



Facultad de Medicina

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Médico

**Cambios neuroanatómicos y modificaciones epigenéticas en
pacientes que han sufrido abuso en su infancia: Una revisión
No-sistemática de la Literatura**

Autora: Wendy Brigitte Urgilés Argudo

Directora: Dra. Carla Marina Salgado Castillo

**Cuenca – Ecuador
Noviembre – 2021**

CAMBIOS NEUROANATÓMICOS Y MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS EN PACIENTES QUE HAN SUFRIDO ABUSO EN SU INFANCIA: UNA REVISIÓN NO-SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Urgilés Wendy¹, Salgado Carla¹

¹Autora, Estudiante Egresado de la Universidad del Azuay

¹ Directora de Estudio, Md. MSc, docente de la Universidad del Azuay

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El maltrato infantil (MI) es considerado un factor de riesgo para generar un pobre desarrollo cognitivo. En los niños violentados, se ha observado una interrupción en el desarrollo normal del cerebro e incluso cambios a nivel estructural, haciéndolos susceptibles a una mala interacción social, enfermedades mentales y enfermedades crónicas. También se encuentran modificaciones a nivel epigenético, con metilación de ADN, en genes involucrados en el neurodesarrollo.

OBJETIVO: Describir cambios neuroanatómicos y modificaciones epigenéticas en personas que han sufrido abuso en su infancia. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Revisión no-sistemática de la literatura. Se realizó la búsqueda en: PubMed, Trip Database, Living Overview of the Evidence (LOVE), Scielo, Se utilizaron las guías de reporte de estudios STROBE y STERGA para verificar la calidad, transparencia y precisión de los estudios incluidos. **RESULTADOS:** se incluyeron 49 estudios sobre la asociación entre MI y los cambios a nivel epigenético (37) o neuroanatómicos (12). La población total fue de 11.984 sujetos, 57% sexo femenino. Se evidenció metilación en los genes *SLC6A4*, *NR3C1*, *FKBP5*; que regulan la respuesta al estrés y equilibran las emociones. Se observó disminución del volumen de Hipotálamo, Hipocampo, corteza prefrontal y temporal. **CONCLUSIÓN:** El MI se asocia, a alteraciones en la expresión de genes involucrados en el desarrollo cognitivo-conductual del ser humano, y también a modificaciones en el volumen de la materia gris del Sistema Límbico y corteza cerebral.

PALABRAS CLAVE: CAMBIOS NEUROANATÓMICOS; MODIFICACIONES EPIGENÉTICAS, ABUSO INFANTIL.

Carla Salgado Castillo
Md. MSc.



ABSTRACT

INTRODUCTION: Child abuse (CA) is considered a risk factor for poor cognitive development. The WHO defines child abuse as maltreatment and neglect of those who are under 18 years old. In violated children, a disruption in normal brain development and even changes at the structural level has been observed, making them more susceptible to poor social interaction, mental, and chronic illness. Epigenetic level modifications are also found, with DNA methylation in genes involved in neurodevelopment.

OBJECTIVE: To describe neuroanatomical changes and epigenetic modifications in people who have suffered abuse in their childhood.

MATERIALS AND METHODS: Non-systematic review of the literature. The search was done in: PubMed, Trip Database, Living Overview of the Evidence (LOVE), and Scielo with the following terms in English: abuse and neglect, childhood adversity, childhood maltreatment, childhood abuse, methylation, genetics, epigenetics, amygdala, frontolimbic connectivity, brain network architecture, neuroanatomical, neuroimaging, and also, translated to Spanish.

The STROBE and STERGA study reporting guidelines were used to verify the quality, transparency, and precision of the included studies. **RESULTS:** 49 studies were included on the association between CA and changes at the epigenetic (37) or neuroanatomical (12) level. Methylation was evidenced in the genes SLC6A4, NR3C1, FKBP5; which regulate the response to stress and balance emotions. Decreased volume of the hypothalamus, hippocampus, prefrontal, and temporal cortex was observed. **CONCLUSION:** MI is associated with alterations in the expression of genes involved in the cognitive-behavioral development of the human being, and also with modifications in the volume of

the gray matter of the Limbic System and cerebral cortex.

KEYWORDS: NEUROANATOMIC CHANGES; EPIGENETIC MODIFICATIONS, CHILD ABUSE.

Translated by:



Language Unit
Argudo



Wendy Brigitte Urgilés

INTRODUCCIÓN

La infancia supone un hito relevante para el desarrollo de un individuo y por ende del rol que va a desempeñar este dentro de la comunidad.

El maltrato infantil es considerado un factor de riesgo para generar un pobre desarrollo cognitivo, fundamentado en daños estructurales a nivel del sistema nervioso central, que se verán reflejadas en el desempeño académico y social del niño, y en el futuro del adulto. (1)(2)(3)

La OMS define como Maltrato Infantil, los abusos y la desatención de que son objeto los menores de 18 años, dentro de este contexto están todos los tipos de maltrato físico o psicológico, abuso sexual, desatención y explotación comercial o de otro tipo que generen daño a la salud, dignidad o desarrollo del niño, o poner en peligro su supervivencia en el contexto de una relación de responsabilidad, confianza o poder. También se ha incluido la exposición a la violencia de pareja.(4)

Alrededor del mundo, la cuarta parte de los adultos reportan que sufrieron algún tipo de maltrato durante su infancia, y 1 de cada 5 mujeres y 1 de cada 13 hombres fueron víctimas de abuso sexual en su infancia.(5)

En Ecuador según el Consejo Nacional para la Igualdad Intergeneracional (CNII), entre el año 2000 a 2010, el 40% de niños entre 5 a 17 años sufrieron algún tipo de violencia, física o verbal, como una medida de reprensión por parte de sus progenitores. (5)

Durante el año 2012 las Unidades de Atención Familiar del MIES reportaron más de diecisiete mil casos de violencia infantil, entre estas las más frecuentes fueron negligencia (42,13%), maltrato psicológico (25,3%) y maltrato físico (18%). También se presentaron casos de abuso sexual (7,73%), violencia intrafamiliar (5,13%) y maltrato institucional (1,66%). Azuay (9,4%) figuró en el cuarto lugar de las cinco provincias (Galápagos, Manabí, El Oro, Azuay y Loja) con mayor porcentaje de reportes.(6)

En el año 2016 la FISCALIA General del estado (FGE) señaló que cada día se levantan 3 denuncias por violación a niñas menores de 14 años; y que del total de violaciones denunciadas, 6 de cada 10 son niños.(7)

En aquellos niños que han sido víctimas de maltrato, se ha observado una interrupción en el desarrollo normal del cerebro e incluso cambios a nivel estructural, lo que implica que este sea más susceptible a dificultades en el aprendizaje, mala interacción social, enfermedades mentales y enfermedades crónicas, las últimas, sobretodo, por una respuesta aumentada a situaciones de estrés.(3) Los cambios estructurales que se han podido evidenciar son a nivel del área sagital media, hipotálamo, cuerpo calloso, corteza prefrontal, eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) y cerebelo, y fisiológicamente se presenta una hiperactividad de la amígdala ante una amenaza y alteraciones en la conectividad de estas estructural.(8)(9)

A breves rasgos las funciones que desempeñan las estructuras antes mencionadas se relacionan con la capacidad de integrar las ideas, organizarlas y tomar decisiones, control de las emociones junto con los movimientos corporales que estas generan; todos ellos conocidos como funciones cognitivas superiores. (9)(10)

Nuevos estudios están señalando que además de estos cambios estructurales a nivel del Sistema Nervioso Central, también se encuentran modificaciones a nivel epigenético, a través de la metilación de ciertos genes que se encargan de regular la respuesta frente al estrés, provocando el desarrollo de psicopatologías(11). Se entiende que la epigenética estudia las modificaciones en ciertas regiones de la estructura genómica del ADN, que se dan mediante

mecanismos como la metilación o cambios en la cromatina, la cual altera su expresión.(12)

Por lo que el objetivo de esta revisión es describir cambios neuroanatómicos y modificaciones epigenéticas en personas que han sufrido abuso en su infancia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de una Revisión no Sistemática de la literatura.

La epigenética estudia las modificaciones en ciertas regiones de la estructura genómica del ADN, que se dan mediante mecanismos como la metilación o cambios en la cromatina, la cual altera su expresión.(12)

Se utilizó el modelo STROBE(13) para valorar la calidad de los estudios observacionales y STREGA(14), una extensión de la anterior guía para estudios genéticos que fueron realizados desde el 1 de septiembre de 1995 hasta el 30 de septiembre de 2020.

Se aplicó la definición de Maltrato Infantil de la OMS(4) mencionado anteriormente para incluir a los estudios de interés.

Se realizó la búsqueda en: PubMed, Trip Database, Living Overview of the Evidence (LOVE), Scielo; con los siguientes términos: ("Epigenomics"[Mesh]) AND "Child Abuse"[Majr]; ("DNA"[Mesh]) AND "Adult Survivors of Child Abuse"[Mesh]; ("Child Abuse"[Mesh]) AND "DNA"[Mesh]; ("Child Abuse"[Mesh]) AND "RNA"[Mesh]; ("Child Abuse"[Majr]) AND "Cerebral Cortex"[Mesh]; ("Child Abuse"[Majr]) AND "Leukoencephalopathies"[Majr]; (title:children) (title:abuse) (title:methylation); (title:adverse childhood experience) (epigenetic); (title:children) (title:neglect) (dna); (title:children) (title:abuse) (title:neuro*); (title:children) (title:abuse) (title:cortic*); (title:children) (title:abuse) (amygdala); (title:children) (title:abuse) (title:neural); (title:children) (title:abuse) (circuit*); (title:children) (title:abuse) (title:hippo*); (title:children) (title:abuse) (title:connectivity); también en el idioma español.

Los estudios que fueron incluidos dentro la revisión cumplieron los siguientes requisitos: 1) que se hayan realizado en cualquier país alrededor del mundo, 2) estudios epidemiológicos primarios observacionales (casos-contróles, cohortes, transversales), 3) los sujetos de estudio debieron ser víctimas de abuso o

maltrato durante su infancia (edad <18 años); mientras que se excluyeron estudios: 1) con personas que hayan sufrido algún tipo de accidente craneoencefálico que haya generado cambios estructurales, 2) con pacientes con síndromes genéticos o enfermedades del neurodesarrollo, 3) estudios experimentales, revisiones, comentarios, editoriales, entre otros y 4) estudios realizados en animales.

RESULTADOS

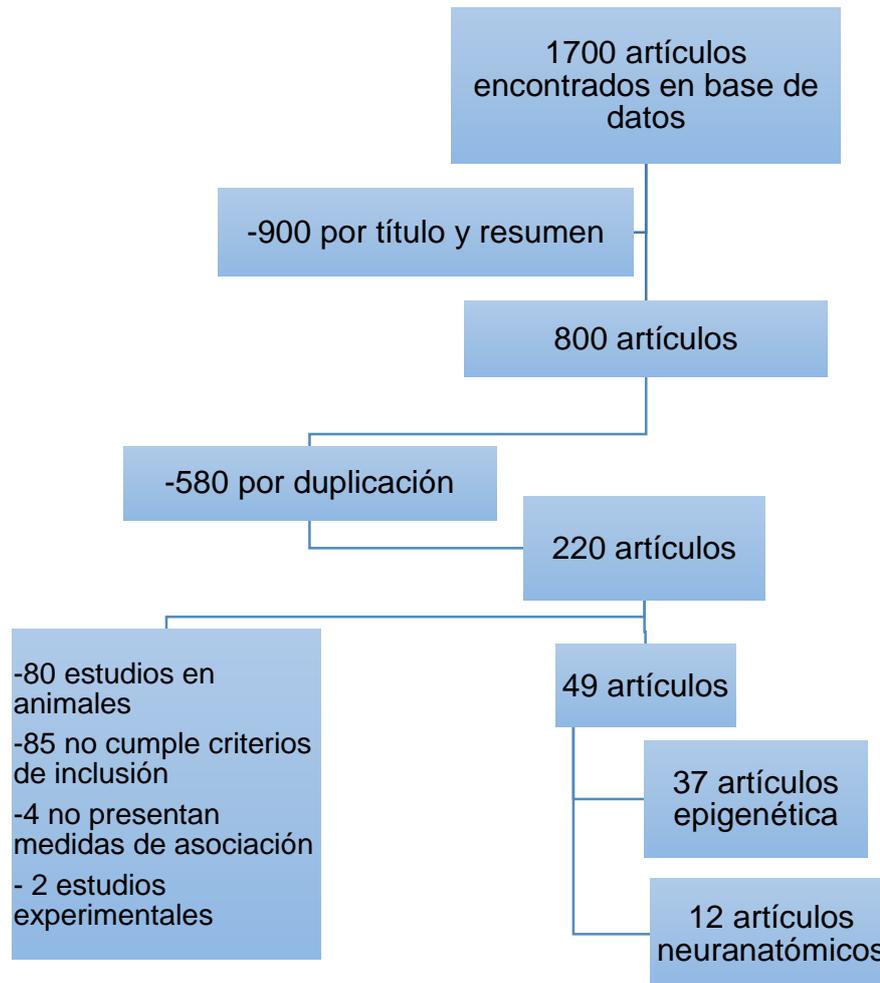
En total se incluyeron 49 estudios sobre la asociación entre el Abuso o Maltrato Infantil (MI) y los cambios a nivel epigenético (37) o neuroanatómicos (12) **(Figura 1)**.

La población total fue de 11.984 sujetos, 57% sexo femenino, al momento del estudio los grupos etarios estuvieron conformados por niños a partir de los 3 años, hasta adultos de 75 años.

Para el análisis estadístico los estudios utilizaron métodos de regresión logística para verificar la asociación entre el MI y los cambios epigenéticos y neuroanatómicos, mediante el valor de p.

La mayoría de los estudios fueron casos y controles, seguidos por transversales y dos longitudinales.

Figura 1. Diagrama de Flujo: proceso de búsqueda



Cambios epigenéticos

En las diferentes investigaciones, las muestras de material genético fueron obtenidas de saliva y sangre periférica, dos estudios lo obtuvieron de células bucales. Se observaron cambios (metilación) en las regiones promotoras de los genes o islas CpG asociados al MI; entre los genes que se analizaron están: *SLC6A4*, *NR3C1*, *FKBP5*, entre otros, la información detallada se encuentra en la **Tabla 1**

Gen *SLC6A4*.- cuatro de los seis estudios aluden que el MI se asocia a la hipermetilación de la región promotora del gen, y uno de ellos lo asocia incluso al estrés prenatal y a la Depresión en familiares de primer grado.

Gen *NR3C1*.- se observó en 15 de los 20 estudios que el MI, sobretodo el abuso físico se asocian significativamente a la hipermetilación de, más de una isla CpG del gen.

Gen *FKBP5*.- la región promotora se muestra hipometilada en 6 de los 8 estudios asociados al MI, sobretodo relacionado al abuso y negligencia emocional presente durante la infancia.

Tabla 1. Cambios epigenéticos en víctimas de Maltrato Infantil (MI)

Autor (año)	Muestra de estudio	Edad	Sexo	Etnia	Gen	Tipo de muestra	Evaluación de la adversidad	Hallazgos
Beach (2013)(15)	155 mujeres de Instituto de adopción de Iowa; 16.8% manifestó haber sido víctima de abuso sexual	Edad media 41.7 años	Femenino 100%	Blanca (94%)	<i>SLC6A4</i>	Sangre periférica	Retrospectivamente se analizó la presencia de abuso sexual a través de un cuestionario con dos opciones: presencia o ausencia de abuso	Se encontró una relación significativamente positiva entre la hipermetilación de la región promotora del gen <i>SLC6A4</i> y el abuso sexual ($p < 0.001$)
Timothy (2019)(16)	100 niños con residencia en zonas urbanas de India; 50 % con padres alcohólicos. Los niños con padres alcohólicos se enfrentaron	edad entre 8 a 16 años edad media 11 años en ambos grupos	Masculino 100%	Indio 100%	<i>SLC6A4</i>	Saliva	Se implementó the WHO Adverse Childhood Experiences Scale para evaluar: abuso/negligencia física, sexual y emocional,	Se observó que el maltrato infantil severo se asoció a hipermetilación de la región promotora del gen <i>SLC6A4</i> ($p < 0.01$). Además, los niños con maltrato infantil tienen más riesgo

	con mayor frecuencia a eventos adversos						violencia colectiva o entre pares. Para evaluar el estrés prenatal se utilizó la escala "Perfil Psicosocial Prenatal"	($p= 0.03$) de presentar trastorno de Déficit de Atención.
Van der Knaap (2015)(17)	939 adolescentes con residencia en Holanda, son parte de la Encuesta de Seguimiento de la Vida Individual de los Adolescentes (TRAILS)	Edad entre 14 a 18 años (edad media 16.1 años)	Femenino 51%	Holandeses 100%	<i>SLC6A4</i>	Sangre periférica	Se evaluó el estrés prenatal en base a una entrevista con los padres; eventos traumáticos en la adolescencia en base a un autinforme retrospectivo durante esa etapa; sucesos estresantes durante su vida utilizando entrevistas a los padres (eventos en la niñez),	Se observó que los eventos estresores a lo largo de la infancia, pero sobre todo durante la adolescencia ($p= 0.004$) se asocian significativamente a la hipermetilación de la región promotora del gen <i>SLC6A4</i> . Los eventos traumáticos (abuso físico, sexual o emocional) no se asoció a la metilación del gen ($p>0.50$)

							autoreporte del niño (eventos durante la adolescencia temprana) y calendario histórico de eventos (eventos de la adolescencia media)	
Beach (2010)(18)	192 sujetos pertenecientes en Iowa Adoption Study	Edad entre 35 a 69 años	Femenino o 50%	No reporta	<i>SLC6A4</i>	Sangre periférica (serie linfoblástica)	Retrospectivamente se evaluó el abuso físico o sexual a través de entrevistas personales: presencia o ausencia de abuso	Se observó que el maltrato infantil se asoció significativamente ($p= 0.0004$) a la hipermetilación de la región promotora del gen <i>SLC6A4</i>
Kang (2013)(19)	102 pacientes con diagnóstico de Depresión Mayor atendidos en Chonnam	Edad media 54.9 años	Femenino o 75%	No reporta	<i>SLC6A4</i>	Sangre periférica	Retrospectivamente se indagó sobre 4 aspectos: pérdida de los padres,	Se observó que los eventos adversos durante la infancia se asociaron significativamente ($p= 0.0006$) a la

	National University Hospital, Korea; 33% sufrió algún tipo de adversidad durante su infancia						problemas económicos, abuso físico y abuso sexual, a través de entrevistas personales.	hipermetilación de la región promotora del gen <i>SLC6A4</i> . Además el antecedente de depresión familiar se asoció significativamente ($p= 0.0002$) a metilación del gen
Wankerl (2014)(20)	133 sujetos con residencia en Alemania; 13% sufrió MI	Edad entre 18 a 30 años (edad media 23.8 años)	Femenino 47%	Caucásico 100%	<i>SLC6A4</i>	Sangre periférica	Retrospectivamente se evaluó el abuso físico, sexual y emocional, y la negligencia física y emocional a través de CTQ-Short Form	Se observó que el Maltrato Infantil no se asoció significativamente ($p= 0.86$) con la metilación de la región promotora del gen <i>SLC6A4</i> . Sin embargo, el estrés prenatal se asoció ($p < 0.05$) a hipermetilación en 3 islas CpG del gen.
Blanco (2014)(21)	281 pacientes con Trastorno Límite de la	Edad media: 29 años	Femenino 85%	Caucásicos 100%	<i>NR3C1</i>	Sangre periférica	Retrospectivamente se evaluaron 5 tipos de	Se observó que hay una correlación estadísticamente

	Personalidad de 3 hospitales psiquiátricos de España; 73% refirió haber sufrido algún tipo de abuso infantil					(Leucocitos)	maltrato durante la infancia: abuso físico, abuso emocional, abuso sexual, negligencia física y negligencia emocional, a través del Childhood Trauma Questionnaire Short-Form (CTQ- SF)	significativa entre la hipermetilación de la región promotora del gen NR3C1 y abuso físico ($p=0.06$) y con la negligencia emocional ($p=0.08$). No se encontró asociaciones significativas entre la hipermetilación del gen y la severidad del MI.
Alexander (2018)(22)	200 participantes saludables, provenientes de Alemania, 50% refirió haber sido víctima de MI	Edad entre 18 a 30 años	Femenino 50%	Blancos 100%	NR3C1	Sangre periférica (Leucocitos)	Retrospectivamente se evaluaron 5 tipos de maltrato durante la infancia: abuso físico, abuso emocional, abuso sexual, negligencia física y negligencia emocional, a	Se observó que no hay diferencia en la hipermetilación de la región promotora del gen NR3C1 entre el grupo que sufrió maltrato infantil y grupo control ($p=0.585$); tampoco se encontró una

							través del Childhood Trauma Questionnaire Short-Form (CTQ- SF)	asociación estadísticamente significativa entre la metilación de la región promotora del gen <i>NR3C1</i> y la respuesta al estrés a través del cortisol ($p=0.796$)
Shields (2016)(23)	295 mujeres que son parte de The Black Women's Health Study (BWHS), con residencia en EEUU; 52% reportó haber sufrido abuso infantil	Edad entre 43 a 78 años (edad media 53 años)	Femenino 100%	Negra 100 %	<i>NR3C1</i>	Sangre periférica (leucocitos)	Retrospectivamente se investigó sobre el abuso físico o sexual, mediante 9 ítems, adaptado de the Conflict Tactics Scale and the Pregnancy Abuse Assessment Screen	Se observó que el abuso físico se asoció significativamente ($p=0.008$) a la hipermetilación de la región promotora del gen <i>NR3C1</i> . Las mujeres que sufrieron de 1 a 3 incidentes de abuso sexual presentaron mayores niveles de hipermetilación respecto a las que no, pero no fue estadísticamente

								significativo ($p=0.029$)
Cicchetti (2017)(24)	534 niños provenientes de hogares de bajos recursos económicos con residencia en EEUU; 53% niños con reporte de MI	Edad media de 9.4 años	Femenino 48,5%	Negra 61%; Blanca 9.9%; Latino 20.6%; otro 8.2%	<i>NR3C1</i>	Saliva	Se utilizó retrospectivamente el Maltreatment Classification System (MCS) para identificar los subtipos de maltrato: negligencia, maltrato emocional, abuso físico o abuso sexual, a través de la información otorgada por el Departamento de	Se observó una asociación significativa entre la hipermetilación de la región promotora del gen <i>NR3C1</i> con los niños que sufrieron maltrato infantil, en comparación de los que no. El tiempo de exposición ($p=<0.01$) al maltrato y haber sufrido más de un tipo de maltrato infantil ($p=<0.03$) se relacionó

							Servicios Humanos (DHS)	significativamente a la hipermetilación de la región promotora del gen <i>NR3C1</i> . No hubo asociación entre el inicio temprano o tardío del maltrato infantil con la metilación del gen.
Parade (2016)(25)	171 niños que residen en la Isla de Rodas (Grecia), 90% proviene de familias que requieren ayuda económica del gobierno; 41.5% se reportó MI de	Edad entre 3 a 5 años (edad media 4.2 años)	Femeninas 52%	Blanca No Hispana 23%, Hispana 48%, Negra 15%, otra 14%	<i>NR3C1</i>	Saliva	Se accedió al sistema de registro de niños maltratados para información sobre abuso físico, sexual y emocional. A través de una entrevista contextual sobre estrés y la	Se observó que algunas de las adversidades: como haber estado sometido a estrés durante los últimos meses ($p= 0.026$) o el estrés permanente ($p= 0.039$) se asoció a hipermetilación en la región promotora

	moderado a severo						Evaluación del Diagnóstico infantil y preescolar se investigó a cuidadores o padres sobre: muerte o separación de uno de los cuidadores, cambios de domicilio frecuentes o pérdida del hogar, alimentación o vestimenta inadecuada, violencia física por parte de los cuidadores.	del gen <i>NR3C1</i> . Los niños que sufrieron maltrato severo presentaron una asociación significativa entre la hipermetilación de la región promotora del gen <i>NR3C1</i> ($p < 0.01$) y la internalización de los problemas de comportamiento.
Parent (2017)(26)	260 niños que residen en el Noreste de EEUU; 53%	Edad entre 3 a 5 años (edad	Femenino 52%	Blanca no hispana 27.7%,	<i>NR3C1</i>	Saliva	Se accedió al sistema de registro de niños maltratados para	Se observó que los niños sometidos a MI mostraron mayor hipermetilación en

	sometido a MI; 86.5% proviene de familias que requieren ayuda económica del gobierno	media 4.2 años)		Hispana 45.6%, Negra 16.3%, Biracial 21.9%, otra 2.7%		información sobre abuso físico, sexual y emocional. A través de una entrevista contextual sobre estrés y la Evaluación del Diagnóstico infantil y preescolar se investigó a cuidadores o padres sobre: muerte o separación de uno de los cuidadores, cambios de domicilio frecuentes o pérdida del hogar, alimentación o vestimenta	la región promotora del gen <i>NR3C1</i> durante los 6 primeros meses de exposición; sin embargo, luego de un año de no sufrir maltrato infantil se apreció una disminución en la metilación de la región promotora del gen en comparación con los niños del grupo control, sin una asociación significativa.
--	--	-----------------	--	---	--	---	---

							inadecuada, violencia física por parte de los cuidadores	
Radtke (2015)(27)	46 sujetos que han sufrido algún tipo de MI, con residencia en Alemania.	Edad entre 11 a 21 años (edad media 15 años)	Femenino 61%	No reporta	<i>NR3C1</i>	Sangre periférica (linfocitos)	Retrospectivamente se evaluó el abuso paternal físico o emocional, abuso sexual, ser espectadores de violencia física entre sus padres o hermanos, han sufrido violencia por parte de sus compañeros o han experimentado negligencia física o emocional a través de una versión alemana pediátrica del cuestionario Maltreatment and	Se analizaron 41 islas CpG del gen <i>NR3C1</i> , pero solo en una de ellas (cg17860381) se observó una asociación entre la hipermetilación significativa ($p \leq 0.001$) con el maltrato infantil; además se asoció al desarrollo de trastorno Bipolar ($P \leq 0.01$)

							Abuse Chronology of Exposure (MACE)	
Romens (2014)(28)	56 niños con residencia en EEUU; 32% con reporte de maltrato físico los mismos que provienen de familias con bajos ingresos económicos	Edad entre 11 a 14 años (edad media 12.1 años)	Femenino 46%	Blanca-No Hispana 66%, Negra 30%, Blanca Hispana 4%	<i>NR3C1</i>	Sangre periférica	Se obtuvo información de los niños que sufrieron maltrato físico a través del Sistema de Registro de Niños Maltratados	Se analizaron 13 islas CpG del gen <i>NR3C1</i> , donde se observó que los sitios 3, 6 y 7 de la región promotora se encuentran hipermetilados asociándose significativamente ($p < 0.05$) al maltrato físico.
Tyrka (2015)(29)	184 niños con residencia en EEUU; 40% con reporte de maltrato infantil. El 90% de sus familias requiere ayuda económica del gobierno	Edad entre 3 a 5 años (edad media 4.2 años)	Femenino 51%	Blanca No-Hispana 22% , Hispana 47% , Negra 16%, otra 15%	<i>NR3C1</i>	Saliva	Se accedió al sistema de registro de niños maltratados para información sobre abuso físico, sexual y emocional. A través de una entrevista	Se observó que el conjunto de eventos adversos: Maltrato Infantil, factores estresantes y eventos traumáticos se asociaron ($p < 0,5$) a hipermetilación en al menos tres

							<p>contextual sobre estrés y la Evaluación del Diagnóstico infantil y preescolar se investigó a cuidadores o padres sobre: muerte o separación de uno de los cuidadores, cambios de domicilio frecuentes o pérdida del hogar, alimentación o vestimenta inadecuada, violencia física por parte de los cuidadores</p>	<p>regiones (CpG 3, 4 y 5) promotoras del gen <i>NR3C1</i>. El MI por sí solo se asoció significativamente a la hipermetilación de ciertas regiones promotoras del gen, CpG 3 ($p= 0.01$)</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Van der Knaap (2014)(30)	468 adolescentes con residencia en Holanda, forman parte de la Encuesta de seguimiento de la vida individual de los adolescentes (TRAILS)	Edad entre 14 a 18 años (edad media 16.1 años)	Femenino 50%	Holandeses 100%	<i>NR3C1</i>	Sangre periférica	Se evaluó el estrés prenatal en base a una entrevista con los padres; eventos traumáticos en la adolescencia en base a un autinforme retrospectivo durante esa etapa; sucesos estresantes durante su vida utilizando entrevistas a los padres (eventos en la niñez), autoreporte del niño (eventos durante la adolescencia temprana) y calendario histórico de eventos (eventos	Se observó que el estrés perinatal ($P>0.10$) no está asociado a la metilación de la región promotora del gen <i>NR3C1</i> . Además, se identificó que de los 3 amplicones estudiados, la hipermetilación de dos de ellos se asoció significativamente a experiencias traumáticas [abuso sexual ($p= <0,001$) y abuso físico ($p= <0,001$)] y a eventos estresores a lo largo de su vida ($p= 0.02$) en niños de entre 0 a 15 años. Los eventos estresores a lo
--------------------------	---	--	--------------	-----------------	--------------	-------------------	---	---

							de la adolescencia media)	largo de la vida, durante la adolescencia (p=0.01) se asoció significativamente a la hipermetilación de uno de los amplicones del gen
Hecker (2016)(31)	60 niños con residencia en Tanzania; 35 niños expuestos a altos niveles de MI y 25 niños expuestos bajos niveles de MI	Edad media 11 años	Grupo alta exposición a maltrato infantil: femeninas 60% ; grupo con baja exposición a maltrato infantil: femeninas 56%.	No reporta	<i>POMC</i> <i>NR3C1</i> <i>AVP</i> <i>CRH</i>	Sangre/saliva	Retrospectivamente se analizó la presencia de maltrato físico o emocional a través de Maltreatment and Abuse Chronology of Exposure-Pediatric Version	Se observó que el grupo con alta exposición a maltrato infantil presentó hipermetilación de la región promotora de los genes <i>POMC</i> y <i>CRH</i> ; cada isla CpG sobrevivió a múltiples correcciones de comparación. Se presentó metilación en las regiones promotoras de los genes <i>NR3C1</i> , <i>AVP</i> y <i>POMC</i> , pero las

								islas CpG no sobrevivieron a las múltiples correcciones de comparación.
Bustamante (2016)(32)	152 sujetos; 50% fueron víctimas de MI; forman parte de Detroit Neighborhood Health Study	Edad media: 49.6 años	Femenino 62%	Afro-Americano 76%; Europeo-Americano 17%; otro 7%	<i>NR3C1</i>	Sangre	Retrospectivamente para evaluar el abuso físico, sexual y emocional se aplicaron dos cuestionarios: the Conflict Tactics Scale and Childhood Trauma Questionnaire	Se observó que el MI se asocia significativamente a la hipermetilación de 4 regiones promotoras del gen <i>NR3C1</i> ($p= 0.001$). El desarrollo de Trastorno Depresivo Mayor se asoció significativamente a una disminución en la metilación de 7 regiones promotoras del gen ($p= 0.008$)

Fiacco (2019)(33)	103 mujeres con residencia en Zurich, son parte de The Women 40+ Healthy Aging Study; 71% sufrió MI	Edad entre 40 a 75 años (edad media 53.4 años)	Femenino 100%	No reporta	<i>NR3C1</i> <i>ERα</i>	Sangre capilar	Retrospectivamente para evaluar el abuso físico, sexual y emocional; y negligencia física y emocional se aplicó el Childhood Trauma Questionnaire	Se observó que no hubo asociación entre MI y la metilación de la región promotora del gen <i>NR3C1</i> . Se identificó una asociación estadísticamente significativa entre la hipermetilación de la región promotora del gen <i>ERα</i> y el abuso emocional ($p = 0.001$), además con el maltrato infantil severo ($p = 0.001$)
Melas (2013)(34)	176 sujetos quienes pertenecen al estudio PART de Estocolmo; para análisis del gen <i>NR3C1</i> : 93	Edad entre 29 a 74 años	Femenino 100%	100% suizos	<i>NR3C1</i> <i>MAOA</i>	Saliva	Retrospectivamente se indagó sobre muerte paterna temprana, divorcio, problemas financieros u	Se observó que no hubo asociación entre la metilación de la región promotora del gen <i>MAOA</i> con el MI. La pérdida temprana de padres se asoció

	depresión (70% expuesto a adversidades durante la infancia); 83 controles (63% expuesto a adversidades durante la infancia). 174 para análisis del gen <i>MAOA</i> : 82 Depresión (70% expuesto a adversidades durante la infancia); 92 controles (60% expuesto a adversidad durante la infancia).						otros problemas familiares en base a cuestionarios planteados en el estudio PART	significativamente a la hipermetilación de la región promotora del gen <i>NR3C1</i> ($p= 0.001$)
Peng (2018)(35)	Muestra 1: 168 sujetos forman parte de Twin Hearts Study	Muestra 1: edad media 55 años;	Femenino 29%	No reporta	<i>NR3C1</i> <i>BDNF</i> <i>MAO</i>	Muestra 1: sangre periférica	Retrospectivamente se evaluó el abuso físico, sexual y	Se observó en la muestra 1 que hay una asociación significativa ($q <$

	(84 parejas de gemelos masculinos), 74% sufrió MI. Muestra 2: 70 sujetos forman parte de Mood and Methylation Study (35 parejas de gemelos femeninos); 43% sufrió MI.	muestra 2: edad media 36 años			<i>A</i> <i>MAO</i> <i>B</i> <i>SLC6</i> <i>A4</i>	a. Muestra 2: sangre periférica (monocitos)	emocional, y el trauma en general a través de Early Trauma Inventory Self Report -Short Form	0.10) entre el MI y la hipermetilación de diferentes regiones promotoras de los genes <i>BDNF</i> , <i>NR3C1</i> , <i>MAOB</i> , y <i>SLC6A4</i> . En la muestra 2 se observó que el abuso emocional se asocia significativamente ($q= 0.042$) a la hipermetilación de la región promotora del gen <i>NR3C1</i>
Perroud (2011)(36)	215 sujetos con residencia en Suiza y Francia, divididos en tres grupos: Primer grupo 101 sujetos con Trastorno	Edad media: 36.2 años	Femenino 79%	No reporta	<i>NR3C1</i>	Sangre periférica	Se evaluó el abuso físico, sexual y emocional, y la negligencia física y emocional a través de CTQ	Se observó una asociación significativa entre la hipermetilación de la región promotora del gen <i>NR3C1</i> con dos tipos de maltrato infantil: abuso sexual ($p=$

	Límite de Personalidad, 95% sufrió MI; segundo grupo 99 sujetos con algún tipo de desorden psiquiátrico, 50% expuesto a MI; tercer grupo 15 sujetos con Depresión con historia de Trastorno de Estrés Postraumático, 100% expuesto a MI							0.015), negligencia física (p= 0.015)
--	---	--	--	--	--	--	--	---------------------------------------

Tyrka (2016)(37)	340 sujetos, con residencia en EEUU; 57% expuesto a eventos adversos durante la infancia	Edad entre 18 a 65 años (edad media 32.9 años)	Femenina a 63%	Blanca 78%	NR3C1	Sangre periférica	Se evaluó el abuso físico, sexual y emocional, y la negligencia física y emocional a través de CTQ. A través de una entrevista personal se averiguó sobre muerte o separación temprana de los padres	Se observó que los grupos con adversidad/sin desórdenes mentales y con adversidad/desórdenes mentales se asociaron a niveles bajos de metilación de la región promotora del gen NR3C1(p<0.05). Además, los diferentes tipos de maltrato: abuso emocional (P= 0.012), negligencia emocional (P= 0.011), negligencia física (P= 0.008) y pérdida de los padres (P= 0.009) se asociaron a niveles bajos de metilación del gen.
------------------	--	--	----------------	------------	-------	-------------------	--	---

Wang (2017)(38)	149 sujetos con residencia en China, 64 con Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD), 85 grupo control; 11% del total de la muestra sufrió MI	Grupo GAD: edad media 35.4 años. Grupo control: edad media 33.9 años	Femenino 68%	China Han 97%	NR3C1	Sangre periférica (células mononucleares)	Retrospectivamente se evaluó el abuso físico, sexual y emocional, y la negligencia física y emocional a través de CTQ-Short Form	No se encontró asociación ($p=0.78$) entre el MI y la metilación de la región promotora del gen <i>NR3C1</i>
Schur (2018)(39)	241 sujetos divididos en tres grupos: primero 131 controles; segundo 13 pacientes con esquizofrenia, 43 pacientes con Trastorno Bipolar; tercero 54 hermanos no afectados de pacientes	Edad media 37.4 años	Femenino 40%	No reporta	NR3C1	Sangre periférica	Se evaluó el abuso físico, sexual y emocional, y la negligencia física y emocional a través de CTQ	No se encontró ninguna asociación entre la metilación de la región promotora del gen <i>NR3C1</i> con ningún tipo de MI ($p > 0.3$), tampoco se encontraron diferencias entre el grupo control y los grupos con trastornos psiquiátricos.

	con cualquiera de los dos trastornos; todos con residencia en Reino Unido							
Saito (2020)(40)	190 sujetos quienes fueron atendidos en The National Defense Medical College (Tokorozawa, Saitama, Japón); 87 con Trastorno Depresivo Mayor , 61 con Trastorno Bipolar y 42 grupo control	Edad entre 17 a 27 años	Trastorno Depresivo Mayor: femeninas 54%; Trastorno Bipolar: femeninas 54%; Grupo control: femeninas 50%	Blancos 100%	<i>FKBP5</i>	Sangre	Retrospectivamente se evaluaron 5 subtipos de abuso durante la infancia: negligencia/abuso emocional, abuso físico, soledad/estrés psicológico, conflictos entre padres o cuidadores y abuso sexual; a través de Child Abuse and Trauma Scale (CATS)	Se observó una relación estadísticamente significativa entre la hipometilación de la región promotora del gen <i>FKBP5</i> con el sexo femenino ($p= 0.021$). Los sujetos con Trastorno Bipolar mostraron una asociación significativa entre el maltrato/abuso emocional con la hipometilación de la región promotora del gen <i>KFBP5</i>

Non (2016)(41)	117 niños; 82 niños que permanecieron institucionalizados, 35 niños que nunca estuvieron institucionalizados. Proviene del Proyecto de Intervención Temprana de Bucarest (Rumania)	Edad media 12.5 años	Femenino 49%	Rumanos 63%, Romanos 27%, otro 9%	<i>FKBP 5; SLC6A4</i>	Células bucales	Porcentaje de tiempo que el niño permaneció bajo el cuidado institucional	Se observó que mientras mayor tiempo permanezca un niño institucionalizado menor es el grado de metilación en dos de las 6 regiones promotoras del gen <i>SLC6A4</i> ($p < 0.008$), también en una de las dos regiones promotoras del gen <i>FKBP5</i> ($p = 0.25$)
Parade, Parent (2017)(42)	231 niños con residencia en EEUU; 53% ha sufrido maltrato infantil en los últimos 6 meses, provienen de familias que requieren	Edad entre 3 a 5 años (edad media 4.3 años)	Femenino 52%	Blanca 40%, Negra 16%, biracial 21%, otra 23%	<i>FKBP 5</i>	Saliva	Se accedió al sistema de registro de niños maltratados para información sobre abuso físico, sexual y emocional. A través de una entrevista	Se observó que los altos niveles de MI se asociaron significativamente a hipometilación de la región promotora del gen <i>FKBP5</i> ($p = .019$). MI por sí solo no se asoció a la metilación del gen.

	ayuda del gobierno						contextual sobre estrés y la Evaluación del Diagnóstico infantil y preescolar se investigó a cuidadores o padres sobre: muerte o separación de uno de los cuidadores, cambios de domicilio frecuentes o pérdida del hogar, alimentación o vestimenta inadecuada, violencia física por parte de los cuidadores	
--	--------------------	--	--	--	--	--	---	--

Tyrka, Ridout (2015)(43)	170 niños con residencia en EEUU; 40% ha sufrido MI en los últimos 6 meses, provienen de familias que requieren ayuda del gobierno	Edad entre 3 a 5 años (edad media 4.2 años)	Femenino 52%	Blanca no-Hispana 22%, Hispana 47%, Negra 17%, otra 15%	<i>FKBP</i> 5	Saliva	Se accedió al sistema de registro de niños maltratados para información sobre abuso físico, sexual y emocional. A través de una entrevista contextual sobre estrés y la Evaluación del Diagnóstico infantil y preescolar se investigó a cuidadores o padres sobre: muerte o separación de uno de los cuidadores, cambios de domicilio frecuentes o	Se observó que el MI se asoció significativamente a la hipometilación de la región promotora del gen <i>FKBP5</i> ($p < 0.02$). También el conjunto de eventos adversos se asoció significativamente con la hipometilación de la región promotora CpG 1, del gen ($p = 0.026$).
--------------------------	--	---	--------------	---	---------------	--------	--	---

							pérdida del hogar, alimentación o vestimenta inadecuada, violencia física por parte de los cuidadores	
Bustamante (2018)(44)	112 sujetos pertenecientes a Detroit Neighborhood Health Study; 50% sufrió MI	Edad media: 50.7 años	Femenino 55%	Afro-Americano 77%, Europeo-Americano 16%, Otro 7%	<i>FKBP5</i>	Sangre periférica	Retrospectivamente se evaluó el abuso físico, sexual y emocional a través the Conflict Tactics Scale y CTQ	No se encontró asociación ($p > 0.05$) entre MI y la metilación de la región promotora del gen <i>FKBP5</i>

Klengel (2012)(45)	Muestra 1: 76 sujetos son parte de Grady Trauma Project (zona urbana de bajos recursos); 39% con alto nivel MI, 61% sin MI. Muestra 2: 56 sujetos son parte de Conte Center (zona urbana), 100% MI	GTP: Edad media 41.5 años en grupo MI; edad media 41 años en grupo control. Conte: edad media 28.5 años	GTP: femenino 76% Conte: femenino 100%	GTP: Afro-Americano 95%, Caucásico 3%, Mixto 1%, Otro 1% Conte: Afro-Americano 55%, Caucásico 30%, Mixto 4%, Otro 11%	<i>FKBP</i> 5	Saliva; sangre periférica	Retrospectivamente se evaluó el abuso físico y sexual a través de CTQ y la historia de trauma a lo largo de la vida mediante the Traumatic Events Inventory	Se observó asociación ($p < 0.001$) entre la hipometilación de la región promotora del gen <i>FKBP5</i> y el MI en ambos grupos.
--------------------	--	---	--	---	---------------	---------------------------	---	--

Klinger-Konig (2019)(46)	3965 sujetos, enrolados en Study of Health in Pomerani, con residencia en Alemania; sufrieron bajos niveles de MI	Edad entre 20 a 29 años (edad media 54.2 años)	Femenino 52%	Caucásico 100%	<i>FKBP</i> 5	Sangre periférica	Retrospectivamente se evaluó el abuso físico, sexual y emocional, y la negligencia física y emocional a través de CTQ	Se observó que no hay asociación entre la metilación de la región promotora del gen <i>FKBP5</i> y el MI. Sin embargo, la depresión, según el cuestionario BDI-II, se asoció ($P=0.000047$) a bajos niveles de metilación de la región promotora del gen.
Tozzi (2017)(47)	106 sujetos con residencia en Irlanda; 55 con Depresión y 50 controles	Edad entre 18 a 65 años	Grupo Depresión: femenino 54%; grupo control: femenino 60%	No reporta	<i>FKBP</i> 5	Sangre periférica	Retrospectivamente se evaluó el abuso físico, sexual y emocional, y la negligencia física y emocional a través de CTQ	Se observó que hay una asociación significativa ($p=0.036$) entre el MI severo y los niveles bajo de metilación de la región promotora (intron 7) del gen <i>FKBP5</i>

Parade, Novik (2017)(48)	228 niños con residencia en EEUU; 52% ha sufrido MI; provienen de familias que requieren ayuda del gobierno	Edad entre 3 a 5 años (edad media 4.2 años)	Femenino 53%	Blanca 39%, Negra 17%, biracial 22%, Hispana 45%, otro 22%	<i>HTR2A</i>	Saliva	Se accedió al sistema de registro de niños maltratados para información sobre abuso físico, sexual y emocional. A través de una entrevista contextual sobre estrés y la Evaluación del Diagnóstico infantil y preescolar se investigó a cuidadores o padres sobre: muerte o separación de uno de los cuidadores, cambios de domicilio frecuentes o	Se observó que no hay asociación entre MI, eventos traumáticos durante la infancia o factores estresores con la metilación del gen <i>HTR2A</i>
--------------------------	---	---	--------------	--	--------------	--------	--	---

							pérdida de casa, alimentación o vestimenta inadecuada, violencia física por parte de los cuidadores.	
Cecil (2016)(49)	124 jóvenes de zonas desfavorecidas de Londres, 68% reportó haber sufrido algún tipo de MI; el 74% de estos sufrió más de dos tipos de maltrato	Edad entre 16 a 24 años	Femenino 53%	Blanca 49%, Negra 33%, otra 18%	<i>PSEN2</i> <i>SMC1A</i> <i>GRIN2D</i> <i>EVPN</i> <i>SYNJ2</i>	Saliva	Retrospectivamente se evaluaron 5 tipos de maltrato durante la infancia: abuso físico, abuso emocional, abuso sexual, negligencia física y negligencia emocional, a través del Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)	Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el abuso físico y la hipermetilación de la región promotora de los genes <i>PSEN2</i> ($p < 0,0003$), <i>SMC1A</i> (cg02353937: $p < 0.0002$; cg22311608: $p < 0.0008$); una relación significativa entre el abuso sexual y la hipermetilación de la región promotora

								del gen GRIN2D ($p < 0.00004$); la negligencia física se asoció significativamente a la hipermetilación en la región promotora de los genes EVPN ($p < 0.00001$) y SYNJ2 (cg27083825: $p < 0.00001$). No se encontró relación entre la metilación del ADN con el abuso emocional y la negligencia emocional ($p < 0.05$).
Fujisawa (2019)(11)	85 jóvenes de Japón (Hospital Universitario de Fukui, centro de bienestar infantil y localidad), 44	Edad entre 6 a 20 años (edad media 12.9 años)	Femenino 38.8%	Blancos 100%	OXTR	Saliva	Retrospectivamente se utilizó The Child Abuse and Trauma Scale (CATS) para valorar algún tipo de abuso que los	Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el grupo que sufría MI y la hipermetilación de la región

	reportaron haber sufrido maltrato infantil						participantes hayan sufrido durante la infancia	promotora del gen OXTR ($p < 0.05$); pero no hubo ninguna asociación en cuanto al sexo ($p = 0.21$) o la edad ($p = 0.28$).
Marinova (2017)(50)	45 sujetos provenientes de zonas rurales de Suiza; 30 trabajaron en su infancia y 15 grupo control	Edad media 75.9 años grupo experimental; edad media grupo control 72.8 años	Grupo experimental: 47% femeninas; grupo control: 53% femeninas	No reporta	SKAP 2	Saliva	Retrospectivamente se evaluaron 5 tipos de maltrato durante la infancia: abuso físico, abuso emocional, abuso sexual, negligencia física y negligencia emocional, a través del Childhood Trauma Questionnaire Short-Form (CTQ- SF)	Se encontró una diferencia significativa en la hipermetilación de la región promotora del gen <i>SKAP2</i> ($p < 0.001$) entre los sujetos que habían trabajado durante la infancia y el grupo control

Otros genes. – Se observó que la hipermetilación se asoció al MI en las regiones promotoras de genes como: *POMC*, *CRH*, *MAOB*, *OXTR*, *SKAP2*; también el abuso físico (*PSEN2*, *SMC1A*), abuso emocional (*ER α*), negligencia física (*EVPN*, *SYNJ2*) y abuso sexual (*GRIN2D*) se asociaron a hipermetilación en algunas islas CpG de esos genes.

Cambios neuroanatómicos

En los estudios que se incluyeron se estudiaron los cambios estructurales y funcionales a nivel del SNC a través de la Resonancia Magnética (RNM) en: T1 (valora materia gris) y Difusion Tensor Images (valora materia blanca y conectividad entre estructuras)(51). El MI se asoció significativamente a cambios en estructuras que forman parte del Sistema Límbico, Corteza Cerebral y otras, los detalles se muestran en la **Tabla 2**.

Sistema Límbico. – se observó disminución en el volumen de la materia gris del hipocampo, hipotálamo y cíngulo asociado al MI, sobre todo al abuso sexual, en 6 de los 7 estudios, además en uno de ellos se evidenció conectividad deficiente entre el fornix, fimbria y fascículo longitudinal medial, ligado al abuso emocional; y en otro estudio se identificó lesión en la vía que conecta la amígdala con la corteza prefrontal media (mPFC).

Corteza Cerebral. – el MI, sobre todo la negligencia emocional se asoció significativamente a una disminución en el volumen de corteza prefrontal media, corteza frontal y también en el giro temporal inferior e izquierdo, en cuatro de los cinco estudios.

Otras. – en dos estudios diferentes el abuso sexual y la negligencia emocional se asociaron a una disminución importante en el volumen del cuerpo caloso y cuerpo estriado, respectivamente.

Análisis de sesgo

Al analizar los estudios se creó un semáforo (**Tabla 3**), para indicar los tipos de sesgo identificados en los estudios y el grado de fiabilidad.

Todos los estudios presentaron bajo riesgo de sesgo de información en cuanto al análisis epigenético y los cambios estructurales a nivel cerebral.

El 24% de los estudios presentaron riesgo medio sobre sesgo de confusión y sesgo de información sobre la adversidad (MI).

Siete estudios presentaron alto riesgo de sesgo de selección.

Tabla 2. Cambios neuroanatómicos en pacientes que han sufrido Maltrato Infantil (MI)

Artículo (año)	Muestra	Edad	Sexo	Etnia	Estudio de imagen	Evaluación de la adversidad (MI)	Área del cerebro	Hallazgos
Aas (2014)(52)	108 sujetos con Trastorno Bipolar o Trastorno Esquizoide, atendidos en Unidades Psiquiátricas de Oslo	Edad media: 31 años	Femenino 52%	Caucásicos 100%	Resonancia Magnética (RNM) secuenciada T1	Retrospectivamente se evaluó el abuso físico, sexual y emocional, y la negligencia física y emocional a través de CTQ	Hipotálamo	El abuso físico ($p= 0.002$) y el abuso sexual ($p= 0.009$) se asociaron significativamente a la disminución del volumen hipotálamo
Ahn (2016)(53)	60 sujetos atendidos en el área de psiquiatría del Hospital Gangman Severance, Korea; 34	Trastorno Depresivo Mayor (TDP): edad media 32	TDP: femenino 85%; grupo control: femenino 73%	Asiáticos 100%	Resonancia Magnética (RNM) secuenciada T1	Retrospectivamente se evaluaron 5 parámetros: abuso emocional, abuso físico, negligencia, violencia interparental,	Corteza cerebral orbito frontal derecha , giro postcentral izquierdo	No hubo relación significativa ($p>0,055$) entre el MI y cambios en el volumen de las estructuras estudiadas

	pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (67% MI); 26 pacientes grupo control	años; grupo control: edad media 31 años				abuso sexual a través de Childhood Abuse Experience Questionnaire		
Tomada (2008)(54)	43 sujetos, provenientes de centros psiquiátricos; 26 sujetos sufrieron abuso sexual y 17 grupo control	Grupo abuso sexual: edad entre 18 a 22 años (edad media 20 años); grupo control: edad entre 18 a 22 años	Femenino 100%	No reporta	Resonancia Magnética (RNM) secuencia T1	Retrospectivamente se evaluó la presencia de abuso sexual a través de Cuestionario de Antecedentes Traumáticos	Hipocampo, Cuerpo Calloso, Corteza Frontal	El abuso sexual entre los 3 a 5 años se asoció significativamente ($p= 0.0001$) con disminución en el volumen del Hipocampo; entre los 9 a 10 años de edad se asoció significativamente ($p= 0.03$) con disminución del volumen del cuerpo calloso

		(edad media 19.4 años)						y entre los 14 a 16 años de edad se asoció significativamente ($p < 0.01$) a disminución en el volumen de la corteza frontal
Bremner (1997)(55)	34 sujetos atendidos en West Haven Veterans Affairs Medical Center (VAMC); 17 sujetos con Trastorno de Estrés Postraumático (PTSD), 17 sujetos grupo control	PTSD: edad entre 30 a 50 años (edad media 40.1 años); grupo control: edad entre 25 a 52 años (edad media	PTSD y grupo control: Femenino 29%	PTSD y grupo control: Blanca 82%, Negra 12%, Hispana 6%.	Resonancia Magnética (RNM) secuencia T1	Retrospectivamente se evaluó sobre el abuso físico y sexual a través de Early Trauma Inventory (ETI)	Hipocampo	Se observó que el abuso sexual y físico se asoció significativamente ($p < 0.01$) a una disminución del 12% del volumen de la región izquierda del hipocampo

		42.4 años)						
Busso (2017)(56)	51 sujetos atendidos en Hospitales de Boston y Cambridge, provenientes de comunidades pobres; 35% sufrió abuso físico o sexual	Edad entre 15 a 22 años (edad media: 18.9 años)	Grupo estudio: femenino 61%; Grupo control: femenino 69%	Grupo estudio: Blanca 11%, Negra 39%, Hispana/Latino 11%, asiática 0%, Oeste Medio 0%, otra 39%. Grupo control: Blanca 36%, Negra 21%, Hispana/Latino 12%, Asiática 12%, Oeste Medio 3%, otra 15%	Resonancia Magnética (RNM) secuencia T1	Retrospectivamente se evaluó el abuso físico, sexual y emocional, y la negligencia física y emocional a través de CTQ y Childhood Experiences of Care and Abuse	Corteza prefrontal, corteza orbitofrontal lateral, corteza cingulada anterior y posterior, Corteza Prefrontal ventrolateral, Corteza Prefrontal dorso lateral, corteza Insular, giro parahipocampal, Polo temporal, corteza temporal lateral.	Se observó una asociación significativa ($p < 0.05$) entre el Maltrato Infantil y la disminución en el volumen de: Corteza prefrontal, giro frontal inferior derecho, giro parahipocampal bilateral, giro temporal inferior derecho, giro temporal medial derecho

Cancel (2015)(57)	51 sujetos con residencia en Francia; 21 con Trastorno de Esquizofrenia (SCZ); 30 grupo control	SCZ: edad media 32.1 años; grupo control: edad media 32.9 años	SCZ: Femenino 29%; grupo control: femenino 33%	No reporta	Resonancia Magnética (RNM) secuencia T1	Retrospectivamente se evaluó el abuso físico, sexual y emocional, y la negligencia física y emocional a través de CTQ	Corteza prefrontal dorsolateral derecha , giro frontal inferior derecho	Se observó una asociación negativa entre la negligencia emocional y el volumen de materia gris de la corteza prefrontal dorsolateral derecha (p= 0.003) y el giro frontal inferior derecho (p= 0.28)
Carballo (2012)(58)	40 sujetos sanos con residencia en Dublín, Irlanda; 20 sujetos con Familiares con Trastornos Depresivo Mayor	FHP: edad media 37.2 años y FHN: edad media 35.6 años	FHP y FHN: femenino 65%	No reporta	Resonancia Magnética (RNM) secuencia T1	Retrospectivamente se evaluó el abuso físico, sexual y emocional, y la negligencia física y emocional a través de CTQ	Hipocampo	Se observó una asociación significativa (p=0.021) entre el abuso emocional en sujeto con FHP y la disminución del volumen de la cara derecha

	(FHP) y 20 sujetos sin Familiares con Trastorno Depresivo Mayor (FHN)							e izquierda del hipocampo
Chalavi (2015)(59)	61 sujetos; 17 pacientes con Trastorno Disociativo de la Personalidad y 16 sujetos con Trastorno de Estrés Postraumático; grupo control: 28	Casos: edad media 42.3 años; controles: 41.7 años	Femenino 100%	no reporta	Resonancia Magnética (RNM) secuencia T1	Retrospectivamente se evaluó el abuso físico, sexual y emocional, y la negligencia física y emocional a través de CTQ	Hipocampo	Se observó una asociación significativa entre el abuso sexual ($p=0.020$) y la negligencia emocional ($p=0.006$) con la disminución en el volumen total del hipocampo. Los 5 subtipos de maltrato infantil se asociaron significativamente con la

								disminución en el volumen del <i>Subiculum</i> izquierdo del Hipocampo
Choi (2009)(60)	32 sujetos; 50% sufrió abuso verbal parental (PVA)	PVA: edad media 21.9 años; grupo control: edad media 21 años	Femenina 71%	No reporta	Difusion Tensor Images (RNM)	Retrospectivamente se evaluó la presencia de abuso emocional a través de Verbal Abuse Questionnaire y Traumatic Antecedents Interview (TAI)	Haz del Cíngulo; Fascículo Arqueado; fornix izquierdo	Se observó una asociación significativa entre el abuso verbal parental y la disminución del volumen en la sustancia blanca de tres estructuras cerebrales: Haz del Cíngulo ($p < 0.001$), Fascículo Arqueado ($p < 0.002$) y fornix izquierdo ($p < 0.003$)

Choi (2012)(61)	47 sujetos; 20 sujetos presenciaron Violencia Doméstica (VD), 27 sujetos grupo control	Grupo VD: 22.4 años; grupo control: 21.9 años	Grupo VD: femenino 80%; grupo control: femenino 70%	No reporta	Difusion Tensor Images (RNM)	Retrospectivamente se evaluó el abuso físico, sexual y emocional, y la negligencia física y emocional a través de CTQ y TAI	Fascículo Longitudinal Inferior (ILF); lóbulo occipital lateral izquierdo	Se observó una asociación significativa entre la exposición a violencia doméstica sobretodo física con la disminución del volumen en la materia blanca de dos estructuras: ILF ($p < 0.001$) y lóbulo occipital lateral izquierdo ($p < 0.001$)
Cisler (2017)(62)	56 sujetos; 26 expuestos a maltrato infantil (MI) y 30 grupo control	Grupo MI: edad media 14.7 años; grupo control:	Femenino 100%	Grupo MI: Caucásico 58%, Afro-Americano 35%, Asiático 4%, Nativo Americano	Resting-state fMRI	Retrospectivamente se evaluó el abuso físico, sexual y emocional, y la negligencia física y emocional a través de CTQ	Amígdala, Corteza Medial Prefrontal (mPFC)	Se observó una asociación significativa ($p = 0.017$) entre el maltrato infantil y lesión en la conectividad

		edad media 15.2 años		4%; Grupo control: Caucásico 73%, Afro-Americano 23%, otro 3%				entre Amígdala-mPFC
Hanson (2015)(63)	106 adolescentes quienes sufrieron negligencia emocional; 57% con diagnóstico de Trastorno de Ansiedad	Edad entre 12 a 15 años (edad media: 13.7 años)	Femenino 48%	No reporta	Resting-state fMRI	Restrospectivamente se evaluó el abuso físico, sexual y emocional, y la negligencia física y emocional a través de CTQ	Cuerpo estriado	Se observó que la negligencia emocional se asocia significativamente ($p=0.015$) a una disminución en la función del cuerpo estriado

Tabla 3. Tipos de sesgo en los estudios				
Estudio (año)	Sesgo selección	Sesgo confusión	Sesgo información	
			Adversidad (MI)	Epigenéticos / neuroanatómicos
Beach (2013)	Yellow	Red	Yellow	Green
Timothy (2019)	Green	Green	Green	Green
Van der Knaap (2015)	Green	Green	Yellow	Green
Beach (2010)	Yellow	Red	Yellow	Green
Kang (2013)	Red	Yellow	Yellow	Green
Wankerl (2014)	Green	Green	Green	Green
Blanco (2014)	Red	Yellow	Green	Green
Alexander (2018)	Green	Green	Green	Green
Shields (2016)	Green	Green	Green	Green
Cicchetti (2017)	Green	Yellow	Green	Green
Parade (2016)	Green	Green	Yellow	Green
Parent (2017)	Yellow	Green	Yellow	Green
Radtke (2015)	Red	Yellow	Green	Green
Romens (2014)	Yellow	Red	Green	Green
Tyrka (2015)	Yellow	Green	Yellow	Green
Van der Knaap (2014)	Green	Green	Green	Green
Hecker (2016)	Red	Red	Green	Green
Bustamante (2016)	Green	Green	Green	Green
Fiacco (2019)	Green	Green	Green	Green
Melas (2013)	Green	Green	Green	Green
Peng (2018)	Green	Green	Green	Green
Perroud (2011)	Green	Green	Green	Green
Tyrka (2016)	Green	Green	Green	Green
Wang (2017)	Green	Green	Green	Green
Schur (2018)	Green	Green	Green	Green
Saito (2020)	Yellow	Yellow	Green	Green

Non (2016)				
Parade, Parent (2017)				
Tyrka, Ridout (2015)				
Bustamante (2018)				
Klengel (2012)				
Klinger, Konig (2019)				
Tozzi (2017)				
Parade, Novik (2017)				
Cecil (2016)				
Fujisawa (2019)				
Marinova (2017)				
Aas (2014)				
Ahn (2016)				
Andersen (2008)				
Bremner (1997)				
Busso (2017)				
Cancel (2015)				
Carballedo (2012)				
Chalavi (2015)				
Choi (2009)				
Choi (2012)				
Cisler (2017)				
Hanson (2015)				

*color rojo: alto riesgo, color amarillo: riesgo medio, color verde: bajo riesgo

DISCUSIÓN

En esta revisión no-sistemática se evidenció que el Maltrato Infantil está asociado a modificaciones epigenéticas y, cambios estructurales y funcionales a nivel del SNC.

La muestra fue amplia y diversa, en cuanto a la edad y etnia; sin embargo, un gran porcentaje de estudios se realizó en poblaciones con un estrato

socioeconómico bajo provenientes de países desarrollados, como EEUU, Japón, Holanda, entre otros; y estaban conformados por mujeres en su mayoría, lo cual aumentó el riesgo de sesgo de selección.

El gen transportador de soluto (*SLC6A4*), el cual se encarga de producir una proteína transportadora de serotonina, tiene implicaciones directas sobre el eje Hipotálamo-Hipofisario-Adrenal (HHA)(16), por lo que el Maltrato Infantil, sobretodo el abuso sexual se asocia a la hipermetilación de la región promotora, que genera una disminución en su expresión(15) como se ha observado en algunos estudios. Timothy, et al(16) asocia la metilación aumentada de este gen con el desarrollo de Déficit de atención; también otras situaciones que generan estrés durante la adolescencia, como el cambio de casa frecuente, pérdida de los padres, problemas económicos en el hogar, entre otros(17). Kang, et al(19) manifestó que los antecedentes de depresión en familiares de primer grado se asocian a grados elevados de metilación en el gen. Van der Knaap, et al(17) por su lado manifestó que en un grupo de adolescentes, el abuso sexual, físico o emocional no presenta alteración sobre este gen. Entonces consideramos que en la mayoría de estudios el MI, sobretodo en edades tempranas, se asocia a una disminución en la recaptura de serotonina por afección en la expresión del gen que ayuda a su transporte, generando en la vida adulta trastornos depresivos o del estado de ánimo.

El gen receptor de glucocorticoides (*NR3C1*), también presenta acciones directas sobre el eje HHA, encargado de mantener los niveles de cortisol adecuados en plasma, generando una retroalimentación negativa(21), ha sido el tipo de gen más estudiado; se observó que el Maltrato Infantil, sobretodo el abuso sexual y físico se asocian a hipermetilación de más de dos regiones promotoras, generando que los pacientes se vuelvan menos tolerantes a situaciones de estrés y desarrollen patologías psiquiátricas: Trastorno Límite de Personalidad, Trastorno Bipolar y Trastorno Depresivo Mayor. Cicchetti, et al(24) observó que los niños que tuvieron una exposición prolongada a abuso y a más de un tipo, presentaron mayores niveles de metilación en este gen; además Parade, et al (25) asociaron el maltrato infantil severo con la internalización de problemas, es así que consideramos que los pacientes que han sufrido abuso

infantil severo y permanecieron más años expuesto presentan un riesgo mayor para desarrollar trastornos mentales. Parent, et al(26) identificó que los niños que fueron sometidos a Maltrato Infantil, luego de 6 meses de reincorporarlos a un hogar donde reciban todos los cuidados, presentaron niveles normales de metilación, consideramos que podría ser posible revertir el efecto de la metilación cuando haya una pronta intervención, sin embargo se requieren más estudios longitudinales que valoren el antes y el después en pacientes que han sido víctimas de MI y que ahora se encuentran en un ambiente seguro, para fortalecer esta idea.

Sin embargo se presentaron estudios, donde se observó que no hay diferencia entre la metilación de la región promotora del gen *NR3C1* de personas sometidas a Maltrato Infantil, frente a las que no, por ejemplo Fiacco, et al(33) describió que en un grupo de mujeres sin ninguna patología, pero sometidas a MI, no presentaron cambios en la metilación del gen; también Wang, et al(38) en una población con patología depresiva no encontró diferencias frente al grupo control; pero en estos casos no estuvo claro el tiempo de exposición al maltrato o la intensidad del mismo, y estas son posibles características esenciales para que se presente el efecto, siguiendo los criterios de causalidad de Bradford-Hill: gradiente biológico(64).

El FK506 ligado a proteína 5 (*FKBP5*), es un gen que forma parte de los receptores de glucocorticoides, tiene una función similar al gen *NR3C1*, sin embargo la sobreexpresión, que se observa en la hipometilación genera que el individuo mantenga niveles elevados de glucocorticoides en plasma(38), como se ha observado en la mayoría de estudios, donde se evidencia altos niveles de MI(42), sobretodo abuso emocional(40) y otros factores estresantes, como haberse enfrentado a pérdidas familiares o abandono de los padres(41). Klinger-Konig, et al(46) señaló que los sujetos sometidos a MI con hipometilación en la región promotora de este gen, desarrollaron Trastorno Depresivo Mayor; apreciamos que un individuo sujeto a elevados niveles de abuso durante su infancia presenta menor tolerancia al estrés, en vista de poseer una expresión disminuida en el gen receptor de corticoides.

Otros genes que han presentado hipermetilación asociado al MI están también implicados en el neurodesarrollo como el gen receptor de oxitocina (*OXTR*)(11), asociado a la interacción social de un individuo; gen *SMC1A*, ligado a las funciones cognitivas; y en el desarrollo de patologías degenerativas: gen src kinasa asociado a fosfoproteína 2 (*SKAP2*)(50), inhibe la fosforilación de la proteína alfa-sinucleína, asociada a la enfermedad de Parkinson; *PSEN2*, asociado a enfermedad el Alzheimer; *GRIND2D*, gen asociado a receptores GABA y glutamato, que actúan en la neurotransmisión inhibitoria y excitatoria, respectivamente; y *SYNJ2*, identificado en anomalías estructurales del cuerpo calloso(49). Esto nos hace pensar que el Maltrato Infantil afecta a la expresión de genes que están implicados en regular la conducta y comportamiento del individuo.

Pocos estudios identificaron a otros genes implicados en la respuesta frente al estrés, que actúan sobre el eje HHA, estos se encontraban hipermetilados en pacientes que han sido víctimas de Abuso infantil: *Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF)* y *Monoaminoxidasa (MAOB)*(35); consideramos que si bien existen más estudios sobre otros genes relacionados con la respuesta frente al estrés, indagar más sobre los últimos en poblaciones más grandes y diversas puede fortalecer su validez.

Fiacco, et al(33) observó que en un grupo de mujeres sin patología, que habían sido expuestas a Maltrato Infantil severo, el gen *Receptor de Estrógenos α (ER α)*, que actúa como un feedback negativo en el eje HHA, presentaba hipermetilación de la región promotora, lo cual puede indicar que las mujeres presentan menor predisposición para tolerar factores estresantes y desarrollar patologías psiquiátricas.

Así también el MI ha generado cambios a nivel del Sistema Límbico, que es el centro de control de las emociones, la memoria y las acciones de supervivencia como el hambre, deseo sexual, entre otros; y la Corteza Cerebral, dentro de esta la corteza prefrontal que se encarga de formar la personalidad del individuo, estabiliza los sentimientos y lo ayuda a tomar decisiones, generando conductas adecuadas; y la corteza temporal izquierda, o área de Wernicke, su función es comprender el lenguaje hablado y escrito(65). La mayoría de estudios señalan

que las personas que durante su infancia han sufrido abuso infantil, sobretodo abuso sexual o físico, presentaron menor volumen en la materia gris del Hipocampo e Hipotálamo(52)(54) el área más estudiada. Consideramos que los sujetos que han sido víctimas de abuso infantil pueden desarrollar problemas en el aprendizaje y control de sus emociones, lo cual podría desembocar en fracaso académico y disturbios emocionales, con patología mental.

También se ha observado daño a nivel funcional, por ejemplo Choi, et al(60) indicó que el abuso emocional se asocia a disminución en la conectividad de áreas que forman parte del Sistema Límbico, por lo que sopesamos que un niño que recibe insultos o humillación dentro de su hogar o entorno familiar, va a presentar dificultades al momento de enfrentar emociones o situaciones que le generen estrés, por lo tanto no podrá enfrentar problemas sociales y buscar soluciones, respecto al común denominador.

Tomada, et al(54) señaló que el abuso sexual durante la adolescencia genera disminución del volumen en la corteza prefrontal, con el posible desarrollo de Trastornos Depresivos, sin embargo Ahn, et al(53) no observó asociaciones entre el MI y cambios en el volumen de la corteza orbitofrontal; valoramos que los niños que han sido sujetos de abuso pueden presentar dificultades en el desarrollo de su personalidad, debido a las alteraciones morfológicas ocasionados por el trauma, lo que conlleva a patologías mentales depresivas y relacionadas con cambios en la personalidad.

El Maltrato o Abuso Infantil se evaluó en la mayor parte de estudios a través de cuestionarios validados: Childhood Trauma Questionnaire(66), Conflict Tactics Scale(67); en algunos estudios realizados en niños la información se obtuvo del sistema de registro de Abuso Infantil o mediante entrevistas, con preguntas elaboradas por los investigadores, a los padres o autoreportes de los niños; también se evaluaron , aunque en menor medida efectos estresores como pérdida del hogar, cambios frecuentes de domicilio, trabajo infantil, entre otros; consideramos que la evaluación de la causa se realizó de forma adecuada, lo cual disminuyó el sesgo de información y permitió confiar en los resultados.

Dentro de las limitaciones de esta revisión, como mencionamos inicialmente, la mayoría de estudios se realizaron en países de ingresos altos y en su mayoría

anglosajones; consideramos que la cultura es algo esencial al momento de evaluar la experiencia de vida de las personas por lo que es necesario que se realicen futuras investigaciones, en diferentes entornos como en países latinoamericanos, para evaluar la reproducibilidad de los estudios. También encontramos pocos estudios longitudinales, lo que impide evaluar correctamente causalidad, pues algunos estudios no reportan el tiempo de exposición a MI o la edad de inicio, y si hubo alguna modificación como, alejar al individuo del medio donde vivía el abuso.

A nuestro conocimiento, esta revisión es la única que abarca estudios sobre MI con asociación a cambios a nivel epigenético y neuroanatómico, dos esferas esenciales para entender el impacto permanente del abuso infantil.

CONCLUSIONES

El abuso infantil es un gran problema de salud a nivel mundial que no ha cambiado con el tiempo; las consecuencias que este genera son, el desarrollo de patologías psiquiátricas: Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno Bipolar y Trastorno Límitrofe de Personalidad; enlazadas a cambios epigenéticos, como la metilación de genes implicados en el neurodesarrollo: *NR3C1*, *FKBP5*, *SLC6A4*; y asociados a patologías degenerativas: *PSEN2*, *SKAP2*, *GRIND2D*, aunque de los últimos hace falta más evidencia.

Los cambios a nivel cerebral han sido afectados por el abuso sexual, físico y emocional a lo largo de la infancia, generando disminución en el volumen de estructuras que forman parte del Sistema Límbico (hipocampo, hipotálamo) y la corteza cerebral (prefrontal y temporal).

AGRADECIMIENTO

Como finalización de este trabajo quiero agradecer a Dios, creador de todo lo existente, por haberme dado a mis Padres, Francisco y Amparito, quienes con su ejemplo y esfuerzo me han permitido llegar al cumplimiento de esta meta, a mi hermana, Paola, por ser mi fuente de inspiración; al amor de mi vida, Christian, por alentarme cada momento a perseguir mis sueños, y a esta prestigiosa institución educativa que me brindó los mejores docentes, quienes aportaron con sus conocimientos para poder convertirme en una gran profesional.

CONFLICTO DE INTERÉS

La autora no presenta ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Koss KJ. Understanding the Neurobiological Implications of Maltreatment: A Commentary on the Special Issue. Vol. 24, Child Maltreatment. SAGE Publications Inc.; 2019. p. 452–7.
2. Amores-Villalba A, Mateos-Mateos R. Revisión de la neuropsicología del maltrato infantil: la neurobiología y el perfil neuropsicológico de las víctimas de abusos en la infancia. *Psicol Educ.* 2017 Jul 1;23(2):81–8.
3. The National Scientific Council on the Developing Child. The science of neglect: The persistent absence of responsive care disrupts the developing brain. *Cent Dev Child.* 2012;1–20.
4. Organización Mundial de la Salud. Maltrato infantil [Internet]. 06-08. 2020 [cited 2020 Aug 16]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/child-maltreatment>
5. Velasco, M. Alvarez, S. Carrera GVA. La niñez y adolescencia en el Ecuador contemporáneo [Internet]. 2014. 1–98 p. Available from: http://www.unicef.org/ecuador/NA_Ecuador_Contemporaneo.pdf
6. MIES. Plan Nacional de prevención contra la niñez y la adolescencia y de promoción de parentalidades positivas [Internet]. 2018 [cited 2020 Aug 7]. Available from: https://www.inclusion.gob.ec/wp-content/uploads/2018/05/2018.05.10-Plan-Nacional-Violencia-NNA-7_5_2018_CNII_MIES-EDITADO-DIRCOM-09.05.2018-ok.pdf
7. FGE. El servicio integral a favor de la ciudadanía Fiscalía. *Fisc Ciudad* [Internet]. 2016;39:16. Available from: <https://www.fiscalia.gob.ec/images/ciudadana/fc39.pdf>
8. Ohashi K, Anderson CM, Bolger EA, Khan A, McGreenery CE, Teicher MH. Susceptibility or Resilience to Maltreatment Can Be Explained by Specific Differences in Brain Network Architecture. *Biol Psychiatry.* 2019 Apr 15;85(8):690–702.
9. Kim S, Lee D. Prefrontal cortex and impulsive decision making. *Psiquiatr Biol* [Internet]. 2012;19(2):54–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psiq.2012.05.001>
10. Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, Lamantia A-S, Mcnamara J, et al. *Neurociencia.* 5th ed. Editorial Médica: Panamericana, editor. Madrid; 2016. 840 p.
11. Fujisawa TX, Nishitani S, Takiguchi S, Shimada K, Smith AK, Tomoda A. Oxytocin receptor DNA methylation and alterations of brain volumes in maltreated children. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2019;44(12):2045–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41386-019-0414-8>
12. Jouve de la Barreda N. La epigenética. Sus mecanismos y significado en

- la regulación génica. *Cuad Bioet.* 2020;31(103):405–19.
13. Methé DT, Toyama R, Miyabe J. Product development strategy and organizational learning: A tale of two PC makers. *J Prod Innov Manag.* 1997;14(5):323–36.
 14. Little J, Higgins JPT, Ioannidis JPA, Moher D, Gagnon F, Von Elm E, et al. STrengthening the REporting of genetic association studies (STREGA)-an extension of the strobe statement. *PLoS Med.* 2009;6(2):0151–63.
 15. 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.
 16. Timothy A, Benegal V, Shankarappa B, Saxena S, Jain S, Purushottam M. Influence of early adversity on cortisol reactivity, SLC6A4 methylation and externalizing behavior in children of alcoholics. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2019;94(May).
 17. Van Der Knaap LJ, Riese H, Hudziak JJ, Verbiest MMPJ, Verhulst FC, Oldehinkel AJ, et al. Adverse life events and allele-specific methylation of the serotonin transporter gene (SLC6A4) in adolescents. *Psychosom Med.* 2015;77(3):246–55.
 18. Tal. 基因的改变 NIH Public Access. *Bone.* 2011;23(1):1–7.
 19. Kang HJ, Kim JM, Stewart R, Kim SY, Bae KY, Kim SW, et al. Association of SLC6A4 methylation with early adversity, characteristics and outcomes in depression. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry [Internet].* 2013;44:23–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.01.006>
 20. Wankerl M, Miller R, Kirschbaum C, Hennig J, Stalder T, Alexander N. Effects of genetic and early environmental risk factors for depression on serotonin transporter expression and methylation profiles. *Transl Psychiatry [Internet].* 2014;4(6):e402-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2014.37>
 21. Martín-Blanco A, Ferrer M, Soler J, Salazar J, Vega D, Andi6n O, et al. Association between methylation of the glucocorticoid receptor gene, childhood maltreatment, and clinical severity in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res.* 2014;57(1):34–40.
 22. Alexander N, Kirschbaum C, Wankerl M, Stauch BJ, Stalder T, Steudte-Schmiedgen S, et al. Glucocorticoid receptor gene methylation moderates the association of childhood trauma and cortisol stress reactivity. *Psychoneuroendocrinology [Internet].* 2018;90:68–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.01.020>
 23. Shields AE, Wise LA, Ruiz-Narvaez EA, Seddighzadeh B, Byun HM, 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.
 24. Cicchetti D, Handley ED. Methylation of the glucocorticoid receptor gene, nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (NR3C1), in maltreated and nonmaltreated children: Associations with behavioral undercontrol, emotional lability/negativity, and externalizing and internalizi. *Dev Psychopathol.* 2017;29(5):1795–806.
 25. Parade SH, Ridout KK, Seifer R, Armstrong DA, Marsit CJ, McWilliams MA,

- et al. Methylation of the Glucocorticoid Receptor Gene Promoter in Preschoolers: Links With Internalizing Behavior Problems. *Child Dev.* 2016;87(1):86–97.
26. Parent J, Parade SH, Laumann LE, Ridout KK, Yang BZ, Marsit CJ, et al. Dynamic stress-related epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor gene promoter during early development: The role of child maltreatment. *Dev Psychopathol.* 2017;29(5):1635–48.
 27. Radtke KM, Schauer M, Gunter HM, Ruf-Leuschner M, Sill J, Meyer A, et al. Epigenetic modifications of the glucocorticoid receptor gene are associated with the vulnerability to psychopathology in childhood maltreatment. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2015;5(5):e571-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2015.63>
 28. Romens SE, Mcdonald J, Svaren J, Pollak SD. Associations Between Early Life Stress and Gene Methylation in Children. *Child Dev.* 2015;86(1):303–9.
 29. Tyrka AR, Parade SH, Eslinger NM, Marsit CJ, Lesseur C, Armstrong DA, et al. Methylation of exons 1D, 1F, and 1H of the glucocorticoid receptor gene promoter and exposure to adversity in preschool-aged children. *Dev Psychopathol.* 2015;27(2):577–85.
 30. Van Der Knaap LJ, Riese H, Hudziak JJ, Verbiest MMPJ, Verhulst FC, Oldehinkel AJ, et al. Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation following stressful events between birth and adolescence. the TRAILS study. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2014;4(4):e381-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2014.22>
 31. 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(4):1401–12.
 32. Bustamante AC, Aiello AE, Galea S, Ratanatharathorn A, Noronha C, Wildman DE, et al. Glucocorticoid receptor DNA methylation, childhood maltreatment and major depression. *J Affect Disord.* 2016;206:181–8.
 33. Fiacco S, Gardini ES, Mernone L, Schick L, Ehlert U. DNA Methylation in Healthy Older Adults With a History of Childhood Adversity—Findings From the Women 40+ Healthy Aging Study. *Front Psychiatry.* 2019;10(October):1–11.
 34. Melas PA, Wei Y, Wong CCY, Sjöholm LK, Åberg E, Mill J, et al. Genetic and epigenetic associations of MAOA and NR3C1 with depression and childhood adversities. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;16(7):1513–28.
 35. Peng H, Zhu Y, Strachan E, Fowler E, Bacus T, Roy-Byrne P, et al. Childhood Trauma, DNA Methylation of Stress-Related Genes, and Depression: Findings from Two Monozygotic Twin Studies. Vol. 80, *Psychosomatic Medicine.* 2018. 599–608 p.
 36. 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.
 37. Tyrka AR, Parade SH, Welch ES, Ridout KK, Price LH, Marsit C, et al. Methylation of the leukocyte glucocorticoid receptor gene promoter in

- adults: Associations with early adversity and depressive, anxiety and substance-use disorders. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2016;6(7):e848-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2016.112>
38. Wang W, Feng J, Ji C, Mu X, Ma Q, Fan Y, et al. Increased methylation of glucocorticoid receptor gene promoter 1F in peripheral blood of patients with generalized anxiety disorder. *J Psychiatr Res*. 2017;91:18–25.
 39. Schür RR, van Leeuwen JMC, Houtepen LC JM, Kahn RS, Boks MP VC. Glucocorticoid receptor exon 1F methylation and the cortisol stress response in health and disease. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;
 40. Saito T, Shinozaki G, Koga M, Tanichi M, Takeshita S, Nakagawa R, et al. Effect of interaction between a specific subtype of child abuse and the FKBP5 rs1360780 SNP on DNA methylation among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2020;272(March):417–22.
 41. Non AL, Hollister BM, Humphreys KL, Childebayeva A, Esteves K, Zeanah CH, et al. DNA methylation at stress-related genes is associated with exposure to early life institutionalization. *Am J Phys Anthropol*. 2016;161(1):84–93.
 42. Parade SH, Parent J, Rabemananjara K, Seifer R, Marsit CJ, Yang BZ, et al. Change in FK506 binding protein 5 (FKBP5) methylation over time among preschoolers with adversity. *Dev Psychopathol*. 2017;29(5):1627–34.
 43. Tyrka AR, Ridout KK, Parade SH, Paquette A, Marsit CJ, Seifer R. Childhood maltreatment and methylation of FK506 binding protein 5 gene (FKBP5). *Dev Psychopathol*. 2015;27:1637–45.
 44. Bustamante AC, Aiello AE, Guffanti G, Galea S, Wildman DE, Uddin M. FKBP5 DNA methylation does not mediate the association between childhood maltreatment and depression symptom severity in the Detroit Neighborhood Health Study. *J Psychiatr Res*. 2018;96:39–48.
 45. Klengel T, Mehta D, Anacker C, Rex-Haffner M, Pruessner JC, Pariante CM, et al. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci*. 2013;16(1):33–41.
 46. Klinger-König J, Hertel J, Van der Auwera S, Frenzel S, Pfeiffer L, Waldenberger M, et al. Methylation of the FKBP5 gene in association with FKBP5 genotypes, childhood maltreatment and depression. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2019;44(5):930–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41386-019-0319-6>
 47. Tozzi L, Farrell C, Booij L, Doolin K, Nemoda Z, Szyf M, et al. Epigenetic Changes of FKBP5 as a Link Connecting Genetic and Environmental Risk Factors with Structural and Functional Brain Changes in Major Depression. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(5):1138–45.
 48. Parade SH, Novick AM, Parent J, Seifer R, Klaver SJ, Marsit CJ, et al. Stress exposure and psychopathology alter methylation of the serotonin receptor 2A (HTR2A) gene in preschoolers. *Dev Psychopathol*. 2017;29(5):1619–26.
 49. Cecil CAM, Smith RG, Walton E, Mill J, McCrory EJ, Viding E. Epigenetic signatures of childhood abuse and neglect: Implications for psychiatric vulnerability. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2016;83:184–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.09.010>

50. Marinova Z, Maercker A, Küffer A, Robinson MD, Wojdacz TK, Walitza S, et al. DNA methylation profiles of elderly individuals subjected to indentured childhood labor and trauma. *BMC Med Genet*. 2017;18(1):1–10.
51. Auriat AM, Borich MR, Snow NJ, Wadden KP, Boyd LA. Comparing a diffusion tensor and non-tensor approach to white matter fiber tractography in chronic stroke. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2015;7:771–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2015.03.007>
52. Aas M, Haukvik UK, Djurovic S, Tesli M, Athanasiu L, Bjella T, et al. Interplay between childhood trauma and BDNF val66met variants on blood BDNF mRNA levels and on hippocampus subfields volumes in schizophrenia spectrum and bipolar disorders. *J Psychiatr Res*. 2014;59:14–21.
53. Ahn SJ, Kyeong S, Suh SH, Kim JJ, Chung TS, Seok JH. What is the impact of child abuse on gray matter abnormalities in individuals with major depressive disorder: A case control study. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):1–7.
54. Tomoda A. Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development (*Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 20, 3, (292-301)). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2009;21(2):159.
55. Bremner JD, Randall P, Vermetten E, Staib L, Bronen RA, Mazure C, et al. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse - A preliminary report. *Biol Psychiatry*. 1997;41(1):23–32.
56. Busso DS, McLaughlin KA, Brueck S, Peverill M, Gold AL, Sheridan MA. Child Abuse, Neural Structure, and Adolescent Psychopathology: A Longitudinal Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(4):321-328.e1.
57. Cancel A, Comte M, Truillet R, Boukezzi S, Rousseau PF, Zendjidjian XY, et al. Childhood neglect predicts disorganization in schizophrenia through grey matter decrease in dorsolateral prefrontal cortex. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132(4):244–56.
58. Carballedo A, Lisiecka D, Fagan A, Saleh K, Ferguson Y, Connolly G, et al. Early life adversity is associated with brain changes in subjects at family risk for depression. *World J Biol Psychiatry*. 2012;13(8):569–78.
59. Chalavi S, Vissia EM, Giesen ME, Nijenhuis ERS, Draijer N, Cole JH, et al. Abnormal hippocampal morphology in dissociative identity disorder and post-traumatic stress disorder correlates with childhood trauma and dissociative symptoms. *Hum Brain Mapp*. 2015;36(5):1692–704.
60. Choi J, Jeong B, Rohan ML, Polcari AM, Teicher MH. Preliminary Evidence for White Matter Tract Abnormalities in Young Adults Exposed to Parental Verbal Abuse. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2009;65(3):227–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.022>
61. Choi J, Jeong B, Polcari A, Rohan ML, Teicher MH. Reduced fractional anisotropy in the visual limbic pathway of young adults witnessing domestic violence in childhood. *Neuroimage* [Internet]. 2012;59(2):1071–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.033>
62. Cisler JM. Childhood trauma and functional connectivity between amygdala

- and medial prefrontal cortex: A dynamic functional connectivity and large-scale network perspective. *Front Syst Neurosci.* 2017;11(May):1–11.
63. Hanson JL, Hariri AR, Williamson DE. Blunted ventral striatum development in adolescence reflects emotional neglect and predicts depressive symptoms. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2015;78(9):598–605. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.010>
 64. Fedak KM, Bernal A, Capshaw ZA, Gross S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: How data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol.* 2015;12(1):1–9.
 65. Aguilera Muñoz J. *Manual de Ciencias del Comportamiento*. Cuenca; 2020. 456 (25-40).
 66. Bernstein P, Ph D, Fink L, Ph D, Foote J, Ph D, et al. Initial Reliability and Validity of a New Retrospective Measure of Child Abuse and Neglect. *Am J Psychiatry.* 1994;151(8):1132–6.
 67. Straus MA. Measuring Intrafamily Conflict and Violence: The Conflict Tactics (CT) Scales. *Phys Violence Am Fam.* 2019;41(1):29–48.