

# ARTÍCULO DE REVISIÓN

## LO INVISIBLE DEL MALTRATO INFANTIL: ¿PUEDE MODIFICAR LA EXPRESIÓN GÉNICA?

**THE INVISIBLE OF CHILD ABUSE: CAN IT MODIFY GENE EXPRESSION?**

*Botswana Hinojosa-Pérez<sup>1</sup>, Andrea Flores-Díaz<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud. Licenciatura en Medicina. Universidad de Sonora. Blvd. Luis Donaldo Colosio esq. con Reforma, C. P. 83000.*

*Correo de correspondencia: botswanahp@gmail.com*

### RESUMEN

El maltrato infantil es un problema de salud pública e incluye todos los tipos de maltrato, físico o psicológico, abuso sexual, desatención, negligencia y explotación comercial o de otro tipo que causen o puedan causar un daño a la salud, desarrollo o dignidad del niño. Los niños víctimas de maltrato presentan mayor riesgo de depresión, ansiedad, trastorno bipolar, síndrome de estrés postraumático, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis crónica, migrañas, lumbalgia, problemas de visión, accidente cerebrovascular, neoplasias, tabaquismo, obesidad, desnutrición, síndrome de fatiga crónica en la edad adulta, artritis, enfermedad intestinal y otras enfermedades autoinmunes. Esto puede ser explicado en parte por alteraciones moleculares principalmente epigenéticas, específicamente por metilación en el ADN. La principal alteración molecular encontrada fue la metilación asociada a los genes relacionados con el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, vías de neurotransmisores, del sistema inmunológico, así como el acortamiento de los telómeros. En conclusión, se debe de trabajar en crear conciencia y, en consecuencia, estrategias específicas para respetar los derechos de los niños. La información disponible fue consultada mediante una búsqueda bibliográfica en español e inglés en las bases de datos PubMed, INEGI, Google Scholar y revistas como Lancet y Nature hasta el 7 de enero de 2022. Las palabras claves que se utilizaron para la búsqueda por separado y combinadas fueron “Violencia”, “epigenética”, “metilación”, “violencia intrafamiliar”, “abuso infantil”, “ADN”, “trastorno” “maltrato”.

**Palabras clave:** *Abuso infantil, epigenética, violencia, ADN, metilación.*

### ABSTRACT

Child abuse is a public health problem that according to the WHO includes all types of physical and/or emotional ill-treatment, sexual abuse, inattention, negligence, commercial or other exploitation, which results in actual or potential harm to the child's health, survival, development or dignity. Children that are victims of abuse are at greater risk of depression, anxiety, bipolar disorder, post-traumatic stress disorder, diabetes mellitus, high blood pressure, emphysema, chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis, migraines, back pain, vision problems, stroke, neoplasms, smoking, obesity, malnutrition, chronic fatigue syndrome in adulthood, arthritis, intestinal disease and other autoimmune diseases. This could be explained especially by epigenetic alterations, mostly DNA methylation. The main molecular alteration found was methylation associated with genes related to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neurotransmitter pathways,



immune system as well as the shortening of telomeres. In conclusion, work must be done to raise awareness, and in consequence, specific strategies to respect children's rights. The information available was consulted through a literature search in Spanish and English in databases as Pubmed, INEGI, Google Scholar, and journals as Lancet and Nature until January the 7th. The keywords used for the research separately and in combination were "violence", "methylation", "domestic violence", "Child abuse", "DNA", "disorder" and "maltreatment".

**Key words:** *Child abuse, epigenetic, violence, DNA, methylation.*

## INTRODUCCIÓN

La violencia es un problema de salud pública mundial<sup>1</sup>, en especial el maltrato infantil<sup>2</sup>. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el maltrato infantil "incluye todos los tipos de maltrato físico o psicológico, abuso sexual, desatención, negligencia y explotación comercial o de otro tipo que causen o puedan causar un daño a la salud, desarrollo o dignidad del niño, o poner en peligro su supervivencia, en el contexto de una relación de responsabilidad, confianza o poder"<sup>3</sup>. Esta problemática es altamente prevalente en el mundo, en especial en México. Por ejemplo, entre los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), México ocupa el primer lugar en abuso sexual infantil con 5.4 millones de casos por año<sup>4</sup>. Por ende, el enfoque de la presente revisión bibliográfica es abordar las consecuencias del maltrato infantil, así como el porqué de dichos efectos, con el fin de lograr una concientización social.

La importancia de este tema radica tanto en la frecuencia de esta problemática, como en los efectos a corto y largo plazo que produce en los niños. Se agrega a esto el incremento del riesgo de violencia infantil durante la pandemia de COVID-19, específicamente de violencia intrafamiliar<sup>5</sup>, acoso en línea por compañeros de clase<sup>6</sup>, estrés y relación limitada con redes de apoyo<sup>7</sup>.

El maltrato infantil puede tener consecuencias de por vida e incluso intergeneracionales; podría provocar afectación física, psicológica, de comportamiento e incluso acortar la esperanza de vida<sup>8,9</sup>. Los factores implicados en estos resultados son la edad, el tipo de maltrato, la frecuencia, la duración y la gravedad. Cabe resaltar que la relación entre el niño y el perpetrador es importante<sup>10</sup>. Las experiencias estresantes o traumáticas en la infancia o incluso prenatales, directas o indirectas (como el

vivir en un vecindario violento o tener cercanía a crímenes), se encuentran entre los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de un espectro de enfermedades mentales y físicas en la edad adulta<sup>9,11</sup>. Los trastornos mentales más prevalentes en adultos con este antecedente son ansiedad, depresión, síndrome de estrés postraumático o problemas en el comportamiento<sup>1</sup>. Existen costos directos como hospitalizaciones o sistemas de justicia penal, o indirectos como la pérdida de productividad escolar o laboral<sup>8</sup>.

Es fundamental analizar el trasfondo de dichas consecuencias desfavorables. Una de las causas es que las experiencias tempranas de estrés pueden determinar la capacidad del organismo para adaptarse al mismo durante toda la vida<sup>9</sup>, ya que la respuesta al estrés es guiada por los genes, pero esculpida por las experiencias<sup>11</sup>. En relación con lo anterior, los mecanismos epigenéticos pueden regular la expresión génica a través de modificaciones químicas en las bases del ADN y cambios en la superestructura cromosómica en la que el ADN es empaquetada<sup>12</sup>; proporcionan mecanismos potenciales por los cuales el ambiente está ligado a la expresión génica sin cambiar la secuenciación del ADN<sup>13</sup>. En el ámbito del maltrato infantil, el estudio epigenético se enfoca principalmente en la metilación del ADN<sup>1</sup>. La metilación implica la adición de un grupo metilo en sitios del ADN donde aparece un nucleótido de citosina junto a uno de guanina<sup>2</sup>. Así mismo, este mecanismo se involucra en el impacto transgeneracional del estrés<sup>14</sup>. Además, el maltrato durante la etapa crítica de maduración influye considerablemente en el desarrollo del cerebro<sup>15</sup>; crea la base para la expresión de la inteligencia, las emociones y la personalidad. Por ende, cuando estas experiencias son negativas puede desarrollar problemas emocionales, conductuales y de aprendizaje<sup>16</sup>.



La información disponible se obtuvo mediante una búsqueda bibliográfica en español e inglés en las bases de datos PubMed, Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) y, Google Scholar, así como las revistas Lancet y Nature hasta el 7 de enero de 2022. Las palabras claves que se utilizaron para la búsqueda por separado y combinadas fueron “violencia”, “epigenética”, “metilación”, “violencia intrafamiliar”, “abuso infantil”, “ADN”, “trastorno” y “maltrato”. Muchas de las referencias fueron excluidas después de revisar los abstractos o títulos, y finalmente se consideraron 61 para la revisión.

## EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que globalmente hasta 1.000 millones de niños (entre 2 y 17 años) fueron víctimas de abuso físico, sexual, emocional o de abandono en el año 2015<sup>17</sup>. Más específicamente, el informe "Ocultos a plena luz" del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) reporta que, de 190 países, 120 millones de niñas menores de 20 años (alrededor de 1 de cada 10) experimentan relaciones sexuales por la fuerza u otros actos sexuales forzados. Por otro lado, 6 de cada 10 niños de 2 a 14 años (unos 1.000 millones) sufren periódicamente castigos físicos por parte de sus cuidadores y alrededor de un 17 % de los niños de 58 países sufren de formas graves de castigo físico como golpes en la cabeza o en la cara<sup>18</sup>.

En Estados Unidos, un informe del 2019 sobre abuso y negligencia infantil reportó que a nivel nacional en ese año hubo aproximadamente 656.000 víctimas, con una tasa de 8.9 víctimas por cada 1.000 niños de la población<sup>19</sup>. En México, según la Encuesta Nacional de Niños, Niñas y Mujeres 2015, en el 63 % de los niños y niñas de 1 a 14 años se empleó disciplina violenta física y/o psicológica por miembros del hogar durante el mes anterior<sup>20</sup>. Según la Encuesta Nacional sobre la Dinámica de las Relaciones en los Hogares 2016 en México, la proporción de mujeres de 15 años y más, que sufrieron abuso sexual en la infancia fue de 9.4 %<sup>21</sup>. Específicamente, en Jalisco, el 11.8 % de las mujeres de 15 años y más (357.582 mujeres) declararon que sufrieron violencia sexual durante su infancia; es decir, aproximadamente 1 de cada 10<sup>22</sup>.

Con respecto a las consecuencias del maltrato infantil en etapas posteriores de la vida, Debowska

et al. dividieron a un total de 1351 jóvenes de Barbados y Granada en tres grupos según el nivel de abuso reportado en su infancia (bajo, moderado y alto); declararon que los adolescentes que experimentaron abuso moderado o alto tenían muchas más probabilidades de participar en comportamiento violento y hostil<sup>23</sup>. Por otra parte, en un metaanálisis de 184 estudios que realizó Nelson et al se reportó que el 45.59 % de las personas con depresión sufrió de maltrato infantil. De igual forma, se propone que las personas que sufrieron de maltrato en su infancia tienen 2.66 a 3.72 (IC del 95 %) veces más probabilidades de desarrollar depresión en un futuro<sup>24</sup>.

## EXPERIENCIAS DE ESTRÉS DURANTE EL EMBARAZO Y AFECTACIÓN EN LA DESCENDENCIA

El estrés de la madre durante el embarazo puede influir en la programación fetal y de esta manera ocasionar alteraciones neuroendócrinas, inmunológicas y del comportamiento. Por ejemplo, los adultos jóvenes cuyas madres estuvieron expuestas a estrés psicológico durante el embarazo presentan una mayor resistencia a la insulina, valores más altos de grasa corporal y cambios en la función inmunológica. También, el estrés, la ansiedad o la depresión en la madre durante el embarazo pueden originar un mayor riesgo de depresión, ansiedad, trastornos de atención y deterioro del desarrollo cognitivo en la descendencia<sup>9</sup>. Esto se explica a partir de la comunicación entre el feto y la madre, que es a través de la placenta. El estrés mental de la madre conduce a la liberación de cortisol en su torrente sanguíneo. La enzima placentaria 11- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11  $\beta$ -HSD) funciona como barrera, ya que inactiva al cortisol materno. Solo alrededor del 10-20 % del cortisol materno llega al torrente sanguíneo fetal. La actividad de la 11 $\beta$ -HSD aumenta con el estrés agudo; sin embargo, la actividad enzimática se reduce con el estrés materno crónico<sup>25</sup>. Muchos otros sistemas fisiológicos del feto, incluido el cerebro, dependen del cortisol materno para desarrollarse y madurar adecuadamente. Por el contrario, niveles excesivamente altos de cortisol pueden generar consecuencias negativas a largo plazo y aumentar la susceptibilidad a una psicopatología<sup>26</sup>. Por ejemplo, se observó mayor prevalencia de problemas afectivos y un aumento de volumen de la amígdala



en niñas prepúberes cuyas madres tuvieron concentraciones aumentadas de cortisol durante el embarazo<sup>27</sup>. Los cambios en la metilación de los genes *NR3C1*, *FKBP5* y *SLC6A4* se asocian a estrés prenatal<sup>1</sup>.

Los efectos epigenéticos del estrés prenatal se pueden presentar hasta en la tercera generación. Por ejemplo, los nietos de una abuela materna violentada durante el embarazo presentaron diferencias en la metilación de los genes involucrados en el sistema circulatorio cuando se comparó con abuelas que no vivieron violencia durante el embarazo<sup>14</sup>.

## EXPERIENCIAS TEMPRANAS DE ESTRÉS COMO FACTOR DE RIESGO DE TRASTORNO EN LA EDAD ADULTA

El hecho de sufrir maltrato en la infancia se relaciona con una mala salud física en la adultez<sup>28</sup>. Spatz et al. utilizaron un modelo de cohorte prospectivo para hacer un seguimiento de 2003 al 2005 de adultos que fueron víctimas de maltrato durante su infancia entre 1967 y 1971 en un condado de EE.UU. y se tuvo como resultado que los niños víctimas de negligencia tienen un mayor riesgo de diabetes, peor funcionamiento pulmonar y problemas de visión y salud bucal. El abuso físico aumenta el riesgo de diabetes y desnutrición. El abuso sexual mostró tendencias no significativas para la hepatitis C, el VIH y los problemas de salud bucal, pero un aumento significativo en el riesgo de desnutrición cuando se controlaron todos los demás factores<sup>29</sup>. Además, el padecer abuso en la infancia se relaciona con artritis, problemas de espalda, hipertensión arterial, migrañas, bronquitis crónica, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer, accidente cerebrovascular, enfermedad intestinal, síndrome de fatiga crónica en la edad adulta, tabaquismo y obesidad<sup>30</sup>. Otros trastornos que se asocian a experiencias tempranas de estrés son los del dolor y enfermedades autoinmunes. Las investigaciones en primates y roedores proporcionaron evidencia de que la separación de la madre o un comportamiento de cuidado materno reducido conducen a cambios estructurales y funcionales en los circuitos cerebrales que se involucran en la integración de las respuestas neuroendócrinas, autónomas y conductuales al estrés. Las personas con experiencias de estrés

tempranas tienen marcadores de inflamación aumentados a lo largo de su vida<sup>9</sup>.

Los niños que experimentan abuso presentan problemas de aprendizaje, baja autoestima, dificultades con las habilidades sociales, síntomas que externalizan como desórdenes conductuales o agresión o internalizan como depresión o ansiedad, y trastorno de estrés postraumático. En la edad adulta, estos niños tienen un riesgo incrementado de desarrollar trastornos psiquiátricos, abuso de sustancias, enfermedades y baja productividad laboral. Además de que se relacionan con la delincuencia, la violencia e intentos de suicidio<sup>20,31,32</sup>. Igualmente, en una investigación con 155 mujeres se observó que el abuso sexual infantil se relaciona a una personalidad antisocial, depresión y el abuso de sustancias en la vida adulta. Las características antisociales y la depresión se ligan a variaciones epigenéticas, consecuencia del abuso sexual y otras condiciones desfavorables<sup>33</sup>. Anda, et al. realizaron un estudio de 15.003 personas en el que analizaron la relación entre ocho experiencias adversas en la infancia (ACEs por sus siglas en inglés) y las tasas de prescripción de medicamentos psicotrópicos durante la edad adulta. Dicha investigación evidenció que las tasas de prescripción aumentaron anualmente durante el seguimiento y de manera gradual a medida que aumentaba la puntuación ACEs<sup>15</sup>.

El maltrato infantil provoca estrés de diversas maneras, generando miedo, dolor, abandono, hambre y otras privaciones según el tipo de violencia. El estrés es nocivo, en especial por los efectos del cortisol, ya que este afecta la corteza prefrontal la cual se encarga del control de los sentimientos, acciones, atención e impulsos. Por ende, se observa agresividad, ansiedad, problemas de memoria y falta de flexibilidad cognitiva. Así mismo, el cortisol reduce la respuesta inmune<sup>12</sup>. Específicamente, los altos niveles de cortisol, que se generan por el maltrato se asocian a la destrucción de tejido cerebral y a la interrupción de conexiones neuronales normales, lo que resulta en una afectación del desarrollo conductual de los niños. En la primaria, tienen dificultades escolares y sociales. En la adolescencia, podrían desarrollar depresión o ansiedad, y verse involucrados en comportamientos de riesgo como el uso de drogas o armas<sup>34</sup>.

### Sistema nervioso central

El maltrato de menores también se asocia a la



falta de formación, función o crecimiento adecuado del cerebro. Las siguientes regiones cerebrales pueden tener una función afectada o tamaño reducido: la corteza prefrontal (toma de decisiones), la corteza orbitofrontal (su función consiste en la toma de decisiones basada en el refuerzo y la regulación de la emoción), el cerebelo (interviene en el comportamiento motor y el funcionamiento ejecutivo) y el cuerpo calloso<sup>35</sup>. Las influencias ambientales negativas pueden afectar el neurodesarrollo mediante mecanismos epigenéticos, siendo estas el crecimiento fetal deficiente, el uso de sustancias, la ansiedad o depresión materna durante la vida intrauterina y el ingreso socioeconómico bajo, la vida familiar y la depresión maternal después del nacimiento<sup>36</sup>. Esta afectación se presenta también en el hipocampo (necesario para el aprendizaje y la memoria) y en áreas relacionadas con la regulación emocional (como la amígdala), lo que ocasiona problemas en el comportamiento y un riesgo para el padecimiento de enfermedades mentales<sup>37,36</sup>. Afortunadamente, se ha demostrado que la exposición a un ambiente enriquecedor y a influencias positivas, así como las intervenciones apropiadas pueden revertir estos efectos<sup>36</sup>.

El maltrato puede tener efecto sobre el volumen de las cortezas cingulada anterior, ventromedial, dorsomedial y afecta el desarrollo de fascículos importantes como: el fascículo longitudinal superior, el fascículo uncinado y el haz del cíngulo. Es decir, al comparar personas con el mismo diagnóstico psiquiátrico se difiere en la clínica, neurobiología y genética de las personas maltratadas de las que no han sido maltratadas<sup>15</sup>.

Por otro lado, una de las funciones de la amígdala es el reconocimiento emocional a través de expresiones faciales. Según un estudio de van Harmelen et al., aquellas personas que sufrieron maltrato emocional en la infancia tienen reacción aumentada a caras emocionales<sup>38</sup>. También, se observó que estos niños tienen reducido el tamaño de los ventrículos laterales del cerebro<sup>39</sup>.

En el estudio de Saadatmand et al. en jóvenes afroamericanos, se demostró que la exposición a violencia desde edad temprana puede generar alteraciones en el sistema nervioso y en el sistema inmunológico<sup>40</sup>.

Además, el abuso de menores se relacionó con cefalea, en especial con migraña. Ambos trastornos

se asocian con la disfunción del hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) eje HPA, irritabilidad del sistema límbico y cambios estructurales del cerebro<sup>41</sup>.

## ALTERACIONES MOLECULARES EN PERSONAS EXPUESTAS A EXPERIENCIAS TEMPRANAS MALTRATO

Experimentar violencia representa un factor de riesgo para padecer trastornos mentales, modifica el comportamiento y moldea la personalidad. Las modificaciones epigenéticas que alteran la expresión génica pueden mediar esta relación mediante la metilación del ADN<sup>1</sup>. Por ejemplo, en la investigación de Labonté et al. se encontró alteración en la metilación de 362 promotores de los cuales 248 mostraron hipermetilación y 114 hipometilación en individuos que sufrieron abuso en la niñez. Por otro lado, existen niños con cierto genotipo que son afectados más que otros por un ambiente adverso<sup>42</sup>.

### Eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA)

El HPA es uno de los principales sistemas encargados de la respuesta al estrés. El núcleo paraventricular del hipotálamo se activa y secreta hormona liberadora de corticotropina (CRH) que promueve la secreción de la adenohipófisis de la hormona adrenocorticotropa (ACTH). La anterior estimula la liberación de glucocorticoides en las glándulas suprarrenales. La regulación y actividad del sistema se regula por la liberación de cortisol por las suprarrenales a través de retroalimentación negativa, que inhibe la actividad del eje HPA<sup>13</sup>. El lugar principal de regulación se encuentra en el hipocampo donde los glucocorticoides se unen a los receptores de glucocorticoides (GR)<sup>43</sup>.

La exposición a la violencia puede provocar una respuesta fisiológica a través del eje HPA<sup>40</sup>. El estrés en etapas tempranas demostró que se asocia a variaciones en la metilación del ADN de distintos genes, principalmente los que se involucran en el eje HPA. En un estudio en víctimas de suicidio se comprobó que existe una metilación aumentada en el gen del GR (*NR3C1*) en el hipocampo de individuos que sufrieron maltrato infantil. Otros genes que están asociados a metilación anormal (hipo o hipermetilación) son el de proopiomelanocortina (*POMC*), el de la proteína de unión 5 FK506 (*FKBP5*) y el de transportador de la serotonina



(*SLC6A4*) que pueden tener como resultado una alteración en el eje HPA<sup>1</sup>. Se sugirió que los cambios epigenéticos en los niños que son víctimas de abuso no se presentan en aquellas sociedades en las que es común utilizar la violencia como método de crianza cultural, como en Tanzania. Sin embargo, en el estudio realizado en niños de ese país por Hecker et al. se observó que los infantes que estaban expuestos a violencia presentaron cambios en la metilación del gen de la POMC<sup>44</sup>.

En un estudio de Shields et al. de 295 participantes la media de metilación del *NR3C1* fue más alta en mujeres que sufrieron abuso en la infancia en comparación con aquellas que no<sup>45</sup>. Así mismo, un estudio realizado por Perroud et al. expuso que la severidad y el número de tipos de maltratos se correlacionaron con la metilación de *NR3C1*. En el trastorno límite de la personalidad, la repetición de abusos y abusos sexuales con penetración se relacionan con un porcentaje de metilación mayor. McGowan et al., demostraron que las personas con antecedentes de abuso infantil tienen niveles más altos de metilación en islas CpG (gran concentración de pares de citosina y guanina enlazados por fosfatos) específicos en el exón 1F de la región promotora del gen *NR3C1*, y niveles reducidos de ARNm del GR en el tejido cerebral del hipocampo post mortem de víctimas adultas de suicidio en comparación con controles y otras víctimas de suicidio sin antecedentes de abuso infantil<sup>47</sup>.

Serpeloni et al. investigaron el impacto de la violencia en la comunidad e intrafamiliar en la metilación del ADN utilizando 375 individuos. Se demostró que existe una disminución en la metilación del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*). Los niveles de la proteína BDNF son esenciales para mediar la plasticidad cerebral, el aprendizaje y la memoria en respuesta al estrés. Su alteración puede conducir a una alteración del desarrollo y funcionamiento neuronal que puede tener como resultado una psicopatología. Se sugirió que los cambios en la metilación del gen *BDNF* como marcador temprano de psicopatología<sup>1</sup>.

## Vías de neurotransmisores

La experiencia de estrés en la vida temprana tiene repercusión en muchos sistemas de neurotransmisores, incluidos la serotonina, dopamina y norepinefrina. Las vías serotoninérgicas son las que más se asocian con tratos agresivos<sup>48</sup>. En

particular, existen polimorfismos en el gen del transportador de la serotonina (*SLC6A4*)<sup>49</sup>.

Existen mutaciones genéticas en el gen de la monoamino oxidasa-A (*MAOA*) y en varios genes en la vía dopaminérgica que tienen relación con la manera en la que los niños responden al maltrato y a la crianza disfuncional<sup>42</sup>. En pacientes con trastorno de personalidad antisocial (ASPD), una enfermedad que se caracteriza por mayor impulsividad agresiva y mayor riesgo de delincuencia, el promotor del gen *MAOA* se encuentra hipermetilado. Esta alteración se correlaciona con una actividad *MAOA* baja que puede contribuir a una desregulación del sistema serotoninérgico y promover la propensión a criminalidad antisocial y agresión<sup>48</sup>.

## Sistema inmunológico

En los linfocitos T de varones víctimas de violencia desde los 6 hasta los 12 años se observó alteración en la metilación de 448 promotores. Se mostró una expresión disminuida de citocinas (como IL-6) en hombres, lo que sugiere que la agresión física de los niños durante la infancia puede predecir niveles plasmáticos de citocinas reducidas en la edad adulta. Un análisis de todo el genoma reveló patrones de metilación alterados en los promotores de genes que se relacionan con el sistema inmunológico en pacientes con trastorno de estrés postraumático (TEPT). La exposición al estrés aumenta el envejecimiento inmunológico y la senescencia de células inmunes<sup>48</sup>. Esto puede ser la causa de una supresión del sistema inmunológico en las víctimas de maltrato. El TEPT tiene la capacidad de generar cambios conductuales y psicológicos<sup>50</sup>. Hao et al. estudiaron la asociación entre las adversidades en la infancia y la enfermedad cardiometabólica, expusieron que esta situación puede promover estados de mayor señalización proinflamatoria que pueden incrementar el riesgo de enfermedad cardiometabólica, además de la metilación que provoca el maltrato en genes que regulan tanto el eje HPA (*NR3C1*, *FKBP5*, *BDNF*, etc.) como el sistema inmune (*TLR2*, *iNOS*, *LINE-1*, *IL6*, etc.)<sup>13</sup>.

## Telómeros

Los telómeros (secuencia repetitiva TTAGGG al final de los cromosomas) se acortan cada vez que sucede la división celular. El acortamiento generalmente se asocia con el envejecimiento, pero también con el estrés<sup>51</sup>. Se sugiere que la erosión de los telómeros tiene como efecto el envejecimiento



celular, la enfermedad y la mortalidad en humanos. En un estudio longitudinal con 236 niños se observó que existe relación entre la exposición a violencia durante la niñez y la erosión de los telómeros<sup>52</sup>. Además, los niños que estuvieron expuestos a más situaciones de violencia presentaron mayor acortamiento en los telómeros<sup>53-55</sup>. Si los telómeros se acortan significativamente, las células pueden tener un mal funcionamiento y generar inflamación y tumores. Por ejemplo, los niños que son desatendidos, como aquellos en cuidados institucionales, muestran telómeros más cortos<sup>56</sup>. Por otro lado, el abuso sexual puede ocasionar un acortamiento en los telómeros produciendo una inflamación sistémica. Los cambios epigenéticos que provoca una agresión sexual pueden ser heredados a la descendencia<sup>57</sup>.

## Otras alteraciones moleculares

El abuso infantil se correlaciona con la metilación del ADN de los espermatozoides, lo que puede tener implicaciones para el desarrollo de la descendencia<sup>58</sup>.

La experiencia de eventos más violentos se asoció significativamente con una disminución de la metilación del ADN de las CpG ubicadas en dos genes que codifican proteínas: el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y la subunidad chaperona de la peptidasa de la matriz mitocondrial caseinolítica (CLPX)<sup>1</sup>. Se sugiere que una alteración mitocondrial puede contribuir al desarrollo de trastornos psiquiátricos tales como depresión, ansiedad, esquizofrenia y bipolaridad<sup>1,59</sup>.

Los procesos epigenéticos, incluso la metilación del ADN, cambian con la edad a lo largo de la vida, por lo que la metilación del ADN se puede utilizar como un "reloj epigenético". Este reloj epigenético puede usarse para predecir la edad y la aceleración de la edad, que ocurre cuando la edad basada en la metilación excede la edad cronológica, lo que se ha asociado con un aumento de la mortalidad. En un estudio, los niños con una edad basada en la metilación mayor que su edad cronológica tuvieron el doble de exposición a la violencia que otros niños y su frecuencia cardíaca era similar a la de los adultos<sup>60</sup>.

Otros genes que se involucran con alteraciones en la metilación del ADN por violencia y contribuyen a trastornos mentales y físicos son *GABBR1*, *CACNA2D4* y *PSEN2*. El *GABBR1* codifica a un receptor para el Ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA),

defectos en este gen subyacen a trastornos cerebrales como la esquizofrenia y la epilepsia. En cambio, el *CACNA2D4* codifica a un miembro de la familia de la subunidad  $\alpha 2\delta$ , una proteína de canales de calcio voltaje-dependientes. Las proteínas  $\alpha 2\delta$  se han relacionado con epilepsia, trastornos del espectro autista, trastornos bipolares, esquizofrenia y trastornos depresivos. Finalmente, la *PSEN2* codifica a presenilina 2 asociada con la enfermedad de Alzheimer, amiloidosis, miocardiopatía y neurodegeneración<sup>40</sup>.

## CONCLUSIÓN

El maltrato infantil es un severo problema social y de salud pública mundial. Este influye en el desarrollo a diferentes niveles, al alterar elementos biológicos, cognitivos, psicosociales y de comportamiento; es decir, impacta directa e indirectamente de por vida tanto al niño como a todas aquellas personas que lo rodean. Estos niños presentan mayor riesgo de padecer distintas enfermedades, sobre todo trastornos psiquiátricos o enfermedades crónico degenerativas. Es de vital importancia que se garantice en una etapa tan delicada como la infancia la protección de su integridad física, psicológica, cultural, moral, emocional y sexual. Por lo cual, tiene que haber un cambio en el poder legislativo, ejecutivo y judicial mexicano; y que se generen propuestas para salvaguardar sus derechos. Además, es indispensable que como sociedad se haga conciencia de esta problemática para así comprender las consecuencias que conlleva y de esta manera poder proteger, defender y prevenir el abuso de menores.

Dado la novedad de esta área de investigación, el conocimiento actual es limitado, pero gracias a los estudios de asociación de genoma completo para enfermedades, poco a poco se conseguirá ampliar el conocimiento acerca de los genes que están implicados en la patogenia de las mismas. De esta manera, podrán crear programas de prevención con evidencia contundente al respecto.

Es importante recalcar que el maltrato infantil hace daño tanto a la víctima como a la sociedad. Las víctimas de abuso tienen mayor probabilidad de repetir dicho patrón en la adultez, lo que contribuye a que este problema de salud pública se vuelva un ciclo vicioso.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Serpeloni F, Nätt D, Assis SG de, Wieling E, Elbert T. Experiencing community and domestic violence is associated with epigenetic changes in DNA methylation of BDNF and CLPX in adolescents. *Psychophysiology*. 2020;57(1):e13382.
2. Parade SH, Huffhines L, Daniels TE, Stroud LR, Nugent NR, Tyrka AR. A systematic review of childhood maltreatment and DNA methylation: candidate gene and epigenome-wide approaches. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):134.
3. Hurtado F. Vista de Maltrato infantil y neurociencias. *Diagnóstico* 2018; 57(2).
4. Senado de la República. México, primer lugar en abuso sexual infantil. *Boletines, México*; 2019
5. La pandemia incrementó la violencia contra los niños y niñas en América Latina y el Caribe. *Unicef.org*. 2021.
6. Nuevo informe de las Naciones Unidas demuestra que algunos países no protegen a los niños de la violencia. *Unesco.org*. 2020.
7. Organización Panamericana de la Salud. Nuevo informe de OPS descubre importantes brechas en las medidas para prevenir la violencia contra niños, niñas y adolescentes. *Paho.org*. 2020.
8. Assink M, Spruit A, Schuts M, Lindauer R, van der Put CE, Stams G-JJM. The intergenerational transmission of child maltreatment: A three-level meta-analysis. *Child Abuse Negl* 2018;84:131–45.
9. Entringer S, Buss C, Heim C. Frühe Stresserfahrungen und Krankheitsvulnerabilität. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2016;59(10):1255–61.
10. Rosen AL, Handley ED, Cicchetti D, Rogosch FA. The impact of patterns of trauma exposure among low income children with and without histories of child maltreatment. *Child Abuse Negl* 2018;80:301–11.
11. Teicher MH, Samson JA, Anderson CM, Ohashi K. The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(10):652–66.
12. Glaser D. The effects of child maltreatment on the developing brain. *Med Leg J*. 2014;82(3):97–111.
13. Hao G, Youssef NA, Davis CL, Su S. The role of DNA methylation in the association between childhood adversity and cardiometabolic disease. *Int J Cardiol*. 2018;255:168–74.
14. YaSerpeloni F, Radtke K, de Assis SG, Henning F, Nätt D, Elbert T. Grandmaternal stress during pregnancy and DNA methylation of the third generation: an epigenome-wide association study. *Transl Psychiatry*. 2017;7(8):e1202–e1202.
15. Herzberg MP, Gunnar MR. Early life stress and brain function: Activity and connectivity associated with processing emotion and reward. *Neuroimage*. 2020; 209(116493):116493.
16. Chamberlain C, Gee G, Harfield S, Campbell S, Brennan S, Clark Y, et al. Parenting after a history of childhood maltreatment: A scoping review and map of evidence in the perinatal period. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213460.
17. Hillis S, Mercy J, Amobi A, Kress H. Global prevalence of past-year violence against children: a systematic review and minimum estimates. *Pediatrics*. 2016; 137(3): e20154079.
18. UNICEF. *Ocultos a plena luz del día: Un análisis estadístico de la violencia contra los niños*, 2013.
19. Wildeman C, Emanuel N, Leventhal JM, Putnam-Hornstein E, Waldfogel J, Lee H. The prevalence of confirmed maltreatment among US children, 2004 to 2011. *JAMA Pediatr*. 2014;168(8):706–13.
20. Instituto Nacional de Salud Pública y UNICEF México. *Encuesta nacional de niños, niñas y mujeres en México 2015. Encuesta de Indicadores Múltiples por Conglomerados 2015 Informe Final*. 2016.
21. INEGI. *Sesión virtual Encuesta Nacional sobre la Dinámica de las Relaciones en los Hogares 2016*. 2021.
22. Instituto de Información Estadística y Geográfica de Jalisco. *Principales Resultados de la Encuesta Nacional sobre la Dinámica de las Relaciones en los Hogares (ENDIREH) 2016*, IIEG. 2019.
23. Debowska A, Boduszek D, Sherretts N, Willmott D, Jones AD. Profiles and behavioral consequences of child abuse among adolescent girls and boys from Barbados and Grenada. *Child Abuse Negl*. 2018;79:245–58.
24. Nelson J, Klumpparendt A, Doebler P, Ehring T. Childhood maltreatment and characteristics of adult depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017;210(2):96–104.
25. Wadhwa PD. Psychoneuroendocrine processes in human pregnancy influence fetal development and health. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(8):724–43.
26. Buss C, Entringer S, Wadhwa PD. Fetal programming of brain development: intrauterine stress and susceptibility to psychopathology. *Sci Signal*. 2012;5(245):t7.
27. (Buss C, Davis EP, Shahbaba B, Pruessner JC, Head K, Sandman CA. Maternal cortisol over the course of pregnancy and subsequent child amygdala and hippocampus volumes and affective problems. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(20):E1312-9.
28. Cuartas, J., & Leventhal, T. Exposure to community violence and Children's mental Health: A quasi-experimental examination. *Social Science & Medicine* (1982) 2020; 246(112740), 112740.



29. Widom CS, Czaja SJ, Bentley T, Johnson MS. A prospective investigation of physical health outcomes in abused and neglected children: new findings from a 30-year follow-up. *Am J Public Health*. 2012;102(6):1135–44.
30. Afifi TO, MacMillan HL, Boyle M, Cheung K, Taillieu T, Turner S, et al. Child abuse and physical health in adulthood. *Health Rep*. 2016;27(3):10–8.
31. Petersen AC, Joseph J, Feit M, Committee on Child Maltreatment Research, Policy, and Practice for the Next Decade: Phase, Board on Children, Youth, and Families, Committee on Law and Justice, et al. *Consequences of child abuse and neglect*. Washington D.C., DC, Estados Unidos de América: National Academies Press; 2014.
32. Warriar V, Kwong ASF, Luo M, Dalvie S, Croft J, Sallis HM, et al. Gene-environment correlations and causal effects of childhood maltreatment on physical and mental health: a genetically informed approach. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(5):373–86.
33. Beach SRH, Brody GH, Lei MK, Gibbons FX, Gerrard M, Simons RL, et al. Impact of child sex abuse on adult psychopathology: a genetically and epigenetically informed investigation. *J Fam Psychol*. 2013;27(1):3–11.
34. Al Odhayani A, Watson WJ, Watson L. Behavioural consequences of child abuse. *Can Fam Physician*. 2013;59(8):831–6.
35. Bick J, Nelson CA. Early adverse experiences and the developing brain. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(1):177–96.
36. Miguel PM, Pereira LO, Silveira PP, Meaney MJ. Early environmental influences on the development of children's brain structure and function. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(10):1127–33.
37. Jaworska-Andryszewska P, Rybakowski JK. Childhood trauma in mood disorders: Neurobiological mechanisms and implications for treatment. *Pharmacol Rep*. 2019;71(1):112–20.
38. van Harmelen A-L, van Tol M-J, Demenescu LR, van der Wee NJA, Veltman DJ, Aleman A, et al. Enhanced amygdala reactivity to emotional faces in adults reporting childhood emotional maltreatment. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2013;8(4):362–9.
39. Morey, R. A., Workgroup, M.-A. M., Davis, S. L., Garrett, M. E., Haswell, C. C., Marx, C. E., Beckham, J. C., McCarthy, G., Hauser, M. A., & Ashley-Koch, A. E. Genome-wide association study of subcortical brain volume in PTSD cases and trauma-exposed controls. *Translational Psychiatry*. 2017, 7(11).
40. Saadatmand F, Gurdziel K, Jackson L, Kwabi-Addo B, Ruden DM. DNA methylation and exposure to violence among African American young adult males. *Brain Behav Immun*. 2021;14(100247):100247.
41. Tietjen GE. Childhood maltreatment and headache disorders. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(4):26.
42. Overbeek G, Creasey N, Wesarg C, Huijzer-Engbrengthof M, Spencer H. When mummy and daddy get under your skin: A new look at how parenting affects children's DNA methylation, stress reactivity, and disruptive behavior. *New Dir Child Adolesc Dev*. 2020, (172):25–38.
43. McEwen, B. S., & Akil, H. Revisiting the stress concept: Implications for affective disorders. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. 2020; 40(1), 12–21.
44. Hecker T, Radtke KM, Hermenau K, Papassotiropoulos A, Elbert T. Associations among child abuse, mental health, and epigenetic modifications in the proopiomelanocortin gene (POMC): A study with children in Tanzania. *Dev Psychopathol*. 2016;28(4pt2):1401–12.
45. Shields AE, Wise LA, Ruiz-Narvaez EA, Seddighzadeh B, Byun H-M, Cozier YC, et al. Childhood abuse, promoter methylation of leukocyte NR3C1 and the potential modifying effect of emotional support. *Epigenomics*. 2016;8(11):1507–17.
46. Perroud N, Paoloni-Giacobino A, Prada P, Olié E, Salzmann A, Nicastro R, et al. Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Transl Psychiatry*. 2011;1(12):e59.
47. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*. 2009;12(3):342–8.
48. Chistiakov DA, Chekhonin VP. Early-life adversity-induced long-term epigenetic programming associated with early onset of chronic physical aggression: Studies in humans and animals. *World J Biol Psychiatry*. 2019;20(4):258–77.
49. Jaworska-Andryszewska P, Rybakowski J. Negative experiences in childhood and the development and course of bipolar disorder. *Psychiatr Pol*. 2016;50(5):989–1000.
50. Guillén-Burgos HF, Gutiérrez-Ruiz K. Avances genéticos en el trastorno por estrés posttraumático. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl)*. 2018;47(2):108–18.
51. de Punder, K., Heim, C., Wadhwa, P. D., & Entringer, S. Stress and immunosenescence: The role of telomerase. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; 101, 87–100.
52. Shalev I, Moffitt TE, Sugden K, Williams B, Houts RM, Danese A, et al. Exposure to violence during childhood is associated with telomere erosion from 5 to 10 years of age: a longitudinal study. *Mol Psychiatry*. 2013;18(5):576–81.
53. Oh, D. L., Jerman, P., Silvério Marques, S., Koita, K., Purewal Boparai, S. K., Burke Harris, N., & Bucci, M. Systematic review of pediatric health outcomes associated with childhood adversity. *BMC Pediatrics*. 2018; 18(1), 83.



54. Esteves, K. C., Jones, C. W., Wade, M., Callerame, K., Smith, A. K., Theall, K. P., & Drury, S. S. Adverse childhood experiences: Implications for offspring telomere length and psychopathology. *The American Journal of Psychiatry*. 2020; 177(1), 47–57.
55. Colich NL, Rosen ML, Williams ES, McLaughlin KA. Biological aging in childhood and adolescence following experiences of threat and deprivation: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Bull*. 2020;146(9):721–64.
56. Asok A, Bernard K, Roth TL, Rosen JB, Dozier M. Parental responsiveness moderates the association between early-life stress and reduced telomere length. *Development and Psychopathology*. 2013;25(3):577–585.
57. Papillon K. The neuroscience and epigenetics of sexual harassment: Brain reactions, gene expressions, and the hostile work environment cause of action. 2018 Utk.edu.
58. Roberts AL, Gladish N, Gatev E, Jones MJ, Chen Y, MacIsaac JL, et al. Exposure to childhood abuse is associated with human sperm DNA methylation. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):194.
59. Ridout KK, Parade SH, Kao H-T, Magnan S, Seifer R, Porton B, et al. Childhood maltreatment, behavioral adjustment, and molecular markers of cellular aging in preschool-aged children: A cohort study. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;107:261–9.
60. Jovanovic T, Vance LA, Cross D, Knight AK, Kilaru V, Michopoulos V, et al. Exposure to violence accelerates epigenetic aging in children. *Sci Rep*. 2017;7(1):8962.

