

Johaly del Carmen Anguiano Buenfil, Angélica Zepeda Rivera y Emilio J. Galván

El riesgo de las infecciones durante el embarazo: su relación con las enfermedades mentales

Resumen

Asociamos frecuentemente las infecciones durante el embarazo con riesgos para la salud de los hijos, pero ¿tiene fundamento científico esta percepción? Este artículo sustenta esa idea y explora cómo las infecciones maternas pueden aumentar el riesgo de que los hijos desarrollen trastornos psiquiátricos.

Abstract

Infections during pregnancy are commonly associated with health risks for the offspring, but is this perception supported by scientific evidence? This article examines the evidence underlying this association and explores how maternal infections may increase the risk of psychiatric disorders in the offspring.

Es probable que los primeros años del siglo XXI no sean recordados en el futuro tanto por la dureza de la pandemia de COVID-19 como por sus avances tecnológicos. A pesar de la angustia por el confinamiento y el aislamiento social que marcó de manera tan profunda la vida cotidiana, es posible que las generaciones futuras apenas tengan memoria de lo que vivimos. Y tal vez también se pierda en el olvido un hecho curioso: durante el confinamiento aumentaron los nacimientos; esto dio lugar a lo que algunos llaman hoy la “generación COVID”. En ese contexto de incertidumbre, una pregunta inquietante cruzó por la mente de muchas personas al enterarse de contagios en mujeres gestantes: ¿qué le ocurre a una mujer embarazada con COVID-19? ¿Puede la infección afectar al bebé? La preocupación por esa posibilidad resonó en innumerables hogares alrededor del mundo.

Para analizar posibles respuestas a estas inquietudes, nos remontaremos a 1957, año en que se presentó una situación medianamente comparable a la vivida durante la pandemia de COVID-19. A finales de ese año, los habitantes de Helsinki, en Finlandia, sufrieron una grave epidemia de gripe tipo A2; y en 1984, las autoridades



sanitarias realizaron un estudio epidemiológico en sus hospitales psiquiátricos y descubrieron que una proporción considerable de pacientes con esquizofrenia provenían de madres que habían contraído la gripe tipo A2 durante su embarazo. Otro caso igualmente alarmante sucedió en Estados Unidos. En 1964 los norteamericanos experimentaron una epidemia ocasionada por el virus de rubéola que afectó a 12.5 millones de personas. Como consecuencia, 11 000 mujeres embarazadas sufrieron abortos espontáneos, se registró el deceso de 2 100 recién nacidos y más de 20 000 bebés presentaron síndrome de rubéola congénita, el cual consiste en un conjunto de malformaciones que pueden incluir anomalías cardíacas, sordera y daño neurológico permanente. En los años siguientes, los científicos que monitorearon las consecuencias de esa epidemia identificaron una correlación inusual: tras la pandemia de rubéola de 1964, la frecuencia de esquizofrenia y autismo entre las personas expuestas prenatalmente aumentó de menos de 1 % en la población no expuesta a aproximadamente 13 % y 20 %, respectivamente (Estes y McAllister, 2016). En **cohorte** específica de 53 personas expuestas a la rubéola durante la gestación, 11 fueron diagnosticadas posteriormente con algún trastorno psiquiátrico (Brown y Derkits, 2010).

A partir de estos hallazgos, los científicos de laboratorio comenzaron a preguntarse si existía una relación directa entre el embarazo, las infecciones maternas y la incidencia de enfermedades psiquiátricas. En otras palabras, se planteó la posibilidad de que las infecciones maternas durante la gestación podrían afectar el desarrollo del cerebro del bebé en formación. Posteriormente, un análisis exhaustivo de historiales clínicos de personas con padecimientos psiquiátricos confirmó la sospecha: la incidencia de estas enfermedades es mayor en hijos de mujeres que estuvieron expuestas a infecciones durante su embarazo. Con el tiempo, los científicos descubrieron que no sólo los virus, sino también las infecciones bacterianas, fúngicas y parasitarias que ocurren durante etapas muy específicas del embarazo pueden aumentar el riesgo de que los hijos desarrollen trastornos psiquiátricos. Estamos hablando de padecimientos psiquiátricos como la depresión, el autismo,

la esquizofrenia e incluso algunas formas de epilepsia (**Figura 1**).

Sin embargo, la realidad es más compleja de lo que parece, pues ni todas las madres que sufren infecciones durante el embarazo tendrán hijos con trastornos psiquiátricos, ni todas las personas que presentan estos trastornos estuvieron expuestas a una infección antes de nacer (Estes y McAllister, 2016). Por ejemplo, en una cohorte expuesta prenatalmente a la rubéola, 11 de 53 personas –cerca del 21 %– desarrollaron un trastorno psiquiátrico, mientras que el 79 % restante no lo presentó (Brown y Derkits, 2010), y aunque el riesgo fue unas 15 veces mayor que en la población general (Brown y Derkits, 2010), la infección no determinó quién desarrollaría la enfermedad. Aún falta mucho camino por recorrer en este lado de la investigación para determinar qué hace que un bebé esté o no afectado.

Debido a los diversos factores que influyen en el ambiente materno-embionario, la relación entre las infecciones maternas durante el embarazo, las alteraciones en el desarrollo cerebral y la aparición posterior de trastornos psiquiátricos en la descendencia constituye un fenómeno complejo. El estudio de esta relación se ha abordado bajo el concepto de activación inmune materna, que describe la respuesta inmunológica de la madre ante una infección y sus posibles efectos sobre el desarrollo fetal. Debido a su relevancia clínica y a su potencial para esclarecer los mecanismos involucrados en estos trastornos, este campo de investigación ha experimentado un crecimiento sostenido durante las últimas dos décadas.

Los estudios pioneros en esta área se centraron en explicar cómo los patógenos, ya fueran virus, hongos o bacterias, dañan el cerebro en formación. En un principio, la creencia predominante fue que los patógenos dañaban directamente al tejido cerebral, y el desafío era descubrir su mecanismo de infección. Aunque no entraremos en detalle sobre los resultados de esos estudios, podemos resumirlos así: la suposición generalizada de que el patógeno (virus, hongos o bacterias) daña al cerebro resultó poco certera. Con el tiempo y la acumulación de trabajos científicos, surgió un panorama muy diferente y revelador. La mayoría de los estudios coincidieron

Cohorte ►
Población con características comunes a la que se observa durante un periodo para registrar la historia natural de una enfermedad o un padecimiento.

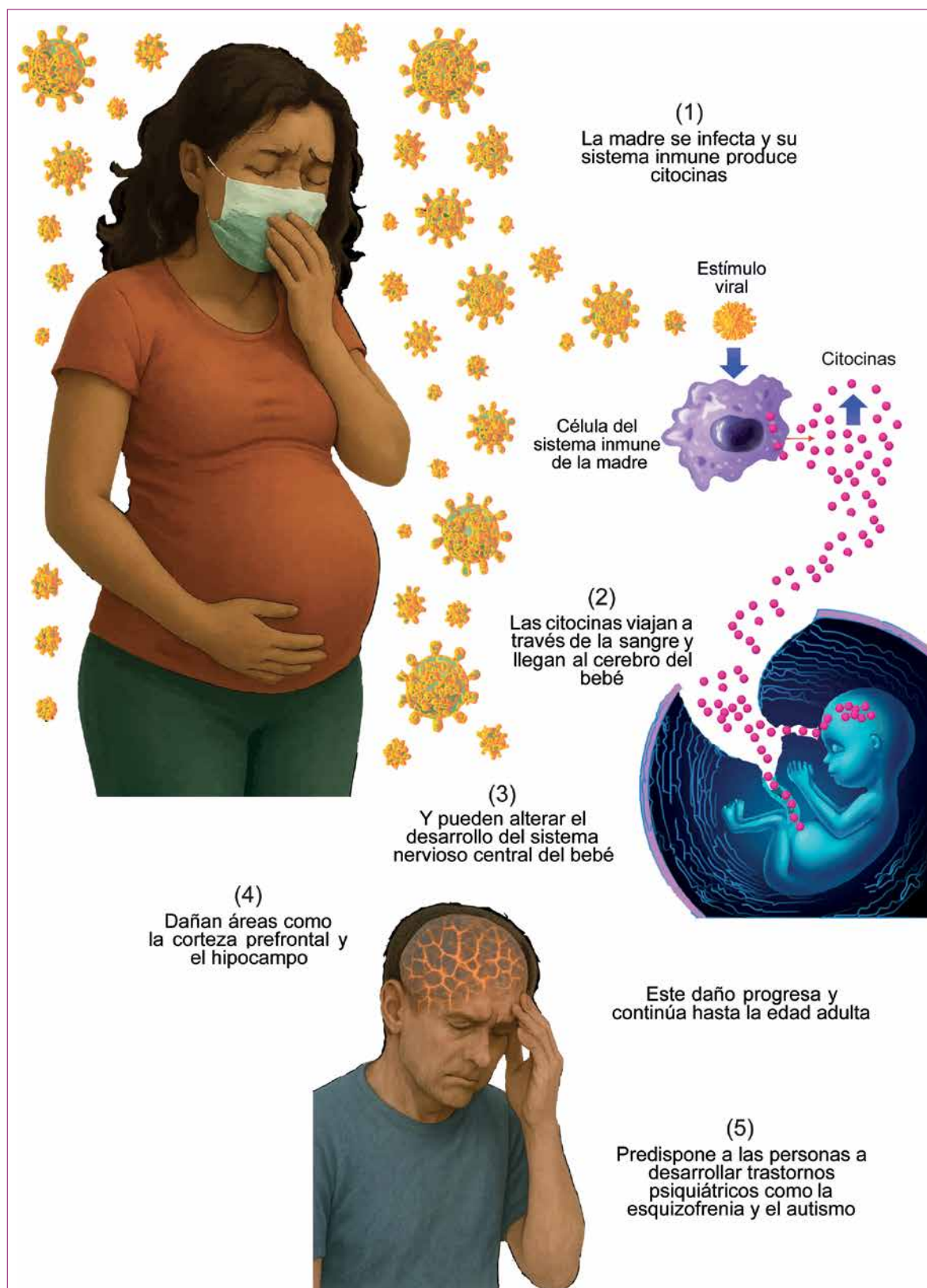


Figura 1. Esquema ilustrativo del estrés prenatal inducido por una respuesta inmune materna. Cuando una mujer embarazada enfrenta una infección (como un virus o una bacteria), su sistema inmune se activa para defenderse produciendo citocinas proinflamatorias. Las citocinas atraviesan distintas barreras hasta llegar al cerebro del bebé en desarrollo. Una vez allí, estas moléculas pueden interferir con la formación del sistema nervioso alterando su desarrollo desde etapas muy tempranas.

en que el primer responsable del daño en el tejido cerebral embrionario en formación no eran los patógenos, sino la respuesta inmunológica de la madre, es decir, esa reacción celular para combatir y eliminar a los patógenos invasores (**Figura 1**).

¿Cómo reproducimos el estrés prenatal en el laboratorio?

Hoy en día, los científicos contamos con modelos animales –desarrollados usando ratas y ratones– que nos permiten estudiar en el laboratorio cómo el estrés inmunológico durante el embarazo afecta al cerebro en formación. Estos modelos han ayudado a identificar cambios que van desde el funcionamiento de los genes y la forma en que se activan o desactivan, hasta la manera en que las neuronas se comunican entre sí. Todos estos cambios pueden tener un impacto negativo en la conducta y el aprendizaje de los animales que estuvieron expuestos a estrés prenatal.

¿Y cómo funcionan los modelos animales de estrés prenatal en el laboratorio? De forma sencilla, administramos a una hembra gestante una molécula que activa su sistema inmunitario. Entre las utilizadas se encuentran el lipopolisacárido bacteriano (LPS), agonista del receptor TLR4; el ácido poliino-sínico-policitidílico (Poly I:C), agonista de TLR3; y el Resiquimod, un agonista sintético de los receptores TLR7 y TLR8. Cuando entran en el cuerpo estas moléculas “engañan” al sistema inmunológico haciéndole creer que hay una infección, ya sea bacteriana (en el caso del LPS) o viral (en el caso del Poly I:C o el Resiquimod). Esto provoca una respuesta inflamatoria en la madre, en la que se activan células de defensa y se liberan citocinas, quimiocinas y otros mensajeros inmunológicos. Aunque estas moléculas son esenciales para combatir infecciones, su aumento excesivo o prolongado durante etapas críticas del embarazo puede alterar el equilibrio del ambiente materno-fetal y afectar el desarrollo cerebral de la descendencia, debido a que el equilibrio de estas moléculas en el entorno embrionario es delicado y se altera rápidamente (**Figura 2**).

Uno de los descubrimientos más sorprendentes en el estudio del estrés prenatal y la activación in-

mune materna fue encontrar que algunas de estas citocinas pueden atravesar la placenta y llegar directamente al cerebro del embrión. Hoy sabemos que la capacidad de las citocinas maternas de atravesar la barrera placentaria es lo que les permite influir directamente en la actividad de las células inmunológicas del cerebro embrionario: la microglía.

Aquí vale la pena hacer un breve paréntesis para explicar qué es la microglía y por qué tiene un papel tan importante en esta condición. La microglía es una célula del cerebro que participa activamente en la formación, maduración y funcionamiento del sistema nervioso central, y cuando funciona de manera aberrante, la microglía es capaz de modificar, de manera permanente, la función de las neuronas y desencadenar diversos padecimientos cerebrales. Así, la microglía es una célula inmunológica residente del cerebro que, en condiciones normales, se encarga de tareas como la vigilancia inmunológica; es decir, supervisa continuamente su entorno para detectar señales de daño, infección o cualquier alteración, además de regular la respuesta inflamatoria. Además, la microglía responde de manera muy activa a las señales externas, como las citocinas, generando respuestas que pueden ir desde proteger el cerebro hasta, paradójicamente, provocar daños si su activación es excesiva.

¿Qué regiones cerebrales son más vulnerables al estrés prenatal?

Supongamos ahora un cerebro embrionario en pleno desarrollo y una infección en la madre embarazada. ¿Significa esta condición que todo el cerebro embrionario será vulnerable a alteraciones provocadas por el estrés prenatal o que sólo algunas regiones cerebrales sufrirán alteraciones? La respuesta no es muy alentadora y revela lo limitado que todavía es nuestro conocimiento sobre esta condición, pues no sabemos con claridad qué ocurre en las distintas regiones del cerebro expuestas al estrés prenatal por activación inmune materna. A pesar de este panorama complicado, hoy sabemos mucho más sobre cómo esta condición afecta zonas específicas del cerebro. Las distintas regiones cerebrales y los diferentes

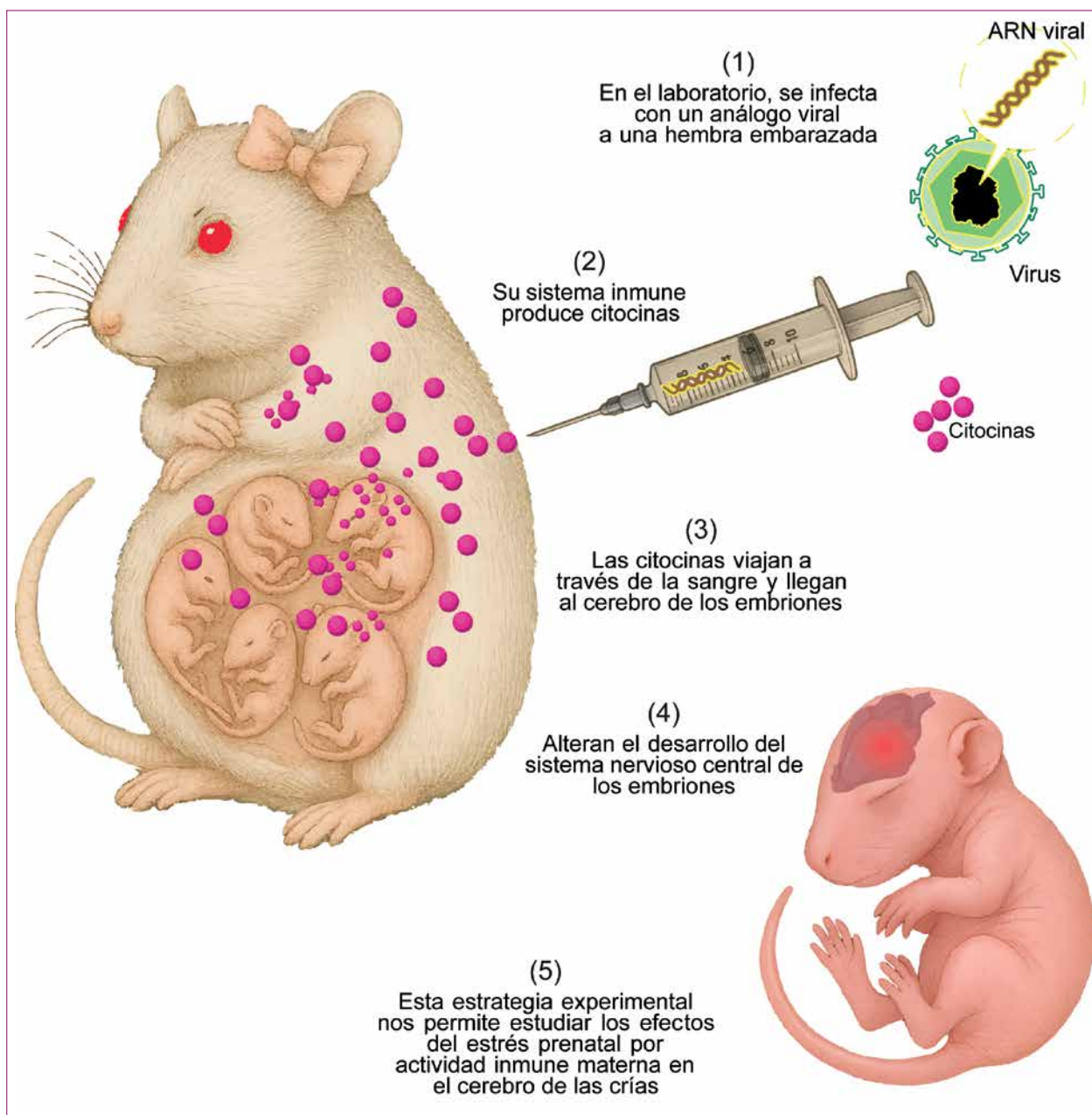
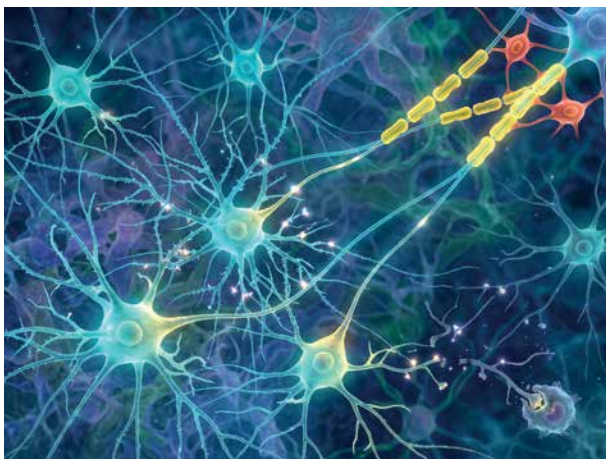


Figura 2. Modelo animal para estudiar el efecto de las infecciones prenatales. En este modelo, se aplica a una hembra gestante una sustancia llamada Poli I:C, que imita la presencia de un virus y activa su sistema inmunológico. En respuesta, la hembra embarazada produce citocinas, sustancias que pueden alcanzar al embrión en desarrollo y alterar los procesos normales de formación del sistema nervioso. Gracias a este modelo, es posible observar en distintas etapas de la vida del animal los efectos tempranos de una infección prenatal y estudiar los mecanismos celulares que podrían estar involucrados en trastornos del neurodesarrollo.

tipos de neuronas no se desarrollan al mismo tiempo, sino que maduran de manera secuencial. Por ello, algunas regiones pueden ser especialmente vulnerables, dependiendo del momento del embarazo en que ocurre la respuesta inmunológica materna. La neurogénesis embrionaria comienza con la formación del

tubo neural a partir del ectodermo durante la tercera semana de gestación. En la cuarta semana, el tubo neural se divide en tres vesículas primarias –prosencefalo, mesencefalo y rombencefalo–, que más tarde originan las distintas regiones del cerebro. Entre las semanas 6 y 18, las células progenitoras neurales



se multiplican intensamente en la zona ventricular y migran hacia el exterior para formar las capas corticales. Finalmente, las neuronas inmaduras extienden dendritas y axones, establecen conexiones sinápticas e inician procesos como la poda y mielinización, que continúan después del nacimiento. Estas etapas no ocurren al mismo tiempo en todo el cerebro. Cada región atraviesa periodos en los que su desarrollo es especialmente sensible a la inflamación; a estos periodos se les conoce como ventanas de vulnerabilidad. Entre las regiones más sensibles destacan la corteza cerebral y el hipocampo.

La corteza, junto con otras áreas, funciona como una gran central de mando de nuestro cerebro: procesa lo que sentimos y participa en funciones como la memoria, el razonamiento, el lenguaje, el pensamiento y la conciencia. El hipocampo representa el motor que impulsa el aprendizaje y nos permite orientarnos en el espacio. No es casualidad que estas áreas sean las más afectadas en trastornos como la depresión, el autismo o la esquizofrenia. Y ahora sabemos que el daño celular en estas zonas, cuando ocurre durante el desarrollo embrionario, representa un factor de riesgo mayor para que los hijos presenten problemas psiquiátricos en el futuro.

Epidemiología del estrés prenatal por actividad inmune materna

Un aspecto muy interesante de esta condición patológica es cómo sus efectos se manifiestan desde las

primeras etapas de la vida postnatal. Sabemos que los infantes expuestos a esta condición suelen tener una infancia relativamente normal, sin señales evidentes de alteración psiquiátrica y es hasta la adolescencia o adultez temprana cuando aparecen los síntomas de enfermedades psiquiátricas. Esto abre la puerta a preguntas muy importantes (aunque aquí nos limitaremos a dos): ¿los bebés expuestos a estrés prenatal nacen con daño neuronal, o ese daño se va desarrollando poco a poco hasta hacerse evidente más tarde?; y ¿por qué la esquizofrenia se presenta en unas personas, pero no en otras? Sobre la primera pregunta, sabemos que estos cerebros experimentan alteraciones en la comunicación neuronal desde el nacimiento. De hecho, los estudios en animales muestran que, desde etapas tempranas de la vida, pueden presentarse alteraciones en la comunicación entre las neuronas que limitan su capacidad de aprendizaje. Sin embargo, estas alteraciones no determinan por sí solas la aparición de un trastorno psiquiátrico. El riesgo depende de la interacción de múltiples factores, como los antecedentes clínicos y genéticos de la madre, la intensidad de la infección, y su estado nutricional, incluido el consumo de hierro y zinc. A lo largo del desarrollo también pueden influir la exposición a eventos traumáticos, la alimentación, el estrés crónico, el consumo de drogas durante la adolescencia, el nivel socioeconómico y el sexo. La combinación de estos factores puede favorecer la aparición de un padecimiento psiquiátrico.

Ahora bien, ¿por qué importa el sexo del recién nacido en el desarrollo de estos padecimientos? Muchos estudios epidemiológicos muestran diferencias entre niñas y niños en la frecuencia con que se diagnostican algunos trastornos; estas diferencias pueden depender de factores biológicos, sociales y diagnósticos. Por ejemplo, los niños tienen hasta cuatro veces más probabilidades de recibir un diagnóstico de autismo y presentan tasas más altas de esquizofrenia. Por otro lado, las mujeres tienen casi el doble de probabilidad de sufrir depresión o trastornos de ansiedad a partir de la pubertad, y más adelante, un mayor riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer.

Nos queda claro que estamos comenzando a explorar la complejidad fisiológica detrás de cómo las

infecciones durante el embarazo son capaces de modificar el cerebro en formación y cuál es su papel en el desarrollo de los trastornos psiquiátricos.

Recientemente superamos una pandemia de origen viral (COVID-19) que afectó a muchas madres embarazadas, y no sabemos cómo esta infección repercutirá en el desarrollo cerebral y en la salud mental de los infantes expuestos. Tengamos presente que en países como el nuestro, donde las deficiencias en el sistema de salud afectan a los sectores más vulnerables y hacen que las infecciones durante el embarazo sean más comunes de lo que deberían, el riesgo latente de estos padecimientos está sembrado.

Sin embargo, no hay que ser pesimistas; contamos con una herramienta poderosa: la investigación científica básica. Desde nuestros laboratorios podemos identificar los mecanismos celulares y las señales tempranas asociadas con estos padecimientos. Además, el creciente desarrollo de las **tecnologías ómicas** permitirá complementar los avances de la farmacología y la neurofisiología, dirigidos a prevenir y tratar estos padecimientos.

Johaly del Carmen Anguiano Buenfil

Departamento de Farmacobiología, Cinvestav Sede Sur.

johaly.anguiano@cinvestav.mx

Angélica Zepeda Rivera

Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

azepeda@iibiomedicas.unam.mx

Emilio J. Galván

Departamento de Farmacobiología y Centro de Investigaciones sobre el Envejecimiento, Cinvestav Sede Sur.

ejgalvan@cinvestav.mx

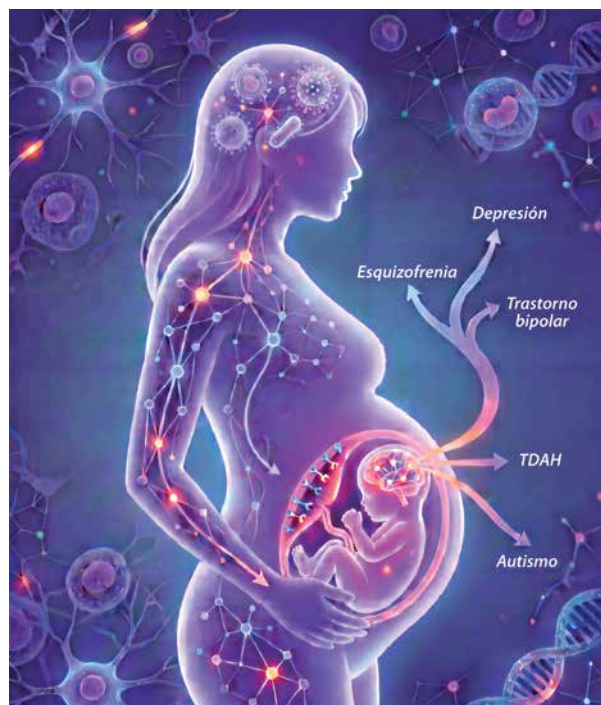
Referencias específicas

Brown A. S. y E. J. Derkits (2010), "Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies", *American Journal of Psychiatry*, 167(3):261-280. Disponible en: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09030361>.

Estes, M. L. y A. K. McAllister (2016), "Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders", *Science*, 353(6301):772-777. Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.aag3194>.

Khandaker, G. M., J. Zimbron, G. Lewis y P. B. Jones (2013), "Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies", *Psychological Medicine*, 43:239-257. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/s0033291712000736>.

NCIRD (31 de diciembre, 2020), *Impact of U.S. MMR Vaccination Program*, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Viral Diseases [en línea]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/rubella/vaccine-impact/index.html>, consultado el 27 de agosto de 2026.



Tecnologías ómicas

Herramientas científicas que permiten el estudio a gran escala de los componentes moleculares (ADN, ARN, proteínas, metabolismo) de los organismos.