



Salud mental intergeneracional.

Intergenerational mental health.

José Manuel Bertolín-Guillén ^{1,a} 

RESUMEN

La salud mental en distintas generaciones relacionadas entre sí es tema de creciente interés general y científico. El propósito de esta revisión narrativa, necesariamente limitada, es actualizar el conocimiento científico existente, para lo cual se ha seleccionado un total de 72 estudios cualificados de investigación. Los resultados muestran pruebas adecuadas de que la información genética heredable va acompañada de marcas epigenéticas. La combinación de modificaciones genéticas y epigenéticas es importante para determinar la diversidad fenotípica de los progenitores y sus descendientes, y también puede generar múltiples estados psicopatológicos. La llamada programación fetal es un delicado proceso adaptativo de crecimiento prenatal que puede presentar interferencias mórbidas. Existen hipótesis sobre los mecanismos epigenéticos por medio de los cuales las experiencias pre y posnatales programan la reactividad del niño ante situaciones de estrés y promueven el desarrollo de fenotipos adaptativos. Los patrones y procesos del distanciamiento intergeneracional entre familias son sumamente complejos, por lo que es difícil puntualizar conclusiones válidas sobre la salud mental entre generaciones vinculadas. Puede afirmarse, sin embargo, que trastornos mentales graves afectan con frecuencia a múltiples generaciones. La información y el conocimiento sobre este fenómeno requieren, sin duda, de numerosas investigaciones de alta calidad.

PALABRAS CLAVE: Epigenómica, genética, trastornos mentales, salud mental.

SUMMARY

Mental health in different related generations is a matter of increasing general and scientific interest. The purpose of this narrative review, necessarily limited, is to update the corresponding scientific knowledge, by selecting a total of 72 qualified research studies. The results show appropriate evidence that inheritable genetic information is accompanied by epigenetic marks. The combination of genetic and epigenetic modifications is important to determine the phenotypic diversity of the progenitors and their descendants, and it also may generate multiple psychopathological states. The so-called fetal programming is a delicate adaptive process of prenatal growth that may be morbidly interfered with. There are hypotheses about epigenetic mechanisms through which prenatal and postnatal experiences program the child's reactivity to stress and promote the development of adaptive phenotypes. The intergenerational distancing patterns and processes among families are very complex, so it is difficult to draw valid conclusions about mental health among linked generations. It can be stated, however, that severe mental disorders often affect multiple generations. Information and knowledge about this phenomenon undoubtedly requires abundant high quality research.

KEYWORDS: Epigenomics, genetics, mental disorders, mental health.

¹ Práctica privada. Valencia, España, EU.

^a Doctor y Licenciado en Medicina y Cirugía; Médico Especialista en Psiquiatría; Licenciado en Psicología.

INTRODUCCIÓN

Existe cada vez más interés en estudiar las relaciones entre generaciones, sean familiares o no. La Comisión Europea –Unión Europea–, propuso oficialmente que el año 2012 estuviera dedicado al envejecimiento activo y la solidaridad intergeneracional. En una sociedad que lo es para todas las edades, lo multigeneracional, los centros optimizados correspondientes y el uso de herramientas digitales abren la posibilidad de reconstruir vínculos sociales, solidarios y de aprendizaje compartido entre los interesados.

El temperamento, es decir, las diferencias individuales en reactividad y autorregulación emocionales, emerge pronto en la infancia. Las vivencias de nuestros antepasados condicionan en parte nuestras propias circunstancias y respuestas biológicas. Las experiencias durante el desarrollo temprano, además, son poderosos determinantes de la salud mental de por vida.

En esta aportación no vamos a referirnos en particular a la influencia de la transmisión narrativa de historias intrafamiliares. Así que no nos interesará aquí especialmente la llamada memoria de nuestros antepasados más o menos ancestrales, sino la evolución de la plasticidad intergeneracional adaptativa a los patrones naturales de variación ambiental. Desde una perspectiva de salud global y mental en particular, a veces se utiliza el término “transgeneracional” como equivalente a intergeneracional, aunque el primero no está reconocido por el Diccionario de la Lengua Española, pero sí en el idioma inglés.

La salud psíquica y emocional intergeneracional no es estática ni utópica, sino diversa. Los comportamientos, rasgos y multitud de características de todo tipo se transmiten de manera parental-filial mediante complejos procesos genéticos y no genéticos. En la presente contribución se abordará a grandes rasgos la importancia de la información genética heredable que afecta a la salud mental, un campo novedoso que se renueva rápidamente, y también la relación de la salud mental con el desapego intergeneracional. La información disponible al respecto es limitada, dispersa, de calidad y validez muy heterogéneas, pero de crecimiento progresivo e indudable interés práctico.

MATERIAL Y MÉTODOS

La presente es una revisión narrativa necesariamente limitada y basada de manera principal

en la búsqueda electrónica y manual de las bases de datos médicas y psicológicas que se describen en el párrafo siguiente. Se ha realizado un proceso exhaustivo de selección y los estudios hallados se han sometido a la evaluación rigurosa de su calidad científica. Muchas de las investigaciones encontradas presentan serios problemas de reproducibilidad o resultados solo preliminares o indiciarios, lo que constituye la principal limitación del presente estudio. Para esta aportación se han incluido finalmente un total de 72 referencias que se han considerado adecuadas, relevantes y más recientes.

Además de libros y otros documentos, se han revisado de modo primordial los repertorios: 1) *PUBMED*, *US National Library of Medicine*, *National Institute of Health*; 2) *Scientific Literature –SCILIT Indexing–*; 3) *ÍNDICES CSIC*, del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, de España; 4) *American Psychological Association –PSYCINFO JOURNAL–*; 5) *Excerpta Medica Data Base EMBASE –University of Kansas Medical Center–*; y 6) Sistema de información REDALYC –Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal–. También se han usado diversas fuentes informativas secundarias.

RESULTADOS

Importancia de lo intergeneracional

Por lo común, lo intergeneracional se interesa por cómo se interactúa entre generaciones. El heterogéneo envejecimiento poblacional y el aumento de la esperanza de vida convierten en importante este asunto. Existen programas intergeneracionales como vehículos para el intercambio mutuo y continuado de experiencias y perspectivas, sean las generaciones consecutivas o no (1). En el ámbito psíquico a veces se plantean de modo profano supuestas intervenciones técnicas intergeneracionales como pretendidas psicoterapias. En el campo psicopatológico es habitual el intrusismo, de modo que, aunque todos pueden intervenir, pocos ostentarán la capacitación debida.

En cada generación se produce un equilibrio entre la herencia epigenética intergeneracional y la reprogramación epigenética. La función del piRNA en la herencia epigenética inducida por el medio ambiente ha sido poco explorada. Los piRNA son secuencias de nucleótidos asociados a genes o proteínas PIWI (*P-element Induced Wimpy testis en Drosophila*). A lo largo de los Estados Unidos de América (EE. UU.) hay programas intergeneracionales de intervención,

país que ha liderado el desarrollo internacional de los mismos. En España –Unión Europea– estos programas llevan funcionando desde hace más de 20 años (2). Algunos estudios han demostrado que los niños y jóvenes mejoran su autoestima y estilos de vida tras participar en ellos (3).

Los factores ambientales inducen la reprogramación epigenética de la línea germinal de espermatozoides y óvulos. Los modelos animales apuntan a mecanismos epigenéticos que podrían contribuir a la mayor vulnerabilidad para sufrir ciertos trastornos o enfermedades transmitidos de generación en generación. En general, no hay pruebas sólidas a favor ni en contra de las intervenciones intergeneracionales basadas en la comunidad (4) y falta una práctica colaborativa que pueda mejorar la identificación y ofrecer servicios y apoyo para las familias más vulnerables. Se necesita, por tanto, incrementar las evidencias científicas cualificadas sobre la bondad de estas prácticas, como sucede en particular con el programa *Building a Community Legacy Together* (5), entre otros.

Muchos organismos biológicos exhiben plasticidad fenotípica, produciendo fenotipos alternos dependiendo del ambiente. Las condiciones ambientales estresantes pueden moldear tanto el fenotipo de un individuo como de su descendencia. Los efectos intergeneracionales en generaciones distantes o no consecutivas no son causados simplemente por la retención o disipación de los expresados en generaciones anteriores, sino que pueden ser rasgos genéticamente independientes con el potencial de evolucionar de manera autónoma (6).

Influencias sobre la información genética heredable

Las asociaciones entre la angustia psicológica materna prenatal y los resultados del desarrollo de la descendencia están bien documentadas. Hay pruebas convincentes de que la información genética heredable va acompañada de marcas epigenéticas adicionales o información hereditaria estable que no se explica por las variaciones en la secuencia del ácido desoxirribonucleico –ADN–. La epigenética sustenta la herencia intergeneracional de los fenotipos conductuales relacionados con el estrés, tanto en los linajes materno como paterno (7). La exposición prenatal al estrés materno tendrá consecuencias para el desarrollo del temperamento infantil (8,9). Los mecanismos precisos por los que el estrés materno prenatal influye en la señalización neuroendocrina de la interfaz materno-placentaria-fetal aún no están

claros. La salud mental materna prenatal es un desafío de salud global con mecanismos biológicos mal definidos.

La combinación de modificaciones genéticas y epigenéticas es importante en la determinación de la diversidad fenotípica de los progenitores y de su descendencia (10). También puede, además, generar o contribuir a múltiples condiciones psicopatológicas. Como luego insistiremos de nuevo, variedad de tóxicos y factores ambientales inducen la herencia intergeneracional epigenética de los cambios fenotípicos y de muchas enfermedades (11).

Se desconoce si la actividad del sistema nervioso se puede heredar. El nematodo *Caenorhabditis Elegans*, que comparte abundantes genes y vías moleculares con los humanos, se utiliza como sistema modélico central en múltiples disciplinas biológicas (12). En estos gusanos las respuestas parentales pueden transmitir pequeños ácidos ribonucleicos –ARN– hereditarios que regulan la expresión génica intergeneracional.

En el primer estudio publicado sobre las respuestas plurigeneracionales al estrés, las reacciones del *Caenorhabditis Elegans* jugaron un papel sustancial y evolutivamente conservado en la regulación fisiológica. Muchos de los efectos del estrés parental en la expresión génica de su progenie son, sin embargo, reversibles y no se perpetúan generacionalmente (13,14). Por su parte y continuando con la biología comparada, en muestras de la especie de pez *Neolamprologus pulcher* el estrés en la vida temprana ha afectado a su capacidad para hacer frente a los posteriores factores estresantes ambientales (15).

Como refuerzo vincular entre el estrés psicosocial y sus efectos neurobiológicos, hay crecientes pruebas científicas sugerentes de que los cambios epigenéticos son un mecanismo clave por el que los estresores persistentes interactúan con el genoma y conducen a cambios en la estructura del ADN, en la expresión génica y en el comportamiento (16). De modo similar, también el estado psicofísico de estar y sentirse bien es un aspecto importante en salud mental y que resulta moderadamente heredable (17).

La adversidad materna prenatal opera a través de las vías biológicas asociadas con el crecimiento fetal para programar el neurodesarrollo (18–20). Muy probablemente la metilación del ADN sea un mediador importante del impacto en la descendencia del estrés prenatal (21). Pero en algún estudio más reciente no se han hallado efectos significativos de la exposición

al estrés experimentado por la madre en la metilación neonatal de la sangre del cordón umbilical uterino (22) y se ha llegado a desafiar la hipótesis de que sucedan modificaciones consistentes de la metilación del ADN en niños expuestos a síntomas depresivos maternos prenatales (23).

En concreto la depresión prenatal materna se asocia con que ocurran adversidades neuropsíquicas en sus descendientes (19). La base biológica de este riesgo elevado no se comprende bien, pero puede implicar alteraciones en la trayectoria del desarrollo neurológico de los tractos de materia blanca dentro del sistema límbico, en particular del fascículo frontotemporal, llamado también uncinado (24). No se sabe bien cuál es su función, pero sí que su alteración puede estar detrás de varios trastornos mentales.

La amígdala y la corteza orbitofrontal son estructuras cerebrales en estrecha relación con el procesamiento emocional. El fascículo uncinado las une y comunica con el polo temporal. En pacientes afectados de trastornos depresivos se encuentra incrementada la conectividad funcional de la corteza orbitofrontal lateral con áreas cerebrales que incluyen el precúneo o precuña – parte del lóbulo parietal superior, posicionado en la zona sagital–, la corteza cingulada posterior y la circunvolución angular. Dicha conectividad se reduce a niveles de los controles cuando se recibe tratamiento adecuado con medicamentos (25).

El estrés tiene efectos nocivos en los resultados del desarrollo neurocognitivo, rasgos temperamentales y trastornos mentales de los hijos. El estrés recurrente entre generaciones puede aumentar acumulativamente la vulnerabilidad heredada al mismo y el riesgo de resultados de salud adversos a través de la programación perinatal en las mujeres (26). El estrés materno prenatal se asocia con mayor reactividad del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal fetal, con efectos muy complejos sobre el sistema nervioso en pleno desarrollo. Naturalmente, conviene recordar que en niños y jóvenes también existe la vulnerabilidad aprendida, manifestada como “inhibición de la acción” o “agresividad defensiva”, según la describió Henri Laborit, uno de los fundadores de la neuropsicofarmacología moderna (27).

En relación específica con el progenitor masculino, la transmisión de la exposición al estrés antes de la concepción se asocia con cambios en las marcas epigenéticas de los espermatozoides (28). En un modelo de ratón fisiológicamente relevante, las exposiciones

crónicas al alcohol paterno antes de la concepción programaron cambios no lineales y dependientes de la dosis en el crecimiento fetoplacentario de la descendencia (29).

La exposición prenatal a las ubicuas sustancias químicas llamadas *ftalatos*, considerados disruptivos o perturbadores endocrinos, se ha asociado en recién nacidos con variaciones epigenómicas del ADN metilado en las islas CpG de los genes asociados con la actividad endocrina y vías inmunitarias. Como consecuencia pueden inducirse efectos adversos para la salud y el desarrollo neurológico. Las regiones CpG tienen gran concentración de pares de citosina y guanina –que son, junto con la timina y adenina, las cuatro bases nitrogenadas del ADN– enlazados por fosfatos. Pero se necesita más investigación para entender por qué y cómo influyen las asociaciones de las concentraciones de ftalatos prenatales maternos en los problemas conductuales infantiles (30–32). Además, los sitios CpG diferencialmente metilados podrían ser de interés para la resiliencia, independientemente de la salud mental materna durante la gestación (33).

La prevalencia de angustia psíquica materna en mujeres embarazadas sanas se ha asociado con alteraciones fetales en la bioquímica cerebral y crecimiento del hipocampo, así como con plegamiento cortical acelerado (34) y resultados sociocognitivos infantiles adversos (35). Los autores recién citados han hecho contribuciones vanguardistas sustanciales al conocimiento científico de la programación prenatal. Se han estudiado asimismo las asociaciones entre los indicadores del estatus socioeconómico de los progenitores y la metilación del ADN, pero sin resultados concluyentes (36).

Al igual que los factores ambientales, las sustancias disruptivas endocrinas pueden influir en la expresión génica sin modificar la secuencia de ADN y se han descrito los mecanismos epigenéticos que podrían estar implicados en esta herencia intergeneracional (11,37). De otra parte, el campo de la toxicología epigenética y de su aplicación es nuevo. La exposición directa a ambientes tóxicos coincide con la disminución de la fertilidad y recientemente se ha propuesto que se transmitiría entre generaciones. La metilación del ADN, las colas de histonas y los ARN no codificantes pueden desempeñar cierto papel en la transmisión no genética de la exposición a la toxicidad ambiental a través de líneas germinales intergeneracionales (38).

Resulta evidente que la variación del genoma en humanos es la base de la evolución. La gran cantidad de datos genéticos propiciados por la revolución genómica ha cambiado drásticamente la visión evolutiva de la historia humana. Parece claro que el gen ZNF575 está implicado en la vital regulación transcripcional –conversión celular de ADN en ARN– y en muchas otras funciones (39) y, en particular, el tratamiento con antidepresivos durante el embarazo se asocia con su hipometilación.

Aunque sigue bajo investigación, la exposición a depresiones maternas durante la gestación, como antes adelantábamos (21), se relaciona con cambios en la metilación del ADN en cientos de regiones genómicas durante la vida intrauterina (40). Tanto la depresión de la madre como la ansiedad clínica durante el embarazo están asociadas con incremento de la metilación del gen NR3C1 (41). Por otra parte, el efecto acumulativo de diferentes tipos de abuso y negligencia infantil puede conducir también a cambios en la metilación del ADN (42).

Se ha evidenciado que las madres con algún tipo de patología mental tienen la capacidad de transmitir a sus hijos una proporción elevada de alteraciones epigenéticas que los predispongan a sufrir alteraciones psíquicas. Este fenómeno es conocido desde hace décadas como “programación fetal”, como también se comentaba aquí antes (18–20). En el delicado proceso adaptativo de crecimiento prenatal pueden alterarse las vías de desarrollo que serán capaces de producir cambios en el metabolismo y provocar que la persona adulta sea más vulnerable a sufrir trastornos mentales crónicos.

Se sabe poco sobre cómo las respuestas ante la adversidad regulan el desarrollo del fenotipo –en el que suelen darse complejas arquitecturas genéticas– para adaptarse a las condiciones estresantes. Se han formulado hipótesis sobre los mecanismos epigenéticos por medio de los que las experiencias pre y posnatales programan la reactividad del niño al estrés y, a su vez, promueven el desarrollo de resultados fenotípicos adaptativos (43,44). Sin embargo, tienen que realizarse investigaciones adicionales bien cualificadas que incorporen evaluaciones epigenéticas antes y después del nacimiento.

En general, los individuos resilientes tienen un inmunofenotipo diferente a los que son más susceptibles al estrés. Se puede conseguir que los individuos susceptibles sean resistentes y viceversa

modificando su fenotipo. La genética no determina necesariamente el fenotipo conductual psicopatológico, aunque lo condiciona. Así pues, resulta probabilística la conexión entre factores genéticos y diferencias de comportamiento, donde las relaciones genes-fenotipos serán cruciales. Lo dicho tiene su importancia en la llamada usualmente genética conductual o del comportamiento (16,45). Para esta resulta cada vez más evidente que las características objetivas del entorno son menos influyentes en el sujeto que sus correspondientes vivencias personales, a menudo precondicionadas.

El estudio del árbol genealógico se expresa por el coeficiente de consanguinidad o probabilidad de que en un individuo los dos alelos de un gen sean idénticos. Aunque hay datos contradictorios, la consanguinidad podría ser un factor de riesgo para trastornos mentales complejos de comienzo por lo general tardío como las esquizofrenias, trastornos bipolares, depresivos mayores y otros (46). Aproximadamente uno de cada diez niños en todo el mundo nace de padres consanguíneos y tienen mayor riesgo de sufrir trastornos del estado de ánimo y psicosis (47).

Desapego intergeneracional y salud mental

Resulta habitual la complejidad en los patrones y procesos de distanciamiento intergeneracional entre las familias de los adultos más añosos (48,49) y que algunos denominan “brecha intergeneracional”. Véase la “Declaración Política y Plan de Acción Internacional de Madrid sobre el Envejecimiento”, de 2002. También: *Ageing in the Twenty-First Century: A Celebration and a Challenge*, de la Organización de las Naciones Unidas, de 2012 (50,51).

La desemejanza de valores puede crear grave tensión relacional entre los progenitores y sus descendientes adultos, que eventualmente podría inducir al distanciamiento o desapego recíprocos (52). La juventud prolongada de los hijos conlleva la concomitante paternidad prolongada. Además de multitud de factores sociales que pueden influir (53), el maltrato infantil tiene un componente hereditario. Específicamente, protagonizar comportamientos violentos por padres con psicosis y abuso de alcohol aumenta la probabilidad de que ocurran conductas violentas en sus hijos (54). También parece claro el papel potencial causal del maltrato infantil en los trastornos depresivos, así como en las esquizofrenias y, entre los trastornos del neurodesarrollo, en el de hiperactividad con déficit de la atención (55).

Por otro lado, “La Red Mundial de Ciudades y Comunidades Amigables con las Personas Mayores” fue promovida en 2010 por la Organización Mundial de la Salud –OMS–. Esto ha motivado la publicación en 2022 de la “Guía de Recomendaciones para la Participación de las Personas Mayores en la Red de Ciudades y Comunidades Amigables” por el Instituto de Mayores y Servicios Sociales del gobierno de España (56). Tiene asimismo importancia el denominado: “Libro Verde Sobre el Envejecimiento; Fomentar la Solidaridad y la Responsabilidad entre Generaciones”, de la Comisión Europea, de 2021 (57).

Lo cierto es que los entornos biológicos y domésticos, así como las interacciones pluridireccionales en la conducta de los involucrados, hacen complicado poder sacar conclusiones válidas en lo referente a la salud mental de generaciones distintas vinculadas. Cuando por parte de los adultos emergentes se perciba que el padre o la madre tienen “problemas” o trastornos psíquicos importantes, generalmente presentarán también tasas más altas de problemas mentales propios (58). En particular, la conducta de afrontamiento de los padres con trastornos mentales es un factor relevante para la salud mental de sus hijos (59).

Las pruebas científicas sugieren que la exposición en la infancia a comportamientos parentales alienantes puede provocar impacto profundo en la salud mental posterior, lo que para los descendientes incluye trastornos de ansiedad y afectivos, entre otros (52,60). Se ha propuesto, en consecuencia, que los comportamientos alienantes de los progenitores deberían considerarse una forma de violencia familiar (61).

La alienación de los padres ocurre cuando el hijo menor de edad se alinee con uno de ellos y rechace injustificadamente al otro como resultado de los comportamientos del que aliena. Tales conductas alteran las creencias, percepciones y recuerdos del niño alienado sobre el ascendiente alienante (62). De otra parte, en concreto la exposición de los padres a la violencia durante su propia infancia y adultez se ha asociado con incremento de las dificultades emocionales, conductuales y escolares en sus propios hijos (63).

Con respecto a los menores de edad de padres con trastornos mentales graves –TMGs– se han recomendado programas de adquisición de competencias parentales o de habilidades de crianza. Se entiende aquí por TMG el concepto que formuló el

National Institute of Mental Health, EE. UU., en 1987. En los niños parece que estos programas mejoran su desarrollo, las conductas apropiadas para su edad, y los ajustes escolar y psicológico (64).

En relación con la descendencia no hay pruebas suficientes para hacer recomendaciones concretas a los progenitores afectados de ciertas patologías mentales importantes (65). Los TMGs afectan a múltiples generaciones, aunque ello está aún poco estudiado. Como complemento de lo referido en el primer subapartado de esta aportación, en una importante cohorte de sujetos en Suecia –Unión Europea–, el estatus social de las personas similares durante la infancia –el llamado grupo de pares– fue importante para la salud mental en la edad adulta, especialmente si los progenitores habían sufrido TMGs (66).

Como venimos insistiendo, se acepta generalmente por la comunidad científica que los trastornos mentales aumentan el riesgo de desarrollo de psicopatología en la descendencia. En particular las familias de miembros con TMG experimentarán extensos impactos multidimensionales e intergeneracionales (67). Para estas familias se han propuesto algunas intervenciones psicológicas, pero la calidad de las evidencias sobre sus resultados favorables es bastante baja (68). No obstante, parece que las intervenciones dirigidas tanto a la psicopatología materna como a las interacciones madre-hijos podrían ser prometedoras para aliviar el riesgo de la transmisión psicopatológica temprana de los rasgos funcionales heredados, asumidos o imitados (69).

En relación específica con las conductas agresivas se conocen suficientemente las consecuencias de la violencia parental-filiar. Sin embargo, la violencia alternativa filio-parental es un fenómeno cada vez más usual y poco asumido. El mejor modelo predictivo de ese último patrón incluye la mala autoconsideración académica y familiar, los estilos propios en la resolución de problemas y la perspectiva pesimista de los hijos ante cualquier dificultad (68). En la violencia filio-parental se ha constatado la importancia del contexto de la crianza y las prácticas disciplinarias familiares particularmente severas (70).

Para finalizar, en relación contextual con las políticas sanitarias en España, véanse las líneas estratégicas n.º 5: “Salud mental en la infancia y en la adolescencia”, y n.º 6: “Atención e intervención familiar”, de la vigente “Estrategia de Salud Mental del Sistema Nacional de Salud, Período 2022-2026”

del Ministerio de Sanidad (71). De otra parte, en toda la Unión Europea y desde 2014 se ha implicado en la cuestión intergeneracional el *European Observatory on Health Systems and Policies*, de la Oficina Regional de la OMS para Europa, Copenhague –Dinamarca, Unión Europea- (72).

CONCLUSIONES

Hasta la actualidad hay importantes avances en el conocimiento de muchos trastornos mentales, del comportamiento y del neurodesarrollo, así como de sus fundamentos neurofisiológicos. Los primeros años de vida son un periodo clave del progreso en la transmisión intergeneracional psicopatológica. Existen pruebas de buena calidad sobre las bases biológicas –genéticas y no genéticas–, que con toda probabilidad permitirán próximos encuadres terapéuticos psicofarmacológicos personalizados. Sin embargo, aún se desconoce si la actividad del sistema nervioso puede ser hereditaria.

Muchos trastornos mentales tienen importante componente hereditario, aunque no sigan los patrones típicos de la herencia. Existen hipótesis variadas sobre la llamada programación fetal o prenatal. Se presupone que, en particular, las madres con ciertas psicopatologías pueden transmitir a sus hijos una probabilidad significativa de cambios epigenéticos que los predispongan a sufrir algunos trastornos mentales. Lo más cierto es que la genética no determina necesariamente la conducta como fenotipo –que resulta tan difícil de definir y caracterizar– aunque la condiciona.

Los patrones impredecibles del comportamiento materno están emergiendo como predictores novedosos de resultados cognitivos y emocionales aberrantes a lo largo de la vida de los hijos. Evidencias cualificadas sugieren que la exposición a comportamientos alienantes parentales puede provocar impacto profundo en la salud mental de la descendencia. En resumen, es una realidad poco estudiada que los TMGs afectarán a múltiples generaciones y que las familias implicadas experimentarán importantes, extensos y variados efectos relacionados.

Conflicto de intereses: El autor no refiere algún conflicto de interés.

Financiación: La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Correspondencia:

José Manuel Bertolín-Guillén.

Dirección postal: C/ Poeta A. Chocomeli, 5, 4.^a, 46015. Valencia, España.

Correo electrónico: jmbertolin@comv.es

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Newman S, Smith TB. Developmental theories as the basis for intergenerational programs. In: Newman S, ed. *Intergenerational programs: Past, present and future*. Washington, US-DC: Taylor & Francis; 1997.
2. Sánchez-Martínez M, Kaplan M, Sáez-Carreras J. *Programas intergeneracionales. Guía introductoria*. Madrid, ES: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010.
3. Kirsha E, Frydenberg E, Deans J. Benefits of an intergenerational program in the early years. *J Early Child Educ Res*. 2021; 10(2):140–164.
4. Peters R, Ee N, Ward SA, Kenning G, Radford K, Goldwater M, et al. Intergenerational programmes bringing together community dwelling non-familial older adults and children: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021; 94:104356.
5. Pillemer K, Nolte J, Schultz L, Yau H, Henderson CR-Jr, Cope MT, et al. The benefits of intergenerational wisdom-sharing: A randomized controlled study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(7):4010.
6. Alvarez M, Bleich A, Donohue K. Genotypic variation in the persistence of transgenerational responses to seasonal cues. *Evolution*. 2020; 74(10):2265–2280.
7. Hime GR, Stonehouse S, Pang TY. Alternative models for transgenerational epigenetic inheritance: Molecular psychiatry beyond mice and man. *World J Psychiatry*. 2021; 11(10):711–735.
8. Davis EP, Glynn LM, Schetter CD, Hobel C, Chicz-Demet A, Sandman CA. Prenatal exposure to maternal depression and cortisol influences infant temperament. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46(6):737–746.
9. Kling JL, Mistry-Patel S, Peoples SG, Caldera DR, Brooker RJ. Prenatal maternal depression predicts neural maturation and negative emotion in infants. *Infant Behav Dev*. 2023; 70:101802.
10. Xavier MJ, Roman SD, Aitken RJ, Nixon B. Transgenerational inheritance: How impacts to the epigenetic and genetic information of parents affect offspring health. *Hum Reprod Update*. 2019; 25(5):518–540.
11. Ben-Maamar M, Sadler-Riggleman I, Beck D, Skinner MK. Epigenetic transgenerational inheritance of altered sperm histone retention sites. *Sci Rep*. 2018; 8(1):5308.
12. Carlton PM, Davis RE, Ahmed S. Nematode chromosomes. *Genetics*. 2022; 221(1):iyac014.

13. Posner R, Toker IA, Antonova O, Star E, Anava S, Azmon E, et al. Neuronal small RNAs control behavior transgenerationally. *Cell*. 2019; 177(7):1814–1826.
14. Burton NO, Willis A, Fisher K, Braukmann F, Price J, Stevens L, et al. Intergenerational adaptations to stress are evolutionarily conserved, stress-specific, and have deleterious trade-offs. *eLife*. 2021; 10:e73425.
15. Reyes-Conteras M, Taborsky B. Stress axis programming generates long-term effects on cognitive abilities in a cooperative breeder. *Proc Biol Sci*. 2022; 289(1975):20220117.
16. Bertolín-Guillén JM. Mental health and validity of the psycho-neurobiological stress model. *Am J Psychiatry Res Rev*. 2022; 5(34):1–11.
17. Jamshidi J, Schofield PR, Gatt JM, Fullerton JM. Phenotypic and genetic analysis of a wellbeing factor score in the UK Biobank and the impact of childhood maltreatment and psychiatric illness. *Transl Psychiatry*. 2022; 12(1):113.
18. O'Donnell KJ, Meaney MJ. Fetal origins of mental health: The developmental origins of health and disease hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2017; 174(4):319–328.
19. Robinson R, Lahti-Pulkkinen M, Heinonen K, Reynolds RM, Rääkkönen K. Fetal programming of neuropsychiatric disorders by maternal pregnancy depression: A systematic mini review. *Pediatr Res*. 2019; (85):134–145.
20. Lautarescu A, Pecheva D, Nosarti C, Nihouarn J, Zhang H, Victor S, et al. Maternal prenatal stress is associated with altered uncinate fasciculus microstructure in premature neonates. *Biol Psychiatry*. 2020; 87(6):559–569.
21. Serpeloni F, Radtke K, de-Assis SG, Henning F, Nätt D, Elbert T. Grandmaternal stress during pregnancy and DNA methylation of the third generation: An epigenome-wide association study. *Transl Psychiatry*. 2017; 7(8):e1202.
22. Polinski KJ, Putnick DL, Robinson SL, Schliep KC, Silver RM, Guan W, et al. Periconception and prenatal exposure to maternal perceived stress and cord blood DNA methylation. *Epigenet Insights*. 2022; 15:25168657221082045.
23. Stonawski V, Roetner J, Goecke TW, Fasching PA, Beckmann MW, Kornhuber J, et al. Genome-wide DNA methylation patterns in children exposed to nonpharmacologically treated prenatal depressive symptoms: Results from 2 independent cohorts. *Epigenet Insights*. 2020; 13:2516865720932146.
24. Granger SJ, Glynn LM, Sandman CA, Small SL, Obenaus A, Keator DB, et al. Aberrant maturation of the uncinate fasciculus follows exposure to unpredictable patterns of maternal signals. *J Neurosci*. 2021; 41(6):1242–1250.
25. Rolls ET, Cheng W, Feng J. The orbitofrontal cortex: Reward, emotion and depression. *Brain Commun*. 2020; 2(2):fcaa196.
26. McCreary JK, Truica LS, Friesen B, Yao Y, Olson DM, Kovalchuk I, et al. Altered brain morphology and functional connectivity reflect a vulnerable affective state after cumulative multigenerational stress in rats. *Neuroscience*. 2016; 330:79–89.
27. Kunz E. Henri Laborit and the inhibition of action. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014; 16(1):113–117.
28. Chan JC, Nugent BM, Bale TL. Parental advisory: Maternal and paternal stress can impact offspring neurodevelopment. *Biol Psychiatry*. 2018; 83(10):886–894.
29. Thomas KN, Zimmel KN, Basel A, Roach AN, Mehta NA, Thomas KR, et al. Paternal alcohol exposures program intergenerational hormetic effects on offspring fetoplacental growth. *Front Cell Dev Biol*. 2022; 10:930375.
30. England-Mason G, Martin JW, MacDonald A, Kinniburgh D, Giesbrecht GF, Letourneau N, et al. Similar names, different results: Consistency of the associations between prenatal exposure to phthalates and parent-ratings of behavior problems in preschool children. *Environ Int*. 2020; 142:105892.
31. England-Mason G, Grohs MN, Reynolds JE, MacDonald A, Kinniburgh D, Liu J, et al. White matter microstructure mediates the association between prenatal exposure to phthalates and behavior problems in preschool children. *Environ Res*. 2020; 182:109093.
32. Day DB, Collett BR, Barrett ES, Bush NR, Swan SH, Nguyen RHN, et al. Phthalate mixtures in pregnancy, autistic traits, and adverse childhood behavioral outcomes. *Environ Int*. 2021; 147:106330.
33. Kallak TK, Fransson E, Bränn E, Berglund H, Lager S, Comasco E, et al. Maternal prenatal depressive symptoms and toddler behavior: An umbilical cord blood epigenome-wide association study. *Transl Psychiatry*. 2022; 12(1):186.
34. Wu Y, Lu YC, Jacobs M, Pradhan S, Kapse K, Zhao L, et al. Association of prenatal maternal psychological distress with fetal brain growth, metabolism, and cortical maturation. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(1):e1919940.
35. Wu Y, Espinosa KM, Barnett SD, Kapse A, Quistorff JL, Lopez C, et al. Association of elevated maternal psychological distress, altered fetal brain, and offspring cognitive and social-emotional outcomes at 18 months. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(4):e229244.
36. Cerutti J, Lussier AA, Zhu Y, Liu J, Dunn EC. Associations between indicators of socioeconomic position and DNA methylation: a scoping review. *Clin Epigenetics*. 2021; 13(1):221.

37. Montjean D, Neyroud AS, Yefimova MG, Benkhalifa M, Cabry R, Ravel C. Impact of endocrine disruptors upon non-genetic inheritance. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(6):3350.
38. Rebuzzini P, Fabozzi G, Cimadomo D, Ubaldi FM, Rienzi L, Zuccotti M, et al. Multi- and transgenerational effects of environmental toxicants on mammalian reproduction. *Cells.* 2022; 11(19):3163.
39. Cardenas A, Faleschini S, Cortes-Hidalgo A, Rifas-Shiman SL, Baccarelli AA, DeMeo DL, et al. Prenatal maternal antidepressants, anxiety, and depression and offspring DNA methylation: Epigenome-wide associations at birth and persistence into early childhood. *Clin Epigenetics.* 2019; 11(1):56.
40. Rodríguez-López LM, Bernal-Restrepo MF, Giraldo-Arango SA. Patología psiquiátrica, una perspectiva desde la epigenética en gestantes e infantes. *Sci Educ Med J.* 2022; 5(2):5–18. <https://medicaljournal.com.co/index.php/mj/issue/view/9/14>
41. Nöthling J, Malan-Müller S, Abrahams N, Hemmings S, Seedat S. Epigenetic alterations associated with childhood trauma and adult mental health outcomes: A systematic review. *World J Biol Psychiatry.* 2020; 21(7):493–512.
42. Neves I, Dinis-Oliveira RJ, Magalhães T. Epigenomic mediation after adverse childhood experiences: A systematic review and meta-analysis. *Forensic Sci Res.* 2021; 6(2):103–14.
43. Conradt E, Adkins DE, Crowell SE, Raby KL, Diamond LM, Ellis B. Incorporating epigenetic mechanisms to advance fetal programming theories. *Dev Psychopathol.* 2018; 30(3):807–824.
44. Bertolín-Guillén JM. Homicidio y suicidio: biología y psicopatología. *Psicosom Psiquiatr.* 2022; 21:30–9.
45. Barlow FK. Nature vs. nurture is nonsense: On the necessity of an integrated genetic, social, developmental, and personality psychology. *Aust J Psychol.* 2019; 71(1):68–79.
46. Royuela-Rico A. Consanguinidad y enfermedad mental grave en los primeros Borbones españoles. *Rev Neurol.* 2020; 71(2):61–8.
47. Maguire A, Tseliou F, O'Reilly D. Consanguineous marriage and the psychopathology of progeny: A population-wide data linkage study. *JAMA Psychiatry.* 2018; 75(5):438–446.
48. Gilligan M, Suitor JJ, Pillemer K. Estrangement between mothers and adult children: The role of norms and values. *J Marriage Fam.* 2015; 77(4):908–920.
49. Gilligan M, Suitor JJ, Pillemer K. Patterns and processes of intergenerational estrangement: A qualitative study of mother-adult child relationships across time. *Res Aging.* 2022; 44(5-6):436–447.
50. United Nations. Political declaration and Madrid international plan of action on ageing. Second world assembly on ageing, Madrid, Spain 8-12 april 2002. New York, US: United Nations; 2002.
51. United Nations Population Fund (UNFPA), HelpAge International, eds. Ageing in the twenty-first century: A celebration and a challenge. London, UK: Pureprint Group; 2012.
52. Verhaar S, Matthewson ML, Bentley C. The impact of parental alienating behaviours on the mental health of adults alienated in childhood. *Children (Basel).* 2022; 9(4):475.
53. United Nations Committee on the Rights of the Child (CRC). General Comment No. 8 (2006): General comment No. 8 (2006): The right of the child to protection from corporal punishment and other cruel or degrading forms of punishment (Arts. 19; 28, Para. 2; and 37, inter alia) 2 March 2007. [Citado el 24 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.refworld.org/docid/460bc7772.html>
54. Petrovic M, Injac Stevovic L. Intergeneration transmission of violence in forensic patients with a diagnosis of schizophrenia and psychosis: Was parental alcoholic abuse a significant factor? *Front Psychiatry.* 2021; 12:765279.
55. Warriar V, Kwong ASF, Luo M, Dalvie S, Croft J, Sallis HM, et al. Gene-environment correlations and causal effects of childhood maltreatment on physical and mental health: A genetically informed approach. *Lancet Psychiatry.* 2021; 8(5):373–386.
56. Pozo-Querol M. Guía de recomendaciones para la participación de las personas mayores en la red de ciudades y comunidades amigables. Madrid: Instituto de Mayores y Servicios Sociales; 2022.
57. European Commission, Secretariat-General. Green paper on ageing fostering solidarity and responsibility between generations. Brussels, BE: European Commission; 2021.
58. McKinney C, Franz AO. Latent profiles of perceived parental psychopathology: Associations with emerging adult psychological problems. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2019; 50(3):411–24.
59. Sell M, Radicke A, Adema B, Daubmann A, Kilian R, Stiewa M, et al. Parents with mental illness: Parental coping behavior and its association with children's mental health. *Front Psychiatry.* 2021; 12:737861.
60. Harman JJ, Kruk E, Hines DA. Parental alienating behaviors: An unacknowledged form of family violence. *Psychol Bull.* 2018; 144(12):1275–1299.
61. Harman JJ, Matthewson ML, Baker AJL. Losses experienced by children alienated from a parent. *Curr Opin Psychol.* 2022; 43:7–12.
62. Hashemi L, Fanslow J, Gulliver P, McIntosh T. Intergenerational impact of violence exposure: Emotional-behavioural and school difficulties in children aged 5-17. *Front Psychiatry.* 2022; 12:771834.
63. Rullas-Trincado M. Roles parentales en personas con trastorno mental grave. En: Prego-Orca R, Alcamí-Pertejo M, Mollejo-Aparicio E, coord.

- Parentalidad, perinatalidad y salud mental en la primera infancia. Madrid, ES: Asociación Española de Neuropsiquiatría; 2018, p. 105–123.
64. Radley J, Grant C, Barlow J, Johns L. Parenting interventions for people with schizophrenia or related serious mental illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 10(10):CD013536.
65. Landstedt E, Almqvist YB. Intergenerational patterns of mental health problems: The role of childhood peer status position. *BMC Psychiatry.* 2019; 19(1):286.
66. Fekadu W, Craig TKJ, Kebede D, Medhin G, Fekadu A. Multidimensional and intergenerational impact of severe mental disorders. *eClinicalMedicine.* 2021; 41:101151.
67. Law E, Fisher E, Eccleston C, Palermo TM. Psychological interventions for parents of children and adolescents with chronic illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 3(3):CD009660.
68. Martín AM, De-la-Fuente L, Hernández A, Zaldívar F, Ortega-Campos E, García-García J. Psychosocial profile of juvenile and adult offenders who acknowledge having committed child-to-parent violence. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(1):601.
69. Aktar E, Qu J, Lawrence PJ, Tollenaar MS, Elzinga BM, Bögels SM. Fetal and infant outcomes in the offspring of parents with perinatal mental disorders: Earliest influences. *Front Psychiatry.* 2019; 10:391.
70. Beckmann L, Bergmann MC, Fischer F, Mößle T. Risk and protective factors of child-to-parent violence: A comparison between physical and verbal aggression. *J Interpers Violence.* 2021; 36(3-4):1049–1067.
71. Ministerio de Sanidad. Estrategia de salud mental del Sistema Nacional de Salud, período 2022-2026. Madrid, ES: Ministerio de Sanidad, Secretaría General Técnica; 2022.
72. European Observatory Health Policy Series 2016-. [Citado 24 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447097/>

Recibido: 21/01/2023

Aceptado: 21/03/2023