

PSICOSIS DESDE EL ORIGEN

Silvia Cañas Fraile, María Dolores Sánchez García, Alicia Gómez Peinado, Paloma Cano Ruiz

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

silviacf88@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico con múltiples causas tanto genéticas, inmunes, ambientales de varios tipos, que aumentan todas ellas la vulnerabilidad y predisposición al trastorno. Entre ellas destacarían las infecciones prenatales, siendo por tanto un potencial factor de riesgo prevenible en nuestro medio. **Material y método:** Revisión bibliográfica del tema y búsqueda de artículos recientes sobre esquizofrenia en guías y revistas de Psiquiatría. **Resultados:** Tras analizar diversos estudios se ha puesto de manifiesto que las infecciones prenatales, donde el sistema nervioso todavía no se ha desarrollado por completo, podrían ser un factor de riesgo para el desarrollo de la esquizofrenia en el adulto en individuos genéticamente predispuestos. Infecciones como la gripe, rubeola, toxoplasma y VHS tipo 2 están relacionados con aumento de riesgo, sobre todo durante la primera mitad de la gestación. **Conclusiones:** Las infecciones prenatales, especialmente en el primer trimestre y en el periodo periconcepcional, constituyen factor de riesgo en individuos con vulnerabilidad para el desarrollo de esquizofrenia. Es importante la concienciación en la población gestante de la influencia de estas infecciones en el posible origen de los episodios psicóticos

PSICOSIS DESDE EL ORIGEN

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico con múltiples causas tanto genéticas, inmunes, ambientales de varios tipos, que aumentan todas ellas la vulnerabilidad y predisposición al trastorno. Entre ellas destacarían las infecciones prenatales y periconcepcionales, siendo por tanto un potencial factor de riesgo prevenible en nuestro medio.

La infección materna durante el embarazo con *Toxoplasma gondii*, rubeola, (CMV), el virus del herpes simple (VHS) y otros microorganismos (infecciones TORCH) durante mucho tiempo han sido conocidos por estar asociados con el retraso mental, hipoplasia cerebral, ventrículomegalia y otras anormalidades del cerebro y del comportamiento en la descendencia.

La teoría del neurodesarrollo de la esquizofrenia postula anormalidades en el desarrollo neurológico temprano como una posible causa de la enfermedad. La evidencia empírica para esta teoría proviene de estudios de cohorte de nacimiento que demuestran retrasos en hito de motor, y los déficits en la función cognitiva pre mórbida en futuros casos de esquizofrenia.

En consecuencia, varios estudios han investigado los vínculos entre la infección materna durante el embarazo y riesgo de esquizofrenia en los hijos adultos.

Estudios más recientes han utilizado medidas objetivas para determinar la exposición a la infección durante el período prenatal a nivel individual. Los resultados de estos estudios merecen mayor atención, ya que pueden proporcionar una mejor comprensión de la verdadera naturaleza de esta asociación.

Es cierto que se ha implicado a varias infecciones maternas prenatales con mayor riesgo de esquizofrenia en los hijos adultos, pero cuestiones como el momento de la infección prenatal o cualquier vínculo entre la infección prenatal y anomalías cerebrales estructurales y funcionales asociados con la esquizofrenia, aun no están determinadas. Estas cuestiones son importantes porque podrían proporcionar pistas importantes a la relevancia de las infecciones prenatales en la etiología de los trastornos psicóticos adultos.

Por lo tanto, las asociaciones entre la infección prenatal y resultados del desarrollo neurológico en los hijos son de gran interés en la investigación epidemiológica y preclínica actual.

Los hallazgos de los últimos estudios proporcionan una nueva visión de la naturaleza de la asociación entre la infección materna prenatal y la psicosis en la descendencia.

OBJETIVOS

Analizar los factores relativos a infecciones maternas durante la gestación y periodo periconcepcional relacionados con aumento de riesgo de desarrollo de esquizofrenia en el adulto.

PSICOSIS DESDE EL ORIGEN

Describir el riesgo de cada una de las infecciones prenatales relacionadas con la esquizofrenia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Búsqueda de datos epidemiológicos y estudios en diferentes bases de datos como Pubmed, Cochrane sobre la información disponible respecto al tema relacionado con infecciones prenatales/periconcepcionales y esquizofrenia.

Uso de los términos (prenatal OR periconcepcional OR maternal) AND (infection) AND (schizophrenia).

Análisis y lectura crítica de los resultados obtenidos.

RESULTADOS

Se han utilizado variables como la determinación de infección materna de forma clínica y/o mediante serología. Según criterios serológicos, se obtuvieron los siguientes resultados:

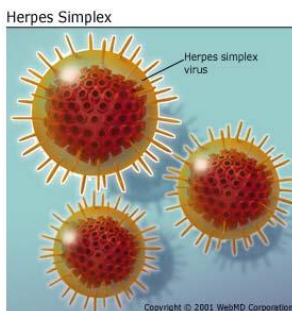


Figura 1: VHS-2

- Infección por VHS: se ha demostrado aumento del riesgo de esquizofrenia en el adulto tras exposición al VHS-tipo 2 durante el embarazo de forma estadísticamente significativa. Estos estudios utilizaron niveles elevados de anticuerpos IgG contra VHS-2 para definir la exposición, que es la seropositividad. Se ha observado hasta un 50% más de riesgo de la esquizofrenia de adultos para la exposición prenatal a HSV-2.

El riesgo se disminuye ligeramente (pero estadísticamente significativo) sólo después de ajustar por los antecedentes familiares de enfermedad mental (Mortensen et al. 2010).

- T. gondii: Se observó que niveles elevados de anticuerpos IgG maternos a T. gondii está asociado con un mayor riesgo de psicosis esquizofrénica a partir de dos cohortes (Brown et al 2005; Mortensen et al., 2007). Un estudio de la cohorte PDS (Brown et al 2005) encontró un aumento de más del doble en el riesgo de SSD para alto título materno de anticuerpos IgG ($\geq 1:128$) durante la última etapa del embarazo, en comparación con bajo título ($< 1:16$), con una odds ratio (OR) de 2,61 y el 95% intervalo de confianza (IC) 1,00 a 6,82. Hallazgos similares (OR 1,79) se observaron en el estudio danés (Mortensen et al., 2007), que también sugirió que la IgG materna elevada para T. gondii se asoció específicamente con el riesgo de la esquizofrenia. Un estudio que incluyó el mayor número de casos (n = 219) y controles a la fecha investigó la exposición prenatal a tres serotipos específicos de T.

PSICOSIS DESDE EL ORIGEN

gondii. La infección por *T. gondii* Tipo I (de los tres serotipos) se informó de que se asocia con mayor riesgo de psicosis afectiva (más de cinco veces).

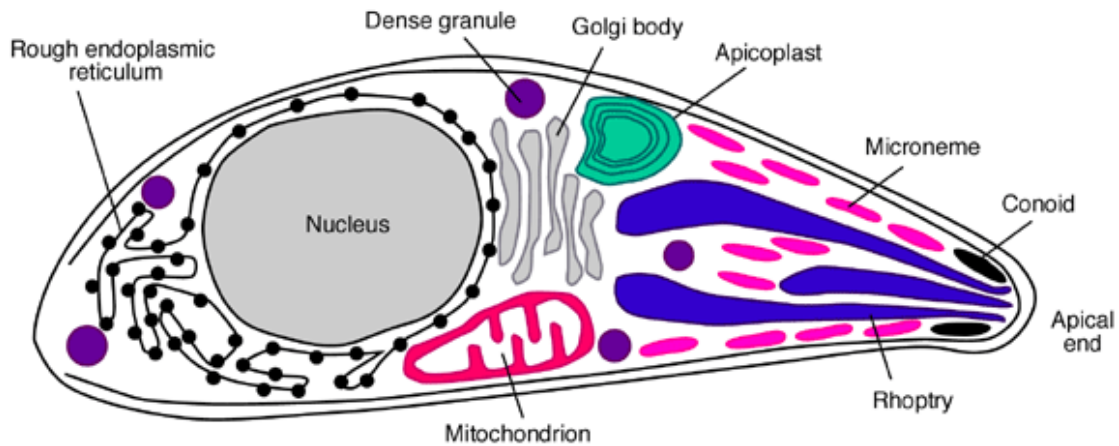


Figura 2: *T. gondii*

- Gripe: Basado en estudios de cohorte de nacimiento se vió un aumento en el riesgo de esquizofrenia de siete veces para la exposición durante el primer trimestre y un aumento de tres veces el riesgo de la exposición durante la primera mitad del embarazo (Brown et al. 2004a) sin significación estadística. No hubo un aumento en el riesgo de la exposición al final del embarazo. El segundo estudio fue de la cohorte de nacimiento NCPP y analizó muestras de sangre materna recogidas en la entrega de anticuerpos IgG contra el virus de la gripe B y reportó un aumento no significativo del 70% en el riesgo de la esquizofrenia en los hijos adultos (Ellman et al. 2009).
- Las citocinas inflamatorias: Un estudio de la cohorte NCPP sugirió que las citoquinas inflamatorias pueden mediar riesgo de psicosis relacionada con la infección prenatal (Buka et al. 2001b). Entre los 27 casos de psicosis afectiva y no afectiva y 54 controles emparejados, Buka et al. (2001b) encontraron que significa factor de necrosis tumoral (TNF)- α nivel fue significativamente mayor en las madres de casos. Además, los hijos adultos de las mujeres con tanto informe clínico de la infección trimestre tercero y el nivel de TNF- α elevada eran ocho veces más propensos a desarrollar psicosis. Sin embargo, este análisis se basa en una pequeña muestra. Un estudio similar sobre la base de la cohorte PDS reportó un aumento de casi el doble en media y la mediana de los valores de interleucina (IL) -8 durante mediados y finales del embarazo en las madres de casos SSD (Brown et al., 2004b). Esta asociación se mantuvo sin cambios en el análisis restringido a los casos de solamente esquizofrenia.
- Respecto a las infecciones no TORCH, estudios daneses para la infección durante el embarazo se objetivaró un mayor riesgo de esquizofrenia en la descendencia [riesgo relativo (RR) 1,39; IC del 95%: 1,18 a 1,62; Nielsen et al. 2011]. Sólo la infección en el segundo

PSICOSIS DESDE EL ORIGEN

trimestre fue estadísticamente significativa (RR 1,72; IC del 95%: 1,15 a 2,46). Es de destacar que la infección materna en cualquier momento pasado (antes, durante o después del embarazo combinado) también se asoció con un mayor riesgo de la esquizofrenia (RR 1,24; IC del 95%: 1,16 a 1,33). La infección materna durante el embarazo no fue significativamente diferente de la que antes o después del embarazo en términos de riesgo de la descendencia de la esquizofrenia (Nielsen et al. 2011).

- En la cohorte Copenhagen Perinatal, la infección bacteriana durante el primer trimestre se asocia con un aumento de casi el doble de riesgo de esquizofrenia en el seguimiento a la edad de 34 y 47 años (Sorensen et al., 2009). También se incrementó el riesgo, sin significación estadística, para la exposición en el segundo trimestre a las infecciones bacterianas. No hubo un aumento significativo en el riesgo para las infecciones virales. Sin embargo, se utilizaron amplias definiciones de infección bacteriana y viral en esta cohorte.
- Con relación a las infecciones respiratorias, en un análisis de toda la cohorte PDS, se informó de que la infección respiratoria materna durante el segundo trimestre está asociado con un riesgo dos veces mayor de esquizofrenia en la descendencia adulta (Brown et al. 2000). La mayoría de los casos fueron por una infección del tracto respiratorio superior. En una cohorte danesa se observó que la infección respiratoria materna superior durante cualquier momento durante el embarazo se asoció con un mayor riesgo de hasta tres veces, de la esquizofrenia en la descendencia hasta los 47 años.
- Sobre la infección urinaria, genital/reproductiva, se dilucida que la infección materna genital durante el período periconcepcional (30 días antes y después de la última menstruación) se asoció con un aumento de cinco veces el riesgo de esquizofrenia en los hijos adultos en la cohorte PDS (Babulas et al. 2006), no encontrando aumento del riesgo durante el embarazo. En otro estudio, el ingreso en el hospital por infección genital durante el embarazo se asocia con un riesgo dos veces mayor de la esquizofrenia en la descendencia (Nielsen et al. 2011), también en la infección gonocócica materna según un estudio de cohorte del Copenhagen Perinatal durante cualquier momento del embarazo se asoció con mayor riesgo (de una a tres veces) de esquizofrenia según la edad de 47 años (Sorensen et al. 2009). En un estudio realizado en Finlandia no se encontró ninguna asociación significativa entre la hospitalización materna con pielonefritis durante el embarazo y riesgo de esquizofrenia en la descendencia (Clarke et al. 2009).

Respecto al desarrollo de esquizofrenia en los hijos y el momento del embarazo donde se produce la infección, la mayoría de la literatura no llega a un momento claro, aunque en líneas generales se observa que el mayor riesgo se encuentra durante la infección en el primer trimestre de gestación.

Tabla 1: Momento de infección y aumento del riesgo de esquizofrenia

PSICOSIS DESDE EL ORIGEN

Tabla 1: Momento de infección y aumento del riesgo de esquizofrenia

Momento exposición	Infección	Aumento de riesgo	Estudio
Periconcepcional	Gonococo	5	Babulas 2006
1º trimestre	Gripe Infección bacteriana	7 2	Brown 2004 Sorensen 2009
2º trimestre	Gripe Infección respiratoria	3 2	Brown 2004 Brown 2000
3º trimestre y parto	VHS-2 T. gondii	1.5 2	Buka 2008 Mortensen 2010

Si tenemos en cuenta otros factores de riesgo que determinen un aumento del riesgo de esquizofrenia en el adulto, hablamos de parto pretérmino, comportamiento sexual materno durante embarazo. En un estudio finlandés informan de la evidencia de una interacción entre la historia familiar de psicosis y pielonefritis materna durante el embarazo (Clarke et al. 2009). En un análisis estratificado, la diferencia de riesgo entre los expuestos y los no expuestos a la infección prenatal en el grupo con antecedentes familiares de psicosis fue cinco veces mayor.

En sujetos con esquizofrenia expuestos a infecciones prenatales se han observado anomalías estructurales cerebrales tales como aumento del volumen ventricular, aumento de la longitud del septum cavum, reducción del volumen cortical y déficits en la función ejecutiva en la edad adulta, pero no se ha demostrado que la infección prenatal produzca de por sí estos cambios.

No se encontró evidencia de una asociación entre infección prenatal por VHS-1 o CMV y la enfermedad psicótica en el adulto. Hubo algunos indicios de que las citoquinas inflamatorias pueden mediar el riesgo de enfermedad psicótica asociada con la infección prenatal.

Estos estudios sugieren que durante el neurodesarrollo se produce un riesgo de alteraciones neuronales que aumentarían el riesgo de esquizofrenia. Los mecanismos por los que las infecciones prenatales interfieren con el desarrollo fetal y contribuyen al riesgo de la esquizofrenia pueden incluir: la interferencia directa con el desarrollo neurológico por agentes infecciosos o anticuerpos, autoinmunidad, implicación de mediadores de infección aguda, alteración del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, activación del sistema inmune innato y efectos de las citoquinas inflamatorias, y la interacción entre el huésped y el genoma del microbio y/o factores ambientales.

PSICOSIS DESDE EL ORIGEN

CONCLUSIONES

Las infecciones prenatales, especialmente en el primer trimestre y en el periodo periconcepcional, constituyen un factor de riesgo en individuos con vulnerabilidad para el desarrollo de esquizofrenia.

Los agentes infecciosos incluyen desde VHS-2, rubeola, toxoplasma, virus de la gripe, infecciones del tracto respiratorio y genitales maternas.

Es importante la concienciación en la población gestante de la influencia de estas infecciones en el posible origen de los episodios psicóticos.

BIBLIOGRAFÍA:

- Babulas V, Factor-Litvak P, Goetz R, Schaefer CA, Brown AS. Prenatal exposure to maternal genital and reproductive infections and adult schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2006;163:927–929.
- Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, Babulas VP, Susser ES. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 2004a;61:774–780.
- Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedman J, Babulas V, Malaspina D, Gorman JM, Susser ES. A.E. Bennett Research Award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2001;49:473–486.
- Brown AS, Deicken RF, Vinogradov S, Kremen WS, Poole JH, Penner JD, Kochetkova A, Kern D, Schaefer CA. Prenatal infection and cavum septum pellucidum in adult schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2009a;108:285–287.
- Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *American Journal of Psychiatry*. 2010;167:261–280.
- Brown AS, Hooton J, Schaefer CA, Zhang H, Petkova E, Babulas V, Perrin M, Gorman JM, Susser ES. Elevated maternal interleukin-8 levels and risk of schizophrenia in adult offspring. *American Journal of Psychiatry*. 2004b;161:889–895.
- Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CP, Jr., Liu L, Babulas VP, Susser ES. Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162:767–773.
- Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CP, Jr., Shen L, Susser ES. No evidence of relation between maternal exposure to herpes simplex virus type 2 and risk of schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*. 2006;163:2178–2180.

PSICOSIS DESDE EL ORIGEN

- Brown AS, Schaefer CA, Wyatt RJ, Goetz R, Begg MD, Gorman JM, Susser ES. Maternal exposure to respiratory infections and adult schizophrenia spectrum disorders: a prospective birth cohort study. *Schizophrenia Bulletin*. 2000;26:287–195.
- Brown AS, Vinogradov S, Kremen WS, Poole JH, Bao Y, Kern D, McKeague IW. Association of maternal genital and reproductive infections with verbal memory and motor deficits in adult schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2011;188:179–186.
- Brown AS, Vinogradov S, Kremen WS, Poole JH, Deicken RF, Penner JD, McKeague IW, Kochetkova A, Kern D, Schaefer CA. Prenatal exposure to maternal infection and executive dysfunction in adult schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2009b;166:683–690.
- Buka SL, Cannon TD, Torrey EF, Yolken RH. Maternal exposure to herpes simplex virus and risk of psychosis among adult offspring. *Biological Psychiatry*. 2008;63:809–815.
- Mortensen PB, Norgaard-Pedersen B, Waltoft BL, Sorensen TL, Hougaard D, Torrey EF, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* as a risk factor for early-onset schizophrenia: analysis of filter paper blood samples obtained at birth. *Biological Psychiatry*. 2007;61:688–693.
- Sorensen HJ, Mortensen EL, Reinisch JM, Mednick SA. Association between prenatal exposure to bacterial infection and risk of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2009;35:631–637.
- Wright P, Takei N, Murray RM, Sham P. Seasonality, prenatal influenza exposure, and schizophrenia. In: Susser E, Brown AS, Gorman JM, editors. *Prenatal Exposures in Schizophrenia*. American Psychiatric Press; Washington DC: 1999. pp. 89–112.