar las referencias bibliográficas en línea, para posteriormente realizar la lectura y

el análisis de los artículos compilados, así como su almacenamiento por fuentes de información, en fichas bibliográficas. La información organizada se registró en fichas de trabajo por color y temas, lo que facilitó la extracción de la información. Todas las fichas fueron ordenadas en los capítulos pertinentes de la monografía, y dentro del procesamiento de la misma, ayudaron a confrontar, interpretar, analizar, sintetizar y comparar la información. Finalmente, para la comprensión del alcance, enfoque y el propósito de la monografía se redactó y se presentó la información clínica y epigenética sobre el antecedente de trauma infantil en pacientes con esquizofrenia en los siguientes capítulos.

CAPÍTULO 1. TRAUMA INFANTIL EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA

SUMARIO

- **Esquizofrenia**
- **Trauma infantil**
- **Trauma infantil en pacientes con esquizofrenia**

En el presente capítulo se definen las bases teóricas de esquizofrenia y trauma infantil, con el propósito de crear conciencia acerca de su epidemiología y del contexto de la presentación clínica. También se incluye la clasificación del trauma infantil, con el fin de comprender el cambio que trae consigo a la clínica el haber sufrido trauma durante la infancia y los tipos de trauma a los que puede estar expuesto un niño. A su vez, este capítulo establece la frecuencia de haber sufrido trauma infantil en los pacientes esquizofrénicos y los tipos de trauma a los que fueron mayormente expuestos.

1.1 Esquizofrenia

1.1.1 Epidemiología

A pesar de que solamente el 1% de la población mundial desarrollará un episodio de esquizofrenia en su vida, el impacto social que genera en los 21 millones de personas que la padecen en el mundo es tal, que se ha posicionado entre las 30 primeras causas de años vividos con discapacidad. Es la novena causa de discapacidad en el grupo etario de 30-34 años, y se encuentra entre las 20 primeras causas de incapacidad en personas desde los 18 años. Es la principal causa de incapacidad en México y solo son diagnosticados y cuentan con tratamiento la mitad de los afectados. ^{1, 5, 16-18}

Debido a la cronicidad de la esquizofrenia, su prevalencia global (0.27-0.83%) es notoriamente mayor a su incidencia anual (0.01-0.07%), con variaciones según factores socioculturales, económicos y demográficos. Presenta una incidencia del 0.008-0.043% en países desarrollados que velan por la prevención, detección y manejo temprano en la salud mental, en comparación a países latinoamericanos en donde se han detectado prevalencias de 0.36% e incidencias del 0.07%. Un estudio poblacional que describió las

características de la esquizofrenia en Brasil de 2007 a 2019 proporcionó valores de r^2 para tendencias observadas específicas usando regresión lineal, con una significancia $p < 0.05$. Se encontró tendencia al alza en la incidencia en individuos jóvenes (10 a 14 años $r^2: 0.77$) por factores relacionados al incremento de estrés, discriminación y desempleo. 3, 6, 17, 19

El trastorno esquizofrénico suele debutar desde los 14-35 años, con un pico máximo a los 25, edad en la cual ya se ha diagnosticado al 50% de los pacientes. El 20% empieza a presentar el cuadro clínico antes de la mayoría de edad. Sin embargo, a pesar de ser una enfermedad que comúnmente inicia en la adolescencia tardía y adultez temprana, puede iniciar también en la vejez y la infancia. Esta última es la de peor pronóstico pero menor incidencia (0.01%). En múltiples estudios descriptivos realizados en países latinoamericanos, los pacientes diagnosticados con esquizofrenia han presentado una edad promedio de 30 años (15-50 años) y proporción más similar de sexo en los menores de 15 años. 5, 7, 17-27

La principal patología psiquiátrica intrahospitalaria en los hombres adultos es la esquizofrenia, con una relación 1,4:1 a favor del sexo masculino, con una aparición más temprana (15-25 años) en comparación a las mujeres. En ellas, el inicio puede darse en picos de 15-30 años o en conjunto a la menopausia a los 45-55 años, lo cual les da un mejor pronóstico por su aparición tardía. Aunque en múltiples estudios realizados en países latinoamericanos el 53.67% eran hombres, se ha observado una menor actitud estigmatizadora en la mujer. 6, 16-19, 21-24, 26, 28-31

La esperanza de vida se ve afectada en los pacientes diagnosticados con esquizofrenia, ya que disminuye en 20 años su expectativa de vida y aumenta al doble las probabilidades de morir tempranamente. La principal causa de defunción son las enfermedades cardiovasculares (60%) seguidas por el suicidio. Los intentos suicidas se presentan hasta en la mitad de los pacientes y uno de cada 10 intentos se consuman, con tasas de suicidio entre 3-6%, o sea 20 a 50 veces más que en el resto de la población. 5, 6, 17, 18, 32, 33

La descompensación psicótica es el principal motivo de ingreso hospitalario por esquizofrenia. Entre los años 2008 y 2019 hubo una media de 154 009 ingresos hospitalarios por esquizofrenia en Brasil, lo que ocasionó un coste anual aproximado de

US\$67 216 056. Se demuestra el impacto económico que este trastorno trae consigo, lo cual es preocupante si se considera que los costos aumentaron casi cuatro veces en tan solo 15 años. El 80-90% de las recaídas generan un costo de US\$2,302 a los hospitales públicos de Brasil, sin incluir limpieza y alimentación. Es una enfermedad crónica con alto riesgo de recaídas. Aunque el costo anual de pacientes ambulatorios es aproximadamente 3 veces menor que el costo anual de pacientes hospitalizados, el hecho de que el tiempo promedio de hospitalización sea de 8 a 44 días evidencia que la esquizofrenia es la enfermedad mental con costos socioeconómicos más altos. ^{1, 3, 7, 22}

Los factores asociados han sido pertenecer a la clase social baja, ser hombre, soltero (28-75%), la predisposición genética por antecedentes familiares (incrementa 10 veces el riesgo de padecer la enfermedad), el consumo de sustancias (lo cual ocurre en el 80% de los pacientes, por descuido y soledad), ser emigrante, habitar áreas urbanas (80.9%), estar desempleado (60-91.7%) o tener como ocupación oficios de casa (43.2%), y haber sufrido algún tipo de trauma o maltrato durante la infancia. El impacto clínico y epigenético se desarrollará en el resto de los capítulos. El apego terapéutico disminuye en los pacientes consumidores de sustancias ($p > 0,05$ OR 2.54) y aumenta con la edad del paciente y un adecuado plan educacional. ^{6, 17, 18, 23, 24, 26, 29, 30, 32, 34}

1.1.2 Presentación clínica

El cuadro clínico de la esquizofrenia está conformado por síntomas positivos, negativos y cognitivos que crean confusión y dificultad en diferenciar los pensamientos internos de la realidad. ^{8, 35}

Entre los síntomas positivos se encuentran las alucinaciones, los delirios y la agitación psicomotora. Las alucinaciones consisten en percibir estímulos inexistentes. Pueden ser olfativas, visuales, propioceptivas, gustativas y auditivas; estas últimas son las más comunes, seguidas por las visuales. El contenido de las alucinaciones auditivas suelen ser voces mandatorias, insultantes o de minusvalía y rechazo. En pacientes de América Latina el principal síntoma positivo son los delirios, los cuales son creencias erróneas fuertemente arraigadas con contenidos referenciales, de grandeza, religiosos, de culpa, celos, somáticos y, los más comunes, paranoicos. Los pacientes suelen presentar conductas extravagantes, hipersexuales, agresivas, agitadas y estereotipadas.

^{8, 21, 26, 31, 35, 36}

Se observa cambios en la microvasculatura retinal, electrorretinogramas alterados y hasta tomografías con diferencias estructurales en las retinas de pacientes esquizofrénicos, que se considera pueden tener correlación con los síntomas positivos en pacientes que han sufrido maltrato infantil con alteración en la percepción del color, los cuerpos y el movimiento de los objetos. ^{16, 37}

Los síntomas negativos son la disminución o incluso carencia de comportamientos normales en la población general. Puede ser apatía, anhedonia, asocialidad, alogia y aplanamiento o embotamiento afectivo, bloqueos de pensamiento e incluso déficit de atención, como si el paciente “estuviera en la luna”. En pacientes latinoamericanos el síntoma negativo más común es la apatía. Las mujeres son las que han presentado más síntomas negativos en comparación con los hombres. ^{8, 31, 35, 38, 39}

Los síntomas cognitivos pueden incluir déficits en el funcionamiento ejecutivo, memoria de trabajo y atención, que producen un mal rendimiento escolar, pérdida de la prosodia y desorden del pensamiento con desrealización, tangencialidad, incoherencia, circunstancialidad, taquilalia, asíndesis y disfunción frontal con pobreza de recuerdos, síndrome de Capgras, síndrome de Cotard, paramnesias de reduplicación y disfunción en la empatía y teoría de la mente. ^{8, 24, 35, 40, 41}

Previo al debut en la esquizofrenia suele haber un evento psicótico que puede estar acompañado de síntomas afectivos, verbales o catatónicos y comorbilidades psiquiátricas de trastornos de abuso de sustancias, ansiedad, depresión y conducta o antecedentes de trauma. El manejo terapéutico de estos pacientes suele ser complejo y combinado entre farmacoterapia y terapia cognitiva-conductual, con la cual se han visto resultados satisfactorios al darse durante 20 sesiones. ^{21, 42, 43}

1.2 Trauma infantil

1.2.1 Epidemiología

El trauma infantil es, por su magnitud, una epidemia oculta que afecta a tres de cada cuatro niños con castigos violentos, sin importar su nivel socioeconómico, raza, edad ni cultura. Aunque 75 niños y niñas mueren diariamente en Latinoamérica y el Caribe a causa de violencia, el resto de las víctimas sufre de abusos y crece en un ambiente de

trauma. Los niños presentan mayores tasas de abuso físico y las niñas, mayores tasas de abandono, abuso emocional y sexual. En este caso, 4 de cada 5 de los agresores sexuales fueron hombres conocidos, incluso un miembro de su familia, en el 50% de los casos.^{9-11, 41, 44}

Según UNICEF, 7 de cada 10 menores de 16 años han sufrido maltrato infantil de múltiples formas, lo cual se ve reflejado en la vida adulta. Según la OMS, 1 de cada 4 adultos ha sido víctima de abuso durante su infancia; han sufrido abuso sexual 1 de cada 5 mujeres y 1 de cada 13 hombres. Aunque de por sí preocupantes, todas estas cifras se incrementan al momento de investigar antecedentes de trauma infantil en pacientes con trastornos psiquiátricos severos, y llegan a ser incluso 3 veces más altas.^{45, 46}

La forma de violencia más común a la que se exponen los niños está irónicamente originada en su dinámica familiar, que vuelve víctima de castigos violentos por parte de sus cuidadores a 2 de cada 3 niños. Esto incluye el 75% de los niños y niñas de 3 a 4 años, según datos de UNICEF, en donde la mitad de las mujeres chilenas reportaron haber sido víctimas de violencia intrafamiliar durante su infancia. Este hecho es preocupante, considerando que, en el 2020, con el inicio de la pandemia por la COVID-19, la contención y los toques de queda pusieron en un estado vulnerable a los niños violentados en su hogar y aumentaron así las posibilidades de ser traumatizados. En 2020 se reportó mil millones de niños víctimas de cualquier tipo de abuso a nivel mundial, lo cual puede tener repercusiones negativas si se considera que el trauma en la infancia es un factor que se asocia a desarrollar trastornos psiquiátricos y cometer actos delictivos que lleven a prisión.^{12, 13, 44, 45, 47-49}

Los factores de riesgo para ser objeto de abuso pueden ser propios del niño, como el haber sido prematuro o haber tenido bajo peso al nacer (50%), o estados que aumentan su vulnerabilidad como la deficiencia intelectual, minusvalías o trastornos psiquiátricos. Sin embargo, hay factores independientes al niño que lo predisponen a ser víctima de maltrato, incluso de forma prenatal, como tener padres que también sufrieron abuso en la infancia o que tienen mal control de sus emociones, trastornos afectivos, de personalidad o abusos de sustancias.^{41, 50}

La organización no gubernamental e internacional *Save the Children International* identificó en el año 2018 a Guatemala como uno de los 30 países con mayor riesgo de ser

niño. Indicó la existencia de aproximadamente 5000 niños con necesidad de protección del Estado que se encuentran institucionalizados por haber sufrido de violencia en sus hogares. Es un número que se considera un subregistro, dado que no se toma en cuenta la elevada cantidad de niños en situación de calle bajo explotación infantil o que han sido víctimas de violencia, pero cuyos casos no han sido denunciados. ^{11, 14}

1.2.2 Clasificación

El trauma psicológico se puede subdividir en dos tipos. El primero se debe a un evento único, limitado y usualmente inadvertido como las catástrofes o accidentes; el segundo se refiere al trauma constante que tiene larga duración y tendencia a la repetición, como el trauma infantil, que genera dolor o angustia en el niño que lo experimenta. ⁵¹

El trauma infantil puede darse en todas las formas de malos tratos que impidan al niño desarrollarse en un ambiente sano y tener una vida digna, por exponerlo a un daño real o potencial para su integridad biopsicosocial. Suele clasificarse en negligencia, abandono, explotación o violencia física, emocional, económica y sexual. ¹⁰

El abuso emocional suele ser mediante tratos o palabras hirientes que ridiculicen, insulten, manipulen, culpen injustamente o minimicen los problemas o sentimientos. El trauma físico es uno de los más comunes y llega a producir lesiones en piel, traumas musculoesqueléticos y de órganos internos, así como traumas craneoencefálicos violentos desencadenados por el llanto. El niño puede sufrir sacudidas violentas o impactos contundentes. Los más vulnerables son los menores de 3 años con deficiencias en crecimiento y desarrollo. El abuso sexual incluye actos de acoso, tocamiento, masturbación, sexo oral, anal o vaginal con o sin penetración. ^{52, 53}

La negligencia puede presentarse por parentificación instrumental en la que el niño se hace responsable de sus necesidades por la ausencia de figuras paternas que le brinden cuidados y protección. También puede presentarse por parentificación emocional, en cuyo caso el niño no solo se ve en el rol de autosuficiencia, sino que, por respuesta a coacción y manipulación, se ve obligado a cuidar y hacerse responsable de sí mismo, sus padres e incluso de la crianza de hermanos menores. ⁵²

1.3 Trauma infantil en pacientes con esquizofrenia

Un evento potencialmente traumático puede amplificar el daño emocional que provoca al cumplir algunas características, como haber sido ocasionado por otras personas en vez de por causas naturales, el estar presente de forma crónica o repetitiva y el haber sido sufrido a una edad temprana. Cuando se produce un trauma durante la infancia, cuando aún se encuentran en formación y desarrollo los sistemas endocrino y nervioso, el impacto puede afectar el desarrollo de la personalidad, la adaptación social, el ocio, trabajo, integridad mental a futuro y predisponer a trastornos mentales severos de tipo psicótico.^{10, 54}

1.3.1 Epidemiología

Dado que los pacientes con trastornos mentales severos, como la esquizofrenia, presentan prevalencias de haber sufrido abuso físico (39%) y sexual (26%) casi 4 veces más que los controles sanos; que la prevalencia de trauma infantil en pacientes con alto riesgo clínico de esquizofrenia (CHR) es del 87% (llega a producir psicosis 2,5 años después de la detección de CHR en el 16-35% de los casos) y que estos pacientes tienen 2,72 veces más probabilidades de haber sufrido algún tipo de maltrato durante su infancia en comparación a los controles, se ha tomado el antecedente de trauma infantil como un factor de riesgo importante para el desarrollo de psicopatía y esquizofrenia.^{7, 55, 56}

Un metaanálisis dirigido por Varese et al concluyó que el trauma infantil aumenta el riesgo de psicosis —sin un diagnóstico específico de esquizofrenia— con un OR de 2,8 y que, si se eliminaran por completo de la población las adversidades examinadas como factores de riesgo, el número de personas con psicosis se reduciría en un 33%. Posteriormente, en un metaanálisis realizado por Matheson et al., se reportó una frecuencia de trauma infantil mayor en pacientes diagnosticados con esquizofrenia que en los controles (OR= 3,6).¹⁰

Un metaanálisis reciente a gran escala, que incluyó n = 45 441 personas, concluyó que el trauma infantil está fuertemente relacionado con un mayor riesgo de desarrollar un trastorno psicótico, con un efecto general de OR = 2,78 (IC del 95 % = 2,34–3,31), que aumenta el riesgo de psicosis de 2 a 4 veces al haber sufrido abuso sexual en la infancia, en comparación a controles sanos. Es directamente proporcional el número de eventos

traumáticos sufridos con las calificaciones más severas en los dominios de alteraciones perceptivas, deterioro global en el funcionamiento y síntomas generales y afectivos.^{9, 56,}

57

A pesar de que el trauma infantil se ha asociado con síntomas alucinatorios en adultos con o sin trastornos psicóticos, los pacientes diagnosticados con esquizofrenia presentaron antecedentes de maltrato y negligencia físicos en niveles más altos que los pacientes con un trastorno afectivo psicótico, con una tendencia más alta para una puntuación de trauma infantil.⁹

El abuso físico y emocional suelen ser los que se asocian a mayor gravedad de síntomas. Generan incluso síntomas psicóticos severos en niños menores de 12 años que han sido expuestos a maltrato en su primera infancia; sin embargo, el trauma más frecuentemente encontrado en pacientes con esquizofrenia es la negligencia.^{3, 9, 53}

1.3.2 Epigenética

El trastorno esquizofrénico presenta una etiología multifactorial, cuyo principio se centra en la predisposición genética con múltiples genes escasamente susceptibles y pocos genes con mayor susceptibilidad. Estos se mantienen en una interacción constante con factores ambientales como el maltrato durante la infancia, que genera un estímulo constante y crónico de estrés desde los primeros años de vida. Así disminuye la plasticidad cerebral, la capacidad de mantener relaciones sociales, la función académica y social premórbida, que vuelve a este grupo de pacientes altamente reactivos a factores estresantes.^{8, 9}

Estas interacciones genético-ambientales causan procesos epigenéticos a través de remodelación de cromatina, modificación de histonas, metilación del ADN y expresión del ARN no codificante. Los procesos epigenéticos y el estímulo estresor inducen al eje HHA a aumentar los niveles de glucocorticoides, los cuales sensibilizan la respuesta dopaminérgica y exacerbaban su actividad en varias regiones cerebrales, principalmente en la vía mesolímbica, y aumentan los niveles de dopamina estriatal.^{7, 8, 15}

El aumento en la neurotransmisión de dopamina y la sobreestimulación de los receptores D2 fundamentan la hipótesis de receptores para la fisiopatología de la

esquizofrenia. De esta manera generan cicatrices moleculares de adversidad ambiental en pacientes que podrían heredarlo a sus futuras generaciones mediante herencia epigenética de línea germinal.^{7,8}

El índice de trauma total que presentan los pacientes esquizofrénicos predice su grado de aflicción psicológica derivada de los síntomas. Se observa psicopatología más grave en estos casos, en cuanto a sensibilidad interpersonal, psicoticismo, depresión e ideación paranoide.⁵⁸

Los principales cambios epigenéticos en genes neuroendocrinos de pacientes esquizofrénicos con antecedente de trauma infantil se describen a continuación:

1.3.2.1 FKBP 5

El gen FKBP5 modula la señalización intracelular de glucocorticoides y favorece la regulación homeostática de la respuesta al estrés. Al ser expuesto constantemente al estrés que han sufrido los pacientes con antecedentes de trauma en edades de crecimiento y desarrollo neuroendocrino, predispone a trastornos neuropsiquiátricos psicóticos como la esquizofrenia a través de tres cambios epigenéticos principales: 1) Hipometilación del gen FKBP5, 2) Niveles más altos de FKBP51 y 3) Variantes de FK506.

^{7, 15, 55, 59}

a) Hipometilación del gen FKBP5

El gráfico de Manhattan ha demostrado la relación entre negligencia física y las sondas de metilación en posiciones de metilación diferencial. El sitio CpG es significativo (cg07625619) y el más asociado a negligencia física, con un porcentaje de diferencia de metilación del ADN= 2,54, valor $p= 7,74E-09$, FDR= 0,0059.⁵⁵

Este sitio CpG se encuentra en el cuerpo del gen TANGO6 (homólogo de la proteína 6 de transporte y organización de Golgi). La hipometilación del gen FKBP5 en el sitio CpG suele presentarse en las primeras etapas de psicosis de pacientes esquizofrénicos que han sufrido algún tipo de trauma en la infancia (principalmente antipatía de los padres y abuso sexual), y se asocia a un mejor rendimiento cognitivo y mayor capacidad funcional, a pesar de la psicosis.^{15, 55}

b) Aumento en los niveles de FKBP51

La exposición al estrés constante ha provocado niveles más altos de FKBP51. Genera una disminución en la retroalimentación negativa del eje HHA, extiende la respuesta al estrés y reduce la secreción de cortisol en la capa fasciculada de la corteza de la glándula suprarrenal. ¹⁵

c) Variantes de FK506

La proteína 5 de unión a FK506 es el producto genético del gen FKBP5 y, a su vez, es la clave para la señalización del receptor de glucocorticoides. El estrés que ocasionan los actos de maltrato en la infancia disminuye la metilación del FK506, lo que trae consecuencias en las funciones de la proteína indicada y genera variantes que afectan la capacidad de atención en los pacientes con esquizofrenia. ^{7, 59}

1.3.2.2 NR3C1

El gen de receptor de glucocorticoides (NR3C1) es uno de los más estudiados para analizar su metilación en pacientes expuestos a un historial de trauma infantil. El estrés crónico que este genera en edades tempranas expresa el gen NR3C1 con metilación más baja en el componente 2 de la región “la orilla CGI” en las neuronas del hipotálamo. Estas sintetizan la hormona liberadora de corticotropina, lo que altera el eje HHA y predispone al desarrollo de psicopatología. Sin embargo, genera mejores puntajes en evaluaciones de funcionalidad, memoria inmediata, atención y memoria tardía en pacientes psicóticos. ^{60, 61}

1.3.2.3 BDNF

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es la neurotrofina de mayor expresión a nivel de sistema nervioso central y se encarga de la neuroplasticidad, proliferación, diferenciación y supervivencia neuronal. Su expresión génica disminuye al momento del primer episodio psicótico de pacientes con esquizofrenia. Su metilación aumenta en individuos con trauma infantil diagnosticados con esquizofrenia, como resultado psiquiátrico relacionado al estrés. ^{7, 61, 62}

1.3.2.4 COMT

La catecol-O-metiltransferasa (COMT, enzima que degrada catecolaminas) suele aumentar el riesgo de desarrollar esquizofrenia en una relación dosis dependiente al alelo COMT Val en respuesta a la exposición del maltrato durante la infancia. A la vez, modera los efectos del trauma infantil en el área cognitiva en portadores de metionina con antecedentes de abuso físico. Sufre de hipoexpresión en el primer episodio psicótico de pacientes esquizofrénicos y genera síntomas positivos más severos. ^{7, 55, 57, 63}

1.3.2.5 HDAC1

La histona deacetilasa 1 (HDAC1) actúa como reguladora de la epigenética y reprime la transcripción. Los valores de HDAC1 se encuentran aumentados en la sangre, la corteza prefrontal y el hipocampo de pacientes con antecedente de trauma infantil que desarrollaron esquizofrenia. ⁸

1.3.2.6 GRIN1

El gen GRIN1 codifica la subunidad del receptor ionotrópico del glutamato, cuya subunidad 1 se ve afectada por alteraciones en la metilación del gen GRIN1 en los pacientes esquizofrénicos que presentan antecedentes de trauma infantil y tendencia a la psicosis. ^{57, 64}

1.3.2.7 5-HTTLPR

La presencia de antecedentes de trauma infantil se ha relacionado a una respuesta negativa a las experiencias estresantes futuras, con niveles de cortisol elevados y empobrecimiento en las respuestas del eje HHA. Interactúan con la variante del gen transportador de serotonina (5-HTTLPR) cuando los pacientes esquizofrénicos presentan comorbilidad con un trastorno afectivo. ^{7, 15}

CAPÍTULO 2. FACTORES ASOCIADOS AL TRAUMA INFANTIL EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA

SUMARIO

- **Factores modificables**
- **Factores no modificables**
- **Factores protectores**

En el presente capítulo se identifican los factores asociados a pacientes esquizofrénicos con antecedente de trauma infantil, los cuales pueden ser modificables como las características del hogar y la dinámica familiar, y no modificables como la edad, raza, sexo y epigenética. Se reconoce su importancia en los datos generales de la historia clínica psiquiátrica y el impacto que pueden traer consigo para el pronóstico de los pacientes. A su vez, se describen los factores que se han considerado protectores o de buen pronóstico en la evolución.

2.1 Factores modificables

Los pacientes diagnosticados con esquizofrenia y antecedentes de trauma infantil tienen una presentación clínica distinta a los pacientes sin antecedente de trauma; sin embargo, hay factores que se asocian a esto, que aumentan el riesgo de desarrollar esquizofrenia, de tener un peor pronóstico o generar un cuadro clínico más florido.¹⁰

Muchos de estos factores ocurren desde el período prenatal hasta la adolescencia, lo cual coincide con el tiempo del inicio del debut de la esquizofrenia.^{8, 17}

Entre los factores prenatales más influyentes se encuentran el estrés prenatal, que puede ser generado por infecciones maternas durante el embarazo, deficiencias nutricionales gestacionales, consumo de sustancias por parte de la madre y padres de edad avanzada (principalmente edad de la madre).^{8, 65}

Entre los factores natales y posnatales se encuentran las complicaciones obstétricas que aumentan el riesgo de desarrollar ultra riesgo de psicosis (OR 3,06), estrés materno o sensación de rechazo posparto, deficiencias nutricionales en las puérperas,

poca atención materna y poco cuidado hacia el recién nacido.^{8, 49}

Durante la infancia, los factores asociados a mayor riesgo de psicosis son el estrato socioeconómico bajo, que genera un déficit cognitivo, y la contaminación ambiental, principalmente del aire contaminado por materia particulada. Por tanto, los niños expuestos al esmog generado por el tráfico vehicular —como suele suceder en niños explotados que piden dinero en los semáforos—, tienen un riesgo 4,4 veces mayor de desarrollar psicosis en comparación a niños expuestos a un nivel de tráfico más bajo.^{61, 66, 67}

En la etapa de la adolescencia, los factores involucrados en el pronóstico y desarrollo de la esquizofrenia se encuentran el consumo y abuso de sustancias, principalmente de cannabis y tabaco, que aumentan la tendencia a desarrollar ultra riesgo de psicosis (OR 3,04), ya generado previamente por el maltrato sufrido durante la infancia. Se produce así una función premórbida deficiente, por lo que estos pacientes suelen buscar ayuda tardíamente y alargar la duración de la psicosis no tratada, lo que empeora su pronóstico.^{8, 9, 49}

2.2 Factores no modificables

2.2.1 Esquizotipia

La esquizotipia se encuentra en el 10% de la población y engloba rasgos que representan síntomas y signos subclínicos de la esquizofrenia. Tiene componentes clave como la consciencia aberrante del propio cuerpo, que genera susceptibilidad para FC cuando es influenciado por alteraciones genéticas y epigenéticas como la severidad no modificable y predisponente. Esta se da en individuos Val/Val expuestos a trauma infantil en el gen COMT Val158Met, que vuelve la personalidad esquizotípica más severa.^{57, 62}

2.2.2 Estado de altísimo riesgo de psicosis (UHR)

La exposición a experiencias traumáticas en la infancia presenta una prevalencia del 86.8% (95 % IC 77 %–93 %) en personas que se encuentran en UHR, con el cual se asocian con gran magnitud —presentando un OR metanalítico de hasta 5,9—, según un estudio de revisión que incluyó 44 estudios con 170 conjuntos de datos.⁴⁹

La predisposición genética no modificable a desarrollar esquizofrenia genera un estado altísimo de riesgo de psicosis, que es exacerbado cuando el individuo se expone a alteraciones ambientales de trauma infantil inespecífico (OR= 5,94), mayormente por abuso emocional (OR 5,84), sexual, negligencia emocional y física (OR= 3,07). Al encontrarse el paciente en UHR se genera disminución en la metilación del gen BDNF y alteraciones en la metilación del gen OXTR, que se ha asociado a mayor anhedonia y asocialidad en mujeres. Las complicaciones que el UHR genera comienzan con acelerar la aparición del primer episodio psicótico, ya que después de 2-3 años de haber entrado en el estado UHR se desarrollará la psicosis en 2 de cada 5 portadores. La clínica de los pacientes UHR se ve alterada con un aumento de síntomas positivos atenuados, síntomas generales y afectivos (mayormente depresivos) más severos y un peor funcionamiento global durante el seguimiento. Los factores modificables que aumentan el riesgo de desarrollar un UHR son el ser soltero (OR= 1,64), desempleado (OR= 1,53) y bajo nivel académico (OR= 1,47). El factor no modificable más relacionado al estado UHR es el sexo masculino (OR= 1,38). ^{7, 49, 57, 62, 68, 69}

2.2.3 CHR

Así como el UHR, el CHR se asocia a alteraciones perceptivas severas, síntomas generales y afectivos graves y menor funcionalidad; sin embargo, suele verse más en el sexo femenino y la relación al trauma infantil es tal que siempre se debe investigar antecedente de trauma y número de eventos traumáticos a los cuales estuvo expuesto el paciente. Se ha visto que el politrauma está íntimamente ligado a la severidad de los síntomas, alteraciones no modificables de las estructuras cerebrales, funciones neuroendocrinas y bajos niveles en sangre de BDNF. A su vez, el CHR aumenta de 4 a 12 veces más el riesgo de iniciar un consumo y abuso de sustancias como alcohol y drogas y aumentar la tendencia de intentos suicidas en pacientes que fueron víctimas de 4 o más tipos de trauma durante su infancia. ^{10, 56, 70}

2.2.4 Consumo de cannabis

La predisposición hereditaria no modificable y las alteraciones epigenéticas por el polimorfismo rs35761398 y rs12744386 del gen CNR2, así como una pérdida de heterocigosidad en el polimorfismo rs324420 del gen FAAH, se han asociado a esquizofrenia comórbida con dependencia de cannabis en individuos con antecedentes

de haber sufrido maltrato durante la infancia. La prevalencia de consumo de cannabis es del 10% en la población general, sin embargo, esta cifra aumenta casi 3 veces en población esquizofrénica (27%); es aún más frecuente en el primer episodio de psicosis (65.7%) y se relaciona a un mal pronóstico y a ingresos hospitalarios en edades bajas.⁵⁷

71-73

2.3 Factores protectores

Dado que la esquizofrenia es una enfermedad crónica, degenerativa y discapacitante, se ha estudiado factores que pueden brindar un mejor pronóstico a los pacientes que la padecen y que hayan sufrido abuso o maltrato durante su infancia. Estos factores pueden ser clínicos, como el inicio tardío de los síntomas, menor cantidad de anomalías cerebrales a nivel estructural, menor deterioro cognitivo según pruebas neuropsicológicas y un cuadro clínico con síntomas negativos poco destacados. A la vez, puede haber factores sociales que funjan como protectores y de buen pronóstico a nivel social, como mayor nivel académico, menor consumo de cannabis y apoyo social junto a factores individuales como el sexo femenino, la resiliencia y las buenas estrategias de afrontamiento.^{35, 61, 74}

CAPÍTULO 3. ASPECTOS CLÍNICO-EPIGENÉTICOS DE PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS CON ANTECEDENTE DE TRAUMA INFANTIL

SUMARIO

- **Síntomas positivos**
- **Síntomas negativos**
- **Síntomas cognitivos**
- **Pronóstico**

En el presente capítulo se define la presentación clínica de los pacientes con esquizofrenia que presentan antecedente de trauma infantil. Se contempla la cantidad, frecuencia, tipo y contenido de las alucinaciones y delirios; así como los síntomas negativos y cognitivos que presentan y el pronóstico a futuro a lo largo de la evolución.

3.1 Síntomas positivos

La exposición al trauma infantil aumenta los niveles de dopamina en el cuerpo estriado ventral y vía mesolímbica, y presenta una relación dosis-respuesta a alucinaciones y delirios (principalmente de tipo paranoico) más severos y persistentes. Incrementa incluso sus tasas de incidencia 1,20 y 1,19 veces, respectivamente, por cada experiencia estresante vivida en la infancia.^{7, 57, 75}

El abuso sexual y físico sufrido en la infancia agravan los síntomas positivos. Es el antecedente de abuso sexual que se ha relacionado con mayor aumento de alucinaciones verbales auditivas en víctimas de abuso de sexo femenino. Se trata de voces de contenido abusivo, acusador y persecutor como el primer orden de Schneider, que suelen relacionarse con el evento del trauma y escucharse en tercera persona.^{53, 70}

El abuso físico se relaciona a mayor severidad en los síntomas y mayor excitación en individuos con alelo COMT Met; a su vez, se relaciona con alucinaciones visuales de fantasmas, así como en la negligencia emocional, que también se ha relacionado con

mayores síntomas paranoides. La negligencia física y emocional dada por descuido materno aumenta los síntomas positivos al inicio del primer episodio psicótico. ^{3, 10, 42, 54}

Las alucinaciones auditivas transitorias son más comunes en niños incluso menores de 11 años, y puede llegar a aumentar la persistencia de la alucinación al ser comórbidos de trastornos afectivos. El 33% de los adultos diagnosticados con esquizofrenia consideran que sus síntomas comenzaron antes de los 20 años. Las alucinaciones suelen relacionarse a la experiencia traumática y la disociación está más presente al haber sufrido algún tipo de abuso en la infancia. ^{10, 42}

3.2 Síntomas negativos

A pesar de que es una medida autoinformada y hay poca investigación de los síntomas negativos en los pacientes esquizofrénicos que han sufrido abuso durante su infancia, se ha descubierto la asociación entre el contacto pobre y el pensamiento estereotipado con el trauma infantil. También se ha encontrado que los individuos portadores de COMT Met expuestos a negligencia emocional presentan mayor severidad en los síntomas negativos, y que el trauma infantil predispone a sufrir episodios depresivos cargados de síntomas negativos en el primer episodio psicótico. Incluso aumenta el riesgo de suicidio en las primeras fases del trastorno esquizofrénico y reduce su calidad de vida. ^{9, 10, 57, 77}

3.3 Síntomas cognitivos

El trauma infantil lleva a la psicosis mediante factores de vulnerabilidad altamente relacionados con el área cognitiva, los cuales son: 1) La regulación emocional manipulada por mecanismos de defensa inmaduros que permitan sobrevivir al trauma a través de respuestas cognitivas, comportamentales, interpersonales y afectivas. 2) Memoria episódica adulterada voluntariamente por intento de evadir el suceso traumático, que representa únicamente porciones de escenas sin contexto, divididas, que pueden percibirse como síntomas psicóticos. 3) Memoria semántica alterada en cuanto a la valoración personal e interpersonal, alterada por las memorias traumáticas que sesgarán los sistemas de creencia de los pacientes. ⁴²

El trauma infantil se ha asociado a alteraciones negativas en la cognición, atención, memoria y alteraciones en estudios de imagen de resonancia magnética funcional, que demuestran una función aberrante en las áreas parietales y corticales visuales, responsables de las capacidades afectadas. Sin embargo, cuando el trauma infantil como apatía o bajo cuidado por parte de los padres y abuso sexual se presenta en pacientes que desarrollan esquizofrenia, las alteraciones epigenéticas por hipometilación de los genes NR3C1, FKBP5, DISC1 y COMT Val 158 Met generan un efecto neurocognitivo protector hacia la memoria inmediata, atención, memoria tardía, rendimiento cognitivo y capacidad funcional. Quedan afectadas de forma negativa únicamente la memoria de trabajo, función ejecutiva, aprendizaje verbal y la capacidad de tomar decisiones por aprendizaje de castigo y recompensa alterado. A su vez, se ha visto una asociación entre el abuso emocional y la deficiencia en la capacidad metacognitiva de los pacientes. ^{3, 8, 15, 54, 56, 62}

La cognición social se vio reflejada en una tarea de la teoría de la mente, en la cual se encontró asociación entre el trauma infantil de tipo negligencia física y el abuso sexual sufrido en pacientes diagnosticados con esquizofrenia, con la activación de la circunvolución cingulada posterior, el precúneo y la corteza prefrontal dorsomedial, así como menor conectividad en la región cingulada posterior y la amígdala. ⁷

3.4 Pronóstico

El pronóstico de los pacientes diagnosticados con esquizofrenia que han sufrido antecedente de trauma infantil es peor desde el inicio de los síntomas hasta el seguimiento de la enfermedad, en comparación a los pacientes esquizofrénicos que no han sufrido maltrato ni abuso durante su infancia. El cuadro clínico se caracteriza por síntomas más graves desde el inicio y el primer año de tratamiento hasta durante el seguimiento, lo que demuestra una mejora clínica más lenta y que son más difíciles de tratar farmacológicamente. Se cree que el haber sufrido trauma durante la infancia puede crear escepticismo y menor confianza a los demás en los pacientes, que se vuelven reacios a buscar ayuda terapéutica cuando inician el episodio psicótico. Sumado a que suelen ser pacientes alejados de su familia o con escaso o nulo apoyo familiar, alargan la duración de los síntomas no tratados que se agravan con el tiempo, y crean un ciclo en donde aumenta la paranoia y la psicosis no tratada. Mientras este ciclo continúa, la tasa de mejora funcional se reduce, aunque no haya iniciado con una cognición y funcionalidad

reducida. No tener un manejo oportuno y a tiempo afecta el funcionamiento psicosocial y, en víctimas de negligencia emocional, se ha visto que la funcionalidad puede verse afectada por el mecanismo de estrategias de regulación emocional creadas desde la infancia, que los discapacita para lidiar con el estrés creado por la psicosis. El impacto negativo en la funcionalidad llega a generar un rendimiento laboral reducido, con horas de trabajo dedicado ineficaces e ineficientes. La clínica severa y la funcionalidad comprometida generan una calidad de vida más reducida en comparación con los que no han sufrido de trauma infantil, con un peor ajuste premórbido que dificulta o impide el logro de objetivos de desarrollo a lo largo de su vida. Son individuos potencialmente peligrosos y agresivos para sí mismos y para los otros, lo que aumenta la prevalencia comórbida por consumos y abuso de sustancias. El ciclo continúa y aumenta el riesgo de recaídas, readmisiones y resistencia terapéutica con peor recuperación. Los pacientes presentan mayor tendencia a los síntomas afectivos (principalmente depresivos) desde el primer episodio psicótico, los cuales suelen ser más graves, con tasa de mejora más lenta y más asociados a intentos suicidas numerosos y mayor riesgo de establecer el suicidio desde las primeras fases de la enfermedad.^{7, 9, 42, 48, 57, 63, 78, 79}

Angelakis et al., realizaron un metaanálisis concluyendo que el trauma infantil aumenta de 2 a 3 veces el riesgo de suicidio en comparación a los controles, relación mantenida para todos los tipos de violencia de la siguiente manera: abuso sexual (OR: 2,52, IC 95%: 2,09–3,04), abuso físico (OR: 2,52, IC 95%: 2,09– 40 3,04), abuso emocional (OR: 2,49, IC 95%: 1,64–3,77), negligencia emocional (OR: 1,40, IC 95%: 1,02–1,93), negligencia física (OR: 1,44, IC 95%: 1,06–1,95) y haber sufrido algún tipo de trauma (OR: 2,09, IC 95%: 1,67–2,60). Los intentos suicidas aumentan incluso cinco veces más en los pacientes con antecedente de politraumatismo infantil (OR: 5,18, IC 95%: 2,52–10,63).¹⁰

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

La esquizofrenia es un trastorno mental severo que se produce gracias a la interacción genético-ambiental, por lo que la exposición a experiencias traumáticas en la infancia —etapa del neurodesarrollo en donde el cerebro se encuentra altamente sensible al ambiente— produce alteraciones epigenéticas, bioquímicas y neuroestructurales que afectan la presentación clínica y pronóstico de la enfermedad.^{10, 52, 60}

Varese et al., realizaron un metaanálisis para examinar la asociación entre el trauma infantil y la psicosis. Incluyeron 10 estudios de cohortes prospectivos, 8 estudios transversales a gran escala que investigan la asociación entre la adversidad infantil y los síntomas o enfermedades psicóticas; estudios de casos y controles que compararon la prevalencia de eventos adversos entre pacientes psicóticos y controles a través de medidas dicotómicas o continuas, y 18 estudios de casos y controles que comparan la prevalencia de síntomas psicóticos entre sujetos expuestos y no expuestos mediante el uso de medidas dicotómicas o continuas de adversidad y psicosis. Hubo asociaciones significativas entre la adversidad y la psicosis en todos los diseños de investigación. La integración de los estudios de casos y controles indicó que los pacientes con psicosis tenían 2,72 veces más probabilidades de haber estado expuestos a la adversidad infantil que los controles. La asociación entre adversidad infantil y psicosis también fue significativa en estudios transversales de base poblacional, así como en estudios prospectivos y cuasipropectivos. La población presentó un riesgo atribuible estimado del 33 %. Estos hallazgos indican que la adversidad infantil está fuertemente asociada con un mayor riesgo de psicosis.⁸⁰

Emocionalmente, la exposición continua a los estresores de maltrato genera en el niño violentado la necesidad de crear estrategias de afrontamiento y gestiones del terror con mecanismos de defensa inmaduros. Estos le permiten percibir soluciones paranormales que amortiguan la ansiedad de su vulnerabilidad y sufrimiento, e inicia así escapes de disociación e inicios de psicosis.⁵²

Neurológicamente, el abuso y maltrato durante la niñez recibido de forma crónica potencian el *feedback* negativo del eje HHA para la síntesis de glucocorticoides y aumentan las concentraciones de cortisol, lo que sensibiliza la respuesta a estresores futuros y generan una hiperreactividad del eje HHA que producirá altos niveles de CRH. A largo plazo disminuirá el volumen hipocampal, aumentará la liberación de dopamina

ante el estrés y generará una disfunción en las redes neuronales corticales en la vía mesolímbica que iniciará la psicosis. ^{8, 10, 15}

Los cambios epigenéticos pueden darse por modificación de histonas, silenciamiento génico asociado a ARN no codificante y metilación del ADN que altera la expresión génica y metilación de los genes involucrados en la respuesta al estrés y el neurodesarrollo, principalmente 5-HTTLPR, FKBP5, NR3C1, BDNF, COMT, HDAC1, GRIN1 y GAD (los primeros tres son los más estudiados). La desregulación de los procesos epigenéticos podría explicar las alteraciones del eje HHA observado en pacientes con esquizofrenia. ^{7, 8, 55, 60, 64, 81}

La expresión del gen FKBP5 es fuertemente sensible al estrés. Los niveles más altos de FKBP51 causan una regulación de retroalimentación negativa disminuida del eje HPA, lo que prolonga la respuesta al estrés a través de una reducción más lenta de la secreción de cortisol. ¹⁵

Misiak et al., —en un estudio de casos y controles cuyo objetivo fue determinar la metilación del gen FKBP5 en pacientes con psicosis y controles, considerando los efectos del trauma infantil— encontraron que los participantes que informaron antecedente de trauma infantil tenían niveles significativamente más bajos de metilación del gen FKBP5. Además, que dicha hipometilación aparece en las primeras etapas de la psicosis y podría estar asociada con antecedentes de trauma infantil. ¹⁵

Westhoff et al., en un estudio de revisión sobre la detección temprana y prevención de la psicosis esquizofrénica, comentan que las experiencias adversas en la infancia disminuyen la metilación del gen FKBP5, cuyo producto genético, la proteína 5 de unión a FK506, es crucial para la señalización del receptor de glucocorticoides. Y que, a su vez, la hipometilación en general se asoció con traumas infantiles en pacientes psicóticos. ⁵⁹

El estrés de la vida temprana programa la expresión del gen NR3C1 mediante la metilación del sitio de la región específica de NR3C1, llamada “la orilla CGI” en las neuronas hipotalámicas que producen la hormona liberadora de corticotropina.⁶¹

Misiak et al., —en un estudio de casos y controles cuyo objetivo fue investigar la metilación del gen NR3C1 en pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia,

individuos con alto riesgo familiar de esquizofrenia y controles sanos con respecto a la manifestación clínica y antecedentes de estresores psicosociales por trauma infantil—encontraron que los pacientes con primer episodio de psicosis tenían una metilación significativamente menor del gen NR3C1 ($p= 0.007$). Lo anterior también se encuentra asociado en toda la muestra que presentó antecedente de trauma infantil ($p= 0.015$). A su vez, hallaron que los pacientes con esquizofrenia agudamente recidivante presentaban una metilación significativamente mayor del gen NR3C1 ($p= 0.021$), la cual se asoció por correlaciones bivariadas con puntajes significativamente más bajos en pruebas para la memoria inmediata, atención y memoria tardía ($p= 0.004, 0.002$ y 0.020 respectivamente)

61

Popovic et al., en un artículo de revisión, mencionaron que una variante del polimorfismo del gen BDNF Val66Met modera el impacto de la adversidad infantil en la expresión posterior de síntomas afectivos en pacientes con esquizofrenia. Además, que los portadores del alelo Met del gen BDNF expuestos a altos niveles de abuso físico y emocional infantil demostraron un funcionamiento cognitivo más deficiente que los portadores monocigóticos de valina. Los portadores de Met expuestos al abuso sexual infantil mostraron un volumen reducido del hipocampo derecho, lo que sugiere efectos negativos sobre la neuroplasticidad en el cerebro. En un nivel epigenético, mencionaron que el trauma infantil se asoció con la hipometilación global del ADN y la reducción de la expresión del gen BDNF en sujetos con un primer episodio de psicosis.⁷

La expresión fenotípica del antecedente de trauma infantil en pacientes esquizofrénicos se da a una relación dosis-respuesta, conforme a la cronicidad de la exposición y la posibilidad de polivictimización. Esta aumenta aún más las concentraciones dopaminérgicas que generan tasas de incidencia más altas de alucinaciones y psicosis por cada experiencia estresante vivida en la infancia. Provoca síntomas positivos más severos y frecuentes, principalmente alucinaciones auditivas de tipo acusador, abusivo o persecutor, relacionadas con el evento de trauma y delirios de tipo paranoico. Estos pacientes tendrán síntomas cognitivos más leves y escasos. Los más frecuentes son la alteración de memoria tardía, función ejecutiva, aprendizaje verbal y capacidad de tomar decisiones por aprendizaje alterado según castigo-recompensa.^{7, 8,}

15, 56, 57, 61, 66, 75, 76

El estudio de investigación NORMENT de psicosis organizada temáticamente (TOP) —cuyo objetivo fue investigar si el trauma infantil se asociaba con características clínicas más graves en pacientes con un primer episodio de psicosis en la evaluación inicial y al año de seguimiento, y que reclutó pacientes ambulatorios y hospitalizados de unidades psiquiátricas en cuatro hospitales en Oslo— encontró que la mayor puntuación total de trauma infantil se asoció con síntomas clínicos más graves, en particular síntomas afectivos, tanto en la evaluación inicial como en el seguimiento de un año. La relación general más fuerte entre cualquier trauma infantil y la dimensión de los síntomas se encontró para los síntomas depresivos, con una asociación estadísticamente significativa consistente con la puntuación total del trauma infantil y con todos los subtipos de trauma en ambos puntos temporales. A su vez, mediante análisis estadístico por correlación de Spearman se encontró que tener una puntuación total de trauma infantil alta se asoció con una menor mejoría con el tiempo en la función global ($p = 0,01$), un ajuste premórbido significativamente más pobre en la niñez ($p = 0.01$) y una duración significativamente más larga de la psicosis no tratada, en comparación con los pacientes sin antecedente de trauma infantil ($p = 0,001$).⁹

El pronóstico de los pacientes esquizofrénicos que sufrieron trauma infantil versus los que no, se ve alterado negativamente por las siguientes razones: 1) Los pacientes que sufrieron trauma infantil suelen tener poco apoyo social y poca confianza, por lo que prolongan la duración de los síntomas psicóticos sin tratamiento al ser renuentes a buscar ayuda. Esto empeora los síntomas, da entrada a comorbilidades psiquiátricas y a mayores cifras de ingresos y recaídas. 2) Los síntomas afectivos, principalmente depresivos, son más frecuentes y severos en estos pacientes, lo que aumenta la letalidad y cantidad de lesiones autolíticas e intentos suicidas que llegan a concretarse frecuentemente. 3) Las tasas de mejora clínica en cuanto a los síntomas psicóticos y afectivos son más lentas en comparación con los pacientes que no han sufrido trauma infantil. 4) Estos pacientes suelen tener poco apoyo familiar, por lo que el apego y la respuesta terapéutica es menor en comparación a los que no sufrieron trauma durante su infancia. ^{9, 42, 48, 49, 57, 63, 79, 81}

CONCLUSIONES

El maltrato infantil es una amenaza para la salud mental infantil, cuyo impacto negativo perdura en la trayectoria evolutiva del niño hasta la vida adulta. Compromete su integridad biopsicosocial debido a que altera el desarrollo cerebral, la capacidad de relacionarse, de afrontar el estrés y regularse emocionalmente. Es uno de los principales factores ambientales para desarrollar esquizofrenia en individuos predispuestos genéticamente.

Los pacientes esquizofrénicos presentan una prevalencia casi 4 veces mayor de haber sufrido de trauma durante su infancia, y una de 0.87 en los pacientes con alto riesgo clínico de desarrollar esta patología en un plazo de 2,5 años después de ser detectados. Los tipos de trauma infantil más comunes que han sufrido estos pacientes son abuso físico, abuso sexual, abuso emocional y negligencia física.

Los pacientes diagnosticados con esquizofrenia que fueron víctimas de maltrato durante su infancia desarrollan alteraciones epigenéticas por modificación de histonas, silenciamiento génico asociado a ARN no codificante y metilación del ADN, lo que altera la expresión génica y metilación de los genes involucrados en la respuesta al estrés y el neurodesarrollo, principalmente 5-HTTLPR, FKPB5, NR3C1, BDNF, COMT, HDAC1, GRIN1 y GAD.

Los factores que empeoran el pronóstico de los pacientes esquizofrénicos con antecedente de trauma infantil son el estrés prenatal, deficiencias nutricionales maternas durante la gestación, edad avanzada de los padres, la sensación de rechazo posparto, estrés materno puerperal, poca atención materna, estrato socioeconómico bajo, contaminación ambiental, consumo y abuso de sustancias (principalmente cannabis y tabaco), soltería, desempleo, bajo nivel educacional, sexo masculino, predisposición génica a UHR y CHR. Los factores que se asocian a un mejor pronóstico son el inicio tardío de los síntomas, escasas o nulas anomalías cerebrales, poco deterioro cognitivo, apoyo social, resiliencia y buenas estrategias de afrontamiento.

La presentación clínica de los pacientes esquizofrénicos expuestos a trauma infantil se caracteriza por síntomas positivos más severos, frecuentes, de difícil manejo (por mal apego y escasa respuesta terapéutica) y mejoría más lenta, y síntomas cognitivos más leves y con mayor funcionalidad. Suelen asociarse más síntomas afectivos de tipo

depresivo que frecuentemente llevan al paciente a autoagresiones, ideación, planeación y ejecución suicida. A su vez, estos pacientes suelen tener mayores ingresos y recaídas hospitalarias.

De momento no se cuenta con estudios a nivel nacional sobre la prevalencia del trauma infantil en los pacientes esquizofrénicos ni de su relación o impacto en la presentación clínica o epigenética de los mismos.

RECOMENDACIONES

El antecedente de trauma infantil agrava el cuadro clínico y empeora el pronóstico de los pacientes que lo sufrieron y desarrollaron esquizofrenia —ya que muestran una psicopatología que puede estar presente en la infancia de forma no transitoria y la intervención temprana es limitada por la búsqueda de ayuda de forma tardía por parte de los pacientes—. Por tanto, se recomienda al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala implementar áreas de cribado de salud mental para detección de factores de riesgo o detección temprana de trastornos mentales en escuelas, colegios y puestos de salud, con el fin de abordar los síntomas antes de que se transformen en una conducta psicótica crónica mal adaptativa.

Ya que el trauma infantil es altamente frecuente y que la mayoría de los agresores son miembros de la familia del niño —y que se relaciona a múltiples complicaciones durante la infancia y vida adulta de las personas que la han sufrido— se recomienda al Ministerio de Educación de Guatemala agregar al pensum de nivel básico un área académica de salud mental con programas de prevención, donde se incluya la fundamentación de estilos de crianza y parentales que beneficien la salud mental, eviten las correcciones con experiencias de maltrato y disminuyan las probabilidades de que los niños vulnerables sean expuestos a experiencias traumáticas en casa. Se espera obtener así, a largo plazo, individuos más productivos, con mejores relaciones sociales y laborales que serán psicológicamente capaces de dar a la sociedad hijos criados respetuosamente y acabar con el patrón generacional del hogar disfuncional que normaliza la violencia.

Las modificaciones epigenéticas generadas por el trauma infantil pueden llegar a ser estables y perpetuarse por generaciones, pero también pueden ser dinámicas y reversibles. Por tanto, se recomienda al área científica y al personal de salud, investigar más sobre el período de ventana y los factores relacionados para que estas alteraciones epigenéticas sean reversibles, y valorar la eficacia y recomendación de uso de los tratamientos epigenéticos tempranamente como prevención del desarrollo de un trastorno mental severo.

Dado que la clínica de los pacientes diagnosticados con esquizofrenia que presentan antecedente de trauma infantil varía en comparación a los que no, se recomienda al personal de salud mental indagar siempre sobre síntomas depresivos. Este síntoma afectivo aumenta considerablemente en pacientes que sufrieron abuso durante

su infancia y se relaciona con mayor número de intentos suicidas con alta letalidad. Por tanto, indagar y tratar a tiempo estos síntomas puede mejorar el pronóstico y la esperanza de vida de los pacientes.

Se recomienda realizar estudios a nivel nacional para encontrar la prevalencia del antecedente de trauma infantil en los pacientes esquizofrénicos, describir los tipos y frecuencia de traumas sufridos y los cambios que estos presentan en la clínica y epigenética en comparación a los pacientes sin antecedente de maltratos durante la infancia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arredondo A, Díaz-Castro L, Cabello-Rangel H, Arredondo P, Recaman AL. Análisis de costos de atención médica para esquizofrenia y depresión en México para el periodo 2005-2013. *Cad Saúde Pública* [en línea]. 2018 Feb [citado 31 Jul 2022]; 34(1). doi: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00165816>
2. Organización Mundial de la Salud [en línea]. Suiza: OMS; 2022 [citado 31 Jul 2022]. Trastornos mentales; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
3. Carteri RB, Osés JP, Cardoso T de A, Moreira FP, Jansen K, Silva RA da. Um olhar mais atento à epidemiologia da esquizofrenia e de transtornos mentais comuns no Brasil. *Dement neuropsychol* [en línea]. 2020 Sept [citado 30 Jul 2022]; 14:283-9. doi: <https://doi.org/10.1590/1980-57642020dn14-030009>
4. Zúñiga-Fajuri A, Zúñiga F. M, Zúñiga-Fajuri A, Zúñiga F. M. Propuestas para ampliar la cobertura de salud mental infantil en Chile. *Acta bioeth* [en línea]. 2020 Mayo [citado 15 Jun 2022]; 26(1):73-80. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2020000100073>
5. Macavilca Cruz MA. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes adolescentes que fueron atendidos por un primer episodio psicótico en un instituto de salud mental. [tesis Maestría en línea]. Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia, Facultad de Medicina; 2019 [citado 31 Jul 2022]. Disponible en: https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/6698/Caracteristicas_MacavilcaCruz_Marco.pdf?sequence=1&isAllowed=y
6. Osorio JH, Valencia G, Pérez JM. Evolution in schizophrenia diagnosis in the department of Caldas, Colombia 2010-2015. *RFM* [en línea]. 2021 Mayo [citado 30 Jul 2022]; 69(3). doi: <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v69n3.73159>

7. Popovic D, Schmitt A, Kaurani L, Senner F, Papiol S, Malchow B, et al. Childhood trauma in schizophrenia: Current findings and research perspectives. *Front Neurosci* [en línea]. 2019 Mar [citado 30 Jul 2022]; 13:274. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00274>
8. Richetto J, Meyer U. Epigenetic modifications in schizophrenia and related disorders: molecular scars of environmental exposures and source of phenotypic variability. *Biol Psychiatry* [en línea]. 2021 Feb [citado 15 Jun 2022]; 89(3):215-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.03.008>
9. Aas M, Andreassen OA, Aminoff SR, Færden A, Romm KL, Nesvåg R, et al. A history of childhood trauma is associated with slower improvement rates: Findings from a one-year follow-up study of patients with a first-episode psychosis. *BMC Psychiatry* [en línea]. 2016 Mayo [citado 15 Jun 2022]; 16:126. doi: <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0827-4>
10. Álvarez Alonso MJ. Trauma infantil, esquizofrenia y disociación: bases del constructo. [tesis de Doctorado en línea]. España: Universitat de Vic - Universitat Central de Catalunya, Psiquiatria; 2021 [citado 22 Jun 2022]. Disponible en: <http://www.tdx.cat/handle/10803/673308>
11. Informe global «Las múltiples caras de la exclusión»: 75 niños y niñas mueren diariamente en América Latina y el Caribe a causa de la violencia - World | ReliefWeb [en línea]. [citado 22 Jun 2022]. Disponible en: <https://reliefweb.int/report/world/informe-global-las-m-ltiples-caras-de-la-exclusi-n-75-ni-os-y-ni-mueren-diariamente-en>
12. UNICEF [en línea]. Colombia: UNICEF; 2021 [citado 22 Jun 2022]. La pandemia incrementó la violencia contra los niños y niñas en América Latina y el Caribe. Disponible en: <https://www.unicef.org/lac/comunicados-prensa/la-pandemia-incremento-la-violencia-contra-los-ninos-y-ninas-en-america-latina-y-el-caribe>
13. UNICEF [en línea]. Nueva York: UNICEF; 2020 [citado 22 Jun 2022]. No dejemos que los niños sean las víctimas ocultas de la pandemia de COVID-19.

Disponible en: <https://www.unicef.org/es/comunicados-prensa/no-dejemos-ninos-sean-victimas-ocultas-de-la-pandemia-covid-19>

14. UNICEF [en línea]. Guatemala: UNICEF; 2017 [citado 22 Jun 2022]. Un hogar no reemplaza la familia. Disponible en: <https://www.unicef.org/guatemala/historias/un-hogar-no-reemplaza-la-familia>

15. Misiak B, Karpiński P, Szmidka E, Grąźlewski T, Jabłoński M, Cyranka K, et al. Adverse childhood experiences and methylation of the FKBP5 gene in patients with psychotic disorders. *J Clin Med* [en línea]. 2020 Nov [citado 15 Jun 2022]; 9(12):3792. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9123792>

16. Torales J, Meyer EDD, Duarte Fariña E. Schizophrenia and visual perception disturbances. *Rev virtual Soc Parag Med Int* [en línea]. 2020 Sept [citado Mayo 2022]; 7(2):96–104. doi: <https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2020.07.02.96>

17. Amador AGL, Saavedra DR, Garfia CXD, Chávez JJ. Trastorno psiquiátrico- esquizofrenia. *TEPEXI Boletín científico de la Escuela Superior Tepeji del Río* [en línea]. 2019 En [citado 31 Jul 2022]; 6(11):34-9. doi: <https://doi.org/10.29057/estr.v6i11.3832>

18. Machado FP, Soares MH, Francisquini PD, Luis MAV, Martins JT. Factors related to psychological impairment and quality of life in patients with schizophrenia. *Rev Bras Enferm* [en línea]. 2021 Jul [citado 22 Jun 2022]; 74(5). doi: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0060>

19. Alvis-Peña DJ, Gonzales-Ceron J, Valero-Granados LM, Calderón-Franco CH, Alvis-Peña MP, Peña-Mazabel OS, et al. Epidemiología de los trastornos mentales en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (2017-2018). *Acta Med Peru* [en línea]. 2021 Ene [citado 15 Jun 2022]; 38(1):48-52. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2021.381.1543>

20. Mendoza Fernandez J, Muguerza Huaman J. Grado de deterioro funcional en pacientes esquizofrénicos paranoides atendidos en el Hospital

Nacional Alanzor Aguinaga Asenjo, Chiclayo, Perú 2019 -2020. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Perú: Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, Facultad de Medicina Humana; 2020 [citado 31 Jul 2022]; Disponible en: [https://repositorio.unprg.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12893/8491/MENDOZA_FERNANDEZ %26_MUGUERZA HUAMAN.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.unprg.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12893/8491/MENDOZA_FERNANDEZ_%26_MUGUERZA_HUAMAN.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

21. Erazo Salamé MA. Déficit en el diagnóstico de pacientes con esquizofrenia. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Ecuador: Universidad de Guayaquil, Facultad de Medicina; 2019 [citado 31 de julio de 2022]. Disponible en: <http://repositorio.uq.edu.ec/handle/redug/43302>

22. Díaz PP, Martí MR, Félix CV. Características epidemiológicas del paciente que ingresa en la unidad de hospitalización psiquiátrica del departamento de salud de Gandía. Rev. esp. enferm. salud ment. [en línea]. 2018 Feb [citado 31 Jul 2022]; (3): 24-28. doi: <http://www.reesme.com/index.php/REESM-AEESME/article/view/14/20>

23. González García GM. Características clínico epidemiológicas de la esquizofrenia en pacientes atendidos en el Hospital Belén de Trujillo, 2008-2018. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Perú: Universidad César Vallejo, Facultad de Ciencias Médicas; 2019 [citado 31 Jul 2022]. Disponible en: https://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/34650/gonzalez_gg.pdf?sequence=1&isAllowed=y

24. Ruiz Quiroz GE. Factores relacionados a la esquizofrenia en el Centro de Salud Mental Comunitario de Jaén, 2020 [tesis Médico y Cirujano en línea]. Perú: Universidad Nacional de Cajamarca, Facultad de Ciencias Médicas; 2022 [citado 31 Jul 2022]. Disponible en: https://repositorio.unc.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14074/4839/T016_76752888_T.pdf?sequence=1&isAllowed=y

25. Iliquin Zabarburu T. Frecuencia de la esquizofrenia en el servicio de psiquiatría del Hospital Regional Virgen de Fátima, Chachapoyas 2017-2019. [tesis Psicólogo en línea] Perú: Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza de Amazonas, Facultad de Ciencias de la Salud; 2022 [citado 31 Jul 2022]. Disponible

en:

<https://repositorio.untrm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14077/2631/Iliquin%20Zababuru%20Tania.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

26. Mallaupoma Orellana MM. Perfil epidemiológico de pacientes diagnosticados con esquizofrenia en el Hospital Docente Clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión de enero - junio 2019. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Perú: Universidad Peruana Los Andes, Facultad de Ciencias Médicas; 2021 [citado 31 Jul 2022]. Disponible en:

<https://repositorio.upla.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12848/2361/MALLAUPO%20ORELLANA.TESIS.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

27. Enríquez-Sánchez H, Ochoa-Madrigal MG, Enríquez-Sánchez H, Ochoa-Madrigal MG. Espectro de la esquizofrenia en niños y adolescentes. Rev. Fac. Med. (Méx.) [en línea]. 2019 Ago [citado 30 Jul 2022]; 62(4):9-23. doi:

<https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2019.62.4.02>

28. Fernández Toribio E. Análisis del estigma social en enfermedad mental grave: esquizofrenia. [trabajo de graduación Enfermería en línea]. España: Universidad de Salamanca, Facultad de Enfermería y Fisioterapia; 2022 [citado 31 Jul 2022]. Disponible:

https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/150043/TFG_Fern%c3%a1ndezToribioE_EstigmaSocialEsquizofrenia.pdf?sequence=1&isAllowed=y

29. Rivera Colca HM. Prevalencia de la esquizofrenia en la unidad de hospitalización psiquiatría del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé Essalud Huancayo – periodo 2017. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Perú: Universidad Nacional del Centro del Perú, Facultad de Medicina Humana; 2018 [citado 31 Jul 2022]. Disponible en:

<https://repositorio.uncp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12894/4363/Rivera%20C.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

30. Carpio Ramirez YB. Factores asociados a no adherencia al tratamiento antipsicótico en pacientes con esquizofrenia atendidos en consulta externa del Servicio de Psiquiatría del Hospital Honorio Delgado Espinoza durante

el año 2017. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Perú: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, Facultad de Medicina; 2018 [citado 31 Jul 2022]; Disponible en:

<http://repositorio.unsa.edu.pe/bitstream/handle/UNSA/6521/MDcarayb.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

31. Vásquez Pasco A. Características clínicas y epidemiológicas de la esquizofrenia paranoide en adultos de 20 a 87 años en el “Hospital Central FAP Comandante FAP Médico Juan Benavides Dorich”- miraflores en el año 2017. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Perú: Universidad Privada San Juan Bautista, Facultad de Ciencias Médicas; 2018 [citado 31 Jul 2022]. Disponible en:

<https://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/2842902>

32. Freire Facal C. Estudio de la variación genética común compartida entre esquizofrenia y COVID-19 grave. [trabajo de graduación Médico y Cirujano]. España: Universidad Santiago de Compostela, Facultad de Medicina e Odontología; 2021 [citado 31 Jul 2022]. Disponible en:

https://minerva.usc.es/xmlui/bitstream/handle/10347/27781/2021_tfg_medicina_freire_estudio.pdf?sequence=1&isAllowed=y

33. Mazariegos JD. Perfil epidemiológico del paciente con conducta suicida- Hospital Nacional Psiquiátrico, CCSS, Costa Rica, 2014 Al 2017 Departamento de Epidemiología E Investigación HNP. Rev. Cúpula [en línea]. 2019 [citado 31 Jul 2022]; 33(1): 11-25. doi:

<https://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/cupula/v33n1/art01.pdf>

34. Díaz LRM, Ramos YP, Correa YD. Factores de riesgo para el debut esquizofrénico en pacientes de un servicio de psiquiatría. Progaleno [en línea]. 2020 Jul [citado 30 Jul 2022]; 3(2):76-86. Disponible en:

<http://www.revprogaleno.sld.cu/index.php/progaleno/article/view/207/67>

35. Cañamares JM, Castejón MÁ, Florit A. Esquizofrenia guías de intervención. Madrid: síntesis; 2001

36. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. 5 ed. California: Cambridge; 2021. S. 4. Psychosis, schizophrenia, and the neurotransmitter networks dopamine, serotonin, and glutamate; p. 77-158.
37. Hosak L, Sery O, Sadykov E, Studnicka J. Retinal abnormalities as a diagnostic or prognostic marker of schizophrenia. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub [en línea]. 2018 Sept [citado 15 Jun 2022];162(3):159-64. doi: <http://dx.doi.org/10.5507/bp.2018.035>.
38. García-Álvarez L, Martínez-Cao C, Bobes-Bascarán T, Portilla A, Courtet P, de la Fuente-Tomás L, et al. Validation of a european spanish-version of the self-evaluation of negative symptoms (SNS) in patients with schizophrenia. Rev Psiquiatr Salud Ment [en línea]. 2022 Ene [citado 30 Jul 2022];15 (1):14-21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.04.011>
39. Gutiérrez Sánchez HT. Caracterización clínica de los síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia y tratamiento con ISRS en el Hospital Psiquiátrico Dr. Rafael Serrano. [tesis Maestría en línea]. México: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Medicina; 2021 [citado 31 Jul 2022]. Disponible en: <https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/13843>
40. Gil R. Neuropsicología. 7.^a ed. España: Elsevier; 2019.
41. Sadock BJ, Sadock VJ. Manual de bolsillo de psiquiatría clínica. 6.^a ed. España: Kaplan & Sadock; 2018.
42. Starling J, Feijo I. Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos de inicio temprano. En: Irrázaval M, Martín A, editores. Manual de salud mental infantil y adolescente. Suiza: IACAPAP; 2018.
43. Quinto Barrera SKE. El modelo cognitivo conductual: Manual de psicoterapia. República Dominicana: Búho; 2008.

44. Castellanos Suárez V, Gómez Gallardo C del C, Castellanos Suárez V, Gómez Gallardo C del C. Impacto en la parentalidad en hombres abusados en su infancia. Horizonte sanitario [en línea]. 2020 Dic [citado 15 Jun 2022]; 19(3):341-53. doi: <https://doi.org/10.19136/hs.a19n3.3686>
45. Vitriol V, Sciolla A, Cancino A, Contreras F, Mansilla C, Muñoz MI, et al. Cuidado informado en trauma: un modelo emergente para el abordaje del subtipo depresivo con historia de adversidad infantil. Rev. chil. neuro-psiquiatr [en línea]. 2020 Aug [citado 22 Jun 2022]; 58(4):348-62. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272020000400348>
46. Ríos U, Moya PR, Urrejola Ó, Hermosilla J, Gonzalez R, Muñoz P, et al. El maltrato infantil y su rol en el curso clínico de pacientes con trastorno bipolar. Rev. méd [en línea]. 2020 Feb [citado 22 Jun 2022]; 148(2):204-10. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872020000200204>
47. UNICEF [en línea]. Panamá: UNICEF; 2018 [citado 22 Jun 2022]. Leyes integrales y cambios sociales son clave para erradicar el castigo físico que sufre 1 de cada 2 niños en América Latina y el Caribe. Disponible en: <https://www.unicef.org/guatemala/comunicados-prensa/leyes-integrales-y-cambios-sociales-son-clave-para-erradicar-el-castigo-f%C3%ADsico>
48. Navarro-Atienzar F, Zabala-Baños C, Ricarte-Trives JJ, Navarro-Atienzar F, Zabala-Baños C, Ricarte-Trives JJ. El trauma infantil como factor de riesgo de conductas suicidas en las prisiones. Rev. esp. sanid. penit [en línea]. 2019 Jun [citado 15 Jun 2022]; 21(1): 42-51. doi: <https://dx.doi.org/10.4321/s1575-06202019000100007>
49. Fusar-Poli P, Tantardini M, Simone SD, Ramella-Cravarro V, Oliver D, Kingdon J, et al. Deconstructing vulnerability for psychosis: Meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk. European Psychiatry [en línea]. 2017 Feb [citado 30 Jul 2022]; 40:65-75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.09.003>

50. Cueva Solano M del C. Asociación entre eventos traumáticos infantiles y contenido de delirios, alucinaciones en mujeres con esquizofrenia paranoide [tesis de Maestría en línea]. Ecuador: Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas; 2016. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/46391/1/CD%2020%20CUEVA%20SOLANO%2c%20MARIA%20DEL%20CISNE.pdf>

51. Bui E, Ohye B, Palitz S, Olliac B. Trastornos de ansiedad: Reacciones agudas y crónicas ante trauma en niños y adolescentes. En: Rey JM, Martin A, editores. Salud mental en niños y adolescentes. Suiza: IACAPAP; 2017.

52. Parra A, Parra A. Abuso y abandono infantil y estilo parental dominante en relación con las experiencias paranormales en la adultez. Interdisciplinaria [en línea] 2021 Jun [citado 22 Jun 2022]; 38(3):239-55. doi: <https://doi.org/10.16888/interd.2021.38.3.14>

53. Soares AP, d’Affonseca SM, Brino R de F. Trauma craniano violento (TCV): relação entre conhecimento de pais, potencial de abuso infantil e status socioeconômico familiar. Psic: Teor e Pesq [en línea] 2021 Feb [citado 15 Jun 2022]; 37. doi: <https://doi.org/10.1590/0102.3772e37315>

54. Ortega L, Montalvo I, Solé M, Creus M, Cabezas Á, Gutiérrez-Zotes A, et al. Relación entre el maltrato infantil y la adaptación social en una muestra de jóvenes atendidos en un servicio de intervención precoz en psicosis. Rev Psiquiatr Salud Ment [en línea]. 2020 Jul [citado 30 Jul 2022];13(3):131-9. doi: <https://doi.org/10.7334/psicothema2020.457>

55. Løkhammer S, Stavrum AK, Polushina T, Aas M, Ottesen AA, Andreassen OA, et al. An epigenetic association analysis of childhood trauma in psychosis reveals possible overlap with methylation changes associated with PTSD. Transl Psychiatry [en línea]. 2022 Abr [citado 30 Jul 2022]; 12:177. doi: <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01936-8>

56. Loewy RL, Corey S, Amirfathi F, Dabit S, Fulford D, Pearson R, et al. Childhood trauma and clinical high risk for psychosis. Schizophr Res [en línea].

2019 Mar; [citado 30 Jul 2022] 205:10-4. doi:
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.05.003>

57. Frydecka D, Hamza EA, Helal A, Moustafa AA. Childhood traumatic events and the dopaminergic theory of psychosis: A mini-review of studies investigating gene – environment interactions. *Curr Psychol* [en línea]. 2021 Dic [citado 30 Jul 2022]; doi: <https://doi.org/10.1007/s12144-021-02650-2>

58. Waikamp V, Barcellos Serralta F. Repercusiones del trauma en la infancia en la psicopatología de la vida adulta. *Ciencias Psicológicas* [en línea]. 2018 Mayo [citado 15 Jun 2022]; 12(1):137-44. doi: <https://doi.org/10.22235/cp.v12i1.1603>

59. Westhoff MLS, Ladwig J, Heck J, Schülke R, Groh A, Deest M, et al. Early detection and prevention of schizophrenic psychosis—A Review. *Brain Sci* [en línea]. 2021 Dic [citado 30 Jul 2022];12(1):11. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci12010011>

60. Queirós M, Caseiro J. Child maltreatment and mental disorders: the role of epigenetics. *Revneec* [en línea]. 2018 Oct [citado 15 Jun 2022]; 27(3):166-75. doi: <https://doi.org/10.25753/BirthGrowthMJ.v27.i3.13431>

61. Misiak B, Samochowiec J, Konopka A, Gawrońska-Szklarz B, Beszlej JA, Szmidka E, et al. Clinical correlates of the NR3C1 gene methylation at various stages of psychosis. *Int J Neuropsychopharmacol* [en línea]. 2020 Dic [citado 15 Jun 2022]; 24(4):322-32. doi: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa094>

62. Park HY, Bang M, Seo E, Koo SJ, Lee E, Lee SK, et al. The stress-vulnerability model on the path to schizophrenia: Interaction between BDNF methylation and schizotypy on the resting-state brain network. *Schizophr* [en línea]. 2022 Mayo [citado 15 Jun 2022]; 8(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.1038/s41537-022-00258-4>.

63. Tomassi S, Tosato S. Epigenetics and gene expression profile in first-episode psychosis: The role of childhood trauma. *Neurosci. Biobehav. Rev* [en

línea]. 2017 Dic [citado 30 Jul 2022]; 83:226-37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.018>

64. Loureiro CM, Fachim HA, Corsi-Zuelli F, Shuhama R, Menezes PR, Dalton CF, et al. The relationship of childhood trauma and DNA methylation of NMDA receptor genes in first-episode schizophrenia. *Epigenomics* [en línea]. 2021 Mayo [citado 15 Jun 2022]; 13(12):927-37. doi: <https://doi.org/10.2217/epi-2020-0451>

65. Kollias C, Dimitrakopoulos S, Xenaki LA, Stefanis N, Papageorgiou Ch. Evidence of advanced parental age linked to sporadic schizophrenia. *Psychiatriki* [en línea]. 2019 Abr [citado 30 Jul 2022]; 30(1):24-31. doi: <https://doi.org/10.22365/jpsych.2019.301.24>

66. Vargas T, Lam PH, Azis M, Osborne KJ, Lieberman A, Mittal VA. Childhood trauma and neurocognition in adults with psychotic disorders: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* [en línea]. 2019 Oct [citado 15 Jun 2022]; 45(6):1195-208. doi: <https://doi.org/10.1093/schbul/sby150>

67. Attademo L, Bernardini F, Garinella R, Compton MT. Environmental pollution and risk of psychotic disorders: A review of the science to date [en línea]. *Schizophrenia Research* [en línea]. 2017 Mar [citado 15 Jun 2022]; 181:55-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.003>

68. Bang M, Kang JI, Kim SJ, Park JY, Kim KR, Lee SY, et al. Reduced DNA methylation of the oxytocin receptor gene is associated with anhedonia-asociality in women with recent-onset schizophrenia and ultra-high risk for psychosis. *Schizophr Bull* [en línea]. 2019 Oct [citado 15 Jun 2022]; 45(6):1279-90. doi: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz016>

69. Kebir O, Chaumette B, Rivollier F, Miozzo F, Lemieux Perreault LP, Barhdadi A, et al. Methyloomic changes during conversion to psychosis. *Mol Psychiatry* [en línea]. 2017 Abr [citado 15 Jun 2022]; 22(4):512-8. doi: <https://doi.org/10.1038/mp.2016.53>

70. Guerra V. C, Pinto C. C, Hernández A. V, Guerra V. C, Pinto C. C, Hernández A. V. Polivictimización y su relación con las conductas autoagresivas y con la depresión en adolescentes. *Rev. chil. neuro-psiquiatr* [en línea]. 2019 Jun [citado 15 Jun 2022]; 57(2):100-6. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272019000200100>
71. Horcajadas FA, Piriz JRD, González AP, Romero SS, Sánchez-Morla E, Sánchez IA, et al. El gen del receptor cannabinoide tipo 2 se asocia con la comorbilidad entre esquizofrenia y dependencia de cannabis y el gen de la enzima amidohidrolasa de ácidos grasos se asocia con la dependencia de cannabis en población española. *Adicciones* [en línea]. 2021 Jun [citado 30 Jul 2022]; 0(0). doi: <https://doi.org/10.20882/adicciones.1587>
72. Álvarez LG, Gomar JJ, García-Portilla MP, Bobes J. Consumo de cannabis y alteraciones cognitivas en esquizofrenia y primeros episodios psicóticos. *Adicciones* [en línea]. 2019 Abr [citado 30 Jul 2022]; 31(2):89-94. Doi: <http://dx.doi.org/10.20882/adicciones.1328>
73. Rentero D, Arias F, Sanchez-Romero S, Rubio G, Rodriguez-Jimenez R. Cannabis-induced psychosis: clinical characteristics and its differentiation from schizophrenia with and without cannabis use/Psicosis inducida por cannabis: características clínicas y su diferenciación con la esquizofrenia con y sin consumo de cannabis asociado. *Adicciones* [en línea]. 2021 Jun [citado 30 Jul 2022]; 33(2):95-108. Disponible en: <https://acortar.link/SHSI2B>
74. Alabaf S, Kirkpatrick B, Chen S, Cardinal RN, Fernandez-Egea E. Early versus late risk factors for deficit and nondeficit schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment* [en línea]. 2022 Ene [citado 30 Jul 2022]; 15(1):38-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2022.01.006>
75. Muenzenmaier KH, Seixas AA, Schneeberger AR, Castille DM, Battaglia J, Link BG. Cumulative effects of stressful childhood experiences on delusions and hallucinations. *J Trauma Dissociation* [en línea]. 2015 Jul [citado 15 Jun 2022]; 16(4):442-62. doi: <https://doi.org/10.1080/15299732.2015.1018475>

76. Misiak B, Moustafa AA, Kiejna A, Frydecka D. Childhood traumatic events and types of auditory verbal hallucinations in first-episode schizophrenia patients. *Compr Psychiatry* [en línea]. 2016 Abr [citado 15 Jun 2022]; 66:17-22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2015.12.003>
77. García-Portilla MP, García-Álvarez L, de la Fuente-Tomás L, Dal Santo F, Velasco Á, González-Blanco L, et al. Spanish validation of the MAP-SR: two heads better than one for the assessment of negative symptoms of schizophrenia. *Psicothema* [en línea]. 2021 Ago [citado 30 Jul 2022]; (33.3):473-80. doi: <https://doi.org/10.7334/psicothema2020.457>
78. Rajarajan P, Jiang Y, Kassim BS, Akbarian S. Chromosomal conformations and epigenomic regulation in schizophrenia. *Prog Mol Biol Transl Sci* [en línea]. 2018 Mar [citado 15 Jun 2022]; 157:21-40. doi: <https://doi.org/10.1016%2Fbs.pmbts.2017.11.022>
79. Misiak B, Frydecka D. A history of childhood trauma and response to treatment with antipsychotics in first-episode schizophrenia patients: preliminary results. *J. Nerv. Ment. Dis* [en línea]. 2016 Oct [citado 15 Jun 2022]; 204(10):787-92. doi: <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000567>
80. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieveise R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood Adversities Increase the Risk of Psychosis: A Meta-analysis of Patient-Control, Prospective- and Cross-sectional Cohort Studies. *Schizophr Bull* [en línea]. 2012 Mar [citado 15 Jun 2022]; 38(4): 661-671. doi: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs050>
81. Quispe B, Elizabeth G. Impacto del confinamiento por COVID-19 en la tasa de recaídas de episodios psicóticos agudos de esquizofrenia evaluados en el Centro De Salud Mental Comunitario De Hunter, Arequipa 2019-202. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Perú: Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, Facultad de Medicina; 2022 [citado 31 Jul 2022]. Disponible en: <http://repositorio.unsa.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12773/14328/MCbequge.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

ANEXOS

Anexo 1

Tabla 1: Descriptores de búsqueda de información

DeCS	MeSH	Calificadores	Conceptos relacionados	Operadores Lógicos
“Trauma infantil”; “Esquizofrenia”; “Abuso infantil”; “Maltrato Infantil”; “Alucinaciones”; “delirios”; “epigenética”; “metilación”	“Childhood trauma”;	“Psiquiatría”;	“Hipometilación por antecedente de trauma”;	AND
	“Schizophrenia”;	“clasificación”;	“maltrato infantil en la esquizofrenia”;	“Childhood trauma” AND “Schizophrenia”;
	“child abuse”;	“epidemiología”;	“presentación clínica y epigenética en la esquizofrenia”	“Childhood trauma” AND “epigenetic”;
	“hallucinations”;	“estadísticas y datos numéricos”;		“Schizophrenia” AND “methylation”;
	“delusions”;	“genética”;		NOT
	“epigenetic”;	“salud pública”;		“Schizophrenia” NOT “schizoaffective”;
	“methylation”	“salud mental”		“Childhood trauma” NOT “traumatic events”
				OR
				“Childhood trauma” OR “child abuse”

Fuente: Construcción propia

Anexo 2

Tabla 2: Matriz de tipo de artículos revisados

Tipo de estudio	Término Utilizado	Número de Artículos
Todos los artículos	--	80
Ensayos con asignación aleatorio	--	--
Metaanálisis	“Childhood trauma” AND “Schizophrenia” [MeSH]; “Childhood trauma” AND “epigenetic” [MeSH]; “Schizophrenia” AND “methylation” [MeSH]	7
Estudios de cohorte	“Trauma infantil” [DeCS] “Schizophrenia” [MeSH]	6
Estudios de casos y controles	“Childhood trauma” AND “epigenetic” [MeSH]	9
Reporte de Casos	--	--
Revisión sistemática de estudios	““Childhood trauma” AND “Schizophrenia” [MeSH];	9
Estudio observacional descriptivo (prospectivo/retrospectivo)	“Childhood trauma” AND “Schizophrenia” [MeSH]	12
Revisión bibliográfica	“Childhood trauma” AND “epigenetic” [MeSH]	17
Tesis y libros de textos	““Trauma infantil” [DeCS]; “Esquizofrenia” [DeCS]; “Epigenética” [DeCS];	20

Fuente: Construcción propia

Anexo 3

Tabla 3: Siglario

OMS	Organización Mundial de la Salud
UNICEF	Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia
CHR	Alto riesgo clínico de esquizofrenia
HHA	Eje hipotalámico-hipofisario-adrenal
NR3C1	Gen de receptor de glucocorticoides
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro
COMT	Catecol-O-metiltransferasa
HDAC1	Histona deacetilasa 1
5-HTTLPR	Gen transportador de serotonina
UHR	Estado de altísimo riesgo de psicosis

Fuente: Construcción propia