

Influencias ambientales en la etiología de la esquizofrenia

Environmental Influences on the Schizophrenia Etiology

Elys Susana de Artime Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5148-7988>

¹Universidad de Ciencias Médicas. Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Julio Trigo López”. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: elys.deartime@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La esquizofrenia es una de las enfermedades mentales más graves, debido a que comienza a manifestarse en las edades medianas de la vida y, en algunos casos, en las edades tempranas. La etiología de la enfermedad es un tema aún bien discutido del cual se plantean numerosas hipótesis.

Objetivo: Resumir los elementos ambientales que inciden en un individuo o en su descendencia y se consideran catalizadores de una de las enfermedades mentales que más deterioran al paciente.

Métodos: Se realizó una revisión de 49 artículos disponibles de investigación y de actualización, escritos en idioma español e inglés donde se relaciona la esquizofrenia y su origen, los factores de riesgo, la fisiopatología, la expresión clínica, la comorbilidad, y la prevención.

Resultados: Los recientes avances en las neurociencias, imagenológicos, genéticos, epidemiológicos, farmacológicos y el trabajo investigativo en equipo de estas especialidades médicas han permitido un mejor entendimiento de lo que sucede con estos enfermos. Demandan soporte social y rehabilitación, se trata de reducir la ruptura de la línea vital, que con frecuencia ocurre en ellos, la cual propicia un mal pronóstico debido al deterioro progresivo de las funciones cognitivas, aptitudes y cualidades de su personalidad.

Conclusiones: Se concluye que la esquizofrenia puede ser provocada por una combinación de factores genéticos, exposiciones ambientales en las primeras etapas del desarrollo del individuo que pueden ser desde eventos adversos durante el embarazo, dificultades graves socioeconómicas, edades extremas de los padres, uso de sustancias psicoactivas como el cannabis, mecanismos oxidativos e inflamatorios.

Palabras clave: esquizofrenia; etiología; factores de riesgo ambiente; fisiopatología.

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia is one of the most serious mental illnesses, due to its onset in the middle ages of life and in some cases, in early ages. The etiology of the disease is still a well-discussed topic on which numerous hypotheses are raised.

Objective: To summarize the environmental elements that can affect an individual or his or her offspring and which are considered catalysts for one of the most deteriorating mental illnesses.

Methods: A review was conducted of 49 available research and update articles, written in Spanish and English that relate schizophrenia to its origin, risk factors, pathophysiology, clinical expression, comorbidity, and prevention.

Results: Recent advances in neuroscience, imaging, genetics, epidemiological, pharmacological and research team work of these medical specialties have allowed better understanding of what happens with these patients. They demand social support and rehabilitation; it is a question of reducing the rupture of the vital line, which frequently occurs in them, which favors poor prognosis, due to the progressive deterioration of cognitive functions, aptitudes and qualities of their personality.

Conclusions: It is concluded that schizophrenia can be caused by a combination of genetic factors, environmental exposures in the early stages of the development of the individual that can range from adverse events during pregnancy, serious socioeconomic difficulties, extreme age of the parents, use of substances psychoactive such as cannabis, oxidative and inflammatory mechanisms.

Keywords: schizophrenia; etiology; environmental risk factors; pathophysiology.

Recibido: 25/11/2021

Aceptado: 03/04/2023

Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad mental de evolución crónica con episodios de agudización, que por lo general comienza antes de la media edad, con síntomas que gradualmente apartan de la realidad al individuo que la padece y producen afectación importante en sus funciones psíquicas. Para atenuarlos requieren el uso de tratamiento farmacológico y psicoterapéutico la mayor parte de sus vidas.⁽¹⁾

Los pacientes con este padecimiento se registran en todos los países, según el *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) y el *Global Burden of Disease* (GBD), *Our World in Data*, informa que existe una prevalencia global de 21 millones de pacientes con la enfermedad, y según el país se encuentra entre el 0,2 y 0,45 %.⁽²⁾

Por mencionar algunos países, en México más de un millón de personas padece esquizofrenia, según informa en su portal digital, la Secretaría de Salud de este país.⁽³⁾

En Colombia según estadísticas de las autoridades sanitarias, existen alrededor de 300 mil personas con esquizofrenia.⁽⁴⁾

En Chile, la prevalencia de la esquizofrenia es de 1,4 a 4,6 personas por cada mil habitantes, con una incidencia de 12 casos nuevos por cada 100 mil habitantes por año.⁽⁵⁾

Informes estadísticos realizados en Europa, detectan una incidencia variable de la enfermedad, por citar algunos ejemplos, Francia presenta 1,46 %; el Reino Unido 1,45 %; Suecia 1,39; Portugal 1,52 %; Grecia 1,53 %; Italia 1,28 %; Bulgaria 0,9 %, la mayor

incidencia correspondió a países como Austria, Luxemburgo, Malta y Suiza, cerca del 1,5 % de su población total padecía esquizofrenia o trastorno bipolar.⁽⁶⁾

En el continente africano los estudios estadísticos son más complejos e imprecisos, debido al difícil acceso de la población al sistema de salud, las instituciones de salud mental por lo general son privados y la población no puede acceder a tales servicios, no existen políticas de salud destinadas para atender este tipo de pacientes, a su vez se les dificulta cumplir un tratamiento por el excesivo costo, algunos si inician el tratamiento deben interrumpirlo, abandonar la hospitalización o la institución.⁽⁷⁾

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que una de cada seis personas sufre de algún tipo de trastorno mental en África.⁽⁷⁾

En África, *Mental Health Foundation* de Kenia, informa que unos 40 millones de ciudadanos tiene algún tipo de trastorno mental.⁽⁷⁾

En relación con género, los datos epidemiológicos sugieren que su prevalencia es similar en ambos sexos, aunque predomina ligeramente más en el sexo masculino.⁽¹⁾

Debido a su presencia con cierta frecuencia entre miembros de una misma familia, explica el carácter hereditario en algunos casos, pero existe un número no despreciable de pacientes que no posee patrón hereditario alguno; sin embargo, la enfermedad aparece.⁽⁸⁾

¿Qué elementos se atribuyen como etiología en la esquizofrenia que no sea la causa hereditaria?

Algunos elementos ambientales pueden ser evitados, y de otras causas se puede reducir el impacto sobre las personas con apoyo psicológico y social. Se considera una fortaleza en aquellas poblaciones donde los miembros de la atención primaria o comunitaria, participan de forma acoplada con las entidades gubernamentales, es notable el resultado del trabajo y se puede reducir el efecto negativo de algunos factores ambientales, y así reducir la incidencia de la enfermedad.

La investigación tuvo el objetivo de resumir, para facilitar la divulgación de la información, relacionada con los elementos ambientales que inciden en un individuo o en su descendencia, y que se consideran catalizadores de una de las enfermedades mentales que más deterioran al paciente.

Métodos

A partir de la información teórica sobre la esquizofrenia como enfermedad mental, aportada por los tratados de psiquiatría, los manuales para diagnósticos de trastornos mentales utilizados ampliamente en las universidades de ciencias médicas, se realizó una revisión de alrededor de 165 artículos vinculados con esta enfermedad, con el objetivo de resumir los temas relacionados como el posible origen, factores de riesgo, fisiopatología, comorbilidad, prevención. Se incluyeron 53 artículos de investigaciones concernientes a la etiología que cumplieron con los criterios de selección, avances en materia de genética y neurofisiopatología de la enfermedad, escritos en idioma español e inglés, a través de las bases de datos Medline, sitios web de carácter científico en el período comprendido de 2003 hasta 2020.

Resultados

Factores de riesgo ambiental

Durante más de treinta años, se han potenciado diferentes teorías para comprender las contribuciones ambientales a la esquizofrenia, una de ellas ha sido la hipótesis del neurodesarrollo.⁽⁹⁾ Esta hipótesis se basa en que existen factores de riesgo establecidos para la esquizofrenia que afectan el desarrollo neurológico temprano durante el embarazo, incluido el estrés materno, infecciones maternas, deficiencias nutricionales, crecimiento intrauterino retardado y complicaciones del embarazo y el parto.^(9,10,11)

Lo mismo sucede con las serias dificultades socioeconómicas, adversidad infantil, e inmigración (primera y segunda generación).^(12,13,14)

Las afectaciones del neurodesarrollo son consideradas las causas de alteraciones características de la esquizofrenia, debido a que producen una reducción del factor neurotrófico (BDNF), bajos niveles de PKC α (proteína quinasa C alfa) en el sistema nervioso central, y la presencia de neuregulín 1 (NRG1) que según varios estudios pueden afectar la eficiencia sináptica y conectividad neuronal en el paciente con esquizofrenia.⁽¹⁵⁾

El BDNF es una neurotrofina de origen proteico que regula la vida, diferenciación y crecimiento de la neurona durante su desarrollo, tiene un importante efecto en la neurogénesis y neuroplasticidad.

La actividad del BDNF en la sinapsis neuronal en el hipocampo, corteza, cerebelo, orificio basal es importante en los procesos cognitivos y memoria en la materia cerebral. En el período del desarrollo del SNC la inadecuada suplementación del soporte trófico o su ausencia puede desencadenar mecanismos de muerte celular programada (apoptosis), que es uno de los eventos moleculares que explica la “poda celular” que ocurre durante el desarrollo del SNC.⁽¹⁵⁾

Varias investigaciones propiamente replicadas han revelado que el neuregulín 1 (NRG1) es un gen fuertemente vinculado con la esquizofrenia.⁽¹⁶⁾

La PKC α participa en la formación de señales sinápticas como largo tiempo de potenciación, depresión, crecimiento de neuritas y desarrollo neuronal y posiblemente en la mielinización. La PKC α está involucrada en la fisiología de ciertos tipos de memoria, que incluye la memoria de trabajo, la cual ha sido sugerida como un endofenotipo para la esquizofrenia. La mayoría de las evidencias directas muestran que los bajos niveles de PKC α en la corteza de la circunvolución anterior predisponen al desarrollo de esquizofrenia.⁽⁷⁾

Se incluyen además, los elementos ambientales, aquellos individuos nacidos a fines del invierno o principios de la primavera, en personas nacidas o criadas en ciudades, registrándose también altas tasas de esquizofrenia en personas con padres relativamente mayores (de 40 años o mayores) o padres jóvenes (menores de 20 años).^(18,19)

La asociación con la edad paterna avanzada se ha atribuido al aumento de la tasa de nuevas mutaciones en su descendencia.^(20,21)

La evidencia acumulada ha implicado el consumo de cannabis en la adolescencia, particularmente el uso indebido de compuestos con alto contenido de tetrahidrocannabinol. ^(22,23,24) Constituyen un elemento significativo como un aumento del riesgo a padecer la enfermedad los antecedentes de traumatismo craneoencefálico, epilepsia, enfermedades autoinmunes, e infecciones graves en edades tempranas.

En resumen; diferentes exposiciones ambientales, que aparecen en las primeras etapas del desarrollo cerebral afectan directamente su neurodesarrollo y se asocian con la esquizofrenia, y con otras enfermedades del neurodesarrollo, como la discapacidad intelectual, el autismo, trastorno de atención e hiperactividad (TDAH) y la epilepsia.^(13,25,26,27,28)

Genes + ambiente

La esquizofrenia es una de las enfermedades clínicas, producidas por la interrupción del desarrollo del cerebro, se plantea que pueden coincidir factores genéticos y ambientales.⁽²⁹⁾ Lamentablemente, como se ha podido constatar, a partir de la historia familiar psiquiátrica, la presencia de la enfermedad o de otras enfermedades mentales graves, de forma reiterada en algunos miembros de una misma familia.

La esquizofrenia posee una alta heredabilidad; sin embargo, por diversas razones nacen menos niños de pacientes esquizofrénicos, las mutaciones subyacentes a la enfermedad están bajo selección negativa. Se sostiene la armadura genética de la enfermedad por mutaciones dañinas (mutaciones sin sentido, mutaciones de desplazamiento de marco y mutaciones que interrumpen el empalme) que son muy recientes o de novo y, por lo tanto, de manera individual son extremadamente raras,⁽³⁰⁾ que afectan específicamente a genes que están altamente expresados en el cerebro y en genes que están involucrados en el funcionamiento sináptico.⁽³¹⁾

Los genes implicados por alelos comunes y raros operan en vías que son esenciales para el desarrollo del cerebro, incluida la modificación de histonas, la migración neuronal, la regulación transcripcional, la función inmune y la integridad sináptica.⁽³²⁾

Para que se entienda mejor, los circuitos del cerebro humano comprenden unos 100 millones de neuronas interconectadas por sinapsis, que son los centros de comunicación para transmitir y procesar información. Los cambios dinámicos en la estructura dendrítica y la organización sináptica son coordinados por complejas cascadas de señalización que involucran a miles de proteínas, que incluye andamios, canales, receptores, quinasas, moléculas de adhesión, enzimas de señalización y componentes del citoesqueleto. Estos eventos son los responsables del aprendizaje, la memoria y la función cerebral.⁽³³⁾

Hasta el momento se han identificado los genes sinápticos que albergan mutaciones dañinas privadas, incluyen los receptores de glutamato (GRIA2), ácido γ -aminobutírico (GABRB1, GABRB2, GABRA5 y GABRD), dopamina (DRD2) y glicina (GLRA2); canales de calcio dependientes de voltaje (CACNA1A y CACNA1C); proteínas de andamio (DLG1, DLG3 y DLGAP1); moléculas de adhesión celular (CNTNAP1, CTNNA1, CTNNA2 y CTNND2); y múltiples proteínas de señalización de densidad postsináptica, quinasas y fosfatasa.⁽³⁴⁾

El concepto de gen - interacciones ambientales, en su sentido más amplio, significa que el efecto de un factor ambiental depende de uno o más variantes genéticas, y viceversa.⁽³⁵⁾

Para determinar su influencia se han desarrollado varias técnicas nuevas para los denominados estudios de interacción genético-ambiental, y estos métodos han comenzado a aplicarse en investigaciones de la esquizofrenia.⁽³⁶⁾

A partir de los estudios estadísticos serios, se ha demostrado que existe una gran proporción entre la asociación de antecedentes familiares de psicosis y el riesgo de esquizofrenia, la cual estaba mediado por un puntaje de riesgo poligénicos.⁽³⁷⁾

La persona que tiene una mutación grave en un gen crítico y desarrolle esquizofrenia depende de la biología del gen, las consecuencias de la mutación para la función del gen y los eventos secundarios.

Para muchos pacientes, la esquizofrenia puede ser oligogénica (la hipótesis de que la enfermedad puede ser causada por una o unas pocas variantes dañinas graves) que implican algunas mutaciones graves de la línea germinal y/o eventos somáticos graves específicos del cerebro, ya sean genéticos o epigenéticos.

Los eventos secundarios también pueden incluir una lesión cerebral no genética durante el desarrollo. En la medida en que estos eventos secundarios sean azarosos e imprecisos, una mutación dañina en un gen crítico puede no conducir a la esquizofrenia en la persona en la que aparece por primera vez, sino en las generaciones posteriores.⁽³⁸⁾

Es preciso destacar que los factores genéticos hasta la fecha no pueden ser modificables, pero algunos factores ambientales pueden evitarse o modificarse con labores de promoción y prevención de salud.

Neurofisiopatología

Una vez presente los factores genéticos y epigenéticos que propician la aparición de la enfermedad; ¿qué es lo que sucede en el cerebro de estos pacientes?

Diversos estudios neuropatológicos y de imágenes cerebrales han intentado relacionar las manifestaciones de la esquizofrenia con estructura o función alterada de regiones particulares del cerebro y circuitos.⁽³⁹⁾

Algunos aspectos del trastorno se han asociado con neurobiología subyacente específica, y varias líneas de investigación relacionan la participación de la corteza prefrontal con déficits cognitivos específicos.^(40,41)

Se ha informado en muchas regiones del cerebro y circuitos del cerebro de estos pacientes la discreta reducción de la materia gris y anomalías de la materia blanca. La reducción de la materia gris, esencialmente en el lóbulo temporal, progresa con la duración de la enfermedad y parece estar asociado con tratamiento antipsicótico.⁽⁴²⁾ Los pacientes que no han recibido ningún antipsicótico, muestran reducciones de volumen (aunque no tan pronunciado como los pacientes tratados), especialmente en el núcleo caudado y el tálamo.

A pesar de cientos de estudios realizados, no han sido identificados circunscripciones anatómicas o anomalías funcionales específicas del trastorno, debido a la compleja, heterogeneidad de la psicopatología, deficiencias cognitivas asociadas y ausencia de límites claros que diferencien la esquizofrenia de otros trastornos o del bienestar.^(43,44)

Evidencias farmacológicas y de estudios de imágenes cerebrales implican disfunción de la neurotransmisión dopaminérgica en el origen de los síntomas psicóticos como delirios y alucinaciones. Aunque estos síntomas son reportados en casi todos los casos de esquizofrenia, también están presentes en muchos otros trastornos o eventos psiquiátricos.⁽⁴⁵⁾

Además, sugieren que los trastornos en la función del sistema glutamatérgico pueden contribuir, particularmente a la disfunción cognitiva en la esquizofrenia.^(46,47) Una teoría es que la disfunción glutamatérgica en la esquizofrenia está relacionada con la disfunción de las interneuronas parvalbúmina positivas en el corteza cerebral e hipocampo, que son sensibles a alteraciones en el tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) receptores de glutamato. Estas neuronas de rápida respuesta (*fast spiking*) sincronizan el disparo de las neuronas piramidales y

estabiliza la generación de oscilaciones gamma, que es fundamental para una función cognitiva adecuada.

Como resultado, la disfunción de este grupo de neuronas podría conducir al déficit cognitivo en la esquizofrenia.^(48,49,50)

Algunas áreas del cerebro se han vinculado a disfunciones cognitivas específicas, por ejemplo: la corteza pre frontal, en el deterioro de la memoria de trabajo, pero también es probable la participación variable de otras áreas y circuitos del cerebro.

Las alteraciones de la función sináptica pueden subordinarse a anomalías de la conectividad neuronal, posiblemente a través de los efectos sobre las interneuronas, pero la naturaleza, ubicación, y el momento de estos eventos sigue sin estar claro. Además, las interneuronas (*fast spiking*) parvalbúmina - positiva son particularmente vulnerables al estrés oxidativo, el cual causa déficits en la mielinización. Ambos mecanismos han sido mostrados en estudios recientes en modelos preclínicos de la esquizofrenia.^(48,49,50)

Al menos dos tipos de mecanismos pueden estar involucrados en la esquizofrenia:

En primer lugar, el desarrollo y el mantenimiento de la función sináptica normal depende de un gran número de vías moleculares que se verán afectadas por varios factores ambientales a medida que se desarrolla el cerebro.^(51,52)

En segundo lugar, las cascadas de señalización asociadas al estrés, en particular los que involucran procesos inflamatorios y oxidativos estrés, son bien conocidos por modular el desarrollo y mantenimiento de la conectividad sináptica.^(53,54)

Un ejemplo es que las microglia (células gliales que median los procesos de inflamación del cerebro) están involucradas en el mantenimiento sináptico y procesos de deterioro, particularmente, la poda sináptica en la adolescencia; y el complejo de histocompatibilidad (CHM) clase I y el sistema del complemento ha sido implicado en la plasticidad sináptica.^(55,56) Los procesos del metabolismo y el funcionamiento neuronal en la esquizofrenia es aún un desafío para la ciencia.

¿Qué ocurre en la sinapsis neuronal?

Las interacciones neurona-glía en la corteza cerebral constituyen sustratos neuronales clave para la patología de la esquizofrenia.

En la corteza cerebral, las interneuronas (neuronas inhibitoras) regulan la salida de neuronas piramidales (neuronas excitadoras). Muchos estudios han informado anomalías de las interneuronas (en particular, las interneuronas positivas a parvalbúmina) y deficiencias de las espinas dendríticas en las neuronas piramidales en la esquizofrenia.

El desequilibrio de las neuronas excitadoras e inhibitoras puede ser una característica clave que subyace a la patología de la enfermedad. Las interneuronas positivas a la parvalbúmina son particularmente vulnerables al estrés oxidativo, lo que refleja un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno y la disponibilidad de antioxidantes, lo que conduce al daño celular. Los astrocitos y la microglía desempeñan una función clave en el mantenimiento y la poda de las espinas dendríticas, lo que implica mecanismos inflamatorios inmunes. Los oligodendrocitos crean la vaina de mielina, que es crucial para la transmisión de señales dentro del axón.⁽⁵⁷⁾

La progresión hacia la esquizofrenia puede ser provocada por exposiciones ambientales posnatales, que pueden estar moduladas por factores genéticos y factores ambientales a

principios del desarrollo y, en algunos casos, también por oxidación y mecanismos inflamatorios.

Divulgar este tipo de información, es primordial para el personal médico que ofrece atención primaria de salud/comunitaria, debido a que podrá realizar un completo y eficiente control preconcepcional y prenatal a las familias y evitar incremento del número de pacientes. Los problemas de la salud mental/cerebral, no es menester solamente de los psiquiatras o psicólogos resolver, es un problema de todos.

Se recomienda que es preciso evitar los posibles elementos ambientales que puedan interferir en un desarrollo sano y óptimo del cerebro en edades precoces para detener el progreso hacia la enfermedad, por su afectación en las funciones cognitivas, el deterioro en variable grado del desenvolvimiento personal, detrimento del autocuidado, el desarrollo social y el validismo, de quien la padece, además se produce una reducción de la esperanza de vida, ya sea por no acudir temprano y solicitar adecuada atención médica, o porque se les dificulta realizar el correcto seguimiento y control de las patologías psiquiátricas y no psiquiátricas. Para lograrlo se necesita la incursión y el apoyo de todos.

Se concluye que los sucesos ambientales que afectan a las personas durante el desarrollo cerebral en sus etapas tempranas provocan enfermedades mentales.

Referencias bibliográficas

1. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)11. Mental, behavioural or neurodevelopmental Disorders. World Health Organization. In: Schizophrenia or other primary psychotic disorders. 2018 [acceso 14/06/2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=87798>
2. Dattani S, Rodés-Guirao L, Ritchie H, Roser M. “Mental Health”. Our World in Data. 2019 [acceso 14/06/2021]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/mental-health>
3. Secretaría de Salud. En México más de un millón de personas personas padece esquizofrenia. 2017 [acceso 14/06/2021]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/articulos/en-mexico-mas-de-un-millon-de-personas-padece-esquizofrenia>
4. La esquizofrenia en Colombia. Nov, 29, 2002. El tiempo. 2002 [acceso 22/05/2021] Disponible en: <https://www.eltiempo.com/archivo/documento/MAM-1366234>
5. Ministerio de Salud. Subsecretaría de Salud Pública. Guía clínica para el tratamiento de personas desde el primer episodio de esquizofrenia. Santiago de Chile, Chile. 2009. [acceso 22/05/2021]. 99 p. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-563354>
6. Porcentaje de población con trastorno bipolar y esquizofrenia en Europa en 2016, por países. Statista Research Department. 2022 [acceso 22/05/2021] Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/957046/prevalencia-del-trastorno-bipolar-y-la-esquizofrenia-en-los-paises-de-europa/>
7. Valdheita C. El estigma de la enfermedad mental en África. El Mundo, 22 de abril de 2016 [acceso 22/05/2021]:06 Disponible en: <https://www.elmundo.es/salud/2016/04/22/5716787546163f5d618b45d6.html>

8. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Esquizofrenia. *Lancet*. 2016;388(10039):86-97. DOI: [https://org.doi/10.1016/S0140-6736\(15\)01121-6](https://org.doi/10.1016/S0140-6736(15)01121-6).
9. Murray RM, Bhavsar V, Tripoli G, Howes O. 30 Years on: How the Neurodevelopmental Hypothesis of Schizophrenia Morphed Into the Developmental Risk Factor Model of Psychosis. *Schizophr Bull*. 2017;43(6):1190-6. DOI: <https://org.doi/10.1093/schbul/sbx121>
10. Khashan AS, Abel KM, McNamee R, Pedersen MG, Webb RT, Baker PN, *et al*. Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(2):146-52. DOI: <https://org.doi/10.1001/archgenpsychiatry.2007.20>.
11. Blomström A, Karlsson H, Gardner R, Jörgensen L, Magnusson C, Dalman C. Associations Between Maternal Infection During Pregnancy, Childhood Infections, and the Risk of Subsequent Psychotic Disorder-A Swedish Cohort Study of Nearly 2 Million Individuals. *Schizophrenia Bull*. 2016;42(1):125-33. DOI: <https://org.doi/10.1093/schbul/sbv112>.
12. Allardyce J, Boydell J. Review: the Wider Social Environment and Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2006;32(4):592-98. DOI: <https://org.doi/10.1093/schbul/sb1008>
13. Paksarian D, Eaton WW, Mortensen PB, Pedersen CB. Childhood residential mobility, schizophrenia, and bipolar disorder: a population-based study in Denmark. *Schizophr Bull*. 2015;41(2):346-54. DOI: <https://org.doi/10.1093/schbul/sbu074>
14. Cantor-Graae E, Pedersen CB. Full spectrum of psychiatric disorders related to foreign migration: a Danish population-based cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(4):427-35. DOI: <https://org.doi/10.1001/jamapsychiatry.2013.441>.
15. Barrios Grillo E. Aterosclerosis cerebral y sus factores de riesgo en el enfermo mental. Aplicación del sistema atemétrico. *Rev Hosp Psiquiatr*. 2012 [acceso 05/12/2013];9(3). Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/cum-54727>.
16. Moreno JL, Kurita M, Holloway T, López J, Cadagan R, Martínez Sobrido L, *et al*. Maternal influenza viral infection causes schizophrenia-like alterations of 5-HT_{1A} and GluR1 in receptors in the adult offspring. *J Neurosci*. 2011 [acceso 23/12/2010];31(5):1863-72. Disponible en: <http://portal.revistas.bvs.br/Transf.php?>
17. Penadés R, López-Vílchez I, Catalán R, Arias B. BDNF as a marker of response to cognitive remediation in patients with schizophrenia: A randomized and controlled trial. *Schizophr Res*. 2017;S0920-9964(17)30754-5. DOI: <https://org.doi/10.1016/j.schres.2017.12.002>.
18. Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2003 [acceso 23/12/2010];29:587-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14609251/>
19. DeVylder JE, Kelleher I, Lalane M, Oh H, Link BG, Koyanagi A. Association of Urbanicity With Psychosis in Low- and Middle-Income Countries. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(7):678-86. DOI: <https://org.doi/10.1001/jamapsychiatry.2018.0577>
20. Lan KC, Chiang HJ, Huang TL, Chiou YJ, Hsu TY, Ou YC, *et al*. Association between paternal age and risk of schizophrenia: a nationwide population-based study. *J Assist Reprod Genet*. 2020;38(1):85-93. DOI: <https://org.doi/10.1007/s10815-020-01936-x>

21. Wang SH, Hsiao PC, Yeh LL, Liu CM, Liu CC, Hwang TJ, *et al.* Advanced paternal age and early onset of schizophrenia in sporadic cases: not confounded by parental polygenic risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2019 [acceso 14/04/2020]; 86:56-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30926130/>
22. Radhakrishnan R, Wilkinson ST, D'Souza DC. Gone to pot-a review of the association between cannabis and psychosis. *Front Psychiatry*. 2014 [acceso 14/04/2020];5:54. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2014.00054/full>
23. Orlovska S, Pedersen MS, Benros ME, Mortensen PB, Agerbo E, Nordentoft M. Head injury as risk factor for psychiatric disorders: a nationwide register-based follow-up study of 113,906 persons with head injury. *Am J Psychiatry*. 2014 [acceso 14/04/2020];171:463-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24322397/>
24. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014 [acceso 14/04/2020];14:75. Disponible en: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-14-75>
25. Di Virgilio F, Dal BD, Sarti AC, Giuliani AL, Falzoni S. The P2X7 Receptor in Infection and Inflammation. *Immunity*. 2017;47(1): 15-31. DOI: <https://org.doi/10.1016/j.immuni.2017.06.020>
26. Benros ME, Eaton WW, Mortensen PB. The epidemiologic evidence linking autoimmune diseases and psychosis. *Biol Psychiatry*. 2014;75(4):300-6. DOI: <https://org.doi/10.1016/j.biopsych.2013.09.023>
27. Müller N. Immunology of schizophrenia. *Neuroimmunomodulation*. 2014;21(2-3):109-16. DOI: <https://org.doi/10.1159/000356538>
28. Nielsen PR, Benros ME, Mortensen PB. Hospital contacts with infection and risk of schizophrenia: a population-based cohort study with linkage of Danish national registers. *Schizophrenia Bulletin*. 2014;40(6):1526-32. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt200>
29. Owen MJ. Implications of genetic findings for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38(5):904-07. DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs103>
30. Ganna A, Satterstrom FK, Zecavat SM, Das I, Kurki MI, Churchhouse C, *et al.* Quantifying the Impact of Rare and Ultra-rare Coding Variation across the Phenotypic Spectrum. *Am. J. Hum. Genet.* 2018;102(6):1204-11. DOI: <https://org.doi/10.1016/j.ajhg.2018.05.002>.
31. Koopmans F, Nierop P, Alonso M, Byrnes A, Cijssouw T, Coba MP, *et al.* SynGO: An evidence-based, expert-curated knowledge base for the synapse. *Neuron*. 103(2):217-34.e4. DOI: <https://org.doi/10.1016/j.neuron.2019.05.002>.
32. Genovese M, Fromer M, Stahl EA, Ruderfer DM, Chambert K, Landén M, *et al.* Increased burden of ultra-rare protein-altering variants among 4,877 individuals with schizophrenia. *Nat Neurosci*. 2016;19(11):1433-41. DOI: <https://org.doi/10.1038/nn.4402>.
33. Li J, Wilkinson B, Clementel VA, Hou J, O'Dell, Coba MP. JLong-term potentiation modulates synaptic phosphorylation networks and reshapes the structure of the postsynaptic interactome. *Sci. Signal*. 2016;9(440):rs8. DOI: <https://org.doi/10.1126/scisignal.aaf6716pmid:27507650>

34. Gulsuner S, Stein DJ, Susser ES, Sibeko G, Pretorius A, Walsh T, *et al.* Genetics of schizophrenia in the South African Xhosa. *Science*. 2020;367(6477):569-73. DOI: <https://org.doi/10.1126/science.aay8833>
35. Uher R. Gene-environment interactions in severe mental illness. *Front Psychiatry* 2014;5:48. DOI: <https://org.doi/10.3389/fpsyt.2014.00048>
36. Cheray M, Joseph B. Epigenetics Control Microglia Plasticity. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:243. DOI: <https://org.doi/10.3389/fncel.2018.00243>
37. Agerbo E, Sullivan PF, Vilhjálmsón BJ, Pedersen CB, Mors O, Hougaard DM, *et al.* Polygenic risk score, parental socioeconomic status, family history of psychiatric disorders, and the risk for schizophrenia: a Danish population based study and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(7):635-41. DOI: <https://org.doi/10.1001/jamapsychiatry.2015.0346>
38. Huang WC, Bennett K, Gregg C. Epigenetic and Cellular Diversity in the Brain through Allele-Specific Effects. *Trends Neurosci*. 2018;41(12):925-37. DOI: <https://org.doi/10.1016/j.tins.2018.07.005> PMID:30098802
39. Ordonez AE, Luscher ZI, Gogtay N. Neuroimaging findings from childhood onset schizophrenia patients and their nonpsychotic siblings. *Schizophrenia Research*. 2016 [acceso 14/05/2020];173:124-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25819937/>
40. Barch DM, Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci*. 2012 [acceso 09/04/2021];16:27-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22169777/>
41. Green FM, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophr Res Cogn*. 2014;1(1):e1-e9. DOI: <https://org.doi/10.1016/j.scog.2014.02.001>
42. Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PC, Hulshoff HE, Kahn RS. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull*. 2013 [acceso 09/04/2021];39:1129-38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23042112/>
43. Vita A, De Peri L, Deste G. The effect of antipsychotic treatment on cortical gray matter changes in schizophrenia: does the class matter? A meta-analysis and meta-regression of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry*. 2015 [acceso 09/04/2021];78:403-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25802081/>
44. Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ, Ho BC, Andreasen NC, Borgwardt S. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 [acceso 09/04/2021];37:1680-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23769814/>
45. Fazio F, Ulivieri M, Volpi C, Gargaro M, Fallarino F. Targeting metabotropic glutamate receptors for the treatment of neuroinflammation. *Curr Opin Pharmacol*. 2018 [acceso 09/04/2021];38:16-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29471184/>
46. Haaf M, Leicht G, Curic S, Mulert C. Glutamatergic Deficits in Schizophrenia – Biomarkers and Pharmacological Interventions within the Ketamine Model. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018 [acceso 09/04/2021];19(4):293-307. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29929462/>
47. Kesby JP, Eyle DW, McGrath, Scott JG. Dopamina de psicosis, y esquizofrenia: el entrehierro que ensancha entre la neurología básica y clínica. *Psiquiatría de translación*. 2018;8(1):30. DOI: <https://org.doi/10.1038/s41398-017-0071-9>.

48. Agetsuma MH, Jordan P, Tao Kentaro, Fujisawa S, Yuste R. Parvalbumin-Positive Interneurons Regulate Neuronal Ensembles in Visual Cortex. *Cerebral Cortex*. 2017 [acceso 09/04/2021]:1-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29106504/>
49. Schiavone S, Neri M, Trabace L, Turillazzi E. The NADPH oxidase NOX2 mediates loss of parvalbumin interneurons in traumatic brain injury: human autoptic immunohistochemical evidence. *Sci Rep*. 2017;7(1):8752.
DOI: <https://org.doi/10.1038/s41598-017-09202-4>
50. Lee K, Holley SM, Shobe JL, Chong NC, Cepeda C, Levine MS, *et al*. Parvalbumin Interneurons Modulate Striatal Output and Enhance Performance during Associative Learning. *Neuron*. 2017 [acceso 09/04/2021];93:1451-63.e1454. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28334608/>
51. Bora E. Neurodevelopmental origin of cognitive impairment in schizophrenia. *Psychol Med*. 2015 [acceso 09/05/2021];45:1-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25065902/>
52. Illes P, Rubini P, Ulrich H, Zhao Y, Tang Y. Regulation of Microglial Functions by Purinergic Mechanisms in the Healthy and Diseased CNS Cells. 2020 [acceso 12/06/2021];9(5),1108 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32365642/>
53. Ji K, Miyauchi J, Tsirka SE. Microglia: an active player in the regulation of synaptic activity. *Neural Plast*. 2013 [acceso 12/06/2021];2013:627325. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24303218/>
54. Volk DW, Lewis DA. Early developmental disturbances of cortical inhibitory neurons: contribution to cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2014 [acceso 12/06/2021];40:952-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25053651/>
55. Stephan AH, Barres BA, Stevens B. The complement system: an unexpected role in synaptic pruning during development and disease. *Annu Rev Neurosci*. 2012 [acceso 12/06/2021];35:369-89. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22715882/>
56. Lombardi M, Parolisi R, Scaroni F, Bonfanti E, Gualerzi A, Gabrielli M, *et al*. Detrimental and protective action of microglial extracellular vesicles on myelin lesions: Astrocyte involvement in remyelination failure. *Acta Neuropathol*. 2019 [acceso 12/06/2021];138:987-1012. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6851224/>
57. Hall J, Trent S, Thomas KL, O'Donovan MC, Owen MJ. Genetic risk for schizophrenia: convergence on synaptic pathways involved in plasticity. *Biol Psychiatry* 2015 [acceso 09/05/2021];77:52-58. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25152434/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.