

Programación fetal metabólica en la salud mental

Clemente García-Rizo

Unidad de Esquizofrenia, Hospital Clínic, Instituto de Neurociencias, Universidad de Barcelona, CIBERSAM, IDIBAPS, Barcelona, España
Correo electrónico: cgarcia3@clinic.cat
ORCID: [0000-0002-4855-1608](https://orcid.org/0000-0002-4855-1608)

3

El concepto de programación fetal metabólica, entendido como toda una serie de modificaciones epigenéticas que sufre el feto durante su periodo intrauterino en respuesta a los estímulos recibidos de la madre orientado a asegurar su supervivencia (1), tiene una importancia añadida en la salud mental infanto-juvenil. Actualmente se considera que los trastornos mentales severos (TMS), esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor entre otros, tiene su origen en una combinación gen-ambiente, siendo las complicaciones obstétricas un factor ambiental bien replicado en diferentes estudios (2). La presencia de complicaciones obstétricas en estos pacientes se ha asociado a una edad de inicio más precoz del TMS (3), por ende, una mayor incidencia en la etapa infanto-juvenil.

La impronta de las complicaciones obstétricas en la salud mental está sufriendo un importante cambio de paradigma, asociado al desarrollo de la investigación sobre el efecto en la población general. Los estudios iniciales de David Barker en Inglaterra mostraron como un marcador indirecto del ambiente intrauterino como el peso al nacer puede estar asociado al desarrollo de diferentes patologías médicas en la edad adulta, como la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), la obesidad abdominal o las enfermedades cardiovasculares (ECV) (4). Barker argumentaba que un factor limitante importante del desarrollo intrauterino era la nutrición (inició su investigación observando que ciertos lugares de Inglaterra donde sus habitantes presentaban una elevada mortalidad por ECV también habían presentado unas elevadas tasas de mortalidad neonatal, en gran parte por malnutrición de la madre). Por tanto, una falta de nutrición adecuada condiciona

que la madre induzca en el feto una serie de cambios metabólicos -afectando entre otros a los mecanismos de regulación de la glucosa - donde se promueve preservar el desarrollo de ciertos órganos -cerebro- en detrimento de otros para optimizar el desarrollo. Sin embargo si posteriormente el individuo programado para un entorno de bajo acceso a los nutrientes se encuentra en un entorno hipocalórico estos cambios se vuelven desadaptativos y condicionan el desarrollo de diferentes enfermedades como DMT2 (estudiada inicialmente como paradigma de la programación fetal) o ECV. Es importante destacar que Barker demostró que no solo los bajos pesos al nacer (asociados a la malnutrición materna), sino pesos elevados también (posible efecto de la diabetes gestacional), se correlacionaba de manera cuadrática al desarrollo posterior de DMT2, ECV y otras patologías médicas.

Estos hallazgos son importantes en salud mental, puesto que, históricamente, antes del uso de psicofármacos, ya se había descrito una asociación entre TMS y alteraciones de la glucosa (5), refrendada posteriormente con estudios en población naïve, que no habían tomado ningún psicofármaco (6) y meta-análisis (7). Esta interesante e insospechada relación también se asocia a una reducción en la esperanza de vida y aumento de la morbilidad médica de los pacientes, incluso desde el debut de la patología psiquiátrica (8). En este contexto, se ha sugerido una traslación conceptual de la programación fetal de Barker (el desarrollo programado de un fenotipo ahorrador ante la limitación de acceso a nutrientes) a psiquiatría (9). Debido a la alta prevalencia de complicaciones obstétricas (no solo la malnutrición- la principal causa estudiada de activación de los procesos de programación fetal- sino otros

estresores intrauterinos como infecciones, alteraciones de la placenta o estrés materno), en los pacientes diagnosticados de TMS (2) se estaría promoviendo el desarrollo de una programación metabólica específica destinada a aumentar la supervivencia del individuo en la edad adulta en un entorno de malnutrición. Sin embargo, en la sociedad occidental y en individuos recibiendo tratamiento farmacológico, asociado a un frecuente abuso de sustancias y hábitos de vida poco saludables, estos mecanismos se convierten en totalmente desadaptativos y terminan favoreciendo el desarrollo de diferentes enfermedades médicas como DMT2 o ECV.

Aunque se trata de un modelo teórico que explica parcialmente la elevada carga médica de los pacientes y su reducida esperanza de vida, diferentes estudios en estos últimos años han probado su traslación a salud mental. Para ello, dentro del ámbito de la salud mental, y como utilizara inicialmente Barker, se ha considerado el peso al nacer (marcador indirecto del ambiente intrauterino) y su correlación con parámetros metabólicos en la edad adulta, DMT2, obesidad abdominal e incremento de peso asociado al uso de antipsicóticos.

En un estudio poblacional, se ha demostrado que el peso al nacer modifica la asociación entre el diagnóstico de TMS y el desarrollo de DMT2 (10). Específicamente esta asociación existente en población general es mayor en pacientes diagnosticados con esquizofrenia y tendría una relación cuadrática, es decir tanto pesos al nacer muy bajos como muy altos se asociarían a una mayor prevalencia de DMT2. En un estudio longitudinal a dos años en pacientes con un primer episodio psicótico, el incremento de peso asociado al uso de psicofármacos se ha correlacionado con el peso al nacer, sin embargo, de manera lineal y no cuadrática, posiblemente porque se trataba de pacientes que ya habían recibido tratamiento previo al inicio del estudio (11). En otro estudio longitudinal de 16 semanas de duración, el peso al nacer sí que se asoció de manera cuadrática con el incremento de peso asociado al tratamiento con olanzapina en una cohorte de pacientes con un primer episodio psicótico pero que nunca habían realizado tratamiento farmacológico (12). Y por último, en un estudio transversal, el peso al nacer se correlacionó de manera inversa con el perímetro abdominal en un grupo de pacientes en tratamiento con clozapina con diagnóstico de esquizofrenia refractaria (13). Es decir, los pacientes con pesos al nacer más bajos presentaban mayor obesidad abdominal. A destacar que en el estudio previo, también se evaluaron a individuos sin patología psiquiátrica y a pacientes con un primer episodio psicótico sin tratamiento previo, y en ambos grupos no se encontraron asociaciones significativas.

Intuitivamente, las alteraciones intrauterinas no solo estarían condicionando cambios metabólicos en los pacientes, sino que las “cicatrices” derivadas de estos eventos perinatales (14) deberían implicar a su vez alteraciones a nivel neuroanatómico (15), cognitivo (16) y psicopatológico (17).

Por tanto el estudio de la programación fetal metabólica puede ayudar a profundizar en el estudio del efecto de los eventos perinatales en la compleja heterogeneidad de los TMS, incidiendo en una mayor especificidad de los datos, destacando la influencia de la temporalidad del evento y el sexo fetal (18), así como el tipo de complicaciones obstétricas (19). A través de esta nueva aproximación a las bases fisiopatológicas de la patología médica en el paciente con salud mental, se puede promover un mayor interés en el tema y el desarrollo de nuevos estudios traslacionales que permitan establecer recomendaciones terapéuticas destinadas a reducir la elevada morbilidad y mortalidad precoz de nuestros pacientes (20).

REFERENCIAS

1. Gluckman PD, Hanson MA. *Developmental origins of Health and Disease*. New York: Cambridge University Press; 2006.
2. Pugliese V, Bruni A, Carbone EA, Calabrò G, Cerminara G, Sampogna G, et al. Maternal stress, prenatal medical illnesses and obstetric complications: Risk factors for schizophrenia spectrum disorder, bipolar disorder and major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2019; 271: 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.11.023>
3. Buoli M, Bertino V, Caldiroli A, Dobra C, Serati M, Ciappolino V, et al. Are obstetrical complications really involved in the etiology and course of schizophrenia and mood disorders? *Psychiatry Research*. 2016; 241:297–301. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.05.014>
4. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992;35(7):595–601. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1644236>
5. McIntyre RS, Mancini DA, Pearce MM, Silverstone P, Chue P, Misener VL, et al. Mood and Psychotic Disorders and Type 2 Diabetes: A Metabolic Triad. *Can J Diabetes*. 2005;29(2):122–32.
6. Garcia-Rizo C, Kirkpatrick B, Fernandez-Egea E, Oliveira C, Bernardo M. Abnormal glycemic homeostasis at the onset of serious mental illnesses: A common pathway. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 67:70–75. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.02.001>
7. Greenhalgh AM, Gonzalez-Blanco L, Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Miller B, Arroyo MB, et al. Meta-analysis of glucose tolerance, insulin, and insulin resistance in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophr Res*. 2017;179:57–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.09.026>
8. Nordentoft M, Wahlbeck K, Hällgren J, Westman J, Ösby U, Alinaghizadeh H, et al. Excess Mortality, Causes of Death and Life Expectancy in 270,770 Patients with Recent Onset of Mental Disorders in Denmark, Finland and Sweden. Burne T,

- editor. PLoS One. 2013 Jan 25;8(1):e55176. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23372832>
9. Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Bernardo M, Kirkpatrick B. The thrifty psychiatric phenotype. *Acta Psychiatr Scand*. 2015 Jan;131(1):18–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25041130>
 10. Garriga M, Wium-Andersen MK, Wium-Andersen IK, Nordentoft M, Osler M. Birth dimensions, severe mental illness and risk of type 2 diabetes in a cohort of Danish men born in 1953. *Eur Psychiatry*. 2019 Oct 7;62:1–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31505317>
 11. Garcia-Rizo C, Bioque M, Mezquida G, Amoretti S, Cuesta M, Díaz-Caneja CM, et al. Birth weight and antipsychotic induced weight gain: A prenatal programming approach in the PEPs study. *Schizophr Res*. Press. 2020;
 12. Garriga M, Fernandez-Egea E, Mallorqui A, Serrano L, Oliveira C, Parellada E, et al. Antipsychotic-induced weight gain and birth weight in psychosis: A fetal programming model. *J Psychiatr Res*. 2019 May 4; 115:29–35. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.05.004>
 13. Ziauddeen H, Garcia-Rizo C, Bernardo M, Kirkpatrick B, Ozanne SE, Jones PB, et al. Association of birth weight and the development of antipsychotic induced adiposity in individuals with treatment resistant schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Jun;26(6):972–8. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X16300062>
 14. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010 Nov 11;468(7321):187–93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21068826>
 15. Costas A, Garcia-Rizo C, Bitanirwe BKY, Penades R. Obstetric complications and brain imaging in schizophrenia: a systematic review. *Undere Rev Psychol Med*. 2019;
 16. Freedman D, Bao Y, Kremen WS, Vinogradov S, McKeague IW, Brown AS. Birth weight and neurocognition in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull*. 2013 May 1; 39(3):592–600. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22378899>
 17. Mezquida G, Fernandez-Egea E, Treen D, Mané A, Bergé D, Savulich G, et al. Difficulties in delivery and depressive symptomatology in schizophrenia. *Rev Esp Psi Salud Ment*. Press. 2020;
 18. Ellman LM, Murphy SK, Maxwell SD, Calvo EM, Cooper T, Schaefer CA, et al. Maternal cortisol during pregnancy and offspring schizophrenia: Influence of fetal sex and timing of exposure. *Schizophr Res*. 2019; 213:15–22. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.07.002>
 19. Mezquida G, Fernandez-Egea E, Treen D, Mane A, Berge D, Savulich G, et al. Obstetric Phenotypes in the Heterogeneity of Schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2018; 206(11): 882–886. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000897>
 20. Garcia-Rizo C, Bitanirwe BKY. Implications of Early Life Stress on Fetal Metabolic Programming of Schizophrenia: A Focus on Epiphenomena underlying Morbidity and Early Mortality. *Under Rev Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. Press. 2020;