



Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud Carrera de Medicina

Año 2024

Trabajo Final de Carrera (Tesis)

Revisión bibliográfica sobre la Asfixia Perinatal como factor de riesgo de
esquizofrenia

Literature review on Perinatal Asphyxia as a risk factor for schizophrenia

Alumno:

Fabrizio Rodrigues Paz

fabrizio.rodriguespaz@Alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Francisco Capani

Franciscocapani@hotmail.com

Revisión bibliográfica sobre la Asfixia Perinatal como factor de riesgo de esquizofrenia

Literature review on Perinatal Asphyxia as a risk factor for schizophrenia

Autores:Rodrigues F, Capani F

Resumen

Introducción: La Asfixia Perinatal (AP) es una de las injurias que ocurren con mayor prevalencia alrededor del nacimiento, especialmente en los países menos desarrollados socioeconómicamente. Se sabe que el cerebro en desarrollo es particularmente vulnerable al estrés materno y a las agresiones ambientales antes durante y después del nacimiento. En este sentido, la AP se considera como factor de riesgo de numerosos trastornos del neurodesarrollo. **Objetivo:** El objetivo de la presente investigación fue analizar a la AP como factor de riesgo de esquizofrenia. **Materiales y Métodos:** Se realizó una búsqueda de artículos científicos en las bases de datos PubMed y Scielo, siguiendo el uso de criterios pre especificados, tales como estudios realizados en sujetos humanos y animales, en idioma inglés o español, con disponibilidad de acceso al texto completo y que hubiesen sido publicados con una antigüedad no superior a 10 años. **Resultados:** La AP se asocia con el aumento en las tasas de mortalidad debido a la redistribución del gasto cardiaco hacia el cerebro, corazón y glándulas suprarrenales. Se han identificado genes vinculados a un mayor riesgo de esquizofrenia, los cuales modifican su expresión frente a un escenario de hipoxia inducida por cesárea en los cerebros de roedores. Asimismo, la hipoxia reduce el peso del cerebro y diversos procesos como la mielinización y la neurogénesis. **Conclusiones:** Las complicaciones obstétricas relacionadas con la hipoxia incrementan cinco veces el riesgo de desarrollar esquizofrenia en la vida adulta.

Palabras Clave: Asfixia Perinatal, hipoxia perinatal, esquizofrenia, psicosis

Abstract

Introduction: Perinatal asphyxia (PA) is one of the most prevalent injuries that occur around birth, especially in less socioeconomically developed countries. The developing brain is known to be particularly vulnerable to maternal stress and environmental insults before, during and after birth. In this sense, PA is considered a risk factor for numerous neurodevelopmental disorders. **Objective:** The objective of the present investigation was to analyze PA as a risk factor for schizophrenia. **Materials and Methods:** A search for scientific articles was carried out in the PubMed and Scielo databases, following the use of pre-specified criteria, such as studies carried out on human subjects and animals, in English or Spanish, with availability of access to the text. complete and that they had been published no older than 10 years. **Results:** AP is associated with increased mortality rates due to the redistribution of cardiac output to the brain, heart and adrenal glands. Genes linked to a greater risk of schizophrenia have been identified, which modify their expression in a scenario of hypoxia induced by cesarean section in the brains of rodents. Likewise, hypoxia reduces brain weight and various processes such as myelination and neurogenesis **Conclusions:** Obstetric complications related to hypoxia increase the risk of developing schizophrenia five times in adult life.

Keywords: perinatal asphyxia, perinatal hypoxia, schizophrenia, psychosis

INTRODUCCIÓN

La posibilidad del neonato de continuar su vida extra-útero a través del desarrollo de toda su potencialidad genética y posterior crecimiento físico e intelectual, se encuentra condicionada por sus posibilidades para enfrentar los múltiples eventos de peligro durante la gestación y el parto. Entre ellos, el nacimiento representa el momento de mayor vulnerabilidad (1).

La AP es una de las injurias que ocurren alrededor del nacimiento con mayor prevalencia, especialmente en los países menos desarrollados socioeconómicamente. Ocurre como consecuencia de una anomalía en el intercambio de gases a nivel fetal, dando lugar a una serie de cambios que pueden eventualmente llevar a la muerte (2).

Dentro de las causas primarias de muerte en el neonato se incluyen la prematuridad, las infecciones y la AP, la cual se asocia a tasas de mortalidad que van del 20 al 50 %. En adición, los principales factores de riesgo para el desarrollo de la misma son el trabajo de parto prolongado, la presencia de meconio en el líquido amniótico, el parto instrumental y el bajo peso al nacer (3).

La hipoxia perinatal también puede inducir actividad convulsiva y cambios en los niveles de neurotransmisores cerebrales. Las complicaciones del parto también se han relacionado con trastornos del desarrollo neurológico, tales como la esquizofrenia, el TDAH, el autismo, la parálisis cerebral y la leucomalacia periventricular (4).

Dentro de los trastornos mentales, existe una gran cantidad de bibliografía referida a la relación dada entre AP y déficit de atención, trastorno de hiperactividad; parálisis cerebral; epilepsia; retraso mental; trastornos del espectro autista,

esquizofrenia y otros trastornos neurodegenerativos (5,18).

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica que se manifiesta entre la adolescencia y la adultez temprana y se caracteriza por un trastorno del pensamiento con delirios, alucinaciones y conducta autista. Se ha visto que, en las historias clínicas retrospectivas de estos pacientes, se encuentran con mucha frecuencia diversos tipos de complicaciones obstétricas, y de AP en particular (6).

Por lo tanto, en consideración de que existe evidencia que afirma que la AP se relaciona con patologías neurodegenerativas, retraso psicomotor, déficit de atención, hiperactividad, esquizofrenia, síndromes psicóticos y epilepsia, surge especial interés por responder al siguiente interrogante: ¿Es la misma un factor de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia?

Por tal motivo resultará necesario analizar el siguiente punto:

Estudiar la relación de la AP y el desarrollo de esquizofrenia.

Este trabajo representa un aporte al conocimiento ya que el análisis de la AP como posible factor de riesgo del desarrollo de esquizofrenia, podría mejorar la calidad de atención médica por medio de intervenciones tempranas y/o preventivas.

MATERIALES Y MÉTODOS

La presente revisión bibliográfica consistió en la búsqueda de artículos científicos sobre la relación que existe entre la AP y el desarrollo de esquizofrenia.

Las bases de datos consultadas como fuente de información necesaria para dar respuesta a los interrogantes planteados han sido Pubmed y SciELO.

Los términos utilizados para realizar esta búsqueda bibliográfica en las bases de datos en inglés han sido “perinatal asphyxia and psychosis”, “perinatal asphyxia and schizophrenia”. Por su parte, las palabras clave en español utilizadas fueron las mismas que en inglés.

Se tomaron como criterios de inclusión en el proceso de búsqueda las siguientes características:

- Artículos científicos cuyo propósito fuera estudiar y analizar la relación entre la AP y la esquizofrenia
- Documentos, estudios descriptivos, metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados en idioma inglés o español
- Estudios descriptivos, metaanálisis o ensayos clínicos cuya muestra de estudio estuviese conformada por sujetos humanos o animales
- Artículos científicos con fecha de publicación no mayor a 10 años hacia atrás y que tuviesen disponible el acceso al texto completo en formato PDF

Por otro lado, se eliminaron de la búsqueda aquellos artículos, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados hace más de 10 años, aunque se tomaron como válidas algunas publicaciones anteriores debido a la relevancia de sus resultados y conclusiones para este trabajo. Se utilizó la publicación más actualizada o completa, para aquellos estudios que contaran con más de un artículo.

De todos los artículos encontrados, se procedió a seleccionarlos tras la revisión de su título y año de publicación y; posteriormente, la lectura de los resúmenes de dichos documentos, desestimando aquellos que no enfocaran su abordaje en los propósitos planteados para este trabajo.

AP

La AP se define como la presencia de alteraciones en el intercambio gaseoso, las cuales dan lugar a hipoxia, hipercapnia y acidosis que ocurren de forma progresiva durante el nacimiento y conducen al déficit de oxígeno transitorio, aunque dañino en el neonato. La incidencia de esta condición es elevada, observándose 2,5 casos por cada 1000 niños nacidos vivos (7).

Se sabe que el oxígeno es un nutriente esencial para todas las células del organismo. Los glóbulos rojos transportan oxígeno y la presencia de alteraciones en su concentración, tanto por exceso como por déficit, puede ocasionar cambios dirigidos a restablecer el equilibrio del mismo, esencial para un funcionamiento celular óptimo (8).

En este contexto, es conocido que el feto se desarrolla en un ambiente hipoxémico aunque no hipóxico, en el que diversos mecanismos adaptativos le permiten sobrevivir. No obstante, durante el trabajo de parto, las contracciones generan una disminución intermitente del flujo sanguíneo arterial uterino y una disminución del flujo, afectando el intercambio gaseoso transplacentario. Esto normalmente no representa complicaciones para el neonato, excepto en algunos recién nacidos muy prematuros, en los que la incapacidad del miocardio inmaduro para bombear contra el aumento de la resistencia vascular sistémica podría dar lugar a una disminución transitoria del flujo sanguíneo sistémico y cerebral (9).

La AP se asocia con el aumento en las tasas de mortalidad debido a la redistribución del gasto cardíaco hacia el cerebro, corazón y glándulas suprarrenales, secundaria a la interrupción del flujo placentario, a fin de asegurar una

adecuada perfusión y oxigenación tisular, aunque en detrimento del resto de órganos corporales. Es así que la misma se considera una de las principales causas de disfunción orgánica múltiple con consiguiente daño celular, función tisular alterada y riesgo de disfunción posnatal (7).

La fisiopatología de la asfixia es compleja e incluye múltiples factores de riesgo, entre los que se mencionan aquellos gestacionales, placentarios y neonatales. En este sentido, se ha visto que la materna y las enfermedades crónicas de la madre, tales como diabetes, hipertensión o preeclampsia, pueden ocasionar alteraciones en la vasculatura placentaria y disminución del flujo sanguíneo fetal. (9)

Se ha planteado, asimismo, que esta patología se asocia con un aumento en los niveles de glutamato y de óxido nítrico, como así también se ha registrado un incremento del radical anión superóxido, el cual puede reaccionar rápidamente con el óxido nítrico para dar lugar a la formación de aniones peroxinitrito, ocasionando un estado oxidativo, muerte celular e inflamación. En adición, se ha visto que las proteínas encargadas de la señalización redox muestran alteraciones, en términos de expresión, distribución celular y actividad, correlacionándose con daño neuronal y afectación cognitiva (10).

AP y esquizofrenia

Las agresiones hipóxico-isquémicas que ocurren durante o después del nacimiento pueden ocasionar deterioro neurológico tanto agudo como a largo plazo. Se ha visto que la falta de oxígeno da lugar a una cascada de reacciones bioquímicas a nivel cerebral que se asocian con lesión tanto neuronal como del cerebro (9)

Inicialmente, ocurre una glucólisis anaeróbica con aumento de lactato, acidosis y menor formación de ATP, lo cual

induce edema intracelular y entrada de calcio, generando excitotoxicidad y consiguiente daño neuronal. Asimismo, el ingreso del calcio a la neurona conduce a daño mitocondrial y aumento de radicales libres que terminan por dañar diversas moléculas orgánicas (9)

Por otro lado, se sabe que la mielinización es un proceso esencial para las funciones motoras, cognitivas y sensoriales. Los oligodendrocitos son las células implicadas en la formación de mielina, siendo los astrocitos y la microglía necesarios para la maduración y proliferación de estos. Es así que los eventos hipoxicos durante el período perinatal ejercen efectos negativos sobre el desarrollo, diferenciación y maduración de estas células, dando lugar a defectos en el proceso de mielinización nerviosa (11).

Van Tilborg , con la finalidad de analizar la mielinización en modelos animales de enfermedades neurológicas, utilizó cuatro modelos diferentes de roedores, tanto de lesión cerebral neonatal como de accidente cerebrovascular en adultos, y demostró que la tinción de secciones del cerebro para la proteína básica de mielina (MBP) permite un análisis detallado de la integridad microestructural de los axones mielinizados. Es así que, tanto en los modelos de daño cerebral neonatal como de asfixia neonatal se observó una mielinización cortical reducida (12).

En este sentido, varios estudios que utilizan imágenes con tensor de difusión revelan que las lesiones a nivel de los tractos de sustancia blanca, que ocurren en la lesión perinatal de la sustancia blanca, conducen a la presencia de alteraciones en la microestructura de los tractos axonales mielinizados. De hecho, esto también se ha registrado en trastornos neurológicos, incluidos los trastornos del espectro autista, la esquizofrenia y el TDAH (12)

En este contexto, se ha propuesto que las agresiones metabólicas y ambientales que se presentan durante las primeras etapas del desarrollo pueden dar lugar a manifestaciones psiquiátricas durante la adolescencia o vida adulta. En este sentido, múltiples estudios afirman que la hipoxia está relacionada con la esquizofrenia (13).

La esquizofrenia es un trastorno del desarrollo que cursa con delirios, alucinaciones y deterioro cognitivo, en cuya etiología participan factores genéticos y ambientales que conducen a un desarrollo cerebral anormal durante el período pre o posnatal. Se ha visto que las infecciones virales maternas prenatales, las complicaciones obstétricas que implican hipoxia y el estrés durante el desarrollo neurológico, desempeñan un papel importante en esta patología, posiblemente contribuyendo a volúmenes más pequeños del hipocampo (14).

El impacto de la AP en la vida posnatal se ha estudiado utilizando modelos de hipoxia en roedores, sugiriéndose que la misma ocasiona alteraciones en los sistemas reguladores neuronales dopaminérgicos, posiblemente mediado por interacciones genéticas. En este sentido, se han identificado genes vinculados a un mayor riesgo de esquizofrenia, a saber, CNM2, CSMD1 y MMP16, los cuales modifican su expresión frente a un escenario de hipoxia inducida por cesárea en los cerebros de roedores (15).

En la misma línea, Wakuda estudió la neuregulina-1 (NRG1), uno de los genes asociados con mayor riesgo de esquizofrenia, a través de un modelo animal de ratas nacidas por cesárea y expuestas a hipoxia, registrando que las complicaciones obstétricas asociadas con hipoxia fetal conducen a desregulaciones en la expresión de algunos de los genes

candidatos a la esquizofrenia, tales como NRG1, ErbB4, AKT1, COMT y BDNF. (16).

Particularmente, NRG1 y su receptor ErbB4, el cual se expresa en las neuronas del mesencéfalo, se han implicado en importantes procesos de desarrollo neurológico; en adición, COMT y BDNF intervienen en el desarrollo neuronal y también se han propuesto en la patogenia de la esquizofrenia (16)

Se ha planteado que diversos factores epigenéticos actúan durante la etapa de la gestación y son capaces de interferir en el desarrollo neurológico de la descendencia. En este sentido, se propone que existen factores tanto maternos como fetales que pueden dar lugar a cambios que afectan desde el desarrollo del cerebro hasta la neurodegeneración. Dentro de los primeros se incluyen la dieta materna, el tabaquismo, alcoholismo, hipertensión, desnutrición, estrés y diabetes; mientras que, entre los segundos, se menciona la asfixia fetal, insuficiencia placentaria, prematuridad y bajo peso al nacer, esto es, variables que implican la restricción del crecimiento intrauterino (17).

En relación a esto último, una revisión del año 2016 refuerza la evidencia del papel del medio ambiente como factor determinante de un riesgo aumentado de esquizofrenia. Particularmente, se investigó el rol de las infecciones durante la gestación, identificándose al herpes simple tipo 2 (HSV-2) y al toxoplasma gondii, como aquellos asociados al desarrollo de esquizofrenia en la vida adulta. Asimismo, las infecciones del sistema nervioso central se vincularon con el riesgo aumentado de esquizofrenia en la población pediátrica (17).

En adición, al analizar el déficit de oxígeno en el periodo perinatal, se pudo determinar que los neonatos que presentan complicaciones obstétricas relacionadas

con la hipoxia, tienen un riesgo cinco veces mayor de desarrollar esquizofrenia en la vida adulta, en comparación con aquellos sin complicaciones hipoxicas. Esto estaría fundamentado en el hecho de que la hipoxia reduce el peso del cerebro y diversos procesos como la mielinización, neurogénesis, sinaptogénesis, daño de la sustancia blanca y maduración de interneuronas, astroglia y oligodendroglia (17).

En relación a ello, se ha establecido que, durante el primer o segundo trimestre del embarazo, la exposición de la madre al estrés psicológico puede condicionar un desarrollo cerebral deficitario, afectando la secreción de hormonas glucocorticoides y, por consiguiente, la capacidad de protección de la placenta. Sumado a esto, se ha visto la inducción de mecanismos epigenéticos que participan en la fisiopatología de la esquizofrenia y el trastorno bipolar (18).

De esta manera, Pugliese y sus colaboradores investigaron la asociación entre el estrés psicológico materno y las enfermedades médicas durante el período prenatal/perinatal y el desarrollo de trastornos mentales graves, encontrando que el trastorno del espectro de la esquizofrenia se asoció positivamente con el estrés materno, como así también con la presencia de infecciones, aumento de peso inadecuado durante el embarazo y asfixia periparto. (18).

Se destaca, de esta manera, que un factor común de todas las complicaciones perinatales es la hipoxia, la cual se ha asociado con proliferación celular alterada en la corteza cingulada anterior y déficit en la inhibición previa al pulso de la respuesta de sobresalto acústico en modelos animales (18).

La evidencia muestra que el estrés materno parece dar lugar a la alteración de varias

vías moleculares y estructuras cerebrales, específicamente en ciertas regiones del cerebro como la corteza frontal y prefrontal, el cuerpo calloso, el hipocampo, el hipotálamo y la amígdala, conduciendo a alteraciones cognitivas, conductuales y psicosociales que se manifiestan en la vida adulta. Se ha planteado que los eventos estresantes maternos alteran la concentración de serotonina en el cerebro del feto, y esto podría afectar la salud mental (17).

Por otro lado, se ha propuesto que el exceso de cortisol, secundario al estrés materno, atraviesa la barrera placentaria y afecta el neurodesarrollo del feto, observándose mala adaptación a los factores estresantes por parte de la descendencia. En adición, se ha registrado un desequilibrio entre las células inhibitorias y excitadoras en varias regiones cerebrales (18).

En la misma línea, Vázquez-Borsetti y sus colaboradores, sobre la base de que los tejidos nerviosos son susceptibles a la hipoxia, presentando consecuencias en el neurodesarrollo que incluyen déficit de atención, hiperactividad, epilepsia, retraso mental, parálisis cerebral y esquizofrenia; llevaron adelante un estudio en el que investigaron el vínculo entre la AP, la disminución de reelina y calbindina, y el desarrollo de enfermedades psiquiátricas que implican déficits de interacción social en roedores, y encontraron asociación entre dichos eventos. Particularmente, las manifestaciones incluyeron disminución en el juego, pero no sobre la actividad locomotora (5).

RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica arrojó 60 Artículos,³⁸ no cumplían con los criterios de inclusión, por lo cual se trabajó con 22 artículos.

A partir del trabajo realizado se pudo arribar a los siguientes resultados.

- La AP se asocia con el aumento en las tasas de mortalidad debido a la redistribución del gasto cardíaco hacia el cerebro, corazón y glándulas suprarrenales.
- Aunque la hipoxia no es muy común en niños nacidos a término, más de la mitad de los bebés prematuros y recién nacidos con bajo peso la padecen. Da lugar a una cascada de alteraciones bioquímicas susceptibles de ocasionar muerte neuronal y daño cerebral durante el período previo al parto o intraparto.
- La fisiopatología de la asfixia es compleja e incluye múltiples factores de riesgo, entre los que se mencionan aquellos gestacionales, placentarios y neonatales.
- Se han identificado genes vinculados a un mayor riesgo de esquizofrenia, a saber, CNRM2, CSMD1 y MMP16, los cuales modifican su expresión frente a un escenario de hipoxia inducida por cesárea en los cerebros de roedores. Particularmente, NRG1 y su receptor ErbB4, el cual se expresa en las neuronas del mesencéfalo, se han implicado en importantes procesos de desarrollo neurológico; en adición, COMT y BDNF intervienen en el desarrollo neuronal y también se han propuesto en la patogenia de la esquizofrenia.

- Se identificó al herpes simple tipo 2 (HSV-2) y al toxoplasma gondii como factores asociados al desarrollo de esquizofrenia en la vida adulta. Asimismo, las infecciones del sistema nervioso central se vincularon con el riesgo aumentado de esquizofrenia en la población pediátrica.
- La hipoxia reduce el peso del cerebro y diversos procesos como la mielinización, neurogénesis, sinaptogénesis, daño de la sustancia blanca y maduración de interneuronas, astroglia y oligodendroglia.
- La esquizofrenia se asoció positivamente con el estrés materno, como así también con la presencia de infecciones, aumento de peso inadecuado durante el embarazo y asfixia periparto.

DISCUSIÓN

El presente estudio fue elaborado con el objetivo de determinar la relación que existe entre la AP y la esquizofrenia.

Se sabe que la AP da lugar a una cascada de alteraciones bioquímicas que pueden ocasionar muerte neuronal y daño cerebral durante el período previo al parto o intraparto. Dentro de su etiología se incluyen múltiples factores de riesgo, entre los que se mencionan aquellos gestacionales, placentarios y neonatales.

En este sentido, Rodríguez Castro estudió las consecuencias clínicas asociadas a factores perinatales, entendiendo que estos aumentan la posibilidad de desarrollar alteraciones en el desarrollo neurológico, afectándose así las capacidades para

interactuar de forma exitosa en el ambiente biológico, físico y social. La autora concluye que todo aquello que cause daño en la madre gestante va a repercutir en la salud y el bienestar del neonato, tanto como la edad de la misma, las enfermedades de base y el estilo de vida.(1).

En adición, se han identificado genes vinculados a un mayor riesgo de esquizofrenia, los cuales modifican su expresión frente a un escenario de hipoxia, implicándose en procesos relevantes del desarrollo neurológico, particularmente, NRG, ErbB4, COMT y BDNF. De hecho, Howes y sus colaboradores estudiaron los genes y los factores ambientales que pueden sensibilizar el sistema de dopamina para hacerlo vulnerable al estrés, con consiguiente desregulación progresiva y aparición de psicosis; arribando a la conclusión de que la evidencia afirma que las personas con riesgo de esquizofrenia presentan una capacidad elevada de síntesis de dopamina en el cuerpo estriatal y una mayor liberación de la misma ante el estrés, asociándose, asimismo, con una función cortical alterada durante las tareas cognitivas. (19).

Sumado a esto, se pudo determinar que la hipoxia reduce el peso del cerebro y diversos procesos como la mielinización, neurogénesis, sinaptogénesis, daño de la sustancia blanca y maduración de interneuronas, astrogliia y oligodendrogliia. En este sentido, Campanille, estudió las alteraciones morfológicas de los cerebelos de ratas adultas que sufrieron AP, sobre la base del conocimiento de que las estructuras cerebrales, específicamente el cerebelo, son vulnerables a la hipoxia en recién nacidos debido a su rápido crecimiento en este período; concluyendo que la AP da lugar a cambios estructurales en el cerebelo, que podrían estar involucrados en la patogénesis de los déficits cognitivos.(20).

Por otro lado, Logica y sus colaboradores afirman que la AP representa una causa importante de déficits neurológicos, siendo la interacción entre neuronas, astrocitos y células endoteliales un elemento esencial en la modulación del suministro de energía y los cambios en la actividad de las neuronas.(21).

Se sabe que los astrocitos llevan a cabo una serie de funciones críticas para el sistema nervioso, incluida la captación de neurotransmisores, la regulación del pH y las concentraciones de iones; es así que, cuando se produce una lesión cerebral, la comunicación neuronal se modifica, ya sea en cooperación para restablecer la homeostasis, o en la propagación del daño, convirtiéndose entonces dichas células en una unidad metabólica esencial en el curso de la lesión.

Por último, la esquizofrenia también se asoció positivamente con el estrés materno, como así también con la presencia de infecciones, identificándose al herpes simple tipo 2 y al toxoplasma gondii.

En este sentido, Klein-Petersen y sus colaboradores revisaron la asociación del tratamiento antibiótico y las alteraciones de la microbiota intestinal, considerando que tanto las infecciones como el tratamiento con antibióticos pueden alterar la misma, provocando disbiosis y alteraciones del comportamiento. De hecho, algunos trabajos realizados en humanos, identificaron que existe asociación entre la esquizofrenia y dichas alteraciones, aunque con resultados poco claros. De esta manera, el autor sugiere la realización de estudios longitudinales a gran escala que permitan la obtención de resultados que dilucidar esta asociación(22).

Finalmente, se sugiere ampliar la investigación referente a la fisiopatología de la asfixia, sus factores de riesgo y sus alteraciones a nivel del neurodesarrollo, no solo con respecto a la esquizofrenia sino además con otros trastornos psiquiátricos.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Castro, M. N. (2020). Principales hallazgos clínicos asociados a factores perinatales. Revisión sistemática cualitativa. Bogotá, Colombia. Recuperado el 15 de Diciembre de 2023, de <https://ciencia.lasalle.edu.co/cgi/viewcontent.cgi?article=2877&context=optometria>
2. Llambías Peláez, A., Reyes Ramírez, W. J., Pérez Buchillón, R., Carmenate Martínez, L. R., Pérez Martínez, L., & Díaz Díaz, G. (2016). Factores de riesgo de la asfixia perinatal. *MEDICIEGO*, 22(4), 30-35. Obtenido de <https://revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/666/1069>
3. Waltengus Sendeku, F., Gedefaw Azeze, G., & Lake Fenta, S. (Marzo de 2020). Perinatal asphyxia and its associated actors in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*, 20(1), 135. doi:10.1186/s12887-020-02039-3.
4. Piešová, M., & Mac, M. (Abril de 2020). Impact of perinatal hypoxia on the developing brain. *Physiol Res*, 69(2), 199-213. doi:10.33549/physiolres.934198.
5. Vázquez-Borsetti, P., Peña, E., Rico, C., Noto, M., Miller, N., Cohon, D., . . . Loidl, F. C. (2016). Perinatal Asphyxia Reduces the Number of Reelin Neurons in the Prelimbic

Cortex and Deteriorates Social Interaction in Rats. *Dev Neurosci*, 38(4), 241-250. doi:10.1159/000448244.

6. Acosta J, Velásquez R, Avendaño J, Bruno M, Loidl C. Estudio de esquizofrenia como posible efecto a largo plazo por asfixia perinatal severa experimental..

7. Iribarren, I., Hilario, E., Álvarez, A., & Alonso-Alconada, D. (Octubre de 2022). Neonatal multiple organ failure after perinatal asphyxia. *An Pediatr (Engl Ed)*, 97(4), 280.e1-280.e8. doi:10.1016/j.anpede.2022.08.010.

8. Peñuela, O. A. (Julio-Septiembre de 2005). Hemoglobina: una molécula modelo para el investigador. *Colombia Médica*, 36(3), 215-225. Obtenido de <https://www.redalyc.org/pdf/283/28336313.pdf>

9. Mota-Rojas, D., Villanueva-García, D., Solimano, A., Muns, R., Ibarra-Ríos, D., & Mota-Reyes, A. (Febrero de 2022). Pathophysiology of Perinatal Asphyxia in Humans and Animal Models. *Biomedicine*, 10(2), 347. doi:10.3390/biomedicine10020347

10. Romero, J. I., Holubiec, M. I., Logica Tornatore, T., Riviére, S., Hanschmann, E.-M., Kölliker-Frers, R. A., . . . Capani, F. (2017). Neuronal Damage Induced by Perinatal Asphyxia Is Attenuated by Postinjury Glutaredoxin-2 Administration. *Oxid Med Cell Longev*(2017), 4162465. doi:10.1155/2017/4162465

11. Kumar Singh, D., Ling, E.-A., & Kaur, C. (Noviembre de 2018). Hypoxia and myelination deficits in the developing brain. *Int J Dev Neurosci*(70), 3-11. doi:10.1016/j.ijdevneu.2018.06.012

12. Van Tilborg, E., van Kammen, C. M., de Theije, C. G., van Meer, M. P., Dijkhuizen,

- R. M., & Nijboer, C. H. (2017). A quantitative method for microstructural analysis of myelinated axons in the injured rodent brain. *Sci Rep.*(7), 16492. doi:10.1038/s41598-017-16797-1
- 13.Herrera-Marschitz, M., Neira-Pena, T., Rojas-Mancilla, E., Espina-Marchant, P., Esmar, D., Perez, R., . . . Gebicke-Haerter, P. J. (2014). Perinatal asphyxia: CNS development and deficits with delayed onset. *Front Neurosci.*(8), 47. doi:10.3389/fnins.2014.00047
- 14.Schmitt , A., Malchow , B., Hasan , A., & Falkai , P. (Febrero de 2014). The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Front Neurosci.*(8), 19. doi:10.3389/fnins.2014.00019.
15. Paparelli, A., Iwata, K., Wakuda, T., Iyegbe, C., Murray, R. M., & Takei, N. (2017). Perinatal Asphyxia in Rat Alters Expression of Novel Schizophrenia Risk Genes. *Front Mol Neurosci.*(10), 341. doi:10.3389/fnmol.2017.00341
- 16.Wakuda , T., Iwata , K., Iwata , Y., Anitha , A., Takahashi , T., Yamada , K., . . . Mori , N. (Enero de 2015). Perinatal asphyxia alters neuregulin-1 and COMT gene expression in the medial prefrontal cortex in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*(56), 149-54. doi:10.1016/j.pnpbp.2014.08.002
- 17.Faa , G., Manchia , M., Pintus , R., Gerosa , C., Marcialis , M. A., & Fanos , V. (Septiembre de 2016). Fetal programming of neuropsychiatric disorders. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 108(3), 207-223. doi:10.1002/bdrc.21139.
- 18.Pugliese, V., Bruni , A., Carbone , E. A., Calabrò , G., Cerminara , G., Sampogna , G., . . . De Fazio , P. (2019). Maternal stress, prenatal medical illnesses and obstetric complications: Risk factors for schizophrenia spectrum disorder, bipolar disorder and major depressive disorder. *Psychiatry Res*(271), 23-30. doi: 10.1016/j.psychres.2018.11.023.
- 19.Howes , O. D., McCutcheon, R., Owen , M. J., & Murray , R. M. (Enero de 2017). The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 81(1), 9-20. doi:10.1016/j.biopsych.2016.07.014.
- 20.Campanille, V. (Diciembre de 2015). Modificaciones inducidas por la asfixia perinatal en el cerebelo de rata : neuroprotección por estrógeno. Buenos Aires, Argentina. Recuperado el 16 de Diciembre de 2023, de <http://repositorioubasib.uba.ar/gsdl/cgi-bin/library.cgi?e=q-10000-00---off-0masteruba--00-2---0-10-0---0direct-10--SU--4-----0-1l--10-es-Zz-1---20-about-Estradiol--00-3-1-00-00--4--0--0-0-01-00-0utfZz-8-00&a=d&c=masteruba&srp=0&srn=0&cl=search&>
- 21.Logica , T., Riviere , S., Holubiec, M. I., Castilla , R., Barreto , G. E., & Capani , F. (Junio de 2016). Metabolic Changes Following Perinatal Asphyxia: Role of Astrocytes and Their Interaction with Neurons. *Front Aging Neurosci*(8), 116. doi:10.3389/fnagi.2016.00116
- 22.Klein-Petersen , A. W., Köhler-Forsberg , O., & Benros , M. E. (Agosto de 2021). Infections, antibiotic treatment and the Microbiome in relation to schizophrenia. *Schizophr Res*(234), 71-77. doi:10.1016/j.schres.2019.11.033