

7. Parra A, Garza C, Garza Y. Changes in growth hormone, insulin and thyroxine values and in energy metabolism on marasmic infant. *Tropical Pediatr* 1973; 82: 133.
8. Loredó Abdalá A, Cornejo BJ, Ulloa AA et al. Comportamiento endócrino del niño maltratado en la fase aguda de la agresión. *Bol Med Hosp Infat Mex* 1989; 46: 272-276.
9. Loredó-Abdalá A, Casas-Muñoz A, Cerezo-Cantú V, Carballido-Moreno OG, Ordoñez-Franco NA. Maltrato infantil: la neurobiología, estrategia de estudio para el siglo XXI. *Acta Pediatr Mex*. 2020;41:165-177.
10. McDermott R, Tingley D, Cowden J, Frazzetto G, Johnson DD. Monoamine oxidase A gene (MAOA) predicts behavioral aggression following provocation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(7):2118-23. PMC
11. Kolla NJ, Bortolato M. The role of monoamine oxidase A in the neurobiology of aggressive, antisocial, and violent behaviour: a tale of mice and men. *Psychiatry Res*. 2020;291:113230. PMC+1
12. Palumbo S, Sitia C, et al. Genes and aggressive behavior: epigenetic mechanisms. *Front Behav Neurosci*. 2018;12:117. Frontiers+1
13. Magwai T, et al. Physiological Genomics Plays a Crucial Role in Response to Stress and Behavior: The Role of SLC6A4. *Genes (Basel)*. 2022;13(2):300. MDPI
14. van der Knaap LJ, Riese H, Hudziak JJ, et al. Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation following stressful events between birth and adolescence. *Transl Psychiatry*. 2014;4:e381. Nature
15. Cicchetti D, Hetzel S, Rogosch FA, Handley ED, Toth SL. Methylation of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in maltreated and non-maltreated children: associations with behavioral under-control, emotional lability/negativity, and externalizing and internalizing symptoms. *Dev Psychopathol*. 2017;29(5):1795-806. Cambridge University Press & Assessment+1

## RESPUESTA A LA CARTA AL EDITOR

Agradezco profundamente los comentarios realizados sobre nuestro trabajo “Maltrato Infantil, Regulación Hormonal: Impacto en Crecimiento y Plasticidad Neuronal” y la oportunidad de ampliar algunos puntos desde una perspectiva estrictamente biológica y molecular. Coincidió en que las definiciones amplias y operativas de maltrato infantil son esenciales para la práctica clínica; en nuestro artículo adoptamos las definiciones de la OMS y del Child Abuse Prevention and Treatment Act (CAPTA), que conceptualizan el maltrato como cualquier forma de abuso físico, emocional, sexual, negligencia o desatención que comprometa la salud, el desarrollo o la supervivencia del menor en un contexto de

responsabilidad, confianza o poder<sup>1,2</sup>, y utilizamos este marco para focalizar el análisis en los mecanismos fisiopatológicos que traducen esas experiencias en daño orgánico. En el plano epidemiológico, destacamos que en México más de 27,526 niñas y niños fueron atendidos en 2020 por violencia familiar o no familiar<sup>3</sup> y que estas experiencias, además de su impacto inmediato, pueden transmitirse a generaciones futuras mediante herencia epigenética transgeneracional<sup>4</sup>; a nivel internacional, datos de Estados Unidos indican que uno de cada cuatro niños experimenta algún tipo de violencia y que más de 3.5 millones son reportados cada año a los servicios de protección infantil<sup>5,6</sup>, mientras que estudios de cohorte como el UK Biobank han mostrado mayor carga de eventos traumáticos tempranos en mujeres, personas afrodescendientes y de origen asiático del sur que viven en contextos de alta privación socioeconómica<sup>7</sup>.

En el plano conductual, revisamos la interacción entre maltrato, riesgo poligénico y consumo de sustancias, donde la exposición a abuso físico o sexual en la infancia incrementa de forma significativa la probabilidad de uso problemático de alcohol y otras drogas, así como la aparición de conductas delictivas en la adolescencia<sup>8,9</sup>. En cuanto a la crítica sobre el horizonte temporal de la bibliografía, nuestro objetivo metodológico fue concentrarnos en la evidencia más reciente (2020–2024), integrando ensayos clínicos, estudios de cohorte, biomarcadores de estrés y trabajos de neuroimagen funcional robustos; sin embargo, señalamos explícitamente que incluimos tres referencias nacionales no indexadas en PubMed que aportan datos sobre prevalencia y factores de riesgo de maltrato infantil en México<sup>3</sup> y dos referencias previas a 2020 por su valor en la descripción original de mecanismos fisiopatológicos del eje HPA que siguen siendo ampliamente citados. Desde el punto de vista molecular, detallamos y se podría ampliar cómo la desensibilización de los receptores de glucocorticoides en hipotálamo e hipófisis altera la retroalimentación

negativa sobre CRH y ACTH, con participación de reguladores transcripcionales como ICER y SOCS-3 que suprimen la expresión de CRF<sup>10</sup>, y cómo la metilación del gen NR3C1 reduce la expresión de su receptor, disminuyendo la capacidad del sistema neuroendocrino para modular el estrés<sup>10,11</sup>; además, resaltamos cambios epigenéticos en el gen SLC6A4 mediado por DNMT3a, que disminuyen la disponibilidad de transportadores de serotonina y aumentan la vulnerabilidad a ansiedad y depresión<sup>12</sup>.

Finalmente, abordamos la afectación del ciclo circadiano y del sistema IGF-1/GH: la exposición a adversidad temprana se asocia a curvas diurnas de cortisol aplanadas o hiperactividad, peor calidad de sueño y mayor riesgo de enfermedades<sup>13,14</sup>; en niños maltratados se ha descrito tanto emaciación como obesidad y talla baja, en un patrón dependiente del tipo de abuso, con participación de la supresión de GH y la señalización de IGF-1 y del neuropéptido Y hipotalámico<sup>15,16</sup>. En relación con la propuesta del CEAMI-P de estudiar en modelos animales la modulación epigenética de MAO-A, NR3C1 y SLC6A4 para prevenir la replicación transgeneracional del problema, considero que dicha línea es extraordinariamente congruente con la evidencia sintetizada en nuestra revisión, en particular con los hallazgos sobre metilación de NR3C1, regulación de FKBP5 y alteraciones en SLC6A4; por ello, agradezco la invitación y manifiesto mi interés en colaborar, especialmente en los componentes genéticos y epigenéticos del protocolo, así como en el análisis traslacional de los resultados, con el objetivo común de comprender mejor los mecanismos biológicos del maltrato infantil y contribuir al diseño de estrategias preventivas y terapéuticas que rompan su transmisión intergeneracional.

**Irving Jesús Reyes-Barragán**

Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina (ESM-IPN)  
irvingjesusreyesbarragan@gmail.com

## REFERENCIAS

1. Website. Secretaría de Salud. (2020). "Nadie me enseñó a ser padre": El maltrato infantil no se justifica. *Sistema Nacional de Protección de Niñas, Niños y Adolescentes*. Recuperado de <https://www.gob.mx/sipinna/articulos/nadie-me-enseno-a-ser-padre-el-maltrato-infantil-no-se-justifica>.
2. Website. U.S. Department of Health and Human Services, Administration for Children and Families, Children's Bureau. (2019). Definitions of child abuse and neglect. Washington (DC): U.S. Department of Health and Human Services. Recuperado de: <https://www.childwelfare.gov>.
3. Website. Website. Secretaría de Salud. (2020). "Nadie me enseñó a ser padre": El maltrato infantil no se justifica. *Sistema Nacional de Protección de Niñas, Niños y Adolescentes*. Recuperado de <https://www.gob.mx/sipinna/articulos/nadie-me-enseno-a-ser-padre-el-maltrato-infantil-no-se-justifica>.
4. Leroux, P.-A., Dissaux, N., Le Reste, J. Y., Bronsard, G. & Lavenne-Collot, N. Association between Hpa Axis Functioning and Mental Health in Maltreated Children and Adolescents: A Systematic Literature Review. *Children (Basel)* 10, (2023).
5. Ziobrowski, H. N. *et al.* Using latent class analysis to empirically classify maltreatment according to the developmental timing, duration, and co-occurrence of abuse types. *Child Abuse Negl* 107, 104574 (2020).
6. Zijlstra, A. E., Menninga, M. C., van Os, E. C. C. & Kalverboer, M. E. They ask for protection: An exploratory study into experiences with violence among unaccompanied refugee children in Dutch reception facilities. *Child Abuse Negl* 103, 104442 (2020).
7. Zhou, Z. *et al.* Child maltreatment and telomere length in middle and older age: retrospective cohort study of 141 748 UK Biobank participants. *Br J Psychiatry* 223, 377–381 (2023).
8. Zhu, N., Hawke, L. D., Sanches, M. R. & Henderson, J. The impact of child maltreatment on mental health and substance use trajectories among adolescents. *Early Interv Psychiatry* 17, 394–403 (2023).
9. Steketee, M., Aussems, C. & Marshall, I. H. Exploring the Impact of Child Maltreatment and Interparental Violence on Violent Delinquency in an International Sample. *J Interpers Violence* 36, NP7319–NP7349 (2021).
10. Kageyama, K., Iwasaki, Y. & Daimon, M. Hypothalamic Regulation of Corticotropin-Releasing Factor under Stress and Stress Resilience. *Int J Mol Sci* 22, (2021).
11. Thumfart, K. M., Jawaid, A., Bright, K., Flachsman, M. & Mansuy, I. M. Epigenetics of childhood trauma: Long term sequelae and potential for treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 132, 1049–1066 (2022).
12. Nöthling, J., Malan-Müller, S., Abrahams, N., Hemmings, S. M. J. & Seedat, S. Epigenetic alterations associated with childhood trauma and adult mental health outcomes: A systematic review. *World J Biol Psychiatry* 21, 493–512 (2020).
13. Walker, W. H., 2nd, Walton, J. C., DeVries, A. C. & Nelson, R. J. Circadian rhythm disruption and mental health. *Transl Psychiatry* 10, 28 (2020).

14. Javakhishvili, M. & Spatz Widom, C. Childhood Maltreatment, Sleep Disturbances, and Anxiety and Depression: A Prospective Longitudinal Investigation. *J Appl Dev Psychol* 77, (2021).
15. Martín-Martín, V., Romo-González, C. & González-Zamora, J. F. Frequency of malnutrition in children and adolescents with child maltreatment. *Nutr Hosp* 39, 282–289 (2022).
16. Zhong, D., Reid, B. M., Donzella, B., Miller, B. S. & Gunnar, M. R. Early-life stress and current stress predict BMI and height growth trajectories in puberty. *Dev Psychobiol* 64, e22342 (2022).