

## Maltrato en la Niñez: Impacto Cerebral y Contribución en la Génesis de los Trastornos Psiquiátricos en la Adulthood

**Jorge M Tamayo, MD, BMSS**

### Algunas Cifras de la Violencia Contra los Niños en Colombia

- 2 millones de niños son maltratados en Colombia cada año; 850 mil severamente (UNICEF).
- Cada año 200 mil niños son violados (Fiscalía General de la Nación).
- 25 mil niños, sobretodo entre 8 y 12 años, son explotados sexualmente (Procuraduría General de la Nación).
- En el 2007, se practicaron 20 mil dictámenes de violencia sexual. De estos, 17 mil fueron cometidos contra menores de edad (Instituto Nacional de Medicina Legal).
- Cada día mueren 7 niños de forma violenta en Colombia (Instituto Nacional de Medicina Legal).
- El 43% de los colombianos justifica el maltrato físico hacia los menores (Centro Nacional de Consultoría, 2008).

### Abuso Sexual en la Niñez (ASN) y Riesgo de Trastornos del Ánimo en la Adulthood (NCS; n=5877)

	Mujeres			Hombres		
	Sin ASN (%)	Con ASN (%)	OR	Sin ASN (%)	Con ASN (%)	OR
Depresión	19.2	39.3	1.8 (1.4, 2.3)*	11.4	30.3	1.8 (0.9, 3.7)
Distimia	7.2	15.7	1.9 (1.3, 2.8)*	4.5	12.5	1.5 (0.7, 3.0)
Manía	0.2	1.4	9.1 (1.4, 59.0)*	0.4	0	NA
Tño Ansiedad Generalizada	5.9	10.7	1.4 (0.9, 2.0)	3.3	10.7	0.9 (0.5, 1.6)
Tño de Pánico	4.2	9.0	1.4 (1.0, 2.1)*	1.9	2.6	0.8 (0.2, 2.7)
Tño Estrés Posttraumático	5.7	39.1	10.2 (7.1, 14.5)*†	3.8	29.1	5.3 (2.3, 12.4)*
Fobia social	14.5	24.2	1.4 (1.0, 2.1)*	11.0	20.9	1.6 (0.7, 3.7)
Alcoholismo	7.6	15.6	1.5 (1.0, 2.2)*	19.2	38.7	1.7 (1.0, 2.9)*
Drogodependencia	4.7	14.1	2.0 (1.3, 3.1)*†	8.5	26.5	2.0 (1.0, 4.3)*
Cualquier Trastorno	48.9	78.0	2.3 (1.8, 2.9)*	51.1	82.2	2.3 (1.5, 3.6)*

† Más prevalente en casos de violación. \*P<0.05

### La Hiperactividad Amigdaliana y la Reducción del Volumen Hipocampal

Marek O & Duman RS. Neural Circuitry and Signaling in Depression. In: Brain Circuitry and Signaling in Psychiatry. American Psychiatric Publishing, Inc. 2002

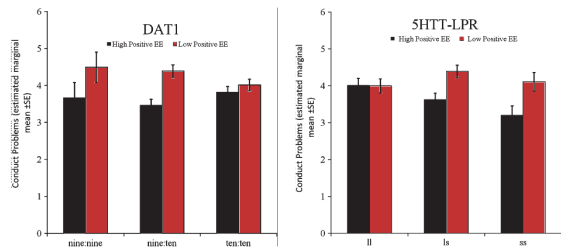
### La Disregulación Neuroendocrina Observada en el Trastorno Depresivo Mayor

Nestler EJ, et al. Neuron 2002;34:15-26; Banks CM et al. Am J Psychiatry 1987;144:873-877

### Efectos de la Hiperactividad Amigdaliana y Elevados Niveles de Cortisol en el Volumen Hipocampal

Drevets et al. Pharmacol Biochem Behav 2002;71:431-447; Sapolsky RM. PNAS 2001;98:12220-12222; Sheline YI et al. Am J Psychiatry 2003;160:1516-1518

### Interacción Entre Genotipos y Emociones Expresadas Positivas de la Madre en la Aparición de Trastornos de Conducta en sus Hijos (n=728)

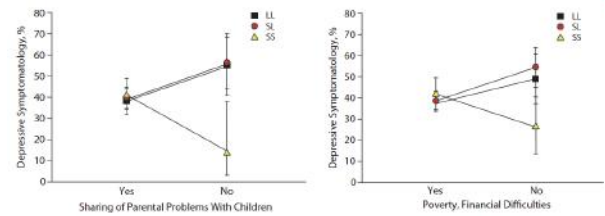


Los polimorfismos genéticos pueden alterar el grado de sensibilidad al entorno familiar en individuos con TDAH

Sonuga-Barke EJS et al. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2009;50:1052-1063

PFOL©2009

### Eventos Traumáticos en la Niñez y Depresión en Mayores de 65 Años de Edad en Función del Genotipo de 5-HTT

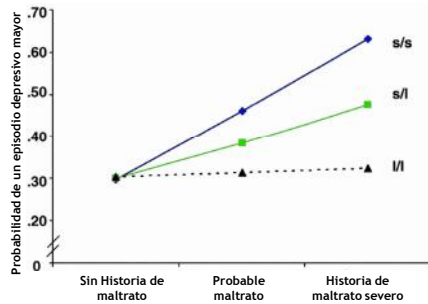


Eventos traumáticos en la niñez asociados a depresión en la adultez tardía: problemas parentales, pobreza, trastornos psiquiátricos en los padres, castigos físicos o abuso verbal de los padres, humillación y maltrato por un adulto fuera de la familia.

Richie K et al. *J Clin Psychiatry* 2009; In press

PFOL©2009

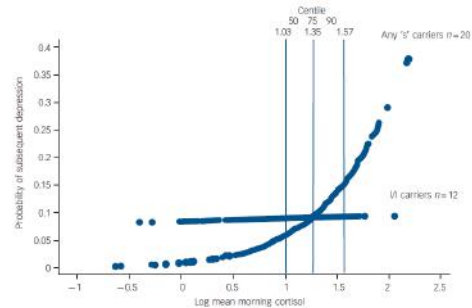
### Maltrato en la Niñez (3 a 11 Años de Edad) y Depresión en la Adultez (18 a 26 Años de Edad) en Función del Genotipo de 5-HTT



Caspi et al. *Science* 2003;301: 858

PFOL©2009

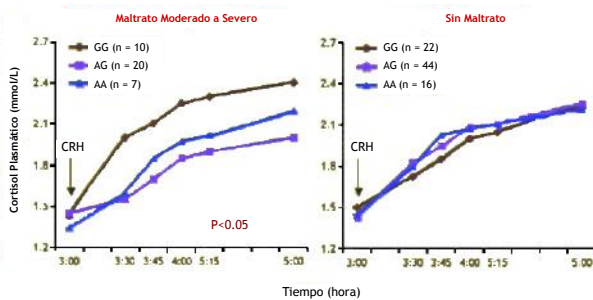
### Probabilidad de un Episodio Depresivo en Adolescentes con Marcadas Adversivas Psicosociales (Relación con Genotipo 5-HTT y Cortisol)



Goodyer IM et al. *Br J Psychiatry* 2009;195:38-46

PFOL©2009

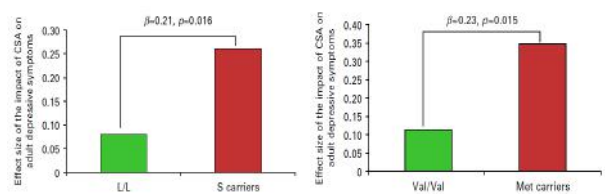
### Gen para rCRH<sub>1</sub> y Maltrato en la Niñez Predicen Respuestas al Cortisol en adultos



Tyrka AR et al. *Biol Psychiatry* 2009; In press

PFOL©2009

### Interacción Entre Abuso Sexual en la Niñez y Genotipos para BDNF y 5-HTT (n=534)

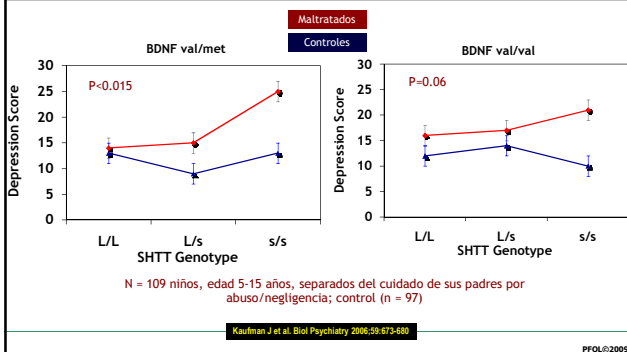


El abuso emocional (p<0.001), la negligencia emocional (p<0.001) y la adversidad en general durante la niñez (p<0.001), también tienen un impacto en la presencia de síntomas depresivos en la adultez

Aguilera M et al. *Psychological Medicine* 2009;39:1425-1432

PFOL©2009

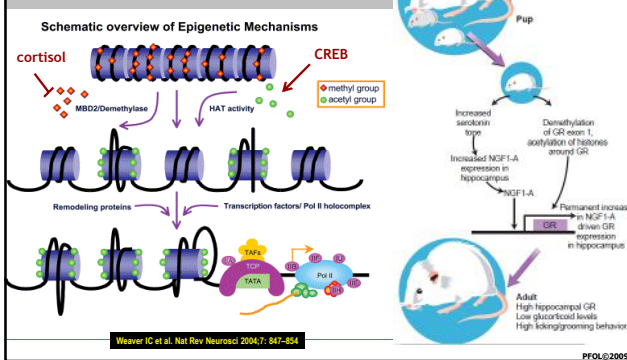
### Interacción 3 Vías entre Historia de Maltrato y Genotipos para BDNF y 5-HTT



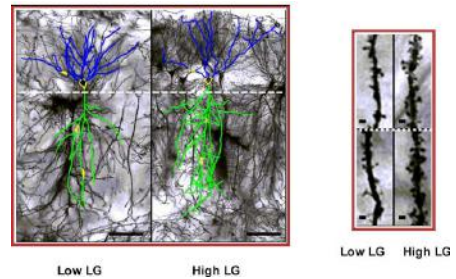
### Epigenética\* y Maltrato en la Niñez

\* Epigenética: Modificaciones en la cromatina que alteran la expresión genética sin afectar la secuencia del ADN

### El Estrés Puede Afectar la Transcripción Genética por Metilación del ADN



### Crecimiento de la Arborización Dendrítica y de la Densidad en Espinas Sinápticas Depende del Acicalamiento Dado a las Crías



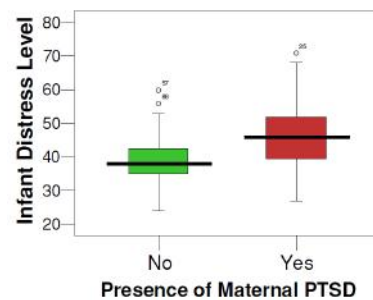
Champagne DL et al. The Journal of Neuroscience 2008;28:6937-6945

### Factores Epigenéticos y la influencia de Eventos Estresantes a Edad Temprana

- Se han identificado más de 900 genes establemente regulados por el cuidado materno.
- En crías de ratas estresadas durante el embarazo se ha observado la metilación del ADN del promotor del factor liberador de corticotropina (CRF) y del promotor del gen para el receptor de glucocorticoides (GR) a nivel hipotalámico.
- Variaciones individuales en el cuidado materno luego del parto se asocian a cambios en la actividad del eje HHA y en la plasticidad del hipocampo por la metilación del promotor del receptor de GR a nivel hipocampal.
- El apropiado cuidado materno y la exposición a un entorno enriquecido mejoran los mecanismos moleculares asociados a memoria y aprendizaje (potenciación a largo plazo y acetilación de la histona a nivel hipocampal).

Fagioli M et al. Curr Opin Neurobiol 2009;19:207-212; Weaver ICG et al. PNAS 2006;103:3480-3485

### Impacto del TEPT por Exposición a Trauma Durante la Gestación en el Comportamiento y Temperamento de Niños de 9 Meses



Brand SR et al. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2008;1071: 494-498

### “Programación” Glucocorticoidea y Riesgo de TEPT en Generaciones Posteriores al Caso Índice

- La “Programación” se refiere a la acción de un factor durante un periodo del desarrollo y que afecta el desarrollo y la organización de tejidos específicos con consecuencias que persisten a lo largo de la vida.
- La elevación de glucocorticoides endógenos, al igual que la administración exógena de éstos, se asocia a un marcado riesgo de retardo del crecimiento intrauterino y de la placenta.
- La sobreexposición a glucocorticoides *in utero* se asocia a riesgos de hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, metabólicas y psiquiátricas.

Seckl J & Meaney MJ. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006;1071: 351-370

PFOL©2009

### “Programación” Glucocorticoidea y Riesgo de TEPT en Generaciones Posteriores al Caso Índice

- La exposición prenatal a glucocorticoides incrementa los niveles de CRH en el núcleo central de la amígdala del adulto por mecanismos epigenéticos que impiden el acceso de los factores de transcripción a ciertos promotores del gen para el receptor de glucocorticoides.
- En humanos, diversos factores estresantes para la madre afectan el Eje HHA de los fetos exponiéndolos a un mayor riesgo de trastornos neuropsiquiátricos.
- Este efecto parece heredarse a las futuras generaciones a pesar de la ausencia de futuros eventos traumáticos.

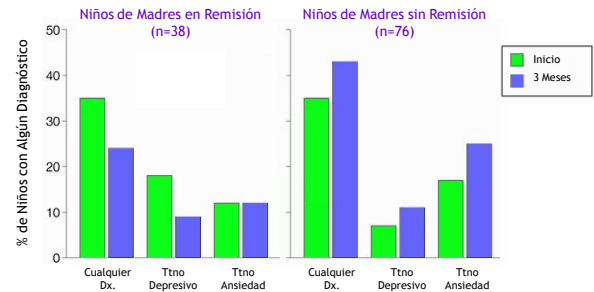
Seckl J & Meaney MJ. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006;1071: 351-370

PFOL©2009

### La Importancia de la Farmacoterapia en la Prevención y Manejo de las Consecuencias Clínicas del Maltrato en la Niñez

PFOL©2009

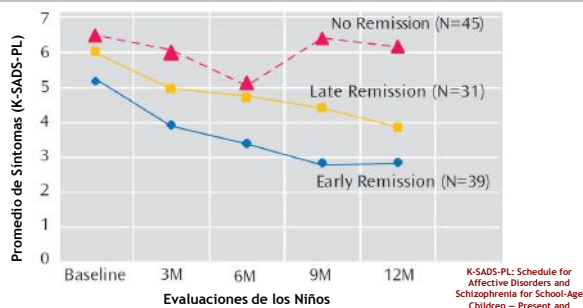
### Psicopatología en Niños y Adolescentes (7-17 Años) de Madres Deprimidas con o sin Remisión (STAR-D)



Weissman MM et al. *JAMA* 2006;296:1388-1398

PFOL©2009

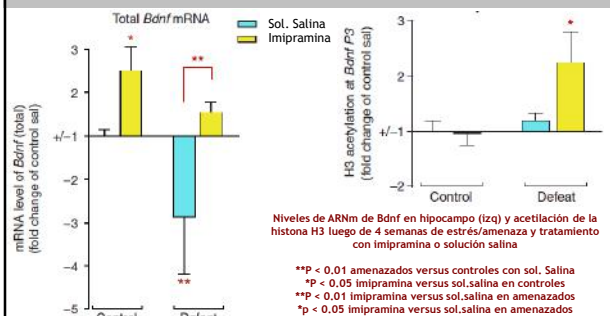
### Cambios en la Sintomatología de los Hijos Según el Nivel de Remisión de sus Madres Deprimidas (STAR-D)



Pilowsky DJ et al. *Am J Psychiatry* 2008;165:1138-1147

PFOL©2009

### El Tratamiento Crónico con Imipramina Restablece la Expresión del Gen Bdnf en Hipocampo Luego de Metilación de la Histona por Estrés



Niveles de ARNm de Bdnf en hipocampo (Izq) y acetilación de la histona H3 luego de 4 semanas de estrés/amenaza y tratamiento con imipramina o solución salina

\*\*P < 0.01 amenazados versus controles con sol. Salina  
 \*P < 0.05 imipramina versus sol.salina en controles  
 \*\*\*P < 0.01 imipramina versus sol.salina en amenazados  
 \*P < 0.05 imipramina versus sol.salina en amenazados

Tanikova MM et al. *Nature Neurosci* 2006;9:510-525

PFOL©2009

