

Estrés prenatal por SARS-CoV-2 como factor de riesgo de la esquizofrenia.

Prenatal SARS-CoV-2 stress as a risk factor for schizophrenia.

Mariana Lucía Falla-Castillo ^{1,a}, Ángel Carlos Fabian-Alfaro ^{1,2,a}, Sandra Nayelly Estrella-Saavedra ^{1,a}, Julio Cesar Eslava-Díaz ^{1,a}, María Nimia Cruz-Briceño ^{1,b}

¹ Universidad Nacional de Trujillo. La Libertad, Perú.

² Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo (SOCEMUNT).

^a Estudiante de Medicina Humana.

^b Biólogo, Doctor en Ciencias Biomédicas.

Correspondencia: Angel Carlos Fabian Alfaro. ✉ t1021801321@unitru.edu.pe / angelcarlosfabianalfaro@gmail.com

Recibido: 12/04/2022

Aceptado: 05/06/2022

Citar como: Falla-Castillo M, Fabian-Alfaro A, Estrella-Saavedra S, Eslava-Díaz J, Cruz-Briceño M. Estrés prenatal por SARS-CoV-2 como factor de riesgo de la esquizofrenia. *Rev méd Trujillo*. 2022;17(2):062-067. doi: <https://doi.org/10.17268/rmt.2022.v17i2.4567>

RESUMEN

La esquizofrenia es un trastorno mental grave que se caracteriza por delirios y alucinaciones (síntomas positivos), además de abulia, depresión y deterioro cognitivo (síntomas negativos), lo que supone una gran carga socioeconómica requiriendo de un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno. Esta enfermedad es de origen multifactorial, siendo uno de sus posibles factores el estrés prenatal causado por infecciones víricas, que podrían perjudicar el desarrollo neuronal. La investigación tiene como objetivo revisar la información sobre la infección prenatal por SARS-CoV-2 como factor de riesgo en el desarrollo de la esquizofrenia. El adecuado desarrollo del sistema nervioso requiere de un estado anti-inflamatorio del sistema inmunológico materno durante el segundo trimestre de embarazo. En este periodo, los procesos de infección viral, como la Covid-19, actúan como estímulos proinflamatorios que alteran el ambiente molecular e inducen la "Activación inmune materna" (AIM), evento asociado con la alteración funcional de las neuronas dopaminérgicas que genera desequilibrios en la concentración de dopamina. Asimismo, la AIM afecta la actividad fagocítica de las microglías, desencadenando una poda sináptica excesiva; además, induce cambios epigenéticos en las mismas, que sumado a su supervivencia de hasta 20 años, conllevarían al desarrollo a largo plazo de la esquizofrenia.

Palabras Clave: Esquizofrenia, activación inmune materna, Covid-19, estrés prenatal (Fuente: DeCS BIREME).

SUMMARY

Schizophrenia is a serious mental disorder characterized by delirium and hallucinations (positive symptoms), as well as abulia, depression and cognitive impairment (negative symptoms), which entails a large socioeconomic burden requiring early diagnosis and timely treatment. This disease has a multifactorial origin, being the prenatal stress caused by viral infections one of its possible factors; this due to, it could harm neuronal development. This research aims to review the knowledge on prenatal SARS-CoV-2 infection as a risk factor in the development of schizophrenia. The proper development of the nervous system requires an anti-inflammatory state of the maternal immune system during the second trimester of pregnancy. In this period, viral infection processes, such as Covid-19, act as proinflammatory stimuli that alter the molecular environment and induce "maternal immune activation" (MAI), an event associated with the functional alteration of dopaminergic neurons that generates imbalances in dopamine concentration. Likewise, MAI affects the phagocytic activity of microglia, triggering excessive synaptic pruning; in addition, it induces epigenetic changes in them, which added to their survival of up to 20 years, would lead to the long-term development of schizophrenia.

Key words: Schizophrenia, maternal immune activity, Covid-19, prenatal stress (Source: MeSH).

INTRODUCCIÓN

Según la OMS, la esquizofrenia es un trastorno mental grave de tipo psicótico y de origen multifactorial, caracterizado por un alejamiento de la realidad con presencia de delirios, desequilibrios emocionales, alucinaciones y comportamiento regresivo. Actualmente, alrededor de 24 millones de personas en el mundo son afectadas con esta enfermedad [1]. En el 2010, según el director del Hospital Víctor Larco Herrera había aproximadamente 280 mil casos de esquizofrenia en el Perú y de éstos, sólo el 62 % tienen

diagnóstico definido y reciben tratamiento [2]; en la actualidad no se ha reportado una cifra oficial de pacientes que padecen de esquizofrenia en el país.

Su etiología se ha asociado con el estrés prenatal generado por infecciones víricas, que al inducir una respuesta inflamatoria perjudican el desarrollo neuronal, provocando una alteración de la actividad dopaminérgica. Esto originará un desequilibrio en la concentración de dopamina, evento característico de la fisiopatología de la esquizofrenia [3]. En

la actualidad, se evidencia que la infección por SARS-CoV-2 provoca una reacción exacerbada del sistema inmune innato, lo que desencadena la liberación de citoquinas proinflamatorias que activan a más células leucocitarias, y de esta manera retroalimentan positivamente la síntesis de más citoquinas como interferones (IFN); factor de necrosis tumoral (TNF); las interleucinas (IL) 1 β , 6, 7, 8; entre otras moléculas [4] que incrementarían el estrés prenatal.

En 1991, O'Callaghan et al. asociaron el problema de esquizofrenia con la epidemia de influenza A2 de 1957, observando que, de los nacidos durante esta epidemia, la frecuencia con la que se presentó la enfermedad fue 88% mayor que el grupo control [5]. En el año 2003, Zuckerman propuso por primera vez la relación entre la esquizofrenia y la exposición prenatal a infecciones por agentes patógenos, explicándolo a través del mecanismo de la activación inmune materna (AIM), que consiste en la liberación de citoquinas proinflamatorias durante el embarazo; que podría conllevar a la alteración del desarrollo del cerebro fetal normal [6]. Los resultados de O'Callaghan sugirieron una correlación entre ambos factores, sin embargo, no se tuvo un entendimiento certero hasta el trabajo de Zuckerman [6]. Estos antecedentes permiten preguntarnos si, al igual que en epidemias pasadas, la infección por SARS-Cov2 de las gestantes, constituye un factor de riesgo para el futuro desarrollo de la esquizofrenia en sus hijos. Además, varias investigaciones [3,7,8] ya están planteando posibles hipótesis de lo que el futuro le depara a este problema.

La esquizofrenia supone una gran carga socioeconómica, que no solo afecta a las personas que la padecen, sino también a sus cuidadores, el sistema de salud y la sociedad. Pueden transcurrir varios años entre la aparición de los primeros síntomas y el primer contacto terapéutico, por lo que lograr dar un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno conlleva a evitar el agravamiento del cuadro clínico y la reducción del sufrimiento derivado de la enfermedad. En otras palabras, la intervención temprana es importante para un mejor pronóstico; además, supone una reducción del gasto sanitario [9,10].

Comprender la influencia del SARS-CoV-2 en la etapa prenatal y posible desarrollo de la esquizofrenia a largo plazo en el individuo permitirá al sistema de salud: a) mejorar la atención, a través del asesoramiento en la mujer grávida durante el control gestacional; b) prevenir el incremento del número de personas que desarrollarán la enfermedad mental; y c) ofrecer una atención precoz en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los hijos de las gestantes afectadas por el virus. Ante lo expuesto, en la presente investigación se revisa la infección por SARS-Cov-2 como probable factor de riesgo, a largo plazo, de la esquizofrenia.

METODOLOGÍA

Para la presente revisión narrativa se realizó una búsqueda bibliográfica en 5 bases de datos: Pubmed, Science Direct, Scopus, Proquest y Redalyc; y fuentes externas, como la página del Estado peruano, desde diciembre de 2021 hasta febrero de 2022. Se empleó los siguientes términos de búsqueda: "Activación Inmune Materna", "Embarazo", "Sistema inmune del embarazo", "Infección prenatal", "SARS-CoV-2", "Covid-19", "Poda sináptica", "Esquizofrenia", "Neuronas dopaminérgicas", "Desarrollo del sistema nervioso". Se emplearon artículos tanto en inglés como en español; se priorizó el uso de artículos realizados en los últimos 5 años. Sin embargo, desde hace décadas, la esquizofrenia y la activación inmune materna han sido motivo de diferentes investigaciones, por lo que fue

necesario hacer uso de 9 artículos de publicaciones no recientes.

Se recopiló un total de 41 artículos de las bases de datos ya mencionadas, a partir de los cuales se realizó un exhaustivo análisis con el objetivo de obtener información de importancia para la elaboración de la presente revisión narrativa.

DESARROLLO DE LAS NEURONAS DOPAMINÉRGICAS

La génesis de las neuronas dopaminérgicas inicia en la sexta semana y media del desarrollo embrionario, a partir de la zona proliferativa de la placa de suelo del mesencéfalo (mFP). En su diferenciación temprana expresan marcadores neuronales como la β -tubulina III, luego migran a la zona intermedia y finalmente se ubican en la zona del manto donde se realiza su maduración. En su diferenciación tardía se expresa la enzima catecolaminérgica tirosina hidroxilasa (TH) y la descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos (AADC), necesarios para sintetizar dopamina [11]. Este proceso está regulado por la señalización SHH-FOXA2 y por citoquinas liberadas por el sistema inmune adaptativo de la madre, como el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y la IL-10, producidos por los linfocitos T reguladores (Treg), que son necesarios para la diferenciación de células progenitoras mesencefálicas (CPM) a neuronas dopaminérgicas [12,13]; específicamente participando en la expresión de la enzima TH, que limita la velocidad de la síntesis de dopamina (14). Asimismo, las citoquinas proinflamatorias IL-1 β e IL-6, en concentraciones moderadas, promueven la diferenciación de las CPM y la modulación de la actividad dopaminérgica en diversas estructuras mesolímbicas, respectivamente [3].

La posición final de las neuronas dopaminérgicas es en tres núcleos distintos: la sustancia negra pars compacta, el área tegmental ventral y el campo retrorubral [15].

Las neuronas dopaminérgicas maduras sintetizan dopamina y participan en la regulación del movimiento voluntario, por ello cualquier tipo de lesión de las células dopaminérgicas, o procesos inflamatorios anormales, conllevarán al desarrollo de la esquizofrenia [3,16].

SISTEMA INMUNOLÓGICO EN EMBARAZADAS

Durante el embarazo, el embrión al expresar genes paternos, forman moléculas antigénicas que son reconocidas como no propias, por las células maternas. Estas deberán ser atacadas por anticuerpos maternos; sin embargo, se dan cambios en el sistema inmunológico materno para que se establezca un estado de tolerancia materno-fetal, necesaria para el desarrollo embrio-fetal. Estos cambios suceden en tres etapas:

Etapa pro-inflamatoria, primer trimestre.

En esta etapa se da la implantación y formación de la placenta, procesos que requieren de la reciprocidad entre el trofoblasto infiltrante y las células endometriales receptoras, evento mediado por proteínas de adhesión en la membrana endometrial [17]. Esto es posible ya que las células T helper (Th1) generan un estado proinflamatorio al producir citoquinas como IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-15, TNF α y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). Además, aumentan las células dendríticas C11+, que intervienen en la tolerancia materna [17,18]; las células T natural killer (NK), que participan en la implantación del blastocisto [19,20]; y los monocitos intermedios, que estimulan un aumento en la producción de IL-12 y TNF α [20] (Figura 1).

Etapa anti-inflamatoria, segundo trimestre.

Participan principalmente las células T helper 2 (Th2), que están relacionadas con citoquinas anti-inflamatorias como IL-4, IL-5 e IL-13, por lo que cualquier estímulo proinflamatorio que reciba, provocará graves consecuencias en el desarrollo fetal [18]. Las células Treg al detener la maduración de células dendríticas, la citotoxicidad de las células NK, la proliferación de células CD4 y CD8 (20), impiden la respuesta inmunitaria materna contra los antígenos paternos, conservando así el estado anti-inflamatorio [17]. Asimismo, aumenta la concentración de células dendríticas monocitoides (mDC) y plasmacitoides (pDC), granulocitos y monocitos. Estas últimas células, a partir de la semana 13, presentan un mayor número de proteínas adhesión e incrementan la producción de la IL-1 β ; mientras que la producción del TNF α (21) y quimiocinas

disminuye, así como también la migración de leucocitos [20] (Figura 1).

Etapa pro-inflamatoria, tercer trimestre.

Disminuye la concentración de las células T, macrófagos y células B [21], y aumenta la producción de IL-6 [22]. En los últimos dos trimestres, la presencia de CD56dim y producción del interferón gamma (IFN- γ) es menor [21]. (Figura 1).

Durante la gestación existe una menor concentración de células CD3, CD4 y CD8, en comparación al periodo postparto [21]. Además, el aumento de la concentración de estrógenos suprime la acción de Th1 y estimula a Th2 [23]; y el incremento de la progesterona estimula la producción de la IL-10 [24].

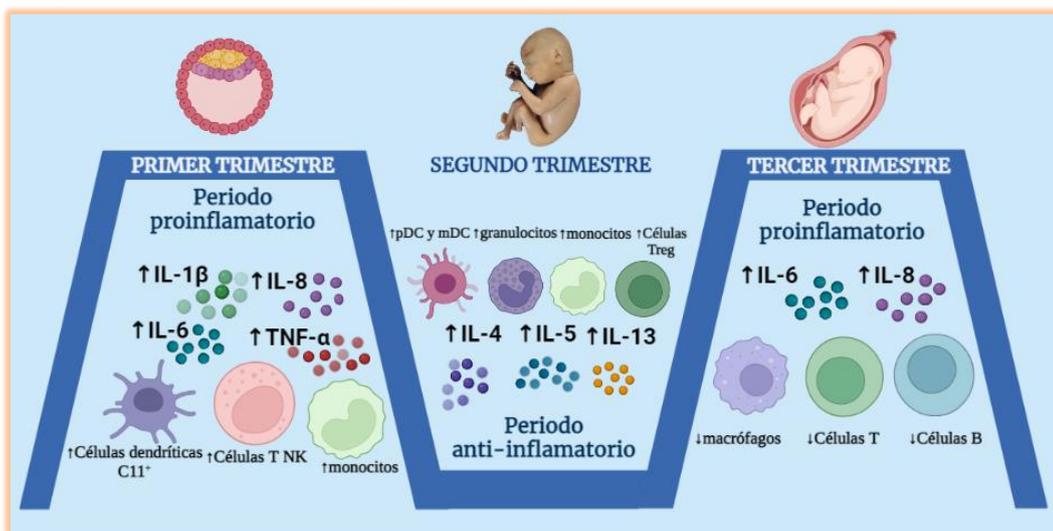


Figura 1: Cambios inmunológicos normales durante la gestación. Elaborado por los autores

SISTEMA INMUNOLÓGICO DE LAS EMBARAZADAS INFECTADAS POR SARS-COV-2: ACTIVACIÓN INMUNE MATERNA

La infección por SARS-CoV-2 en el embarazo es, en cierto punto, igual al de una persona sin dicha condición; sin embargo, las consecuencias de este proceso, como la liberación de ciertas citoquinas, son perjudiciales para la madre, pero especialmente para el producto de la gestación. En este proceso se presentan las siguientes etapas (Figura 2):

1. Cuando el SARS-CoV-2 ingresa a la mucosa respiratoria, las células del sistema inmune innato (neutrófilos, macrófagos y células NK) migran a la zona afectada para neutralizar al antígeno [25]:
 - Los neutrófilos: Fagocitan al SARS-CoV-2 y producen quimiocinas, como IL-23 y G-CSF, que reclutan otras células inmunológicas para actuar en la zona de la lesión [26].
 - Los macrófagos: Fagocitan al SARS-CoV-2 pero estos, a diferencia de los neutrófilos, sobreviven al proceso y presentan el antígeno a los linfocitos T. Al formar el endosoma, sus receptores tipo Toll 3 o 7 (TLR3 o TLR7) actúan como receptores de patrones moleculares asociados a patógenos (PRR) y reconocen patrones moleculares asociados al SARS-CoV-2, como parte de su ARN o proteínas virales. Luego, estas se exponen en la superficie celular de los macrófagos a través de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) para que sean reconocidos por los
2. Los linfocitos T CD4⁺ (TH1 y TH17) y T CD8⁺ [25,26]. Además, liberan óxido nítrico sintasa (NOS) y citoquinas como TNF, INF- α , IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-12, que participarán en la inflamación y estimulación de células del sistema inmune innato y adaptativo [26].
3. Las células NK: Causan la lisis de células infectadas, reconocen las células que no lo están y el ambiente proinflamatorio, ya que su membrana presenta receptores de interleucinas. También liberan citoquinas como INF- γ y TNF que contribuyen a que los macrófagos digieran patógenos fagocitados [27].
4. Las células presentadoras de antígenos contactan a linfocitos Th y citotóxicos (T CD8⁺) para estimular a los linfocitos B en la producción de anticuerpos y eliminación de células infectadas, respectivamente. Además, estos linfocitos secretan más citoquinas proinflamatorias como IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP1), proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP-1 α) y TNF- α [25].
5. Los linfocitos T citotóxicos, las células NK y los macrófagos ahora actúan específicamente gracias a que los anticuerpos marcan a células infectadas o virus. Pero como consecuencia de la liberación de citoquinas proinflamatorias, se inhibe la acción de los linfocitos Treg por lo que no hay un control en la acción de las células inmunitarias, lo que desencadena la respuesta inmune exacerbada y la "tormenta de citoquinas" [28].

Como se mencionó, la gestante tiene una especie de “reloj inmunológico” ya que la dinámica respuesta inmunológica en el interfaz materno-fetal cambia dependiendo del trimestre del embarazo [29], debido a los aportes hormonales maternos (gonadotropina coriónica y progesterona) y a la inducción robusta y progresiva en la señalización STAT5b endógena en diversos subconjuntos de linfocitos T [25,29]. Este evento inmunológico indistinto a la COVID-19 altera la historia natural de la enfermedad en la mujer embarazada.

Durante el segundo trimestre de gestación, se alcanza un estado anti-inflamatorio que favorece al rápido crecimiento celular del feto [17]. En este periodo hay secreción de citoquinas anti-inflamatorias, pero principalmente de TGF- β que induce la diferenciación de linfocitos naïve a linfocitos Treg y no a linfocitos TH17 que participan en procesos de

naturaleza proinflamatorios; entonces, una proporción alterada entre células TH17 y células Treg en el útero o en la circulación materna, está asociada a complicaciones del embarazo, como aborto espontáneo, preeclampsia y parto prematuro [17]; y eso es lo que sucede si hay una infección y reactivación del sistema inmune en la madre durante el segundo trimestre. Este proceso de reactivación del sistema inmune de un estado anti-inflamatorio a proinflamatorio se denomina “Activación inmune materna” (AIM), caracterizado por la presencia de citoquinas proinflamatorias como TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-17a, IL-10 en el suero materno que, al ser permeables a la placenta, también son recepcionadas por el feto [8,30,31].

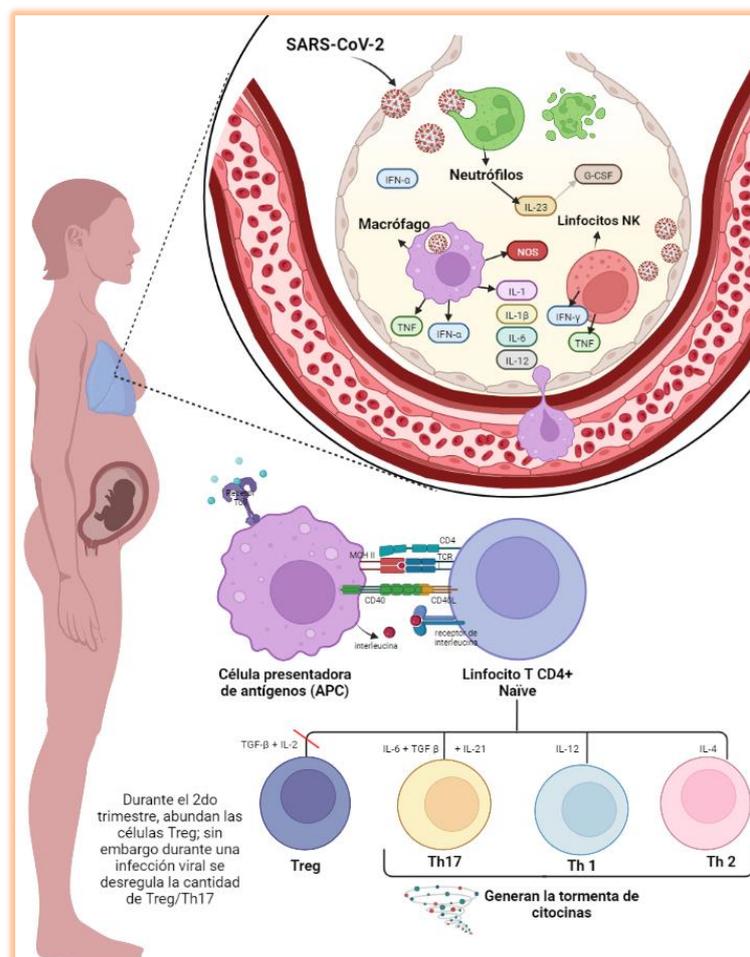


Figura 02. Descripción del proceso de infección por SARS-CoV-2 en una mujer embarazada. Elaborado por los autores

SARS-COV-2, ACTIVACIÓN INMUNE MATERNA Y DESARROLLO DE LA ESQUIZOFRENIA

Estudios pasados de brotes infecciosos históricos demostraron la asociación de la AIM, producto de infecciones, y el posterior desarrollo de la esquizofrenia; estas afirmaciones podrían extrapolarse a la actual pandemia por SARS-CoV-2.

En 1957 la exposición intrauterina al virus de la influenza, durante el segundo trimestre de la gestación, tuvo como consecuencia el incremento del riesgo de hospitalizaciones por esquizofrenia de los adultos que habían sido expuestos prenatalmente [7]; asimismo, la pandemia de rubéola de 1964, provocó el aumento de la prevalencia de esta patología de menos del 1% al 20% (32). En ambos casos, la AIM es el factor que predispuso el desarrollo de la esquizofrenia.

Para demostrar la asociación entre una infección viral y el desarrollo de la esquizofrenia, se realizan pruebas en animales preñados con ácido poliinosínico-policitidílico (Poly [I:C]), o en presencia de interleucinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-17) [7]. Pekala et al. [33] recopilaron estudios hecho en ratones con Poly [I:C] que evidenciaron que ante estos estímulos la descendencia de los ratones presentaba aumento de ansiedad, disminución de la interacción social, comportamiento anhedónico aumentado o mayor número de movimientos repetitivos. Se reportó que después de la exposición a Poly [I:C] las citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 β y el TNF- α , se elevan en la sangre materna, la placenta y el líquido amniótico [33].

La AIM altera la actividad de las microglías tanto antes como después del nacimiento, ya que estas pueden permanecer

funcionalmente activas hasta 20 años en el cerebro. La exposición inicial a un estímulo inflamatorio, como el generado por la AIM debido al SARS-CoV-2, puede generar que las microglías actúen con una mayor reactividad hacia los factores estresantes en el futuro. Esto se explica a través de la hipótesis de que los desafíos inmunológicos dejan marcas epigenéticas de larga duración en las células del cerebro de la descendencia, a través del entrenamiento inmunológico y la memoria celular [34]. Los estudios con Poly [I:C] en ratas y ratones corroboran el aumento de citoquinas en el cerebro fetal, después de la AIM, y la posterior alteración de la actividad fagocítica de las microglías [35].

La AIM interrumpe el desarrollo de las microglías y altera las acciones fagocíticas de estas, en consecuencia, se desencadena un proceso de poda sináptica excesiva durante periodos críticos del desarrollo que se caracterizan por picos de poda, como la adolescencia [34,36]. Diversos estudios apoyan esta hipótesis al demostrar menor densidad y anomalías morfológicas de tejido nervioso ante estímulos que simulan una infección como Poly [I:C] [33,34]. Entonces, sería el mecanismo de la poda sináptica el que afecte el desarrollo y función de las neuronas dopaminérgicas y contribuya al desarrollo de la esquizofrenia.

También la AIM conduce a la activación de células inmunitarias que secretan IL-6 y, posteriormente, IL-17a. La IL-6 afecta el neurodesarrollo a través de la hipoferrémia, una reducción del hierro no hemo circulante materno, elemento importante para el desarrollo cerebral saludable de las neuronas dopaminérgicas. La IL-17a se asocia con malformaciones corticales y aparición de comportamientos anormales en la descendencia adulta que estuvieron expuestos a la AIM [37].

Las neuronas dopaminérgicas sufren alteraciones como: la hiperfunción dopaminérgica subcortical en las proyecciones mesolímbicas, generando una sobreestimulación de los receptores D2, lo cual genera los síntomas positivos de la esquizofrenia y la hipofunción en la proyecciones dopaminérgicas mesocorticales al córtex frontal, que produce la hipoestimulación de receptores D1 dando lugar a los síntomas negativos [38]; cualquiera de los dos mecanismos causa desequilibrio en la neurotransmisión dopaminérgica [39]. Todo esto se explica en la hipótesis dopaminérgica que presenta cuatro vías:

1. **Vía Mesolímbica:** Se extiende desde el área tegmental ventral del mesencéfalo a la región límbica, como el núcleo accumbens. Esta vía regula emociones, la motivación, el placer, y la recompensa. Al tener la hiperactividad de dopamina explica la aparición de síntomas positivos psicóticos, como delirios y alucinaciones.
2. **Vía Mesocortical:** Se extiende desde el área tegmental ventral al córtex prefrontal ventromedial y dorsolateral. La conexión ventromedial está relacionada con funciones de regulación de emociones y afectividad; y la conexión dorsolateral, con la regulación de funciones cognitivas. En esta vía hay una disminución de dopamina dando como consecuencia síntomas negativos como abulia, anhedonia, depresión, deterioro cognitivo entre otros.
3. **Vía Nigroestriada:** Se extiende desde la sustancia negra del troncoencéfalo a los ganglios basales y el cuerpo estriado. Esta vía está relacionada con el sistema extrapiramidal y se encarga de regular los movimientos motores. Los niveles de dopamina son normales cuando se padece esquizofrenia, la alteración ocurre al suministrar antipsicóticos que generan una deficiencia de dopamina por el bloqueo de los receptores de dopamina

D2 produciendo trastornos de movimientos como: la enfermedad de Parkinson, acatisia y distonía.

4. **Vía Tuberoinfundibular:** Se extiende desde el hipotálamo a la hipófisis anterior y regula las funciones neuroendocrinas encargadas de la secreción de prolactina a la circulación sanguínea, al igual que la vía anterior solo se altera cuando se suministra antipsicóticos, estos generan una deficiencia de dopamina, conllevando así a un incremento de la prolactina y la aparición de galactorrea [38].

Se propone que a partir de la AIM se generan cambios epigenéticos. Un ejemplo sería la hipometilación del promotor del gen *Mecp2*, que participa en la oportuna activación y represión de la expresión génica normal, y por activación de señales inmunológicas. *Mecp2* también ha sido involucrado como mediador en la diferenciación de precursores dopaminérgicos en el mesencéfalo ventral, especialmente en el hipotálamo en desarrollo; a través de la regulación de la expresión de enzimas limitantes de la velocidad en la síntesis y degradación de neurotransmisores aminérgicos [40].

Con lo expuesto, las evidencias de brotes infecciosos en el pasado; los experimentos realizados que simulan una infección vírica; los cambios epigenéticos; y la hipótesis dopaminérgica en el desarrollo de la esquizofrenia sugieren que, a través de la AIM generada, puede aumentar el riesgo de padecer esquizofrenia en el futuro en personas expuestas prenatalmente. De acuerdo a la teoría de los dos hits para el desarrollo del fenotipo clínico de la esquizofrenia en el presente análisis se explica el primer hit. Es necesario la presencia de un segundo hit, un daño ambiental posterior a la infección vírica materna (trauma infantil, derrota social, desnutrición, fumar, etc.), para desencadenar el cuadro clínico [41].

Actualmente, se plantea que las citoquinas maternas pueden atravesar la placenta y afectar al feto, pero también es posible la secreción de citoquinas placentarias y fetales en respuesta a la AIM [33], estos hechos requieren de investigaciones en el futuro que demuestren cuál de estos dos o si ambos mecanismos son los implicados en el desarrollo de la esquizofrenia por infección de SARS-CoV-2.

CONCLUSIÓN

La condición inmunológica excepcional del embarazo incrementa la susceptibilidad a infecciones virales principalmente durante el segundo trimestre; así la invasión de SARS-CoV-2, induce la liberación de citoquinas proinflamatorias maternas, permeables a la placenta, que desregulan la proporción entre linfocitos Treg/TH17, activando así el sistema inmune materno. Como consecuencia se altera la actividad fagocítica de las microglías desencadenando una poda sináptica excesiva, que sumado al aumento de la concentración de IL-6, afectan el desarrollo y función de las neuronas dopaminérgicas. Estos eventos junto a los cambios epigenéticos generados, constituyen a la activación inmune materna como un factor de riesgo para el desarrollo de la esquizofrenia a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2022 [citado el 10 de abril de 2022]. Esquizofrenia; [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
- [2] Más de 280 mil peruanos sufren de esquizofrenia [Internet]. gob.pe. 2010 [citado el 23 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/37326-mas-de-280-mil-peruanos-sufren-de-esquizofrenia>

- [3] Purves-Tyson TD, Weber-Stadlbauer U, Richetto J, Rothmond DA, Labouesse MA, Polesel M, et al. Increased levels of midbrain immune-related transcripts in schizophrenia and in murine offspring after maternal immune activation. *Mol Psychiatry*. marzo de 2021;26(3):849–63. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0434-0>
- [4] Fara A, Mitrev Z, Rosalia RA, Assas BM. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines. *Open Biol* [Internet]. septiembre de 2020 [citado el 23 de enero de 2022];10(9). doi: 10.1098/rsob.200160
- [5] O'Callaghan E, Sham P, Takei N, Glover G, Murray RM. Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet Lond Engl*. el 25 de mayo de 1991;337(8752):1248–50. doi: 10.1016/0140-6736(91)92919-s
- [6] Zuckerman L, Weiner I. Post-pubertal emergence of disrupted latent inhibition following prenatal immune activation. *Psychopharmacology (Berl)*. el 1 de septiembre de 2003;169(3):308–13. doi: 10.1007/s00213-003-1461-7
- [7] Daaboul J, Tamouza R, Leboyer M. Immuno-psychiatrie et pandémie de SARS-CoV-2: liens et possibles conséquences. *L'Encephale*. abril de 2021;47(2):151. doi: 10.1016/j.encep.2020.07.002
- [8] Figueiredo CP, Fontes-Dantas FL, da Poian AT, Clarke JR. SARS-CoV-2-associated cytokine storm during pregnancy as a possible risk factor for neuropsychiatric disorder development in post-pandemic infants. *Neuropharmacology*. el 15 de diciembre de 2021;201:108841. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108841
- [9] Científica (SIIC) SI de I. La importancia del tratamiento precoz en la esquizofrenia [Internet]. [citado el 23 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.siicsalud.com/des/insiiccompleto.php/69329>
- [10] Press E. La importancia de la detección precoz en la esquizofrenia [Internet]. Europa Press; 2018 [citado el 30 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.infosalus.com/asistencia/noticia-importancia-deteccion-precoz-esquizofrenia-20180524084435.html>
- [11] Arenas E, Denham M, Villaescusa JC. How to make a midbrain dopaminergic neuron. *Development*. el 1 de junio de 2015;142(11):1918–36. doi: 10.1242/dev.097394
- [12] Deverman BE, Patterson PH. Cytokines and CNS Development. *Neuron*. el 15 de octubre de 2009;64(1):61–78. doi: 10.1016/j.neuron.2009.09.002
- [13] Huang Y, Liu Z, Cao B-B, Qiu Y-H, Peng Y-P. Treg Cells Attenuate Neuroinflammation and Protect Neurons in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *J Neuroimmune Pharmacol*. el 1 de junio de 2020;15(2):224–37. doi:10.1007/s11481-019-09888-5
- [14] Dunaevsky A, Bergdolt L. Brain changes in a maternal Immune activation model of neurodevelopmental brain disorders. *Prog Neurobiol*. abril de 2019;175:1. doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.12.002
- [15] Wang M, Ling K-H, Tan JJ, Lu C-B. Development and Differentiation of Midbrain Dopaminergic Neuron: From Bench to Bedside. *Cells*. junio de 2020;9(6):1489. doi:10.3390/cells9061489
- [16] Hegarty SV, Sullivan AM, O'Keefe GW. Midbrain dopaminergic neurons: A review of the molecular circuitry that regulates their development. *Dev Biol*. el 15 de julio de 2013;379(2):123–38. doi: 10.1016/j.ydbio.2013.04.014
- [17] Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol*. agosto de 2017;17(8):469–82. doi: 10.1038/nri.2017.64
- [18] Denney JM, Nelson EL, Wadhwa PD, Waters TP, Mathew L, Chung EK, et al. Longitudinal modulation of immune system cytokine profile during pregnancy. *Cytokine*. el 1 de febrero de 2011;53(2):170–7. doi: 10.1016/j.cyto.2010.11.005
- [19] Balasundaram P, Farhana A. Immunology At The Maternal-Fetal Interface. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado el 24 de enero de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574542/>
- [20] Abu-Raya B, Michalski C, Sadarangani M, Lavoie PM. Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. *Front Immunol* [Internet]. 2020 [citado el 24 de enero de 2022];11:575197. doi: 10.3389/fimmu.2020.575197
- [21] Alberca RW, Pereira NZ, Oliveira LMDS, Gozzi-Silva SC, Sato MN. Pregnancy, Viral Infection, and COVID-19. *Front Immunol* [Internet]. 2020 [citado el 24 de enero de 2022];11:1672. doi: 10.3389/fimmu.2020.01672
- [22] Fuhler GM. The immune system and microbiome in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. el 1 de febrero de 2020;44–45:101671. doi: 10.1016/j.bpg.2020.101671
- [23] Marañón Cardonne T, Mastrapa Cantillo K, Zaldivar Rosales Y, Marañón Cardonne T, Mastrapa Cantillo K, Zaldivar Rosales Y. Inmunología del embarazo e infección por COVID-19: una revisión en el contexto actual. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2021 [citado el 24 de enero de 2022];37. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-02892021000500005&lng=es&nrm=iso&tng=es
- [24] Shah NM, Herasimtschuk AA, Boasso A, Benlahrech A, Fuchs D, Imami N, et al. Changes in T Cell and Dendritic Cell Phenotype from Mid to Late Pregnancy Are Indicative of a Shift from Immune Tolerance to Immune Activation. *Front Immunol* [Internet]. 2017 [citado el 24 de enero de 2022];8: 1138. doi: 10.3389/fimmu.2017.01138
- [25] Ferrer-Oliveras R, Mendoza M, Capote S, Pratorcorona L, Esteve-Valverde E, Cabero-Roura L, et al. Immunological and physiopathological approach of COVID-19 in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2021; 304 (1): 39-57. doi: 10.1007/s00404-021-06061-3
- [26] Rojas M, W, Cano R. LE. Inmunidad innata. En: *Inmunología Compendio de la 15a edición de la inmunología de Rojas*. 1a ed. Medellín: Corporación para investigaciones Biológicas; 2010. p. 23–54.
- [27] Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunidad innata. En: *Inmunología celular y molecular*. 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2015. p. 55–88.
- [28] González-Hernández LA, Andrade-Villanueva JF, Jave-Suárez LF, Bravo-Cuellar A. Inmunología celular: células Th-17. *Rev Médica MD*. 2011;2:3(4):223–7.
- [29] Liu H, Wang L-L, Zhao S-J, Kwak-Kim J, Mor G, Liao A-H. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J Reprod Immunol*. junio de 2020;139:103122. doi: 10.1016/j.jri.2020.103122
- [30] Couch ACM, Berger T, Hanger B, Matuleviciute R, Srivastava DP, Thuret S, et al. Maternal immune activation primes deficiencies in adult hippocampal neurogenesis. *Brain Behav Immun*. el 1 de octubre de 2021;97:410–22. doi: 10.1016/j.bbi.2021.07.021
- [31] Canetta SE, Brown AS. Prenatal infection, maternal immune activation, and risk for schizophrenia. *Transl Neurosci*. el 1 de diciembre de 2012;3(4):320. doi: 10.2478/s13380-012-0045-6
- [32] Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: implications for neuropsychiatric disorders. *Science*. el 19 de agosto de 2016;353(6301):772–7. doi: 10.1126/ciencia.aag3194
- [33] Pekala M, Doliwa M, Kalita K. Impact of maternal immune activation on dendritic spine development. *Dev Neurobiol*. 2021;81(5):524–45. doi: 10.1002/dneu.22804
- [34] Han VX, Patel S, Jones HF, Dale RC. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders. *Nat Rev Neurol*. septiembre de 2021;17(9):564–79. doi:10.1038/s41582-021-00530-8
- [35] Solek CM, Farooqi N, Verly M, Lim TK, Ruthazer ES. Maternal immune activation in neurodevelopmental disorders. *Dev Dyn*. 2018;247(4):588–619. doi: 10.1002/dvdy.24612
- [36] Germann M, Brederoo SG, Sommer IEC. Abnormal synaptic pruning during adolescence underlying the development of psychotic disorders. *Curr Opin Psychiatry*. mayo de 2021;34(3):222. doi: 10.1097/YCO.0000000000000696
- [37] Aguilar-Valles A, Rodrigue B, Matta-Camacho E. Maternal Immune Activation and the Development of Dopaminergic Neurotransmission of the Offspring: Relevance for Schizophrenia and Other Psychoses. *Front Psychiatry* [Internet]. 2020 [citado el 23 de enero de 2022];11:852. doi: 10.3389/fpsy.2020.00852
- [38] Saiz Ruiz J, Vega Sánchez DC de la, Sánchez Páez P. Bases Neurobiológicas de la Esquizofrenia. *Clínica Salud*. 2010;21(3):235–54.
- [39] Perez de la Mora M, Hernandez-Mondragon C, Crespo-Ramirez M, Rejon-Orantes J, Borroto- Escuela DO, Fuxe K. Conventional and Novel Pharmacological Approaches to Treat Dopamine-Related Disorders: Focus on Parkinson's Disease and Schizophrenia. *Neuroscience*. el 15 de julio de 2020;439:301–18. doi:10.1016/j.neuroscience.2019.07.026
- [40] Basil P, Li Q, Dempster EL, Mill J, Sham P-C, Wong CCY, et al. Prenatal maternal immune activation causes epigenetic differences in adolescent mouse brain. *Transl Psychiatry*. septiembre de 2014;4(9):e434. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.017
- [41] Davis J, Eyre H, Jacka FN, Dodd S, Dean O, McEwen S, et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*. junio de 2016;65:185. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.0