ProSciences
Revista de Producción, Ciencias e Investigación
e-ISSN: 2588-1000
https://www.journalprosciences.com

abril-junio 2021
Vol. 5, No. 39, PP.205-223
https://doi.org/10.29018/issn.2588-1000vol5iss39.2021pp205-223

Factores biopsicosociales de los trastornos del espectro esquizofrénico

Biopsychosocial factors of schizophrenia spectrum disorders

Viviana Alexandra Carrera Panchana[1]
{vivicarrera@hotmail.com}

Fecha de recepción: 30 de mayo de 2021 ─ **Fecha de aceptación:** 30 de junio de 2021

Resumen: En la etiología de los trastornos del espectro de la esquizofrenia (TEE) se han implicado a factores biológicos, psicológicos y sociales, demostrándose que la existencia de variantes genéticas, alteraciones en neurotransmisores como la dopamina y el glutamato, factores de riesgo prenatales y perinatales, entre otros, contribuirían al incremento del riesgo de este tipo de alteraciones mentales. El objetivo del presente artículo es identificar los factores biopsicosociales implicados, actualmente, en la etiología de los TEE, para lo cual se realizaron búsquedas en las bases de datos científicas Scopus y Web of Science, seleccionando 65 artículos publicados entre los años 2015 y 2020. Entre las palabras claves se consideraron: *Etiology of schizophrenia spectrum disorder, psychological factors of schizophrenia spectrum disorder y social factors of schizophrenia spectrum disorder*. En los estudios revisados se pudo evidenciar la predominancia del enfoque biológico, en particular, de aquellos de corte genético enfocados en la identificación de nuevos loci, la implicación de nuevas variantes genéticas, mutaciones, proteínas y moléculas; así como también, un reducido número de investigaciones que abordan los factores psicológicos y sociales, entre ellos el trauma infantil, el estrés de la gestante, la discriminación, entre otros. Se concluye que las interacciones entre genes y ambiente serían determinantes en la etiología de los TEE.

Palabras clave* ─ *Etiología, trastornos del espectro esquizofrénico, esquizofrenia, factores biológicos, factores psicológicos, factores sociales.

Abstract: Biological, psychological and social factors have been implicated in the etiology of schizophrenia spectrum disorders (SSD), showing that the existence of genetic variants, alterations in neurotransmitters such as dopamine and glutamate, prenatal and perinatal risk factors, among others, contribute to the increased risk of this type of mental disorders. The aim of this article is to identify the biopsychosocial factors currently involved in the etiology of SSD, for which purpose the scientific databases Scopus and Web of Science were searched, selecting 65 articles published between 2015 and 2020. Among the keywords considered were *Etiology of schizophrenia spectrum disorder, psychological factors of schizophrenia spectrum*

[1]Psicóloga, Máster en Neuropsicología y Educación, Maestrante en Psicología Clínica con mención en Psicoterapia por la Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

Cómo citar:
Carrera Panchana, V. A. (2021). Factores biopsicosociales de los trastornos del espectro esquizofrénico. Pro Sciences: Revista De Producción, Ciencias E Investigación, 5(39), 205-223. https://doi.org/10.29018/issn.2588-1000vol5iss39.2021pp205-223

***disorder and social factors of schizophrenia spectrum disorder*. The studies reviewed showed the predominance of the biological approach, particularly those of a genetic nature focused on the identification of new loci, the implication of new genetic variants, mutations, proteins and molecules; as well as a small number of investigations that address psychological and social factors, including childhood trauma, stress of the pregnant woman, discrimination, among others. It is concluded that gene-environment interactions would be determinant in the etiology of SSD.**

Keywords* — *Etiology, schizophrenia spectrum disorders, schizophrenia, biological factors, psychological factors, social factors.

Introducción

En el estudio de la etiología de los trastornos del espectro de la esquizofrenia (TEE) se han implicado a factores biológicos, psicológicos y sociales. El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, DSM-5 (American Psychiatric Association, 2014, p. 87) considera dentro de los TEE a "la esquizofrenia, otros trastornos psicóticos y el trastorno esquizotípico (de la personalidad)". El término TEE surge debido a la existencia de diferentes conceptualizaciones sobre la esquizofrenia y permite agrupar a un conjunto de trastornos similares (Halguin y Krauss, 2009), existiendo, en la actualidad, un gran interés en el ámbito científico por investigar sobre sus factores predictivos (Riaza, 2015).

Etiología

Morel (1852) señalaba que para conocer el origen de ciertas enfermedades psiquiátricas era importante indagar en la vida de los padres, en la vida intrauterina y en la infancia, cuando el sujeto aún no hubiera desarrollado el habla. Sobre la etiología de la esquizofrenia existen teorías que consideran a factores biológicos, psicológicos (Halguin & Krauss, 2009) y sociales (Morris & Maisto, 2005) como determinantes fundamentales. Estos factores también explicarían el origen de la esquizotipia (Ruiz-Vargas, 1984).

Entre los modelos que contemplan a los factores biológicos para la comprensión de la etiología de la esquizofrenia, se encuentran los modelos de transmisión genética: el modelo monogénico (Gottesman & Shields, 1967) y modelos poligénicos como el multifactorial (Sarason & Sarason, 2006) y el oligogénico (Jensen, 2003), sin identificarse un gen específico principal para este trastorno (Portin & Alanen, 1997), hallándose ligamento en loci de los cromosomas 1(Stefansson et al., 2008), 5 (Basset et al. 1988), 15 (Stefansson et al., 2008) y 16 (Walsh et al., 2008). De acuerdo a Steffansson et al. (2008), las deleciones 1q21.1, 15q11.2 y 15q13.3 estarían asociadas a la esquizofrenia y las psicosis conexas.

Considerando la perspectiva neurobioquímica, la hipótesis de la dopamina sugiere que un exceso dopaminérgico en determinadas sinapsis guardaría relación con la esquizofrenia (Sarason & Sarason, 2006).

Desde los modelos de neurodesarrollo (ND) se ha propuesto considerar a la atención sostenida y los movimientos oculares antisacádicos y de seguimiento suave como indicadores de vulnerabilidad para la esquizofrenia (Louchart-de la Chapelle et al., 2005).

También se han contemplado a factores de riesgo prenatales y perinatales para el desarrollo de la esquizofrenia, como el estrés de la gestante (Sarason & Sarason, 2006), la deprivación nutricional de las embarazadas (Sørensen et al., 2011), las infecciones prenatales como la influenza (Brown et al. 2004), el herpes simple tipo 2 (Buka et al., 2001) y el toxoplasma gondii (Mortensen et al., 2007), así como también las complicaciones obstétricas (Brown, 2011). La temporada de nacimiento también se ha asociado a la esquizofrenia (Hare, 1975).

Considerando los factores psicológicos, la teoría conductista postula que las personas diagnosticadas con esquizofrenia habrían tenido aprendizajes desadaptativos de reacciones y formas de pensar de sus padres (Ojeda et al., 2009). También se ha implicado a las relaciones familiares conflictivas (Halguin y Krauss, 2009; Morris & Maisto, 2005), a los traumas infantiles (Brown, 2011) y al consumo de drogas (Morris & Maisto, 2005) en el desarrollo de sintomatología asociada a dicho trastorno.

Zubin y Spring (1977) postularon que la esquizofrenia se desarrollaría en personas vulnerables que atraviesan eventos desfavorables concretos, es decir, existirían factores genéticos predisponentes a dicho trastorno que podrían ser activados ante el estrés, las relaciones familiares hostiles (Morris & Maisto, 2005) o acontecimientos adversos durante la gestación y el parto (Halguin & Krauss, 2009).

Entre los factores sociales implicados en la etiología de los TEE se encuentran la discriminación percibida (Veling et al., 2007) y las interacciones entre genes y ambiente asociadas con el vivir en un entorno urbano (Van Os et al., 2004).

Ante la existencia de distintas hipótesis sobre el origen de los TEE, se plantea realizar la presente revisión, la cual tiene como objetivo identificar los factores biopsicosociales implicados en la etiología de los TEE, descritos en los artículos más relevantes de las bases de datos Scopus y Web of Science publicados entre los años 2015 y 2020.

Metodología

Se procedió a realizar una revisión sistemática evaluativa de los artículos que se encuentran en las bases de datos científicas digitales Scopus y Web of Science, a las que se accedió a través de la Biblioteca Virtual de la Universidad Católica de Cuenca. Como criterios de inclusión de los artículos se establecieron: a) haber sido publicados durante los últimos 5 años, b) estar redactados en idioma inglés o español c) hacer uso de metodología experimental o cuasiexperimental, o en su defecto, ser revisiones sistemáticas o metaanálisis. Como criterios de exclusión se establecieron: a) ser de acceso restringido, b) ser libros, c) contar con la mayor parte de referencias bibliográficas de años previos al periodo objeto de estudio, d) abordar aspectos ajenos a la etiología de los TEE. Entre las palabras clave para la realización de la búsqueda en las bases de datos se consideraron: *Etiology of schizophrenia spectrum disorder, psychological factors of schizophrenia spectrum disorder, social factors of schizophrenia spectrum disorder*. Se consideraron 67 artículos, utilizando para su selección el Diagrama de flujo de la Declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*), que consta en la Figura 1. De manera adicional, la estrategia de búsqueda se complementó con las referencias bibliográficas de algunas de las publicaciones revisadas.

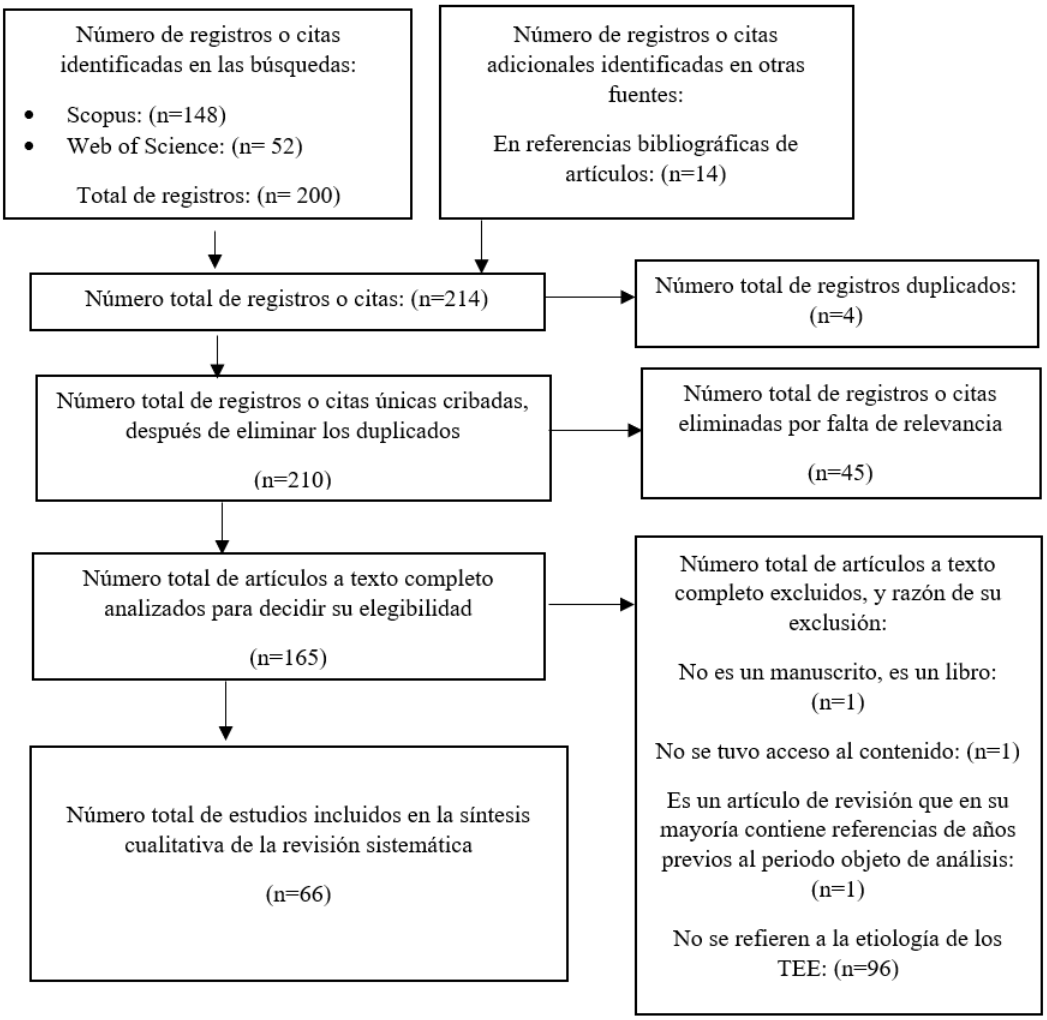

Figura 1. Diagrama de flujo de las diferentes fases de la revisión sistemática, basada en Urrútia & Bonfill (2010). Elaboración propia

A continuación, en la tabla 1 se detallan los artículos considerados en la presente revisión:

Tabla 1. Artículos seleccionados, cuartiles, características de los estudios y factores analizados

N°	Referencia	Cuartil	Características de estudios (País; tamaño de muestra; tipo de estudio)	Factores analizados		
				B	P	S
América						
1	DiLalla et al., 2017	Q1	Estados Unidos; N= n.e.; revisión	x		
2	Kilinc et al., 2018	Q2	Estados Unidos y Canadá; N= n.e.; cuasiexperimental	x		
3	Glessner et al., 2017	Q1	Estados Unidos; N= 18648; experimental	x		
4	Bowden et al., 2020	Q4	Canadá; N= n.e.; revisión	x		
5	Rajarajan et al., 2018	Q1	Estados Unidos; N=43; cuasiexperimental	x		
6	Lamonica & Zhou, 2019	Q1	Estados Unidos; N= n.e.; revisión	x		
7	Niarchou et al., 2017	Q1	Estados Unidos; N= 331; cuasiexperimental	x		
8	Statucka & Walder, 2017	Q1	Estados Unidos; N= 850; cuasiexperimental	x		
9	Coley & Gao, 2018	Q1	Estados Unidos; N= n.e.; revisión	x		
10	Ehlinger & Commons, 2017	Q2	Estados Unidos; N= 40; cuasiexperimental	x		
11	Bergdolt & Dunaevsky, 2018	Q1	Estados Unidos; N= n.e.; revisión	x		

N°	Referencia	Cuartil	Características de estudios (País; tamaño de muestra; tipo de estudio)	Factores analizados		
				B	P	S
12	Lipner et al., 2019	Q1	Estados Unidos; N= n.e.; revisión	x	x	x
13	Minakova & Warner, 2018	Q2	Estados Unidos; N= n.e.; revisión	x		
14	Sekar et al., 2016	Q1	Estados Unidos; N= 64785; cuasiexperimental	x		
15	Lesh et al., 2018	Q1	Estados Unidos; N=138; experimental	x		
16	Lopez et al., 2020	Q1	Estados Unidos; N= 261; cuasiexperimental			x
17	Gibson et al., 2016	Q1	Estados Unidos; N= n.e.; revisión	x	x	x
Europa						
18	De Sena et al., 2017	Q1	Alemania; N= 1925; experimental	x		
19	Heyes et al., 2015	Q1	Reino Unido; N= n.e.; revisión	x		
20	Jaudon et al., 2020	Q2	Italia; N= n.e.; revisión	x		
21	Janickova & Schwaller, 2020	Q2	Suiza; N= 30; cuasiexperimental	x		
22	Wortinger et al., 2020	Q1	Noruega, Suecia; N= 529; experimental	x		
23	Harper et al., 2015	Q1	Reino Unido; N=61; revisión	x	x	x
24	Wu et al., 2018	Q1	Reino Unido y Suecia; N>2000000; cohorte	x		
25	Balestrieri et al., 2019	Q1	Italia; N= n.e.; revisión	x		
26	Tamouza et al., 2020	Q1	Francia; N= n.e.; revisión	x		
27	Hjelmervik et al., 2020	Q1	Noruega; N= 154; experimental	x		
28	Berretz et al., 2020	Q1	Alemania; N= n.e.; revisión	x		
29	Engemann et al., 2019	Q1	Dinamarca; N= 943027; longitudinal			x
30	Shevlin et al., 2016	Q2	Reino Unido, Dinamarca e Irlanda; N= 54458; prospectivo		x	x
31	Álvarez et al., 2015	Q2	España; N= 123; retrospectivo		x	x
32	Lange et al., 2017	Q1	Suiza; N= 50; experimental	x	x	x
Asia						
33	Ohi et al., 2020	Q1	Japón; N=335; experimental	x		
34	Zhang et al., 2020	Q1	China; N=3055; experimental	x		
35	Ishizuka et al., 2020	Q1	Japón; N=4835; experimental	x		
36	Bryzgalov et al., 2018	Q2	Rusia; N= n.e.; cuasiexperimental	x		
37	Yu et al., 2018	Q1	Japón; N=4861; experimental	x		
38	Baba et al., 2019	Q1	Japón; N=97; experimental	x		
39	Imamura et al., 2020	Q1	Japón; N=36; revisión	x		
40	Cheng et al., 2020	Q1	China; N=657226; experimental	x		
41	Lee et al., 2018	Q1	Corea del Sur; N= n.e.; revisión	x		
42	Li et al., 2017	Q1	China; N=n.e.; cuasiexperimental	x		
43	Liu et al., 2020	Q1	Singapur; N=22; revisión		x	
África						
44	Fekih-Romdhane et al., 2020	Q1	Túnez; N=1098930; cohorte		x	x
Oceanía						
45	Hawi et al., 2017	Q1	Australia; N=n.e.; revisión	x		
Intercontinentales						
46	Gur et al., 2017	Q1	Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Bélgica, Países Bajos; N=1616; perspectiva	x		
47	Pardiñas et al., 2018	Q1	Reino Unido, Irlanda, Alemania, Estados Unidos, Canadá, Dinamarca, Países Bajos, Islandia, Suecia; N= n.e.; experimental	x		

N°	Referencia	Cuartil	Características de estudios (País; tamaño de muestra; tipo de estudio)	Factores analizados		
				B	P	S
48	Marshall et al., 2016	Q1	Canadá, Estados Unidos, Reino Unido, Suiza, Suecia, Noruega, Alemania, Dinamarca, Países Bajos, Australia, Francia, Irlanda, España, Bélgica, Noruega, Japón; N=41321; experimental	x		
49	Zarrei et al., 2019	Q1	Canadá, Estados Unidos, Reino Unido; N=4460; experimental	x		
50	Calabrese et al., 2016	Q2	Italia y Estados Unidos; N=n.e.; revisión	x		
51	Steullet et al., 2017	Q1	Suiza, Estados Unidos, Dinamarca; N=n.e.; perspectiva	x		
52	Srinivasan et al., 2016	Q1	Noruega, Estados Unidos, Reino Unido, Dinamarca; N=3909; experimental	x		
53	Hammerschlag, 2019	Q1	Países Bajos, Australia; N=421700; experimental	x		
54	Caspi et al., 2020	Q1	Países Bajos, Estados Unidos; N=1143; experimental	x		
55	Van Erp et al., 2015	Q1	Estados Unidos, Noruega, Suecia, Alemania, Irlanda, Países Bajos, España, Reino Unido, Japón; N=4568; experimental	x		
56	Lemvigh et al., 2020	Q1	Dinamarca, Países Bajos, Australia, Reino Unido; N=214; experimental	x		
57	Brown & Meyer, 2018	Q1	Estados Unidos y Suiza; N= n.e.; revisión	x		
58	Köhler-Forsberg et al., 2018	Q1	Dinamarca, Noruega y Estados Unidos; N=1098930; cohorte	x		
59	Magdalon et al., 2020	Q1	Brasil e Israel; N=n.e.; revisión	x		
60	Breen et al., 2018	Q1	Estados Unidos y Sudáfrica; N=149; experimental	x		
61	Debnath et al., 2018	n.d.	India, Australia, Francia; N= n.e.; revisión	x		
62	Li et al., 2018	Q1	Estados Unidos, Alemania, Hungría; N= n.e.; cuasiexperimental	x		
63	Guloksuz et al., 2019	Q1	Países Bajos, Estados Unidos, Reino Unido, Turquía, Serbia, España; N=3241; experimental	x	x	x
64	Misiak et al., 2017	Q1	Polonia, Alemania y Australia; N=62; revisión	x		
65	Giordano et al., 2015	Q1	Suecia y Estados Unidos; N=5461; experimental	x		

Nota: n.d.: no disponible, n.e.: no especificado, B: biológicos, P: psicológicos, S: sociales

Resultados

La etiología exacta de la esquizofrenia sigue siendo desconocida (Bryzgalov et al., 2018; Honda et al., 2020; Kobayashi et al., 2018; Zhuo et al., 2020). Los conocimientos de los que se disponen en la actualidad sobre el origen de dicho trastorno son poco claros (Burmistrova & Filipova, 2020; Janickova & Schwaller, 2020) y limitados (Latalova et al., 2020); sin embargo, se han implicado en su génesis a factores de riesgo genéticos (Alkelai et al., 2020; Lemvigh et al., 2020; Magdalon et al., 2020) y ambientales (Magdalon et al., 2020), descartándose la existencia de un solo gen y de una sola influencia ambiental responsable de la aparición de este trastorno (DiLalla et al., 2017). La esquizofrenia tendría una base etiológica multifactorial (Harper et al., 2015), siendo diagnosticada, principalmente, en la adolescencia o en los primeros años de la adultez (Nakazawa et al., 2019; Skogstrand et al., 2019), con una mayor frecuencia de diagnóstico en los niños (Ardalan et al., 2019) y en los hombres jóvenes (Ardalan et al., 2019; Riecher-Rössler et al., 2018). Sobre el origen de la esquizotipia, Wong y Raine (2018), señalan que ésta sería una consecuencia de la interacción de factores biológicos, sociales y psicológicos. A continuación, se detallan las aportaciones realizadas durante los últimos 5 años sobre la etiología de los TEE.

Factores biológicos

Factores genéticos

La identificación de genes específicos que influyen en cualquier trastorno psiquiátrico es extremadamente compleja (DiLalla et al., 2017), sin embargo, los avances logrados en la caracterización de los genomas han contribuido a su comprensión (Gur et al., 2017), continuándose con la búsqueda de nuevos loci que puedan clarificar la etiología de los TEE. Al respecto, Pardiñas et al. (2018) informan sobre la realización de un estudio de asociación del genoma de la esquizofrenia en el que se identificaron, 50 nuevos loci. En esta misma línea, Ohi et al. (2020) sugieren la existencia de una susceptibilidad genética compartida transétnicamente que contribuye a la esquizofrenia.

Las variaciones del número de copias genómicas implicadas en la esquizofrenia son raras pero confieren un riesgo significativo (Marshall et al., 2016). En este sentido, Zhang et al. (2020), sostienen que los individuos con las variantes p.Arg739Trp y p.Leu1434Arg y con la variante p.Val1486Ile del gen SHANK2 tendrían mayor susceptibilidad a desarrollar esquizofrenia; De Sena et al. (2017) secuenciaron la proteína SHANK3 encontrando que la variante p.G1011V, puede ser un factor de riesgo para la esquizofrenia y trastornos del espectro autista (TEA); por su parte, Ishizuka et al. (2020) señalan que variantes erróneas en el gen NRXN1, localizado en el cromosoma 2p16.3, también estarían asociadas con ambos trastornos. Yu et al. (2018) se refieren a la contribución a un posible riesgo de esquizofrenia de las variantes ultra raras con pérdida de la función en los genes de receptores N-metil-D-aspartato. Asimismo, se ha señalado necesario explorar el gen SYNGAP 1, al ser un factor de riesgo de los trastornos de ND y reducción de la función cognitiva, rasgos comunes de la esquizofrenia (Kilinc et al., 2018).

Así como existirían variaciones genéticas asociadas de manera simultánea a los TEE y TEA, también existirían otras, asociadas a un mayor número de trastornos: se ha sugerido que la esquizofrenia, el trastorno bipolar (TB), los TEA, el TDAH y la depresión comparten un grado de etiología genética común, identificando una variación estructural significativa en el locus DOCK8/KANK1 (Glessner et al., 2017).

En cuanto a las mutaciones en las que se pierde material genético, se continúan considerando a los síndromes de deleción 3q29 (Baba et al., 2019; Marshall et al., 2016), 22q11.2 (Gur et al., 2017; Niarchou et al., 2017; Marshall et al., 2016) y a la deleción 5p (Zarrei et al., 2019) como factores de riesgo genético de la esquizofrenia.

También se ha investigado sobre posibles duplicaciones de material genético asociadas a la etiología de la esquizofrenia: Zarrei et al. (2019), identificaron que los genes PCMTD2 y KNDC1 se vieron afectados por duplicaciones de la transcripción más larga. Los genes de los canales de calcio también estarían implicados en la etiología de la esquizofrenia (Heyes et al., 2015).

Asimismo, se han considerado a nuevos factores asociados al desarrollo de la esquizofrenia, entre ellos, factores ambientales de base interna, como la flora intestinal, y factores ambientales transgeneracionales (Imamura et al., 2020). Bowden et al. (2020), también señalan que las alteraciones del microbioma intestinal pueden contribuir a la etiología y a la desregulación metabólica en los TEE.

La psicosis paterna también sería un factor de riesgo de una amplia gama de trastornos psicóticos (Shevlin et al., 2016).

Nivel celular y molecular

Rajarajan et al. (2018) ponen de relieve la existencia de vulnerabilidades de riesgo de esquizofrenia específicas del tipo de célula en la estructura espacial del genoma. En la revisión realizada por Lamonica y Zhou (2019) se resalta la importancia emergente de la arquitectura de la cromatina en la patogénesis de la esquizofrenia y de los TEA.

También se ha estudiado el papel de determinadas proteínas en la etiología de la esquizofrenia: Jaudon et al. (2020), señalan que las pruebas experimentales, aunque limitadas, sugieren que las integrinas son relevantes para el desarrollo de la esquizofrenia; Cheng et al. (2020) observaron correlación genética entre la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina y la esquizofrenia, mientras que Lee et al. (2018) proponen que las proteínas nArgBP2, SAPAP y SHANK forman la tríada de andamiaje del núcleo y que sus diferentes niveles de actividad o expresión darían lugar a distintos fenotipos de trastornos como la esquizofrenia. Por otra parte, Hawi et al. (2017) resaltan el papel de los miembros de la superfamilia de cadherinas en procesos como la transducción de señales y la plasticidad implicados en la etiología de la esquizofrenia.

Factores evolutivos

Una perspectiva relativamente nueva es la abordada por Srinivasan et al. (2016) quienes sugieren la existencia de un traslapamiento poligénico entre la esquizofrenia y un marcador de la evolución humana, señalando que "la persistencia de la esquizofrenia estaría relacionada con el proceso evolutivo de convertirse en humano" (p.1).

Factores de neurodesarrollo

La naturaleza poligénica de los trastornos psiquiátricos y su asociación con los procesos cerebrales ha sido justificada (Hammerschlag et al., 2019), considerándose, en el caso de la esquizofrenia, los TEA, la depresión, la epilepsia y el retraso mental ser causados por un desarrollo neurológico temprano anormal (Li et al., 2017), u originarse, también, por cambios patofisiológicos excesivos, como en los casos de la esquizofrenia y la demencia (Caspi et al., 2020). Al respecto, Van Er et al. (2015) hallaron que las personas diagnosticadas con esquizofrenia tenían un hipocampo, amígdala, tálamo, accumbens y volúmenes intracraneales significativamente más pequeños, y el paladio y los volúmenes del ventrículo lateral considerablemente más grandes.

Sobre las funciones ejecutivas, Lemvigh et al. (2020) examinaron la heredabilidad de funciones cognitivas específicas y las asociaciones con el riesgo de esquizofrenia, encontrando que un mayor riesgo estaría asociado a un peor desempeño en la planificación espacial, la memoria de trabajo espacial auto-ordenada, la atención sostenida y el cambio de set. Harper et al. (2015) también sustentan la relación entre el rendimiento cognitivo deficiente y un mayor riesgo de esquizofrenia posterior.

Por otra parte, Statucka y Walder (2017) postulan que el reconocimiento del afecto facial podría ser un importante endofenotipo social cognitivo de riesgo de psicosis.

Entre otras aportaciones relevantes están las realizadas por Coley y Gao (2018), quienes sostienen que existiría una disrupción de proteínas dentro de una red de densidad postsináptica que conduciría a la patogénesis de la esquizofrenia y el autismo; así como también, Ehlinger y Commons (2017), quienes señalan que el sistema ascendente de 5-HT es un circuito neural implicado en la esquizofrenia.

Factores neurodegenerativos

El papel del estrés oxidativo también ha sido considerado como determinante en la etiología y la gravedad de los TEE (Calebrese et al., 2016) y particularmente en la esquizofrenia (Steullet et al., 2017). En este sentido, Janickova y Schwaller (2020), plantean además que los niveles elevados de especies reactivas de oxígeno, podrían estar implicados en la etiología de los TEA y la esquizofrenia.

Se ha hallado que la disfunción de los sistemas neurotransmisores glutamatérgicos estaría implicada en la etiología de la esquizofrenia (Hjelmervik et al., 2020), también se ha identificado que un desequilibrio del GABA podría originar dicha patología (Li et al., 2018; Hjelmervik et al., 2020).

Sistema inmunitario

Existen estudios que sustentan que las anormalidades del desarrollo neurológico mediadas por el sistema inmunitario prenatal conducirían al riesgo de desarrollar esquizofrenia (Minakova & Warner, 2018). Se han encontrado pruebas que sugieren que la desregulación del complemento, uno de los componentes fundamentales del sistema inmunitario, sería un factor de riesgo (Magdalon et al., 2020), específicamente, una excesiva actividad del componente 4 (Sekar et al., 2016). Breen et al. (2018) señalan que cada vez hay más pruebas que sustentan que tanto los TEA como la esquizofrenia comparten factores de riesgo genético relacionados con la función inmunológica.

Infecciones

Brown y Meyer (2018), sugieren que diferentes infecciones a las que hubiera sido expuesta la madre (gripe, toxoplasma gondii e infecciones genitales reproductivas) darían lugar a la esquizofrenia. Este hallazgo concuerda con lo afirmado por Bergdolt y Dunaevsky (2018), quienes sugieren que la infección materna durante el embarazo aumenta el riesgo de esquizofrenia en la prole. También se ha encontrado que los TEE se asociaron con mayores riesgos después de las infecciones diagnosticadas desde el nacimiento (Köhler-Forsberg et al., 2018).

Virus

En el caso de la esquizofrenia, se ha considerado que la activación transcripcional de los retrovirus endógenos humanos estaría asociada al desarrollo de dicho trastorno (Balestrieri et al., 2019; Tamouza et al., 2020).

Inflamaciones

La inflamación podría estar asociada a la esquizofrenia (Debnath et al., 2018). Existen hallazgos que sugieren que las citoquinas pro-inflamatorias elevadas pueden estar involucradas en su etiología (Lesh et al., 2018). Wu et al. (2018) soportan los estudios previos que indican que el asma en la adolescencia estaría asociada al TB y a los TEE.

Complicaciones obstétricas

Wortinger et al. (2020) apoyan la consideración de la asfixia relacionada a complicaciones obstétricas en la etiología del desarrollo cerebral en el TB y en la esquizofrenia.

Factores ambientales

Estrés

El estrés materno prenatal aumentaría, en una pequeña proporción, el riesgo de desarrollar TEE en la descendencia, riesgo que estaría mediado por la genética, factores ambientales y daños adicionales antes y después del nacimiento (Lipner et al., 2019). También el estrés de nacimiento y la elevación exacerbada del eje hipotalámico pituitario adrenal serían posibles factores de riesgo de esquizofrenia (Berretz et al., 2020).

Discriminación

La discriminación racial percibida estaría asociada con mayores síntomas subclínicos de psicosis, sugiriéndose que aquellas personas que vivencian discriminación y utilizan estrategias de afrontamiento desadaptativas tendrían propensión a experimentar niveles subclínicos o clínicos de psicosis (López et al., 2020).

Entorno urbano
Se ha identificado al entorno urbano como un considerable factor de riesgo ambiental para la salud mental y el desarrollo de la esquizofrenia (Engemann et al., 2019). Shevlin et al., (2016) también confirman que la urbanidad es un factor de riesgo de diagnóstico psicótico.

Interacciones genes- ambiente
Goloksuz et al. (2019) reportan la existencia de una sinergia entre los factores de riesgo genéticos para la esquizofrenia y la exposición ambiental, señalando que la sensibilidad a eventos adversos en la infancia como la negligencia emocional, el abuso sexual y emocional, y el bullying, sería moderada por el riesgo genético. En esta misma línea, Misiak et al. (2017) manifiestan que los acontecimientos traumáticos aumentarían el riesgo de psicosis al desencadenar perturbaciones en los procesos que regulan las emociones y las cogniciones, encontrando además que la interacción de los genes COMT, BDNF y FKBP5 con el estrés, durante los primeros años de vida y el abuso o la dependencia del cannabis, influirían en el desarrollo de los TEE y el TB. De esta manera, la exposición al trauma no sería suficiente para causar psicosis, sino que sería necesaria la interacción con una vulnerabilidad genética (Gibson et al., 2016).

Abuso de Cannabis
Giordano et al. (2015) señalan que el abuso del cannabis tiene un impacto causal apreciable en el riesgo futuro de la esquizofrenia, aunque se habría sobreestimado su asociación causal. Este impacto, podría ser moderado por factores de riesgo genético (Goloksuz et al., 2019).

Factores psicológicos

Emociones
Liu et al., (2020) resaltan los hallazgos que sustentan el papel de la desregulación emocional en la etiología de los TEE.

Trauma infantil
Álvarez et al. (2015) señalan que los traumas infantiles guardan una relación estrecha con la disociación clínica y con la esquizofrenia, especialmente cuando el paciente ha sufrido más de un tipo de abuso. La gravedad de los traumas infantiles también puede guardar una relevancia fisiopatológica en el desarrollo de la esquizofrenia (Lange et al., 2017). El trauma en la niñez y el desarrollo de psicosis también ha sido abordado con poblaciones no clínicas, demostrándose su asociación (Fekih-Romdhane et al., 2020). Entre otros factores de riesgo de diagnóstico psicótico se encuentran la separación, desempleo o muerte de los padres y el ser puesto bajo cuidado (Shevlin et al., 2016).

Discusión

El objetivo de la presente revisión fue identificar los factores biopsicosociales implicados en la etiología de los TEE, descritos en los artículos más relevantes de las bases de datos Scopus y Web of Science, publicados entre los años 2015 y 2020.

En la mayor parte de los manuscritos se evidencia un abordaje de los factores biológicos, resaltándose, la implicación de los factores genéticos en la etiología de los TEE. El abordaje de los factores psicológicos y sociales resulta muy limitado por parte de los investigadores afiliados a entidades americanas, europeas, asiáticas y africanas, y nulos por parte de aquellos adscritos a entidades de Oceanía.

Entre las investigaciones desarrolladas durante los últimos 5 años en las que ha primado el estudio de los factores biológicos, se encuentran aquellas enfocadas en la identificación de nuevos loci, la implicación de nuevas variantes genéticas, mutaciones, proteínas y moléculas en la etiología de los TEE, así como también factores de neurodesarrollo y factores de riesgo prenatales y perinatales. También han surgido nuevas propuestas, como la de Srinivasan et al. (2016), quienes postulan que la esquizofrenia podría derivarse del proceso evolutivo de conversión de Neandertales a humanos modernos. Por otra parte, entre los factores psicológicos y sociales implicados en el origen de los TEE destacan el estrés materno, el trauma infantil, el abuso de cannabis, la discriminación percibida y el vivir en un entorno urbano.

La tesis de que las interacciones entre genes y ambiente serían determinantes en la etiología de la esquizofrenia, propuesta por Zubin y Spring (1977), se encuentra vigente en la actualidad (Guloksuz et al., 2019) y al parecer, sería la más sólida, considerando que el origen de la mayor parte de los trastornos mentales se fundamenta en la interacción de dichas variables (Latalova et al., 2020).

Sobre aquellos aspectos a ser considerados en futuras investigaciones, algunos autores han propuesto: contar con muestras más grandes (Gur et al., 2017; Ohi et al., 2020) compuestas por personas de distintas edades (Gur et al., 2017) y localidades (Gur et al.; Tamouza, 2020), el empleo de modelos animales (Balestrieri et al., 2019), el estudio de factores genéticos (Debnath et al., 2016; Glessner et al., 2017; Ishizuka et al., 2020; Sekar et al., 2016), el análisis de las complicaciones obstétricas (Wortinger, 2020), la frecuencia y la intensidad de diferentes tipos de traumas (Álvarez et al., 2015), entre otros.

Conclusiones

Si bien la investigación sobre la etiología de los TEE muestra notables progresos en los últimos 5 años, ésta se ha centrado en los factores biológicos, implicados en su mayor parte en la esquizofrenia. Sería recomendable que también se siga indagando sobre aquellos factores de naturaleza psicológica y social, así como también se continúen desarrollando estudios que aborden los tres factores, de manera simultánea, para todos los TEE.

Es importante resaltar el trabajo colaborativo y transdisciplinario entre investigadores de diferentes países y continentes, lo que sin duda contribuye al logro de avances significativos en el tema objeto de esta revisión.

Actualmente, existe una tendencia a la búsqueda de la comprensión de las etiologías de los trastornos mentales (Newson et al. 2020; Owen et al., 2016). Clarificar el origen de los TEE, considerando las evidencias más actualizadas y sólidas, permitirá mejorar no solo los procesos de evaluación y diagnóstico psicológico, al identificar la presencia de vulnerabilidades o factores implicados en este tipo de alteraciones mentales, sino también será de ayuda para la formulación clínica de los casos y el planteamiento de las intervenciones psicoterapéuticas o aquellas de otra naturaleza que resultaran necesarias.

La principal limitación del presente trabajo estriba en haber considerado solo dos bases de datos (Scopus y Web of Science). Para futuras revisiones se recomienda incluir otras bases datos científicas y considerar también, otros idiomas.

Agradecimientos

Al PhD. Pedro Martínez Suárez por sus valiosas recomendaciones para el desarrollo de este manuscrito.

Referencias bibliográficas

- Alkelai, A., Shohat, S., Greenbaum, L., Schechter, T., Draiman, B., Chitrit-Raveh, E., Rienstein, S., Dagaonkar, N., Hughes, D., Aggarwal, V., Heinzen, E., Shifman, S., Goldstein, D., & Kohn, Y. (2020). Expansion of the GRIA2 phenotypic representation: a novel de novo loss of function mutation in a case with childhood onset schizophrenia. Journal of Human Genetics, 66(3), 339–343. https://doi.org/10.1038/s10038-020-00846-1
- Álvarez, M.-J., Masramon, H., Peña, C., Pont, M., Gourdier, C., Roura-Poch, P., & Arrufat, F. (2015). Cumulative Effects of Childhood Traumas: Polytraumatization, Dissociation, and Schizophrenia. Community Mental Health Journal, 51(1), 54–62. https://doi.org/10.1007/s10597-014-9755-2
- American Psychiatric Association. (2014). Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5. Editorial Médica Panamericana.
- Ardalan, M., Chumak, T., Vexler, Z., & Mallard, C. (2019). Sex-Dependent Effects of Perinatal Inflammation on the Brain: Implication for Neuro-Psychiatric Disorders. International Journal of Molecular Sciences, 20(9), 2270. https://doi.org/10.3390/ijms20092270
- Baba, M., Yokoyama, K., Seiriki, K., Naka, Y., Matsumura, K., Kondo, M., Yamamoto, K., Hayashida, M., Kasai, A., Ago, Y., Nagayasu, K., Hayata-Takano, A., Takahashi, A., Yamaguchi, S., Mori, D., Ozaki, N., Yamamoto, T., Takuma, K., Hashimoto, R.,…Nakazawa, T. (2019). Psychiatric-disorder-related behavioral phenotypes and cortical hyperactivity in a mouse model of 3q29 deletion syndrome. Neuropsychopharmacology. 44(12), 2125-2135. https://doi.org/10.1038/s41386-019-0441-5
- Balestrieri, E., Matteucci, C., Cipriani, Ch., Grelli, S., Ricceri, L., Calamandrei, G., & Vallebona, P. (2019). Endogenous Retroviruses Activity as a Molecular Signature of Neurodevelopmental Disorders. International Journal of Molecular Sciences, 20(23), 6050. https://doi.org/10.3390/ijms20236050
- Bassett, A., McGillivray, B., Jones, B., & Pantzar, J. (1988). Partial trisonomy chromosome 5 cosegregating with schizophrenia. Lancet, 1(8589), 799–801. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)91660-1
- Berretz, G., Wolf, O., Güntürkün, O., & Ocklenburg, S. (2020). Atypical lateralization in neurodevelopmental and psychiatric disorders: What is the role of stress?. Cortex 125, 215–232. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.12.019
- Bergdolt, L., & Dunaevsky, A. (2018). Brain changes in a maternal Immune activation model of neurodevelopmental brain disorders. Progress in Neurobiology, 175, 1-19. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.12.002
- Breen, M. S., Wingo, A. P., Koen, N., Donald, K. A., Nicol, M., Zar, H. J., … Stein, D. J. (2018). Gene expression in cord blood links genetic risk for neurodevelopmental disorders with maternal psychological distress and adverse childhood outcomes. Brain, Behavior, and Immunity, 73, 320-330. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.05.016
- Bryzgalov, L. O., Korbolina, E. E., Brusentsov, I. I., Leberfarb, E. Y., Bondar, N. P., & Merkulova, T. I. (2018). Novel functional variants at the GWAS-implicated loci might confer risk to major depressive disorder, bipolar affective disorder and schizophrenia. BMC Neuroscience, 19, 41-46. https://doi.org/10.1186/s12868-018-0414-3
- Bowden, S., Costa-Dookham, K., Leavitt, D., Agarwal, S., & Hanh, M., (2020). First episode psychosis: the commensal gut microbiota perspective. University of Toronto Medical Journal, 97(3), 22-28. http://utmj.org/index.php/UTMJ/article/view/1268/1260
- Brown, A. S., Begg, M. D., Gravenstein, S., Schaefer, C. A., Wyatt, R. J., Bresnahan, M. A., Babulas,

V., & Susser, E. (2004). Serologic evidence for prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. Archives of General Psychiatry, 61, 774–780. https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.8.774

- Brown, A. S. (2011). The environment and susceptibility to schizophrenia. Progress in Neurobiology, 93(1), 23–58. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.09.003
- Brown, A. S., & Meyer, U. (2018). Maternal Immune Activation and Neuropsychiatric Illness: A Translational Research Perspective. American Journal of Psychiatry, 175(11), 1073–1083. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17121311
- Buka, S. L., Tsuang, M. T., Torrey, E. F., Klebanoff, M. A., Bernstein, D., & Yolken, R. H. (2001). Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. Archives of General Psychiatry, 58(11), 1032–1037. https://doi.org /0.1001/archpsyc.58.11.1032
- Burmistrova A.L., Filippova Y.Y. (2020). Congruency and phenotypic plasticity of immune and nervous systems in children with autism spectrum disorders compared to schizophrenia spectrum disorders. Medical Immunology, 22(4), 703-716. https://doi.org/10.15789/1563-0625-CAP-1968
- Calabrese, V., Giordano, J., Crupi, R., Di Paola, R., Ruggieri, M., Bianchini, R., Ontario, M., Cuzzocrea, S., & Calabrese, E. (2016). Hormesis, cellular stress response and neuroinflammation in schizophrenia: Early onset versus late onset state. Journal of Neuroscience Research, 95(5), 1182–1193. https://doi.org/10.1002/jnr.23967
- Caspi, Y., Brouwer, R. M., Schnack, H. G., van de Nieuwenhuijzen, M. E., Cahn, W., Kahn, R. S., Niessen, W.J., van der Lugt, A., & Pol, H. H. (2020). Changes in the intracranial volume from early adulthood to the sixth decade of life: A longitudinal study. NeuroImage, 220, 116842. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116842
- Cheng, S., Guan, F., Ma, M., Zhang, L., Cheng, B., Qi, X., Liang, C., Li, P., Kafle, O. P., Wen, Y., & Zhang, F. (2020). An atlas of genetic correlations between psychiatric disorders and human blood plasma proteome. European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists, 63(1), e17. https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2019.6
- Coley, A. A., & Gao, W.J. (2018). PSD95: A synaptic protein implicated in schizophrenia or autism? Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 82, 187–194. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.11.016
- Debnath, M., Berk, M., Leboyer, M., & Tamouza, R. (2018). The MHC/HLA Gene Complex in Major Psychiatric Disorders: Emerging Roles and Implications. Current Behavioral Neuroscience Reports, 5(2), 179–188. https://doi.org/10.1007/s40473-018-0155-8
- De Sena Cortabitarte, A., Degenhardt, F., Strohmaier, J., Lang, M., Weiss, B., Roeth, R., Giegling, I., Heilmann-Heimbach, S., Hofmann, A., Rujesc, D., Fischer, C., Rietschel, M., Nöthen, M.M., Rappold, G. A., & Berkel, S. (2017). Investigation of SHANK3 in schizophrenia. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 174(4), 390–398. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32528
- DiLalla, L. F., McCrary, M., & Diaz, E. (2017). A review of endophenotypes in schizophrenia and autism: The next phase for understanding genetic etiologies. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, 175(3), 354–361. https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31566
- Engemann, K., Pedersen, C.B., Arge, L., Tsirogiannis, C., Mortensen, P.B., & Svenning, J-C., (2019). Residential green space in childhood is associated with lower risk of psychiatric disorders from adolescence into adulthood. PNAS, 116(11) 5188-5193 https://doi.org/10.1073/pnas.1807504116
- Ehlinger, D. G., & Commons, K. G. (2017). Altered Cav1.2 function in the Timothy syndrome mouse model produces ascending serotonergic abnormalities. European Journal of Neuroscience, 46(8), 2416–2425. https://doi.org/10.1111/ejn.13707
- Fekih-Romdhane, F., Nsibi, T., Sassi, H., & Cheour, M. (2020). Link between childhood trauma and psychotic-like experiences in non-affected siblings of schizophrenia patients: A case-control study. Early Intervention in Psychiatry, 1-13. https://doi.org/10.1111/eip.13054

- Gibson, L. E., Alloy, L. B., & Ellman, L. M. (2016). Trauma and the psychosis spectrum: A review of symptom specificity and explanatory mechanisms. Clinical Psychology Review, 49, 92–105. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.08.003
- Giordano, G. N., Ohlsson, H., Sundquist, K., Sundquist, J., & Kendler, K. S. (2015). The association between cannabis abuse and subsequent schizophrenia: a Swedish national co-relative control study. Psychological Medicine, 45(02), 407–414. https://doi.org/10.1017/s0033291714001524
- Glessner, J. T., Li, J., Wang, D., March, M., Lima, L., Desai, A., Hadley, D., Kao, Ch., Gur, R., Cohen, N., Sleiman, P., Li, Q., Hakonarson, H., & the Janssen-CHOP Neuropsychiatric Genomics Working Group (2017). Copy number variation meta-analysis reveals a novel duplication at 9p24 associated with multiple neurodevelopmental disorders. Genome Medicine, 9(1), 1-11. https://doi.org/10.1186/s13073-017-0494-1
- Gottesman, I. I., & Shields, J. (1967). A polygenic theory of schizophrenia. Proceedings of the National Academy of Sciences, 58(1), 199–205. https://doi.org/10.1073/pnas.58.1.199
- Guloksuz, S., Pries, L., Delespaul, P., Kenis, G., Luykx, J. J., Lin, B. D., Richards, A., Akdede, B., Binbay, T., Altinyazar, V., Yalincetin, B., Gümüs- Akay, G., Cihan, B., Soygür, H., Ulaş, H., Cankurtaran, E., Kaymak, S. U., Mihaljevic, M. M., Petrovic, S. A., … van Os, J. (2019). Examining the independent and joint effects of molecular genetic liability and environmental exposures in schizophrenia: results from the EUGEI study. World Psychiatry, 18(2), 173–182. https://doi.org/10.1002/wps.20629
- Gur, R. E., Bassett, A. S., McDonald-McGinn, D. M., Bearden, C. E., Chow, E., Emanuel, B. S., Owen, M., Swillen, A., Van den Bree, M., Vermeesch, J., Vorstman, J.A.S., Warren, S., Lehner, T., Morrow, B., & The International 22q11.2 Deletion Syndrome Brain Behavior Consortium (2017). A neurogenetic model for the study of schizophrenia spectrum disorders: the International 22q11.2 Deletion Syndrome Brain Behavior Consortium. Molecular Psychiatry, 22(12), 1664–1672. https://doi.org/10.1038/mp.2017.161
- Harper, S., Towers-Evans, H., & MacCabe, J. (2015). The aetiology of schizophrenia: what have the Swedish Medical Registers taught us?.Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 50(10), 1471–1479. https://doi.org/10.1007/s00127-015-1081-7
- Halguin, R. & Krauss, S. (2009). Psicología de la anormalidad. McGraw Hill.
- Hammerschlag, A. R., de Leeuw, C. A., Middeldorp, C. M., & Polderman, T. J. C. (2019). Synaptic and brain-expressed gene sets relate to the shared genetic risk across five psychiatric disorders. Psychological Medicine, 50(10), 1695- 1705. https://doi.org/10.1017/s0033291719001776
- Hare, E. (1975). Season of birth in schizophrenia and neurosis. American Journal of Psychiatry, 132(11), 1168–1171. https://doi.org/10.1176/ajp.132.11.1168
- Hawi, Z., Tong, J., Dark, C., Yates, H., Johnson, B., & Bellgrove, M. A. (2017). The role of cadherin genes in five major psychiatric disorders: A literature update. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 177(2), 168–180. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32592
- Hjelmervik, H., Craven, A. R., Sinceviciute, I., Johnsen, E., Kompus, K., Bless, J. J., Kroken, R. A., Løberg, E. M., Ersland, L., Grüner, R., & Hugdahl, K. (2020). Intra-Regional Glu-GABA vs Inter-Regional Glu-Glu Imbalance: A 1H-MRS Study of the Neurochemistry of Auditory Verbal Hallucinations in Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin, 46(3), 633-642. https://doi.org/10.1093/schbul/sbz099
- Heyes, S., Pratt, W. S., Rees, E., Dahimene, S., Ferron, L., Owen, M. J., & Dolphin, A. C. (2015). Genetic disruption of voltage-gated calcium channels in psychiatric and neurological disorders. Progress in Neurobiology, 134, 36–54. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.09.002
- Honda, S., Matsumoto, M., Tajinda, K., & Mihara, T. (2020). Enhancing Clinical Trials Through

Synergistic Gamma Power Analysis. Frontiers in Psychiatry, 11. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00537

- Imamura, A., Morimoto, Y., Ono, S., Kurotaki, N., Kanegae, S., Yamamoto, N., Kinoshita, H., Tsujita, T., Okazaki, Y., & Ozawa, H. (2020). Genetic and environmental factors of schizophrenia and autism spectrum disorder: insights from twin studies. Journal of Neural Transmission. 127(11),1501-1515. https://doi.org/10.1007/s00702-020-02188-w
- Ishizuka, K., Yoshida, T., Kawabata, T., Imai, A., Mori, H., Kimura, H., Inada, T., Okahisa, Y., Egawa, J., Usami, M., Kushima, I., Morikawa, M., Okada, T., Ikeda, M., Branko, A., Mori, D., Someya, T., Iwata, N., Ozaki, N. (2020). Functional characterization of rare NRXN1 variants identified in autism spectrum disorders and schizophrenia. Journal of Neurodevelopmental Disorders, 12(25), 1-16. https://doi.org/10.1186/s11689-020-09325-2
- Janickova, L. & Schwaller, B. (2020). Parvalbumin-deficiency accelerates the age-dependent ROS production in Pvalb neurons in vivo: link to neurodevelopmental disorders. Frontiers in Cellular Neuroscience. 14:286. https://doi.org/10.3389/fncel.2020.571216
- Jaudon, F., Thalhammer, A., & Cingolani, L. A. (2020). Integrin adhesion in brain assembly: From molecular structure to neuropsychiatric disorders. European Journal of Neuroscience. 10.1111/ejn.14859. Advance online publication. https://doi.org/10.1111/ejn.14859
- Jensen, P. (2003). Esquizofrenia, genética y complejidad. Actualidades en Psicología, 19(106), 139-14. http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0258-64442003000100008&lng=pt&tlng=es.
- Kilinc, M., Creson, T., Rojas, C., Aceti, M., Ellegood, J., Vaissiere, T., Lerch, J. P., & Rumbaugh, G. (2018). Species-conserved SYNGAP1 phenotypes associated with neurodevelopmental disorders. Molecular and Cellular Neuroscience. 91, 140-150. https://doi.org/10.1016/j.mcn.2018.03.008
- Kobayashi, M., Hayashi, Y., Fujimoto, Y., & Matsuoka, I. (2018). Decreased parvalbumin and somatostatin neurons in medial prefrontal cortex in BRINP1-KO mice. Neuroscience Letters, 683, 82–88. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.06.050
- Köhler-Forsberg, O., Petersen, L., Gasse, C., Mortensen, P. B., Dalsgaard, S., Yolken, R. H., Mors, O., & Benros, M. E. (2018). A Nationwide Study in Denmark of the Association Between Treated Infections and the Subsequent Risk of Treated Mental Disorders in Children and Adolescents. JAMA Psychiatry, 76(3), 271–279 https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3428
- Lamonica, J. M., & Zhou, Z. (2019). Disentangling chromatin architecture to gain insights into the etiology of brain disorders. Current Opinion in Genetics & Development, 55, 76–81. https://doi.org/10.1001/10.1016/j.gde.2019.06.009
- Lange, C., Huber, C. G., Fröhlich, D., Borgwardt, S., Lang, U. E., & Walter, M. (2017). Modulation of HPA axis response to social stress in schizophrenia by childhood trauma. Psychoneuroendocrinology, 82, 126–132. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.03.027
- Latalova, K., Sery, O., Hosakova, K., & Hosak, L. (2020). Gene-Environment Interactions in Major Mental Disorders in the Czech Republic. Neuropsychiatric disease and treatment, 16, 1147–1156. https://doi.org/10.2147/NDT.S238522
- Lemvigh, C. K., Brouwer, R. M., Pantelis, C., Jensen, M. H., Hilker, R. W., Legind, C. S., Anhøj, S. J., Robbins, T. W., Sahakian, B. J., Glenthøj, B. Y., & Fagerlund, B. (2020). Heritability of specific cognitive functions and associations with schizophrenia spectrum disorders using CANTAB: a nation-wide twin study. Psychological Medicine, 1–14. Advance online publication. https://doi.org/10.1017/s0033291720002858
- Lee, S.-E., Kim, J. A., & Chang, S. (2018). nArgBP2-SAPAP-SHANK, the core postsynaptic triad associated with psychiatric disorders. Experimental & Molecular Medicine, 50(4), 1-9. https://doi.org/10.1038/s12276-017-0018-5

- Lesh, T. A., Careaga, M., Rose, D. R., McAllister, A. K., Van de Water, J., Carter, C. S., & Ashwood, P. (2018). Cytokine alterations in first-episode schizophrenia and bipolar disorder: relationships to brain structure and symptoms. Journal of Neuroinflammation, 15(1), 1-11. https://doi.org/10.1186/s12974-018-1197-2
- Li, S., Kumar T, P., Joshee, S., Kirschstein, T., Subburaju, S., Khalili, J. S., Kloepper, J., Du, C., Elkhal, A., Szabó, G., Jain, R. K., Köhling, R., & Vasudevan, A. (2018). Endothelial cell-derived GABA signaling modulates neuronal migration and postnatal behavior. Cell Research, 28(2), 221–248. https://doi.org/10.1038/cr.2017.135
- Li, Y., Wang, R., Qiao, N., Peng, G., Zhang, K., Tang, K., Han, J. J., & Jing, N.. (2017). Transcriptome analysis reveals determinant stages controlling human embryonic stem cell commitment to neuronal cells. Journal of Biological Chemistry, 292(48), 19590–19604. https://doi.org/10.1074/jbc.m117.796383
- Lipner, E., Murphy, S. K., & Ellman, L. M. (2019). Prenatal Maternal Stress and the Cascade of Risk to Schizophrenia Spectrum Disorders in Offspring. Current psychiatry reports, 21(10), 99. https://doi.org/10.1007/s11920-019-1085-1
- Liu, J., Chua, J. J., Chong, S. A., Subramaniam, M., & Mahendran, R. (2020). The impact of emotion dysregulation on positive and negative symptoms in schizophrenia spectrum disorders: A systematic review. Journal of clinical psychology, 76(4), 612–624. https://doi.org/10.1002/jclp.22915
- Lopez, D., Altamirano, O., & Weisman de Mamani, A. (2020). The association between perceived racial discrimination and subclinical symptoms of psychosis. Journal of mental health, 1–8. Advance online publication. https://doi.org/10.1080/09638237.2020.1793120
- Louchart - de la Chapelle, S., Nkam, I., & Houy, E., Belmont, A., Ménard, J., Roussignol, A., & Siwek, O., Mezerai, M., Guillermou, M., Fouldrin, G., Levillain, D., Dollfus, S., Campion, D., & Thibaut, F. (2005). A Concordance Study of Three Electrophysiological Measures in Schizophrenia. The American Journal of Psychiatry. 162(3), 466-474. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.3.466
- Magdalon, J., Mansur, F., Teles E Silva, A. L., de Goes, V. A., Reiner, O., & Sertié, A. L. (2020). Complement System in Brain Architecture and Neurodevelopmental Disorders. Frontiers in neuroscience, 14, 23.https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00023
- Marshall, C.R., Howrigan, D.P., Merico, D., Thiruvahindrapuram, B., Wu, W., Greer, D.S., Antaki, D., Shetty, A., Holmans, P.A., Pinto, D., Gujral, M., Brandler, W.M., Malhotra, D., Wang, Z., Fajarado, K.V.F., Maile, M.S., Ripke, S., Agartz, I., Albus, M.,…CNV and Schizophrenia Working Groups of the Psychiatric Genomics Consortium. (2016). Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. Nature Genetics, 49(1), 27–35. https://doi.org/10.1038/ng.3725
- Minakova, E., & Warner, B. B. (2018). Maternal immune activation, central nervous system development and behavioral phenotypes. Birth Defects Research. 110(20), 1539-1550. https://doi.org/10.1002/bdr2.1416
- Misiak, B., Stramecki, F., Gawęda, Ł., Prochwicz, K., Sąsiadek, M. M., Moustafa, A. A., & Frydecka, D. (2017). Interactions Between Variation in Candidate Genes and Environmental Factors in the Etiology of Schizophrenia and Bipolar Disorder: a Systematic Review. Molecular Neurobiology, 55(6), 5075–5100. https://doi.org/10.1007/s12035-017-0708-y
- Morris, Ch. & Maisto, A. (2005). Psicología. Pearson Educación.
- Mortensen, P. B., Nørgaard-Pedersen, B., Waltoft, B. L., Sørensen, T. L., Hougaard, D., Torrey, E. F., & Yolken, R. H. (2007). Toxoplasma gondii as a Risk Factor for Early Onset Schizophrenia: Analysis of Filter Paper Blood Samples Obtained at Birth. Biological Psychiatry, 61(5), 688-693. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.05.024
- Nakazawa, T., Hashimoto, R., Takuma, K., & Hashimoto, H. (2019). Modeling of psychiatric

disorders using induced pluripotent stem cell-related technologies. Journal of Pharmacological Sciences, 140(4), 321–324. https://doi.org/10.1016/j.jphs.2019.06.002

- Newson, J. J., Hunter, D., & Thiagarajan, T. C. (2020). The Heterogeneity of Mental Health Assessment. Frontiers in Psychiatry, 11, 1-24. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00076
- Niarchou, M., Moore, T. M., Tang, S. X., Calkins, M. E., McDonald-McGuinn, D. M., Zackai, E. H., Emanuel, B.S., Gur, R.C., & Gur, R. E. (2017). The dimensional structure of psychopathology in 22q11.2 Deletion Syndrome. Journal of Psychiatric Research, 92, 124–131. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.04.006
- Ohi, K., Nishizawa, D., Shimada, T., Kataoka, Y., Hasegawa, J., Shioiri, T., Kawasaki, Y., Hashimoto, R., & Ikeda, K. (2020). Polygenetic Risk Scores for Major Psychiatric Disorders Among Schizophrenia Patients, Their First-Degree Relatives and Healthy Subjects. International Journal of Neuropsychopharmacology, 23(3), 157-164. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz073
- Ojeda, N., Peña, J., Segarra, R., Sánchez, P., Eguíluz, I., Elizagárate, E., Gutiérrez, M., & Ezcurra, J. (2009). La predicción del diagnóstico de esquizofrenia. El rol de la Neurocognición en el primer episodio psicótico. Universidad de Deusto.
- Owen, M. J., Sawa, A., & Mortensen, P. B. (2016). Schizophrenia. The Lancet, 388(10039), 86–97. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01121-6
- Pardiñas, A. F., Holmans, P., Pocklington, A. J., Escott-Price, V., Ripke, S., Carrera, N., Legge, S.E., Bishop, S., Cameron, D., Hamshere, M.L., Han, J., Hubbard, L., Lynham, A., Mantripragada, K., Rees, E., MacCabe, J.H., McCarroll, S.A., Baune, B.T., Breen, G.,…Walters JTR. (2018). Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. Nature Genetics, 50(3), 381–389. https://doi.org/10.1038/s41588-018-0059-2
- Portin, P., & Alanen, Y. O. (1997). A critical review of genetic studies of schizophrenia. II. Molecular genetic studies. Acta Psychiatrica Scandinavica, 95(2), 73–80. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1997.tb00377.x
- Rajarajan, P., Borrman, T., Liao, W., Schrode, N., Flaherty, E., Casiño, C., Powell, S., Yashaswini, C., LaMarca, E.A., Kassim, B., Javidfar, B., Espeso-Gil, S., Li, A., Won, H., Geschwind, D.H., Ho, S.M., MacDonald, M., Hoffman, G.E., Roussos, P.,…Akbarian, S. (2018). Neuron-specific signatures in the chromosomal connectome associated with schizophrenia risk. Science, 362(6420), eaat4311. https://doi.org/10.1126/science.aat4311
- Riaza, M. (2015). Implicaciones pronósticas de la sintomatología afectiva en pacientes del espectro esquizofrénico. [tesis doctoral, Universitad Complutense de Madrid]. Repositorio Eprints Complutense. http://eprints.ucm.es/41301/1/T38428.pdf
- Riecher-Rössler, A., Butler, S., & Kulkarni, J. (2018). Sex and gender differences in schizophrenic psychoses—a critical review. Archives of Women's Mental Health, 21, 627–648. https://doi.org/10.1007/s00737-018-0847-9
- Ruiz-Vargas, J. M. (Ed.). (1984). Esquizofrenia: un enfoque cognitivo. Alianza Editorial.
- Sarason, I., Sarason, B. (2006). Psicopatología: Psicología anormal, el problema de la conducta inadaptada. Pearson Educación.
- Sekar, A., Bialas, A. R., de Rivera, H., Davis, A., Hammond, T. R., Kamitaki, N., Tooley, K., Presumey, J., Baum, M., Van Doren, V., Genovese, G., Rose, S. A., Handsaker, R. E., Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Daly, M. J., Carroll, M. C., Stevens, B., & McCarroll, S. A. (2016). Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. Nature, 530(7589), 177–183. https://doi.org/10.1038/nature16549
- Shevlin, M., McElroy, E., Christoffersen, M. N., Elklit, A., Hyland, P., & Murphy, J. (2016). Social, familial and psychological risk factors for psychosis: A birth cohort study using the Danish Registry System. Psychosis, 8(2), 95–105. https://doi.org/10.1080/17522439.2015.1113306

- Skogstrand, K., Hagen, C. M., Borbye-Lorenzen, N., Christiansen, M., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-Hansen, M., Werge, T., Børglum, A., Mors, O., Nordentoft, M., Mortensen, P. B., & Hougaard, D. M. (2019). Reduced neonatal brain-derived neurotrophic factor is associated with autism spectrum disorders. Translational Psychiatry, 9(1), 1-9. https://doi.org/10.1038/s41398-019-0587-2
- Sørensen, H. J., Nielsen, P. R., Pedersen, C. B., & Mortensen, P. B. (2011). Association between prepartum maternal iron deficiency and offspring risk of schizophrenia: population-based cohort study with linkage of Danish national registers. Schizophrenia bulletin, 37(5), 982-7. https://doi.org/10.1093/schbul/sbp167
- Srinivasan, S., Bettella, F., Mattingsdal, M., Wang, Y., Witoelar, A., Schork, A. J., Thompson, W., Zuber, V., The Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, The International Headache Genetics Consortium, Winsvold, B., Zwart, J.A., Collier, D.A., Desikan, R.S., Melle, I., Werge, T., Dale, A. Djurovic, S., Andreassen, O. A. (2016). Genetic Markers of Human Evolution Are Enriched in Schizophrenia. Biological Psychiatry, 80(4), 284–292. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.10.009
- Statucka, M., & Walder, D. J. (2017). Facial affect recognition and social functioning among individuals with varying degrees of schizotypy. Psychiatry Research, 256, 180–187. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.06.040
- Stefansson, H., Rujescu, D., Cichon, S., Pietiläinen, O. P. H., Ingason, A., Steinberg, S., Fossdal, R., Sigurdsson, E., Sigmundsson, T., Buizer-Voskamp, J., Hansen, T., Jakobsen, K., Muglia, P., Francks, C., Matthews, P., Gylfason, A., Halldorsson, B., Gudbjartsson, D., Thorgeirsson, T.,… Stefansson, K. (2008). Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. Nature, 455(7210), 232–236. https://doi.org/10.1038/nature07229
- Steullet, P., Cabungcal, J.-H., Coyle, J., Didriksen, M., Gill, K., Grace, A. A., Hensch, T.K., LaMantia, A.S., Lindemann, L., Maynard, T.M., Meyer, U., Morishita, H., O'Donnell, P., Puhl, M., Cuenod, M., & Do, K. Q. (2017). Oxidative stress-driven parvalbumin interneuron impairment as a common mechanism in models of schizophrenia. Molecular Psychiatry, 22(7), 936–943. https://doi.org/10.1038/mp.2017.47
- Tamouza, R., Krishnamoorthy, R., & Leboyer, M. (2020). Understanding the genetic contribution of the human leukocyte antigen system to common major psychiatric disorders in a world pandemic context. Brain, Behavior, and Immunity, 91, 731-739. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.09.033
- Urrútia, G., & Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Medicina Clínica, 135(11), 507–511. https://doi:10.1016/j.medcli.2010.01.015
- Van Erp, T. G., Hibar, D. P., Rasmussen, J. M., Glahn, D. C., Pearlson, G. D., Andreassen, O.A., Agartz, I., Westlye, L.T., Haukyik, U. K., Dale, A.M., Melle, I., Hartberg, C.B., Gruber, O., Kraemer, B., Zilles, D., Donohoe, G., Kelly, S., McDonald, C., Morris, D.W.,…Turner, J.A. (2015). Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. Molecular Psychiatry, 21(4), 547–553. https://doi.org/10.1038/mp.2015.63
- Van Os, J., Pedersen, C. B., & Mortensen, P. B. (2004). Confirmation of Synergy Between Urbanicity and Familial Liability in the Causation of Psychosis. American Journal of Psychiatry, 161(12), 2312–2314. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.12.2312
- Veling, W., Selten, J., Susser, E., Laan, W., Mackenbach, J., Hoek, H. (2007). Discrimination and the incidence of psychotic disorders among ethnic minorities in The Netherlands, International Journal of Epidemiology, 36(4), 761–768. https://doi.org/10.1093/ije/dym085
- Walsh, T., McClellan, J. M., McCarthy, S. E., Addington, A. M., Pierce, S. B., Cooper, G. M., … Sebat, J. (2008). Rare Structural Variants Disrupt Multiple Genes in Neurodevelopmental Pathways in Schizophrenia. Science, 320(5875), 539–543. https://doi.org/10.1126/science.1155174
- Wong, K. K., & Raine, A. (2018). Developmental Aspects of Schizotypy and Suspiciousness: a Review. Current Behavioral Neuroscience Reports, 5(1), 94-101. https://doi.org/10.1007/s40473-018-0144-y

spectrum and healthy participants. Psychological Medicine, 1–10. Advance online publication. https://doi.org/10.1017/s0033291720002779

- Wu, Q., Dalman, C., Karlsson, H., Lewis, G., Osborn, D. P. J., Gardner, R., & Hayes, J. F. (2018). Childhood and Parental Asthma, Future Risk of Bipolar Disorder and Schizophrenia Spectrum Disorders: A Population-Based Cohort Study. Schizophrenia Bulletin, 45(2), 360–36. https://doi.org/10.1093/schbul/sby023
- Yu, Y., Lin, Y., Takasaki, Y., Wang, C., Kimura, H., Xing, J., Ishizuka, K, Toyama, M., Kushima, I., Mori, D., Arioka, Y., Uno, Y., Shiino, T., Nakamura, Y., Okada, T., Morikawa, M., Ikeda, M., Iwata, N., Okahisa, Y.,…Ozaki, N. (2018). Rare loss of function mutations in N-methyl-d-aspartate glutamate receptors and their contributions to schizophrenia susceptibility. Translational Psychiatry, 8(1), 1-9. https://doi.org/10.1038/s41398-017-0061-y
- Zarrei, M., Burton, C.L., Engchuan, W., Young, E., Higginbotham, E., Macdonald, J., Trost, B., Chan, A., Lamoureux, S., Heung, T., Mojarad, B., Kellam, B, Paton, T., Faheem , M., Miron, K., Lu, Ch., Wang, T., Samler, K., Scherer., S. (2019). A large data resource of genomic copy number variation across neurodevelopmental disorders. npj Genomic. Medicine 4, 1-13.https://doi.org/10.1038/s41525-019-0098-3
- Zhang, H., Wang, D., Chen, J., Li, X., Yi, Q., & Shi, Y. (2020). Identification of SHANK2 Pathogenic Variants in a Chinese Uygur Population with Schizophrenia. Journal of Molecular Neuroscience,71, 1-8. https://doi.org/10.1007/s12031-020-01606-8
- Zhuo, C. J., Hou, W. H., Jiang, D. G., Tian, H. J., Wang, L. N., Jia, F., Zhou, C. H., & Zhu, J. J. (2020). Circular RNAs in early brain development and their influence and clinical significance in neuropsychiatric disorders. Neural regeneration research, 15(5), 817–823. https://doi.org/10.4103/1673-5374.268969
- Zubin, J. & Spring, B. (1977). Vulnerability—A New View of Schizophrenia Journal of Abnormal. Psychology, 86(2), 103-126. https://doi.org/10.1037//0021-843X.86.2.103