

Universidad de Granada

Facultad de Medicina

Departamento de Microbiología



**Agentes infecciosos relacionados
con la esquizofrenia. Revisión
sistemática y meta-análisis**

María Isabel Arias Moliz
Granada, 2010

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: María Isabel Arias Moliz
D.L.: GR 3478-2010
ISBN: 978-84-693-5216-8

Universidad de Granada

Facultad de Medicina

Departamento de Microbiología

Los que suscriben, D. José Gutiérrez Fernández, Profesor Titular de Microbiología de la Universidad de Granada y Facultativo Especialista de Área del Servicio de Microbiología del Hospital Virgen de las Nieves, D. Antonio Sorlózano Puerto, Profesor Ayudante Doctor del área de Microbiología de la Universidad de Granada y D. Juan de Dios Luna del Castillo, Profesor Titular del Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Granada

CERTIFICAN:

Que Dña. María Isabel Arias Moliz, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado el trabajo de Tesis Doctoral que lleva por título “Agentes infecciosos relacionados con la esquizofrenia. Revisión sistemática y meta-análisis”, que ha sido realizado bajo su dirección y reúne todos los requisitos necesarios para su juicio y calificación.

Lo que suscriben en Granada, a 28 de Mayo de 2010

Al finalizar esta Tesis Doctoral quiere expresar mi agradecimiento a las personas que de un modo u otro han contribuido a su realización.

A los directores de este trabajo, Dr. José Gutiérrez Fernández, Dr. Antonio Sorlózano Puerto y Dr. Juan de Dios Luna del Castillo, por la oportunidad que me han brindado de realizar este trabajo, por la confianza que han depositado en mí y por su incalculable ayuda y orientación.

Al Dr. Enrique César Villegas Martínez por su colaboración gratuita y, quizás, no correctamente agradecida.

A mi padre, por el interés en verme progresar. A mi madre, por su fuerza y cariño. A mis hermanos por su alegría.

A Paweł por estar siempre a mi lado, por apoyarme y tranquilizarme en los momentos críticos. A mi familia de Polonia por entender mi falta de tiempo libre.

A mis amigas por ayudarme a relativizar las cosas. A mis compañeros de trabajo por el ánimo transmitido en los días malos.

A Paweł, compañero de mi vida.

A mis padres, por su ejemplo.

A mis hermanos, por su apoyo.

ÍNDICE

	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
1. Definiciones	3
2. Historia	3
3. Epidemiología	4
4. Factores de riesgo	6
5. Síntomas y signos	27
6. Diagnóstico	30
7. Subtipos	33
8. Tratamiento de la esquizofrenia	37
OBJETIVOS	43
MATERIAL Y MÉTODO	47
1. Revisión bibliográfica sistemática	49
2. Meta-análisis	57
RESULTADOS	63
1. Virus Herpes Simple tipo 1 (VHH-1)	66
2. Virus Herpes Simple tipo 2 (VHH-2)	72
3. Virus Varicela Zoster (VVZ)	75
4. Virus de Epstein-Barr (VEB)	77
5. Citomegalovirus (CMV)	79
6. Virus Herpes Humano tipo 6 (VHH-6)	85
7. Parvovirus	87
8. Virus JC (VJC)	90

	Pág.
9. Virus BK (VBK)	90
10. Virus de la Enfermedad de Borna (VBD)	90
11. Virus de la diarrea viral bovina (VDVB)	97
12. Retrovirus Endógenos Humanos (HERVs)	97
13. Retrovirus Endógeno Humano-W (HERV-W)	99
14. Retrovirus Endógeno Humano tipo K115 (HERV-K115)	102
15. Virus Humano Linfotrópico tipo 1 (HTLV-1)	102
16. Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)	104
17. Virus de la gripe	104
18. Familia <i>Chlamydiaceae</i>	106
19. <i>Toxoplasma gondii</i>	110
20. <i>Toxocara</i> spp.	116
DISCUSIÓN	119
1. Consideraciones sobre los trabajos incluidos en el estudio	122
2. Familia <i>Herpesviridae</i> y su asociación con la esquizofrenia	132
3. Parvovirus y su asociación con la esquizofrenia	138
4. Virus JC y BK y su asociación con la esquizofrenia	138
5. VBD y su asociación con la esquizofrenia	139
6. VDVB y su asociación con la esquizofrenia	143
7. HERVs y su asociación con la esquizofrenia	143
8. HTLV-1 y su asociación con la esquizofrenia	145

	Pág.
9. VIH y su asociación con la esquizofrenia	146
10. Virus de la gripe y su asociación con la esquizofrenia	146
11. Familia <i>Chlamydiaceae</i> y su asociación con la esquizofrenia	147
12. <i>Toxoplasma gondii</i> y su asociación con la esquizofrenia	148
13. <i>Toxocara</i> spp. y su asociación con la esquizofrenia	150
14. Aspectos sobre prevención y tratamiento de la esquizofrenia derivados del meta-análisis	150
CONCLUSIONES	153
BIBLIOGRAFÍA	159

Abreviaturas más frecuentes empleadas en el texto:

Ac Anticuerpo

ADN Ácido desoxirribonucleico

Ag Antígeno

ARN Ácido ribonucleico

CE Cerebro

ECLIA *Electrochemiluminescence immunoassay*, electroquimioluminiscencia.

ELISA *Enzyme-linked Immunosorbent assay*, ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas

HIB Técnica de hibridación de ácidos nucleicos

IFA *Immunofluorescence assay*, ensayo de inmunofluorescencia

IPX Ensayo de inmunoperoxidasa

LCR Líquido cefalorraquídeo

NC No consta

Neg Negativo

N- PCR Nested-PCR

PCR *Polymerase chain reaction*, reacción en cadena de la polimerasa

Pos Positivo

RT-A Actividad de la transcriptasa inversa

RT-PCR *Reverse transcription polymerase chain reaction*, PCR en transcripción reversa

SG Sangre

SU Suero

INTRODUCCIÓN

1. Definiciones

El término esquizofrenia tiene su origen en dos términos griegos: *skhizo* (división, escisión) y *phrenos* (mente).

Los pacientes con esquizofrenia suelen presentar un pensamiento desorganizado (laxitud asociativa), alteraciones perceptuales (alucinaciones), alteraciones afectivas y conductuales.

El diccionario de la Real Academia de la Lengua Española (RAE, 2001) define el término esquizofrenia como el grupo de enfermedades mentales correspondientes a la antigua demencia precoz, que se declaran hacia la pubertad y se caracterizan por una disociación específica de las funciones psíquicas, que conduce, en los casos graves, a una demencia incurable. Según el Diccionario Médico Dorland (Dorland, 2003) se trata de un trastorno mental o grupo de trastornos caracterizados por alteraciones en la forma y el contenido del pensamiento, del estado de ánimo, del sentido del yo; de las relaciones con el mundo exterior y de la conducta, debiendo causar una disminución importante en el funcionamiento y estar presente, al menos, durante seis meses.

2. Historia

Las primeras referencias que se han encontrado sobre la esquizofrenia datan del siglo I a.C. y corresponden a textos de medicina ayurvédica de la antigua India. Sin embargo, hasta la Ilustración, en el siglo XVII, apenas se encuentran referencias al trastorno. En esta época, con el auge de la Psiquiatría, desaparece el concepto de que las enfermedades mentales están producidas por demonios, y la esquizofrenia pasa a ser considerada enfermedad.

En el siglo XIX varios médicos comenzaron a describir casos de pacientes que al llegar a la adolescencia se volvían apáticos y disminuían su capacidad de relación con el entorno. En 1857, Benedict Augustin Morel (1809-1873) introdujo el término *démence*

précoce, para referirse al caso de un adolescente brillante que se volvió aislado, apático y callado (Morel BA, 1857). Emil Kraepelin (1856-1926) acuñó el término *dementia praecox* para describir el grupo de las actualmente conocidas como psicosis no afectivas (Kraepelin E, 1896). Entre sus pacientes identificó a un grupo de jóvenes que presentaban diferentes síntomas, como alucinaciones, empobrecimiento del pensamiento, pérdida de la voluntad y aislamiento social; además de que tendían, inexorablemente, a volverse incapaces de cuidar de si mismos. El término, proveniente del latín, de la palabra *mens* (mente) con el prefijo *de-* que expresa privación, indicaba la evolución hacia un deterioro cognitivo, mientras que la palabra *praecox* hacía referencia al comienzo temprano. La *dementia praecox* se definía como una enfermedad crónica, debilitante e irreversible (Scharfetter C, 2001).

En 1908, Eugen Bleuler (1857-1939), psiquiatra suizo, sustituyó el término *dementia praecox* por el de esquizofrenia (Bleuler E, 1911) al considerar que la esquizofrenia no implicaba siempre un deterioro cognitivo, mientras que la demencia sí. Según este psiquiatra, el curso de la enfermedad era variable, pero casi nunca se conseguía una curación *ad integrum*. Describió la esquizofrenia como una falta de asociación entre los pensamientos, los sentimientos y la conducta. Identificó los síntomas específicos de la esquizofrenia, resumidos como las cuatro “A”: asociación laxa, afectividad, autismo y ambivalencia. También identificó los síntomas secundarios, que eran los que Kraepelin sugirió como indicadores principales: ideas delirantes y alucinaciones. Posteriormente, otros autores como Jaspers K (1911), Schneider K (1950) y Strauss *et al.* (1974) continuaron matizando el término esquizofrenia y sus diferentes tipos.

3. Epidemiología

La esquizofrenia es una enfermedad de distribución mundial. Aunque la prevalencia varía entre países y entre distintas regiones, se considera que afecta al 0,85% de la población mundial y tiene una prevalencia de por vida de 1% a 1,5%,

aproximadamente (Reus VI, 2008). La prevalencia se define como el número de casos en una población en un momento determinado, habitualmente se expresa como número de casos por 1000 habitantes/año. Se trata del cociente entre el número de individuos diagnosticados de dicho trastorno y el número total de la población. El número de casos en una población se puede conocer mediante el registro de casos que reciben atención médica, encuestas *door-to-door*, o cohortes. Dependiendo de cómo se obtengan los datos, se obtendrán resultados diferentes.

Las cifras de prevalencia de esquizofrenia son mayores en países desarrollados, supuestamente por diferencias en la estimación numérica, en la tasa de mortalidad y en la evolución de los casos (Folnegovic Z y Folnegovic-Smalc V, 1992). Así, observamos que, según el meta-análisis de Saha (Saha S *et al.*, 2005) la prevalencia media de la esquizofrenia se sitúa entre el 0,4 y 0,7%, dependiendo del tipo de estimación realizada. Los distintos estudios refieren una prevalencia que varía desde el 0,2% hasta el 1,7%; así el 0,2% en países como Ghana o Taiwán, el 1,7% en Suecia, el 0,7% en Irlanda o Finlandia (Vallejo Nubiola J, 2006). La prevalencia también varía según el grupo poblacional evaluado. Goldner, en su revisión sistemática, describe que la prevalencia en la población asiática es de 0,25%, frente a 0,88% en la población no asiática (Goldner EM *et al.*, 2002). Los estudios llevados a cabo por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el *International Pilot Study of Schizophrenia* (IPSS) (OMS, 1973; OMS, 1979) y el *Ten Country Study* (Jablensky A *et al.*, 1992; Sartorius N *et al.*, 1986) concluyeron que la evolución es mejor en países en vías de desarrollo, en comparación con países desarrollados, aunque haya peor acceso al tratamiento. Las posibles explicaciones a estos datos residen en las mejores relaciones familiares en los países más desfavorecidos, donde además es difícil que los enfermos mentales sean separados de la comunidad (Bresnahan M *et al.*, 2003).

La tasa de incidencia es más relevante que la prevalencia, puesto que sobre ella influyen los factores de riesgo. La incidencia es el número de nuevos casos y depende de la capacidad de diagnosticar el inicio de la enfermedad. Muchos estudios de incidencia se han realizado considerando el momento del ingreso del paciente como momento de inclusión; sin embargo, este momento no siempre coincide con el inicio de la

enfermedad, ya que, a veces, el primer contacto con el sistema sanitario se realiza de manera ambulatoria. En el estudio de la OMS realizado en 10 países (Jablensky A *et al.*, 1992) se obtuvieron unas tasas de incidencia similares, entre 0,1 y 0,4‰. Según el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV)* (American Psychiatric Association, 2002) la incidencia anual de esquizofrenia oscila entre un 0,5 y un 5,0 por cada 10.000 personas. En España, tenemos los datos del Fondo Navarro para el Desarrollo de la Salud Mental que, a partir de registros locales, describe una incidencia de esquizofrenia de 1,20 por 10.000 habitantes en los años 2000-04. Esta incidencia es menor que la registrada en 1988-89, sobre todo para las mujeres. Proponen como posibles factores causales la mejora y la accesibilidad a la asistencia sanitaria y la disminución de comunidades aisladas (Mata I y Beperet V, 2000).

4. Factores de riesgo

4.1. Edad y sexo

La esquizofrenia suele aparecer entre los 10 y los 60 años, siendo extraordinario un inicio fuera de este rango de edades. En varones se ha observado un inicio más precoz, con un pico de incidencia en el grupo de edad de 20 a 24 años. En las mujeres la incidencia aumenta después de los 35 años, siendo el riesgo relativo de 1:1,9 a los 40 años y 1:4 en edades más avanzadas. En los sujetos con antecedentes familiares de esquizofrenia estas diferencias parecen no existir (DeLisi LE *et al.*, 1994). Además, la edad de aparición se reduce en varones y mujeres si hay antecedentes de lesiones pre o perinatales (Konnecke R *et al.*, 2000).

La fase prodrómica, desde el primer signo hasta el primer síntoma, tiene una duración media de 5 años. Según Häfner H (2003), la edad de aparición de los primeros signos es 22,5 años para los varones y 25,4 años para las mujeres. Los primeros síntomas que aparecen son inespecíficos y posteriormente aparecen los signos positivos, con un crecimiento exponencial hasta alcanzar el primer episodio, que sucede a los 27,8 años en el caso de los hombres y a los 32,1 en el caso de las mujeres.

Una posible explicación para esta diferencia reside en las hormonas. Los síntomas se atenúan con el aumento de estrógenos en plasma durante el ciclo menstrual (Riecher-Rössler A *et al.*, 1994). Cohen RZ *et al.* (1999) encontraron una relación significativa entre la edad de la menarquia y la edad de comienzo de la enfermedad, a menarquia más precoz más tarde aparece la psicosis.

4.2. Factores genéticos

La esquizofrenia se considera una patología del desarrollo neuronal con un importante componente genético (Jones y Murray, 1991; Tsuang M, 2000).

La frecuencia de esquizofrenia es mayor entre los familiares de primer grado de una persona afectada. Estudios familiares han demostrado que si ambos padres sufren la enfermedad, el riesgo de desarrollarla es del 50%, y entre 60 y 84% si se trata de un hermano gemelo homocigótico. La relación entre los hermanos se mantiene a pesar de que los niños sean criados en el seno de familias sanas (McGuffin P *et al.*, 1995). Con estos datos queda claro que existe una contribución genética al desarrollo de la esquizofrenia, pero parece que no se puede asociar un determinado genotipo a la enfermedad, sino a una predisposición o vulnerabilidad a padecerla (Zammit S *et al.*, 2003b).

Estudios recientes implican varias familias de genes en el desarrollo de la esquizofrenia (Fatemi SH y Folsom TD, 2009). No hay un único gen cuya alteración se haya repetido en todos los estudios (Levitt P *et al.*, 2006). Aún así se han identificado 12 regiones cromosómicas que contienen 9 genes específicos que se relacionan con cierta vulnerabilidad para desarrollar la esquizofrenia. Están situados en las regiones cromosómicas 1q, 2q, 3p, 5q, 6p, 8p, 11q, 13q, 20p y 22q (Harrison PJ y Owen MJ, 2003). El modo de transmisión todavía es desconocido pero parece que no se cumple una herencia mendeliana simple, sino que influyen otros factores ambientales (Mueser KT y McGurk SR, 2004).

Los factores de riesgo genéticos interactúan con las complicaciones obstétricas, aumentando el riesgo de esquizofrenia. Se ha sugerido que los genes para la esquizofrenia tienen una mayor susceptibilidad a la hipoxia (Schmidt-Kastner R *et al.*, 2006), por lo que la hipoxia puede producir perturbaciones del desarrollo, provocando una mayor predisposición a la esquizofrenia (Nicodemus KK *et al.*, 2008). Sin embargo, se deben asociar otros factores externos postnatales para desarrollar por completo la enfermedad (Schmidt-Kastner R *et al.*, 2006). Así, el estudio de Carter CJ (2009) demostró la importancia de la interacción de los genes con patógenos como el virus de la gripe, Virus Herpes Simple tipo 1, Citomegalovirus, Rubéola o *Toxoplasma gondii*.

4.3. Factores ambientales

El hecho de que, en gemelos idénticos, la concordancia para desarrollar la enfermedad sea superior al 50%, indica que deben existir factores ambientales que puedan explicarlo (Sullivan PF *et al.*, 2003).

Para determinar la implicación de los factores ambientales se creó la teoría de la vulnerabilidad, es decir, existe una vulnerabilidad biológica, en las primeras etapas de la vida, determinada por alteraciones genéticas o ambientales, y el desarrollo de la enfermedad, su evolución y las recaídas se determinan por la exposición a factores ambientales, psicológicos o biológicos, como el estrés, el consumo de drogas, o la exposición a determinados agentes infecciosos (Nuechterlein KH y Dawson ME, 1984).

Exposición a tóxicos

En la mayoría de países el cannabis es la droga ilegal con un consumo más extendido. Aproximadamente un 20% de la población reconoce un consumo habitual (OMS, 1997; Webb E *et al.*, 1996), siendo éste más frecuente entre adolescentes y jóvenes, en los que el cerebro, todavía en desarrollo, es más vulnerable (Schneider M y Koch M, 2003). El consumo de cannabis en la población general puede producir ideas

paranoides y alucinaciones. La intoxicación por cannabis puede ser el detonador de breves episodios de síntomas psicóticos y puede producir recurrencias o exacerbaciones de psicosis previas (Thornicroft G, 1990). Siguen existiendo controversias sobre si el cannabis puede producir esquizofrenia o sólo actúa como detonador en individuos predispuestos (Murray RM *et al.*, 2003). Aunque el riesgo individual de desarrollar esquizofrenia secundaria a cannabis es bajo, al estar tan extendido el consumo se pueden producir muchos nuevos casos (Moore TH *et al.*, 2007).

También se ha demostrado que la administración de anfetaminas a población sana produce síntomas psicóticos al actuar en el sistema dopaminérgico (Arseneault L *et al.*, 2004).

Pero no sólo el consumo de drogas que afectan al sistema dopaminérgico (anfetaminas y cannabis), si no también la estimulación de los sistemas glutaminérgico (ketamina y clorhidrato de fenciclidina) o serotoninérgico (LSD) se han implicado en el desarrollo de la esquizofrenia (Fatemi SH y Folsom TD, 2009).

Residencia en áreas urbanas

Con la migración a las ciudades a partir del siglo XIX, se generó la hipótesis de que vivir en áreas urbanas aumentaba el riesgo de desarrollar esquizofrenia. Uno de los primeros estudios que demostró cierta asociación fue la monografía de Faris R y Dunham H (1939). Mostraba que la frecuencia de primeros ingresos por esquizofrenia era mayor en el centro de Chicago que en la periferia. Los autores explicaron el fenómeno por el aislamiento social de las ciudades.

Más recientemente se ha investigado la asociación entre el lugar de crecimiento y la incidencia de esquizofrenia (Lewis G *et al.*, 1992); utilizando una cohorte de 49.000 varones suecos y el registro psiquiátrico nacional de Suecia. Se encontró una relación positiva entre el diagnóstico de esquizofrenia y los sujetos que habían vivido más tiempo en ciudades grandes durante la época de crecimiento; mientras que el riesgo disminuía a

medida que las ciudades eran más pequeñas. Los autores supusieron como posibles causas los factores ambientales.

En otro trabajo (Mortensen PB *et al.*, 1999) se estudió el efecto que el lugar de nacimiento podría tener en el riesgo de admisión a un hospital con diagnóstico de esquizofrenia. Para ello utilizaron una extensa cohorte de población danesa. El resultado fue un riesgo relativo de 2,40 para los que habían nacido en Copenhague, comparado con los nacidos en un área rural, con un efecto dosis-respuesta, es decir, nacer en ciudades más grandes implicaba más riesgo. El efecto “área urbana” fue mayor que el de “asociación familiar”.

En los estudios comentados puede existir un sesgo común de detección, porque sólo se consideraron los pacientes ingresados en hospitales. Para intentar evitar el sesgo, en el Reino Unido se diseñó un estudio (Allardyce J *et al.*, 2001) que incluía tanto los pacientes admitidos a un centro hospitalario como los que no, considerando una zona rural del sudeste de Escocia y una urbana en el sur de Londres. La incidencia fue un 61% mayor en la zona urbana, con un efecto más marcado para los varones. En cualquier caso, parece que esta relación es multifactorial (Boydell J *et al.*, 2003). Se podrían definir como posibles factores de riesgo: el mayor número de complicaciones obstétricas pre- y perinatales entre las mujeres de clase urbana trabajadoras; la mayor facilidad de transmisión de infecciones en los grupos poblacionales urbanos; el aumento de estímulos nocivos y estresantes de las ciudades; el aumento de la densidad de población, o el incremento de población inmigrante, entre otros.

En relación a las migraciones, se ha observado una prevalencia de esquizofrenia mayor en inmigrantes que en nativos, lo que da más peso al argumento de que ser inmigrante es un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad (Saha S *et al.*, 2005). Esto se ha demostrado en sujetos afro-caribeños emigrados a Reino Unido (Bhugra D *et al.*, 1997; Harrison G *et al.*, 1997) y en los surinameses emigrados a Holanda (Selten JP *et al.*, 1997).

Acontecimientos prenatales o perinatales

En el periodo prenatal, alrededor del segundo trimestre, se pueden producir anomalías en el desarrollo neuronal a consecuencia de diversos factores genéticos y ambientales (Rapoport JL *et al.*, 2005); posteriormente, el desarrollo de la esquizofrenia en la adolescencia, se debe a la activación de circuitos neuronales patológicos (Keshavan MS, 1999).

Hay una evidencia consistente de un 5% más de frecuencia de esquizofrenia entre los nacidos en invierno y primavera (Bradbury TN y Miller GA, 1985), en especial en el hemisferio norte (Hare EH, 1975; Kendell RE y Adams W, 1991; Mortensen PB *et al.*, 1999). La causa de este efecto todavía no se conoce, pero se presupone que se trata de un efecto ambiental que fluctúa durante el año y que actúa cerca del momento del nacimiento, por lo que podría ser una infección estacional (Torrey EF *et al.*, 1997).

La edad avanzada de los padres (varones) produce un aumento del riesgo de padecer esquizofrenia que es de tipo “dosis-dependiente”, con una *odds ratio* (OR) de 1,6 (IC 95% 0,8-3,1) para el intervalo de edad 45-54 años y de 3,8 (IC 95% 1,3-11,8) para mayores de 55 años (Zammit S *et al.*, 2003a). Esto se puede explicar por un aumento en las mutaciones de las células germinales conforme pasan los años (Malaspina D *et al.*, 2001).

Las infecciones congénitas, como gripe o rubéola (Brown AS, 2006), así como el padecimiento de *diabetes mellitus* durante el embarazo, el tabaquismo o la malnutrición materna, pueden influir en el desarrollo de la enfermedad, por una posible alteración en el periodo de formación cerebral. Los acontecimientos adversos relacionados con la hipoxia cerebral intraparto también muestran una asociación positiva (Wright P *et al.*, 1995). Así, en un estudio finlandés se observó que los sujetos que desarrollaron esquizofrenia presentaron, con más frecuencia, bajo peso al nacer (< 2,5 kg) y/o edad gestacional acortada (< 37 semanas). Además, las madres sufrieron con más frecuencia depresión durante el embarazo (Jones PB *et al.*, 1998). En el meta-análisis realizado por Cannon M *et al.* (2002) se encontraron tres grupos de complicaciones relacionadas con la

esquizofrenia: (1) complicaciones del embarazo (sangrado, diabetes, incompatibilidad del factor Rh y preeclampsia); (2) complicaciones del parto (atonía uterina, asfixia, cesárea urgente); y (3) crecimiento fetal anormal (bajo peso al nacer, malformaciones congénitas, diámetro cefálico disminuido) (Tabla 1).

La identificación de factores de riesgo ambientales ayuda a encontrar medidas preventivas para mejorar la atención a la mujer embarazada y disminuir la morbilidad perinatal.

Tabla 1: Factores de riesgo pre- o perinatales para el desarrollo de esquizofrenia (Cannon M *et al.*, 2002)

Factor de riesgo pre- o perinatal	Efecto aproximado (riesgo relativo u <i>odds ratio</i>)
Gripe prenatal	2,0
Infección respiratoria prenatal (2º T)	2,1
Rubéola prenatal	5,2
Poliovirus prenatal (2º T)	1,05
Infección del SNC neonatal o infantil	4,0
Complicaciones obstétricas, en general	2,0
Hipoxia	2,1-4,4
Bajo peso al nacer (<2500g)	1,6
Preeclampsia	2,5
Daño cerebral intraparto	7,0
Fallecimiento de la pareja sentimental de la madre	6,2
Depresión materna (3º T)	1,8

2º- 3º T: segundo y tercer trimestres, respectivamente; SNC: sistema nervioso central

Infecciones

La hipótesis de que las infecciones congénitas producen enfermedades en la edad adulta se comenzó a plantear tras demostrar que las personas expuestas a la pandemia de gripe A2 del año 1957 presentaban más riesgo de desarrollar esquizofrenia (Mednick

SA *et al.*, 1988). Los primeros estudios realizados sobre la gripe fueron ecológicos, es decir, no se valoraba la infección materna, si no la exposición a la epidemia mediante datos epidemiológicos. Algunos trabajos mostraron una relación positiva (Brown AS *et al.*, 2000; Coffey VP y Jessop WJ, 1955; Limosin F *et al.*, 2003) mientras que otros no (Leck I, 1963; Selten JP *et al.*, 1999).

El estudio de la cohorte finlandesa (Jones PB *et al.*, 1998) suponía que existía relación entre las infecciones del SNC en la infancia y el desarrollo de esquizofrenia. Con los datos de esta cohorte, sin embargo, Suvisaari J *et al.* (2003) no encontraron una asociación positiva.

A continuación se describen, brevemente, los principales agentes infecciosos que, en diferentes estudios, se han relacionado con la esquizofrenia.

Familia *Herpesviridae*

Los virus de la familia *Herpesviridae* tienen un ADN de doble cadena y envoltura. El único huésped conocido es el hombre. Su transmisión se produce a través de secreciones contaminadas, por inoculación directa de la piel o las mucosas. Tras producirse la infección, se integran en el ADN del huésped y se mantienen latentes en el sistema nervioso con periodos de reactivación. Dentro del grupo (Tabla 2) destacan Virus Herpes Simple tipo 1 (VHH-1), Virus Herpes Simple tipo 2 (VHH-2), Virus Varicela Zoster (VVZ), Citomegalovirus (CMV), Virus de Epstein-Barr (VEB) y Virus Herpes Humano 6 (VHH-6), por tener, todos ellos, potencial neurotrópico. La infección del SNC por CMV, VEB y VVZ en personas inmunocompetentes es rara. La infección cerebral por VHH-2 suele ocurrir en neonatos. Tanto VHH-1 como VHH-6 pueden producir infección cerebral en sujetos inmunocompetentes, provocando encefalitis aguda. El VHH-1 se mantiene latente en el ganglio trigémino, y su reactivación puede ocurrir por situaciones estresantes, la menstruación o una alteración hormonal (Prasad KM *et al.*, 2007).

Estudios realizados en animales muestran que las infecciones producidas en las primeras etapas de la vida pueden afectar al desarrollo neurológico. Las reactivaciones del virus latente en el SNC producen propagación del mismo dentro del encéfalo con muerte celular. En animales infectados con VHH-1 se han descrito niveles elevados de dopamina, norepinefrina y serotonina. Por otro lado, alteraciones en los neurotransmisores, en concreto de la dopamina, se han asociado con síntomas psicóticos (Laurelle M y Abi-Dargham A, 1999) y déficits cognitivos como la alteración de la memoria (Girault JA y Greengard P, 2004).

Tabla 2: Familia *Herpesviridae*

SUBFAMILIA	NOMBRE		CLÍNICA
<i>Alfaherpesvirinae</i>	Herpesvirus humano 1	Virus del herpes simple 1 (VHH-1)	Herpes simple tipo 1 Encefalitis
	Herpesvirus humano 2	Virus del herpes simple 2 (VHH-2)	Herpes simple tipo 2
	Herpesvirus humano 3	Virus de la varicela-zoster (VVZ)	Varicela Herpes zoster
<i>Betaherpesvirinae</i>	Herpesvirus humano 5	Citomegalovirus humano (CMV)	Infección congénita
	Herpesvirus humano 6	Herpesvirus humano 6 (VHH-6)	Exantema súbito
	Herpesvirus humano 7	Herpesvirus humano 7 (VHH-7)	Herpesvirus linfotropo
<i>Gammaherpesvirinae</i>	Herpesvirus humano 4	Virus de Epstein-Bar (VEB)	Mononucleosis infecciosa
	Herpesvirus humano 8	Herpesvirus humano 8 (VHH-8)	Sarcoma de Kaposi

Familia *Parvoviridae*

Parvovirus B19 es un virus pequeño, sin envoltura, con ADN monocatenario. Afecta exclusivamente a los seres humanos (Brown KE, 2008). Tiene una distribución mundial y la infección puede presentarse en forma esporádica o en brotes, normalmente en invierno y primavera, y en el entorno escolar. La seroprevalencia aumenta conforme aumenta la edad (Anderson LJ *et al.*, 1986). La infección parece conferir inmunidad de por

vida en sujetos inmunocompetentes (Tolfvenstam T y Broliden K, 2009). Existen dos formas de transmisión: la vía respiratoria y la transmisión vertical.

El cuadro clínico característico es el eritema infeccioso, también conocido como quinta enfermedad. Consiste en un exantema facial eritematoso, brillante y con aspecto de bofetada en las mejillas, que puede ir precedido de fiebre. En los adultos la infección por este virus se manifiesta como un cuadro de artralgias, con afectación no destructiva y simétrica de las articulaciones. Se han descrito otras manifestaciones clínicas como crisis aplásicas transitorias o anemia crónica en inmunodeprimidos. Recientemente se han publicado algunas series de casos que relacionan la infección con síntomas neurológicos y neuropsiquiátricos, en especial con cuadros de meningoencefalitis (Hobbs JA, 2006).

El 30-50% de las mujeres embarazadas son susceptibles de infección por parvovirus B19, sin embargo, a pesar de producirse infección uterina, en muy pocas ocasiones se producen enfermedades congénitas.

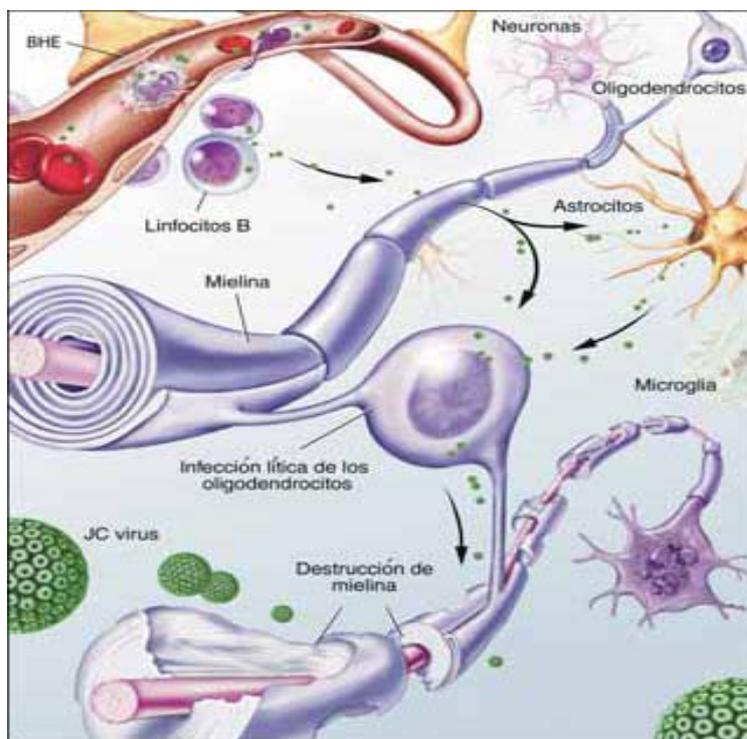
Familia *Poliomaviridae*

Virus JC (VJC) es un virus pequeño, con cápside y doble cadena de ADN. Las siglas JC son las iniciales del primer paciente en el que se aisló el virus (Amstrom KE *et al.*, 1958). Se trataba de un paciente afecto de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que se puede definir por una triada de síntomas que incluye un rápido deterioro de las funciones visual, motora (debilidad o hemiparesia) y cognitiva (Cedeno F *et al.*, 2006). La infección es específica del ser humano. El virus infecta directamente a los oligodendrocitos, provocando una disminución en la producción de mielina, con la consecuente desmielinización (Figura 1).

Son virus que se mantienen latentes desde la primoinfección, normalmente en la infancia y que cursa de forma asintomática. Pueden reactivarse de forma subclínica o sintomática, en pacientes con inmunidad celular alterada como consecuencia de neoplasias, *diabetes mellitus*, infección por VIH, trasplantados, etc.

Virus BK (VBK) tiene una distribución mundial. Es de estructura similar a VJC. Su nombre procede de las iniciales del primer paciente en el que se aisló en 1971 (Gardner SD *et al.*, 1971). Produce infecciones asintomáticas en la infancia y permanece latente en el riñón. Se han descrito cuadros de nefropatía en algunos pacientes trasplantados renales, con inmunosupresión farmacológica (Fishman J, 2002).

Figura 1: Neuropatogénesis de la LMP (tomado de Cedeno F *et al.*, 2006)



VJC cruza la barrera hematoencefálica (BHE) a través del linfocito B infectado. La replicación se realiza a través de varios factores transcripcionales. Posteriormente, la expresión de estos factores induce la replicación de VJC, la infección en los oligodendrocitos y la producción de factores inmunológicos que provocan desmielinización.

Familia *Bornaviridae*

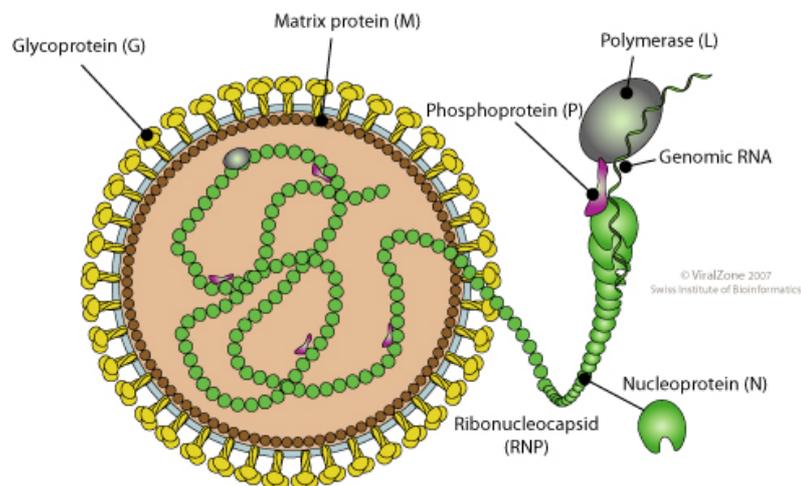
Virus de la Enfermedad de Borna (VBD) es el prototipo de la nueva familia *Bornaviridae*, del orden *Mononegavirales* (de la Torre JC, 1994) (Figura 2). Como agente patógeno fue descrito por primera vez a principios del siglo XIX al producir una epidemia con una elevada mortalidad entre caballos, en la ciudad de Borna, en la Sajonia alemana. Desde entonces se le conoce como la enfermedad de Borna. Posteriormente, en el siglo

XX, fue descrito como virus por Zwick W (1939) tras inocular extractos de cerebro de caballos enfermos a animales de experimentación.

Es un virus ARN, de cadena única y polaridad negativa, con envoltura y neurotrópico. Aunque originalmente se describió como una enfermedad de caballos, VBD puede infectar el SNC de una amplia variedad de animales como ovejas, gatos, llamas, y otras especies de ganado (Rott R y Becht H, 1995). Experimentalmente, además, se ha transmitido a varias especies animales, todas de sangre caliente (Hatalski CG *et al.*, 1997). VBD se extiende dentro de los axones, y muestra un especial tropismo por el sistema límbico, incluyendo el hipocampo. El sistema límbico está relacionado con la memoria, el comportamiento y las emociones. La Enfermedad de Borna tiene un amplio abanico de manifestaciones, desde una infección subclínica a cuadros de meningoencefalitis.

Algunos datos seroepidemiológicos sugieren que VBD puede estar presente en humanos, posiblemente asociado a trastornos neuropsiquiátricos. Así, se ha detectado virus en sangre de pacientes diagnosticados de esquizofrenia y depresión con mayor frecuencia que en controles sanos (Sauder C *et al.*, 1996). Sin embargo, otros estudios no han encontrado evidencias de la relación entre VBD y trastornos psiquiátricos (Lebain P *et al.*, 2002).

Figura 2: Estructura de Virus de la Enfermedad de Borna (VBD) (tomado de www.expasy.org/viralzone)



Familia *Flaviviridae*

En este caso destaca el virus de la diarrea viral bovina (VDVB) (Baker JC, 1987). El genoma viral consiste en una molécula de ARN de cadena simple y polaridad positiva. Ha sido descrito como agente etiológico de la diarrea viral bovina o enfermedad de las mucosas, que se distribuye por varios países, aunque con mayor prevalencia en Argentina. No se ha podido demostrar que infecte a humanos, aunque en el estudio de Sierra-Honigmann AM *et al.* (1995) se intentó encontrar una relación de riesgo.

Familia *Orthomyxoviridae*

Los virus de la gripe poseen un ARN monocatenario segmentado y con envoltura lipídica. La gripe es la enfermedad respiratoria aguda causada por los virus gripales A, B y C. La infección gripal puede cursar con un amplio abanico de posibilidades, desde infecciones asintomáticas o cuadros respiratorios leves, hasta cuadros con repercusión sistémica y frecuentes complicaciones. Se trata de una enfermedad de distribución geográfica mundial, que se presenta en forma de brotes epidémicos, más o menos intensos, anuales y durante los meses fríos, y que son debidos a la variabilidad antigénica del virus causal, especialmente en el caso de la gripe A (Rodríguez Torres A *et al.*, 2000). Su importancia radica en la elevada capacidad de difusión, en una alta morbi-mortalidad y en las consecuencias económicas directas e indirectas que ocasiona (bajas laborales, etc.).

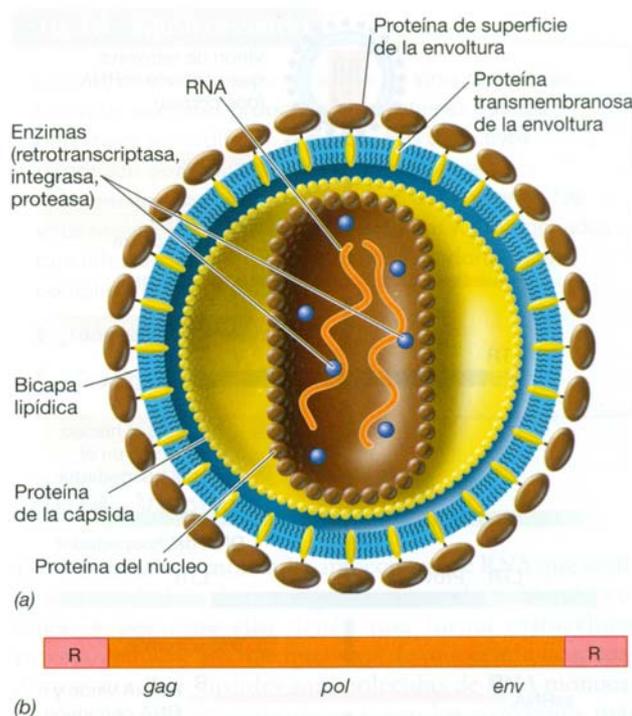
La exposición al virus de la gripe durante el embarazo ha sido ampliamente estudiada con el propósito de encontrar una relación causal en el desarrollo posterior de enfermedades en los descendientes, como, por ejemplo, la esquizofrenia. Los resultados difieren bastante según el método de estudio utilizado. En algunos estudios ecológicos franceses, en los que, sobre pacientes esquizofrénicos ya diagnosticados, se calculó en qué época tuvo lugar su concepción o crecimiento gestacional y se valoraron los niveles de exposición al virus de la gripe, se ha sugerido que hay un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad si hubo exposición al virus durante el segundo trimestre del embarazo, y más concretamente en el quinto mes (*OR* 3,96) (Brown AS *et al.*, 2000; Limosin F *et al.*,

2003). Sin embargo, en estudios como el de Selten JP *et al.* (1999), basado en la pandemia de gripe A2 de 1957, no se ha encontrado esta relación.

Retrovirus

Todos los retrovirus poseen una estructura, organización del genoma y modo de replicación similares (Figura 3). Los retrovirus contienen un genoma de ARN que se replica, utilizando la enzima retrotranscriptasa o transcriptasa inversa, en un ADN de doble cadena. El genoma de los retrovirus está formado por dos moléculas idénticas de ARN monocatenario de orientación positiva; todos ellos contienen los genes: *gag*, que codifica proteínas estructurales; *pol*, que codifica la retrotranscriptasa y la integrasa; y *env*, que codifica las proteínas de la envoltura (Madigan MT y Martinko JM, 2009). En general, los virus que contienen sólo los genes *gag*, *pol* y *env* no son patógenos, o en todo caso requieren mucho tiempo para producir enfermedad (Longo DL y Fauci AS, 2008).

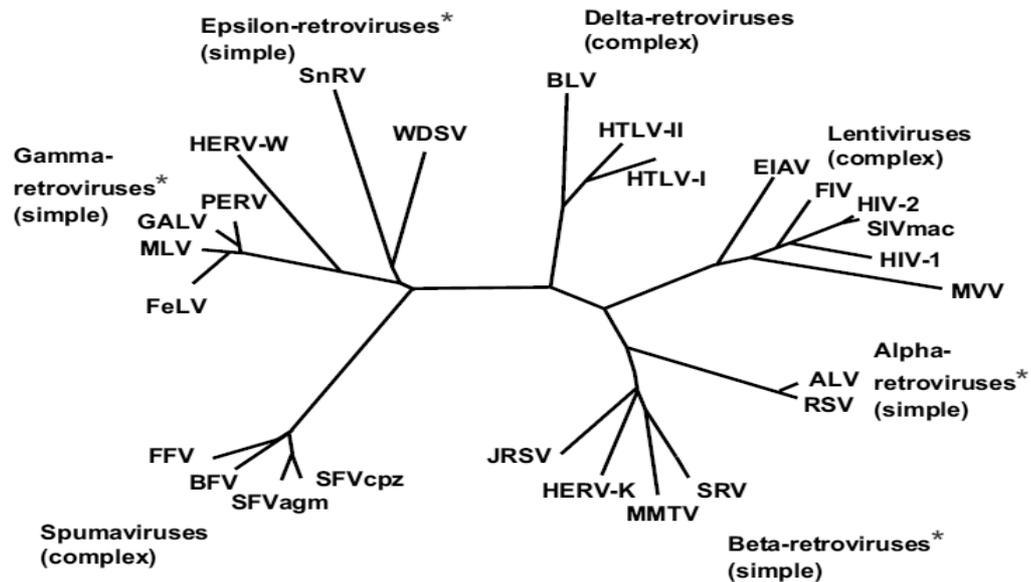
Figura 3: Estructura de los retrovirus (tomado de Madigan MT y Martinko JM, 2009).



Los retrovirus se describieron por primera vez a finales de los años sesenta, sin embargo, su taxonomía todavía no está del todo bien definida (Weiss RA, 2006). En la Figura 4 se muestra la filogenia de los retrovirus, clasificados en genoma simple (alfa, beta, gamma y epsilon) y genoma complejo (lentivirus, deltavirus y spumavirus); sólo los retrovirus simples pueden volverse endógenos de sus hospedadores, con la excepción de spumavirus.

Cerca del 8% del genoma humano está compuesto por secuencias de origen retroviral, muy diferentes entre sí, que son el remanente de infecciones al principio de la evolución (Blikstada V *et al.*, 2008). Se han denominado retrovirus endógenos humanos o HERVs (*Human Endogenous Retroviruses*). Estos retrovirus tienen dos características: ser de baja virulencia y tener capacidad para infectar células germinales y sus progenitores. Al formar parte del genoma se comportan como genes y se les ha implicado en procesos de funciones celulares normales, e incluso tan complejas e importantes evolutivamente como la placentación (Sentis C, 2002). Recientemente se han publicado posibles relaciones causales de virus HERV-K (HML2), HERV-W, HERV-E y HERV-H con enfermedades en humanos como esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico y esquizofrenia (Voisset C *et al.*, 2008). Los retrovirus relacionados con el desarrollo de la esquizofrenia son HERV-K y HERV-W (Karlsson H *et al.*, 2001; Patience C *et al.*, 1997).

Los retrovirus endógenos se transmiten mediante herencia mendeliana, pero las primeras infecciones se tuvieron que producir por vía exógena a través de un virión infectante. Un patrón de transferencia horizontal reciente de los retrovirus exógenos entre los primates se demuestra en Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) tipos 1 y 2, y en Virus Linfotrópico de Células T Humanas (HTLV) tipos 1 a 4 (Blikstada V *et al.*, 2008). El potencial patogénico de un retrovirus depende de las defensas del organismo hospedador (Arnaud F *et al.*, 2007).

Figura 4: Árbol filogenético de los retrovirus (tomado de Weiss RA, 2006).

Los géneros que incluyen virus endógenos están marcados con un asterisco

Los dos tipos de HTLV más frecuentes son HTLV-1 y HTLV-2, ambos de estructura similar. El primero es la causa de, al menos, dos enfermedades importantes como la leucemia de células T del adulto y la mielopatía asociada a HTLV-1 o paraparesia espástica tropical. La infección se transmite a través de la lactancia materna, por vía sexual y por transfusiones o uso de agujas contaminadas. HTLV-2 todavía no se asocia con ningún cuadro clínico, aunque cada vez son más los datos que lo empiezan a relacionar con enfermedades neurológicas, hematológicas y dermatológicas (Longo DL y Fauci AS, 2008).

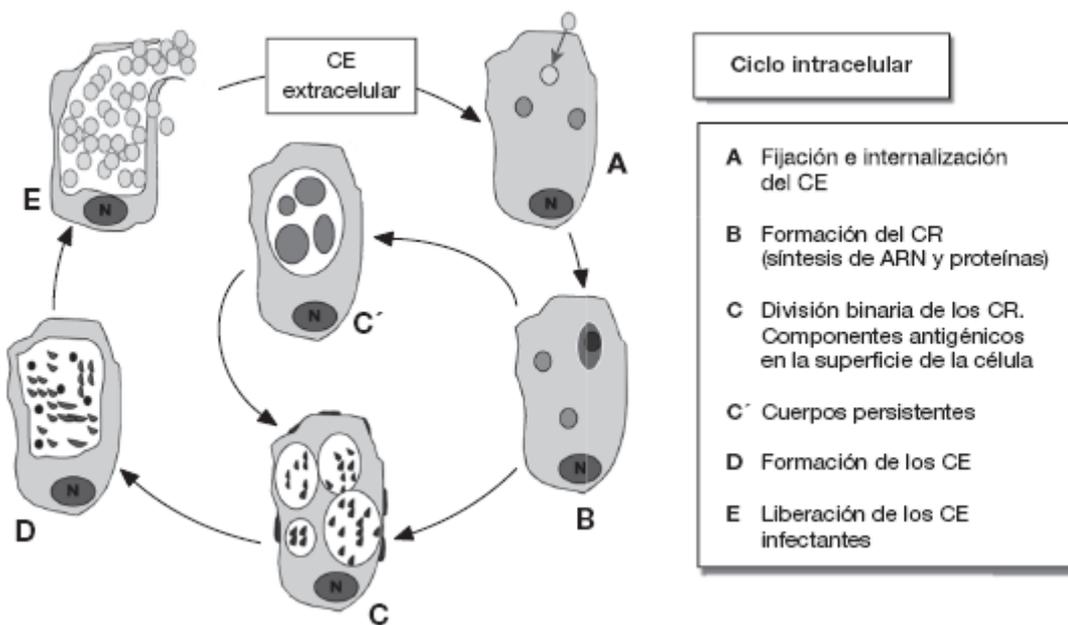
VIH es un retrovirus perteneciente a la familia de los lentivirus. Se han descrito los tipos VIH-1 y VIH-2. El cuadro clínico es similar, pero está mucho más extendida la infección por VIH-1. La destrucción de los linfocitos T CD4 representa el fenómeno más característico de la infección por VIH-1. La infección se puede adquirir por vía materno-fetal, perinatal o por lactancia materna, por transfusiones o trasplantes de órganos, por relaciones sexuales y por contacto directo con sangre.

Se describen tres fases en la infección por VIH. La fase precoz o aguda puede ser asintomática o asemejarse a un síndrome mononucleósico. En este momento se puede encontrar un gran número de viriones, detectable en sangre periférica por el antígeno p24. Posteriormente, en 1-3 meses aparecen los anticuerpos. La fase intermedia o crónica puede durar varios años, en ella persiste la actividad proliferativa vírica. La viremia plasmática, y en menor medida la cifra de linfocitos CD4, son los mejores marcadores pronósticos de progresión de la enfermedad. El incremento de la actividad replicativa del virus indica la progresión a la fase de crisis. Coincide ésta con una gran alteración del estado general, aparición de infecciones oportunistas, neoplasias y trastornos neurológicos. Es entonces cuando se puede hablar de SIDA (Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida). VIH produce trastornos en la mayoría de órganos y, a nivel del SNC, se han descrito infecciones oportunistas, neoplasias, meningitis aséptica y encefalopatía (Fauci AS y Clifford H, 2008). En pacientes esquizofrénicos, al igual que ocurre con otras enfermedades mentales, es frecuente la infección por VIH, asociada al mayor consumo de drogas entre estos individuos, a que son más frecuentes las conductas de riesgo y a la falta de conocimiento de la enfermedad (Gottesman II y Groome CS, 1997), pero no se tienen datos de que la infección por VIH sea la causante de la psicosis (Leucht S *et al.*, 2007a).

Familia *Chlamydiaceae*

Las clamidias son bacterias de pequeño tamaño con un ciclo vital único y característico (Figura 5). Son organismos intracelulares obligados, que producen parasitismo y que poseen capacidad de infectar una gran variedad de organismos y células (Matas L y Saballs M, 2005). Las clamidias son células procariotas con pared celular semejante a las bacterias gramnegativas. Dentro de la familia destacan cuatro especies: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci* y *Chlamydophila pecorum*. Las dos primeras se consideran parásitos estrictos del hombre y de transmisión interhumana. Por el contrario, las dos últimas son parásitos primarios de los animales y el hombre se infecta por contacto con animales infectados.

Figura 5: Ciclo celular de las clamidias (tomado de Villegas E *et al.*, 2008).



Los receptores para *C. trachomatis* se encuentran en células epiteliales y mucosas, dando lugar a los cuadros clínicos del tracoma y ceguera. El tracoma es una queratoconjuntivitis crónica endémica en el norte de África, Oriente Medio e India. En estos países se considera la primera causa de ceguera prevenible. También produce infecciones urogenitales, tanto en el varón como en la mujer.

C. pneumoniae se encuentra entre las tres primeras causas de neumonía adquirida en la comunidad, ocasionando un 10% de los casos. La endocarditis, miocarditis, pericarditis y meningoencefalitis son complicaciones infrecuentes en la fase aguda de la enfermedad. También se ha implicado a *C. pneumoniae* en la génesis de la placa de ateroma, y, por tanto, en la arterioesclerosis y en la enfermedad coronaria (Fernández F *et al.*, 2005).

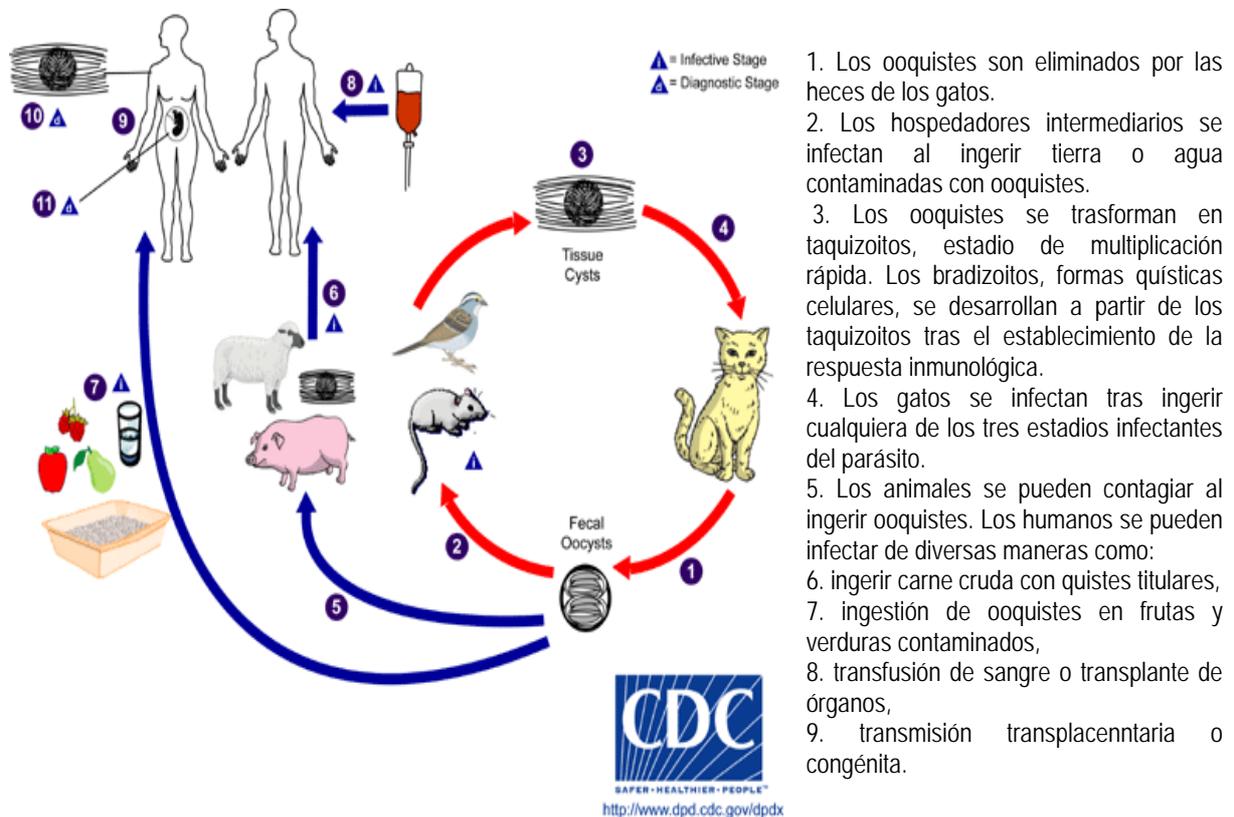
C. psittaci es el agente causal de la psitacosis o fiebre de los loros. El cuadro comienza con cefalea, fiebre alta y malestar general; los síntomas pulmonares incluyen tos seca y estertores. La afectación del SNC es común, se manifiesta como cefalea, y en los casos más graves puede aparecer encefalitis.

Toxoplasma gondii

La toxoplasmosis es una zoonosis de distribución mundial, y una de las parasitosis más frecuentes en todo el mundo. *T. gondii* es un protozoo intracelular, descrito por primera vez por Nicolle C y Manceaux L (1909). Tiene como hospedador definitivo a los félidos, en nuestro medio, especialmente, el gato. Se replica en el intestino de éstos y es eliminado en forma de quistes por las heces (Figura 6). La toxoplasmosis humana se produce por la ingestión de ooquistes eliminados por gatos o en carnes de animales con quistes tisulares. La enfermedad en sujetos inmunocompetentes puede ser asintomática o en forma de mononucleosis benigna: fiebre, adenopatías cervicales y mialgias. Después de la primoinfección el parásito persiste en forma de quistes tisulares, y, si se produce una situación de inmunodepresión importante, los quistes se pueden reactivar provocando una infección sistémica grave con encefalitis, neumonía, miocarditis, etc.

Si la infección se produce en una mujer embarazada, el parásito puede atravesar la placenta y producir una infección congénita, siendo más frecuente la infección del feto cuando la primoinfección materna se produce en el tercer trimestre del embarazo ya que la capilaridad de la placenta es mayor. La afectación fetal se suele manifestar como coriorretinitis, destrucción del SNC, hidrocefalia, calcificaciones cerebrales y hepatitis. La seroconversión materna durante el embarazo es signo inequívoco de infección: un incremento significativo en el título de IgG, con una IgM positiva, indican infección reciente. Debido a la afectación del SNC por *T. gondii* se han realizado un importante número de estudios sobre la relación existente entre el parásito y la esquizofrenia (Alvarado-Esquivel C *et al.*, 2006; Cetinkaya Z *et al.*, 2007; Conejero-Goldberg C *et al.*, 2003; Mortensen PB *et al.*, 2007; Torrey EF *et al.*, 2007; Yolken RH *et al.*, 2001), con resultados diversos.

Figura 6: Ciclo vital de *Toxoplasma gondii* (tomada de http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/Frames/S-Z/Toxoplasmosis/body_Toxoplasmosis_page1.htm)

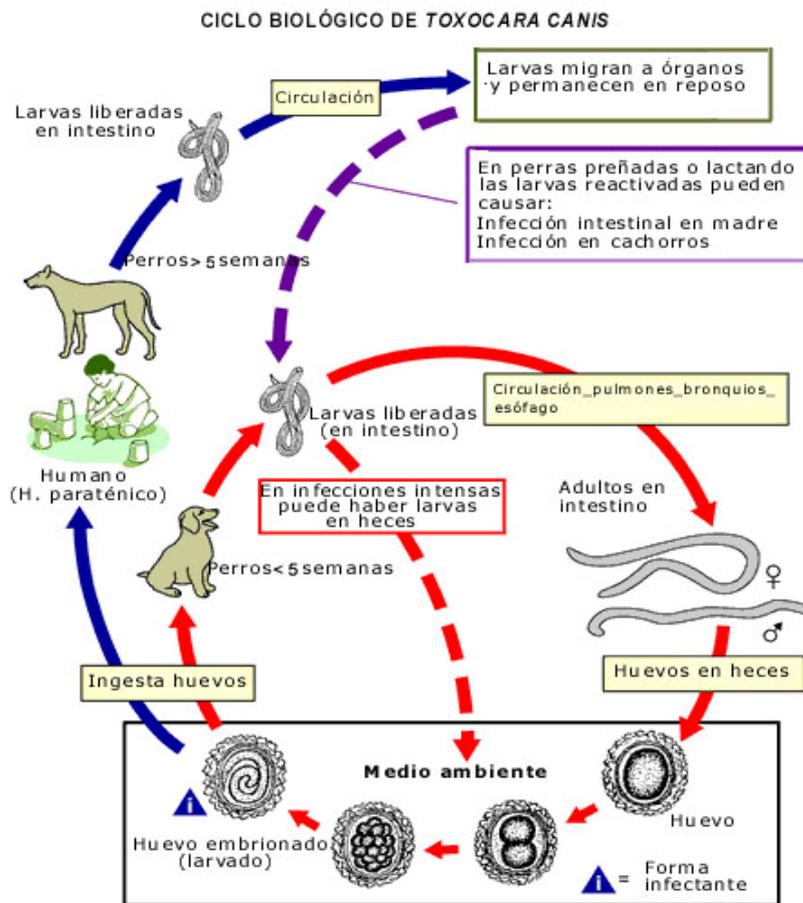


Toxocara spp.

La toxocariasis es una zoonosis producida por las larvas de ascáridos parásitos del perro y el gato: *Toxocara canis* y *Toxocara cati*, respectivamente. La infección en el hombre se produce por la ingestión de huevos embrionados, proceso que se produce normalmente en niños que juegan en zonas donde perros y gatos han eliminado en sus heces las formas parasitarias. Las larvas salen de los huevos en el estómago o en el intestino y por la circulación portal llegan al hígado. Después, por vía sistémica, llegan a cualquier otro órgano (Figura 7). La mayor parte de las larvas se quedan encapsuladas en el SNC y en el músculo estriado (Muro Álvarez A *et al.*, 2005).

La gravedad del cuadro clínico depende del número de larvas que invaden los tejidos, del tejido invadido y del estado inmune del hospedador. La toxocariasis humana suele cursar de manera asintomática o en forma de cuadro clínico inespecífico que se conoce como toxocariasis encubierta. Existen dos procesos bien caracterizados: *larva migrans* visceral y *larva migrans* ocular. Están producidos por la migración larvaria, que produce hemorragia y reacciones inflamatorias. La primera es más frecuente en niños pequeños, produce hepatoesplenomegalia, complicaciones pulmonares y reacciones cutáneas, entre otras. La toxocariasis humana cerebral no es muy frecuente y los casos diagnosticados han sido *pos-mortem*. Se manifiesta como encefalitis y epilepsia.

Figura 7: Ciclo vital de *Toxocara canis* (tomado de http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/parasitologia/nematodos/larva_migrans_visceral.php)



5. Síntomas y signos

La esquizofrenia se caracteriza por una mezcla de signos y síntomas peculiares, tanto positivos como negativos, que están presentes entre 1 y 6 meses. Estos signos y síntomas están asociados a una marcada disfunción social y/o laboral. Tres síntomas negativos están incluidos en la definición de esquizofrenia: aplanamiento afectivo, alogia y abulia, y son considerados factores de mal pronóstico. Los síntomas positivos incluyen ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje y comportamiento desorganizados. Los síntomas negativos son expresión de la ausencia de ciertas funciones de la mente que deberían estar presentes en un sujeto normal. Por el contrario, los síntomas positivos son los fenómenos extraños que no están presentes en un sujeto normal. Estos últimos son considerados verdaderos síntomas, mientras que los primeros se consideran signos, puesto que el paciente no se queja de ellos.

Ningún síntoma aislado es patognomónico de la esquizofrenia, el diagnóstico implica el reconocimiento de un conjunto de signos y síntomas asociados a un deterioro de la actividad laboral o social. Para diferenciarla de otros trastornos psicóticos la alteración no se puede explicar por un trastorno esquizoafectivo o por un trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos, ni por los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia o enfermedad médica (*American Psychiatric Association, 2002*).

Algunos autores consideran importante detectar precozmente los síntomas y signos para así iniciar el tratamiento en el primer brote, es decir, intentar que el tiempo de psicosis no tratada sea lo más breve posible. Con frecuencia la manifestación del primer episodio de la psicosis está precedida de una acumulación de síntomas no específicos a lo largo de meses y años (Tizon JL, 2009). Cameron (1938) describió una fase prodrómica caracterizada por una falta de habilidades sociales, disminución en la capacidad de trabajo, aplanamiento afectivo y pensamientos bizarros, además de delirios de persecución. La evaluación de estos signos prodrómicos entraña dificultad por la falta de indicadores biológicos (Häfner H, 2003). Pese a esta dificultad, se han creado algunos

cuestionarios que se pueden utilizar como instrumentos de medida (Häfner H *et al.*, 1992).

Tanto las investigaciones retrospectivas como prospectivas cada vez aportan más datos que hacen pensar en la existencia de síntomas conductuales, cognitivos, emocionales y neurológicos menores, así como en la existencia de numerosas diferencias entre el desarrollo de los niños y adolescentes que luego van a ser catalogados como "esquizofrénicos" y otros sujetos de control, incluso hermanos de los afectados (Al Mousawi AH y Dunstan FD, 1998; Ellison Z *et al.*, 1998; Kagan J y Zentner M, 1996; Olin SC y Mednick SA, 1996). Se encontraron síntomas psicopatológicos definidos ya 5 años antes del primer episodio (Tizon JL *et al.*, 2006). En la mayoría de los casos, esos síntomas aparecen entre 1 y 5 años antes del primer episodio tratado. Los equipos de salud mental nórdicos fueron los pioneros en poner en marcha programas de prevención de psicosis. El retraso del inicio del tratamiento se asocia a peor pronóstico, mayor riesgo de depresión y suicidio, interferencia con el desarrollo psicológico y social, alteración en las actividades laborales y sociales, y aumento de conductas delictivas y violentas.

5.1. Síntomas positivos

Las alucinaciones son percepciones sin objeto. Son características de la esquizofrenia, aunque no exclusivas. Las auditivas son las más frecuentes pero pueden ocurrir en cualquier modalidad sensorial: visuales, táctiles, olfativas y gustativas. Las alucinaciones auditivas están presentes en un 50% de los enfermos, las visuales en un 15% y las táctiles en un 5% (Cutting J, 1999). Deben acontecer en una situación de claridad sensorial, ya que las alucinaciones que ocurren en el momento de conciliar el sueño o de despertar son consideradas experiencias normales.

Las ideas delirantes son creencias erróneas, de contenido imposible, con una extraordinaria convicción implícita, y de impresionante certeza subjetiva. Están presentes en el 90% de los sujetos esquizofrénicos (Cutting J, 1999). Las más frecuentes son las

ideas de persecución y los delirios autorreferenciales (*American Psychiatric Association, 2002*).

El pensamiento desorganizado incluye la alteración del contenido del pensamiento, que es considerado un delirio, y la alteración de la forma, que comporta un lenguaje desorganizado. Algunas características son la incoherencia, la falta de asociación, los neologismos y la pobreza del discurso (*Gelder M et al., 1999*).

El comportamiento desorganizado conlleva problemas al realizar acciones dirigidas a un fin. Esto ocasiona trastornos en la realización de las actividades cotidianas, como vestirse adecuadamente en función del clima o tener un comportamiento sexual adecuado.

La catatonia es un conjunto de movimientos complejos o posturas involuntarias, que ha sido asociada históricamente a la esquizofrenia y está presente en el 5-10% de los pacientes (*Guggenheim FG y Babigian HM, 1974*); pero que no es exclusiva de ella, y se puede dar en otras enfermedades o como reacciones a medicamentos (parkinsonismo inducido por neurolépticos, por ejemplo).

5.2. Síntomas negativos

La alogia es el empobrecimiento del pensamiento, observándose réplicas breves a las preguntas formuladas, así como restricción de la cantidad del habla espontánea (pobreza del habla). A veces el habla es adecuada cuantitativamente, pero incluye poca información por ser excesivamente concreta, demasiado abstracta, repetitiva o estereotipada (pobreza del contenido) (*Andreasen NC y Flaum M, 1991*).

La abulia es la alteración de la actividad voluntaria, y más concretamente de su fase preliminar, donde aparece perturbado el deseo o la decisión de llevar a cabo una acción. Se caracteriza por la falta de actividad, de interés por las cosas y la ausencia de respuesta emocional. Se podría definir como una falta patológica de voluntad, de ganas de hacer cosas (*Horan WP et al., 2006*).

El aplanamiento afectivo es la indiferencia de un individuo frente al bienestar propio y de los demás (Gelder M *et al.*, 1999).

6. Diagnóstico

Al tratarse de una enfermedad psiquiátrica, la esquizofrenia se diagnostica mediante el cumplimiento de unos criterios. Hasta el momento no se han detectado alteraciones de parámetros de laboratorio, ni hallazgos en pruebas de neuroimagen útiles para su diagnóstico rutinario. Sin embargo, en pruebas de neuroimagen funcional, tomografía computerizada (TAC) y resonancia magnética nuclear (RMN), se han detectado algunas alteraciones en el encéfalo, como la disminución del volumen de los lóbulos temporales y frontales o la presencia de unos ventrículos agrandados (Lim KO *et al.*, 1996; Zipursky RB *et al.*, 1997). En el meta-análisis de Raz S y Raz N (1990) encontraron evidencias de agrandamiento de los ventrículos entre los casos y no en los controles, aunque la magnitud del efecto fuese pequeña. Estas alteraciones están presentes al inicio de la enfermedad y parecen mantenerse estables en el tiempo (Karlsson H, 2003).

A principios de los años 70, un grupo de investigadores de la Escuela de Medicina de St. Louis, en EEUU, introdujeron un método fiable y válido para el diagnóstico de un número limitado de trastornos mentales (Robins E y Guze S, 1970). Los autores proponían criterios clínicos, analíticos y de seguimiento. Estos criterios se han convertido en la base de otras muchas clasificaciones diagnósticas. Los *Research Diagnostic Criteria* (RDC) (Spitzer RL *et al.*, 1978) también presentaban criterios explícitos para la esquizofrenia con apartado de síntomas, duración y criterios de exclusión; y se han utilizado desde su descripción hasta nuestros días.

En la actualidad, los principales métodos para clasificar la esquizofrenia son la *Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades* (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 1992) y el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (*Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Edition*, DSM-IV) de la

American Psychiatric Association (2002). Ambos métodos definen los síntomas y las características de la esquizofrenia. La mayor diferencia entre ambos radica en que el DSM-IV requiere disfunción social del paciente, no incluida en el CIE-10, y una duración de los síntomas de 6 meses, frente a 1 mes según el CIE-10 (Mueser KT y McGurk SR, 2004). Las últimas versiones que se mantienen vigentes son del año 1992 para el CIE-10 y del 2002 para el DSM-IV-TR (Tabla 3).

Existen otras clasificaciones más antiguas como el Sistema Diagnóstico PSE-CATEGO. Se trata de un test creado por el psiquiatra Jonh Wing y sus colaboradores en Gran Bretaña, en los años 60. El objetivo era facilitar una identificación estandarizada de los casos psiquiátricos y mejorar la clasificación psiquiátrica. El test está diseñado para evaluar el estado mental del paciente con preguntas que hacen referencia al último mes y así identificar la enfermedad mental. Se diseñó un programa informático, CATEGO, para ayudar al proceso. Fue utilizado en diferentes países, demostrando su utilidad como instrumento tanto clínico, como epidemiológico. La ventaja del cuestionario reside en su simplicidad, al considerar sólo un eje, pero por esta razón no es posible valorar los trastornos del comportamiento.

Tabla 3: Criterios diagnósticos de la esquizofrenia según CIE-10 y DSM-IV.

CIE-10	DSM-IV
<p>Al menos 1 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Eco, robo o inserción del pensamiento. b) Ideas delirantes de ser controlado, de influencia o de pasividad. c) Voces alucinatorias. d) Ideas delirantes persistentes de otro tipo que no son adecuadas a la cultura del individuo o que son completamente imposibles. <p>2 o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> e) Alucinaciones persistentes de cualquier modalidad. f) Interpolaciones o bloqueos en el curso del pensamiento. g) Manifestaciones catatónicas. h) Síntomas "negativos" tales como apatía marcada, empobrecimiento del lenguaje, bloqueo o incongruencia de la respuesta emocional. i) Cambio consistente y significativo de la conducta personal, que se manifiestan como pérdida de interés, falta de objetivos, ociosidad, estar absorto y aislamiento social. <p>Duración superior a 1 mes</p> <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastornos afectivos o esquizoafectivos. - Enfermedades cerebrales. - Intoxicación o síndrome de abstinencia. 	<p>Al menos 1 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Ideas delirantes extrañas. b) Ideas delirantes consistentes en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto. c) Dos o más voces conversando entre ellas. <p>2 o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> d) Ideas delirantes. e) Alucinaciones. f) Lenguaje desorganizado (p. ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia). g) Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado. h) Síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia. <p>Duración de 6 meses con, al menos, 1 mes de síntomas característicos.</p> <p>Criterios de exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastornos esquizoafectivos o del estado de ánimo. - Consumo de sustancias o enfermedades médicas. - Trastorno generalizado del desarrollo.

7. Subtipos

Dentro de la esquizofrenia podemos diferenciar cinco subtipos, la inclusión de un paciente en un subtipo depende del cuadro clínico en el momento de la evaluación, así que puede cambiar con el tiempo.

*Entre paréntesis se indica la nomenclatura de la clasificación CIE-10 seguida de DSM-IV.

7.1. Tipo paranoide (F20.0/295.30)

Tipo de esquizofrenia en la que se cumplen los siguientes criterios:

- Preocupación por una o más ideas delirantes o alucinaciones auditivas frecuentes.
- No hay lenguaje desorganizado, ni comportamiento catatónico o desorganizado, ni afectividad aplanada o inapropiada.

7.2. Tipo desorganizado (hebefrénico en CIE-10) (F20.1/295.10)

- Predominan el lenguaje, el comportamiento y la afectividad desorganizados.
- No se cumplen los criterios para el tipo paranoide.

7.3. Tipo catatónico (F20.2/295.20)

Se cumplen al menos 2 de los siguientes síntomas:

- Inmovilidad motora manifestada por catalepsia (incluida la flexibilidad cética) o estupor.
- Actividad motora excesiva (que aparentemente carece de propósito y no está influida por estímulos externos).

- Negativismo extremo (resistencia aparentemente inmotivada a todas las órdenes o mantenimiento de una postura rígida en contra de los intentos de ser movido) o mutismo.
- Peculiaridades del movimiento voluntario manifestadas por la adopción de posturas extrañas (adopción voluntaria de posturas raras o inapropiadas), movimientos estereotipados, manierismos marcados o muecas llamativas.
- Ecolalia o ecopraxia.

7.4. Tipo indiferenciado (F20.3/295.90)

No cumple criterios para ser incluido en otro tipo.

7.5. Depresión post-esquizofrénica (F20.4)

Trastorno de tipo depresivo, a veces prolongado, que surge después de un trastorno esquizofrénico en los 12 meses previos.

7.6. Tipo residual (F20.5/295.60)

- Ausencia de ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado y comportamiento catatónico o gravemente desorganizado.
- Hay manifestaciones continuas de la alteración, como lo indica la presencia de síntomas negativos o de dos o más síntomas de esquizofrenia, presentes de una forma atenuada (por ejemplo creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).

7.7. Esquizofrenia simple (F20.6)

Trastorno poco frecuente en el que se presenta un desarrollo insidioso, aunque progresivo, de un comportamiento extravagante, de una incapacidad para satisfacer las demandas de la vida social y de una disminución del rendimiento en general. No hay evidencia de alucinaciones ni de ideas delirantes y el trastorno no es tan claramente psicótico como en otros tipos.

7.8. Trastorno esquizofreniforme (F20.8/295.40)

La duración de la enfermedad es de, al menos 1 mes, pero de menos de 6 meses, y no se requiere que exista deterioro de la actividad social o laboral.

7.9. Otros trastornos psicóticos**Trastorno esquizotípico (F21)**

Trastorno caracterizado por un comportamiento excéntrico y por anomalías del pensamiento y de la afectividad que se asemejan a las de la esquizofrenia, sin presentar las anomalías características de este trastorno. Pueden aparecer algunos de los siguientes rasgos: comportamiento extraño, afectividad fría, rumiaciones, ideas paranoides, etc.

Trastorno delirante (F22/297.1)

Al menos 1 mes de ideas delirantes no extrañas, sin otros síntomas de fase activa de esquizofrenia.

Trastorno psicótico breve (F23.8/298.8)

Alteración psicótica que dura entre 1 día y 1 mes. Puede existir, o no, un desencadente grave, es decir, un acontecimiento claramente estresante; o producirse en las primeras 4 semanas posparto.

Trastorno psicótico compartido (*folie à deux*) (F24/297.3)

Ideas delirantes en una persona influenciada por otra, con la que comparte estrechos lazos emocionales, que presenta ideas delirantes de contenido similar y de mayor duración.

Trastorno esquizoafectivo (F25/295.70)

Presentación simultánea de un episodio afectivo (depresivo, maníaco o mixto) y síntomas de la fase activa de la esquizofrenia (ideas delirantes o alucinaciones).

Trastorno psicótico debido a enfermedad médica (F06/293)

A partir de la historia clínica, la exploración física o estudios complementarios hay pruebas de que la alteración es un defecto fisiológico directo a consecuencia de una enfermedad médica. Son diversas las enfermedades, entre las que se incluyen: neoplasias, enfermedad vascular cerebral, hipo e hipertiroidismo, hipoglucemia, hipoxia, hipercapnia, alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico.

Trastorno psicótico inducido por sustancia

Ocurre en situaciones de intoxicación o abstinencia por alguna sustancia (drogas, medicamento o tóxico). No se incluyen las alucinaciones cuando el sujeto es consciente de que son provocadas por una sustancia.

Trastorno psicótico no especificado (F29)

Presentaciones psicóticas que no cumplen criterios de otro trastorno. Aquí se incluyen los síntomas psicóticos que han durado menos de 1 mes o las alucinaciones auditivas persistentes en ausencia de otras características, entre otros.

8. Tratamiento de la esquizofrenia

8.1. Farmacoterapia

Fármacos antipsicóticos

La mayoría de los fármacos que han demostrado eficacia en la esquizofrenia muestran un competitivo antagonismo con los receptores dopaminérgicos cerebrales. En los últimos tiempos y gracias a las técnicas de neuroimagen, se ha demostrado que, al menos, durante las fases de exacerbación de la enfermedad se produce liberación de dopamina (Abi-Dargham A *et al.*, 2000; Laurelle M y Abi-Dargham A, 1999).

Dentro de los fármacos antipsicóticos podemos diferenciar los típicos y los atípicos. Los primeros son efectivos para aliviar los síntomas positivos, sin influir sobre los negativos. Actúan bloqueando los receptores dopaminérgicos tipo D2 en las áreas mesolímbica y mesocortical, y esto es lo que les confiere la capacidad terapéutica. Sin embargo, el bloqueo de este tipo de receptores en otras áreas cerebrales, así como el bloqueo de receptores alfa-adrenérgicos y colinérgicos, va a producir un importante número de efectos secundarios como hipotensión, arritmias, sedación, distonía aguda,

parkinsonismo, acatisia, disfunción sexual, galactorrea o síndrome neuroléptico maligno, entre otros, que a menudo dificultan el cumplimiento. Los principales antipsicóticos atípicos son: fenotiacinas (clorpromazina, flufenazina, trifluoperazina), butirofenonas (haloperidol, droperidol) y tioxantenos (zuclopentixol).

Los antipsicóticos atípicos tienen mayor eficacia y menor número de efectos secundarios (Markowitz JS *et al.*, 1999; Remington G y Kapur S, 2000), principalmente menos efectos extrapiramidales, aunque producen mayor aumento de peso (Leucht S *et al.*, 2009). Actúan bloqueando receptores específicos dopaminérgicos del área mesolímbica y además son capaces de bloquear receptores serotoninérgicos. Este segundo mecanismo de acción es responsable de la reducción o ausencia de efectos extrapiramidales así como de la mayor eficacia para controlar la sintomatología negativa de la esquizofrenia. Los fármacos son: análogos de fenotiacinas (clotiapina, clozapina, olanzapina, quetiapina, ziprasidona), derivados butirofenónicos (risperidona), benzamidas (sulpirida, amilsupirida, tiaprida). Los que mayor eficacia han demostrado son amilsupirida, clozapina, olanzapina y risperidona (Leucht S *et al.*, 2009).

La instauración precoz del tratamiento antipsicótico hace mejorar los síntomas (Marshall M *et al.*, 2005) pero no produce una disminución del deterioro cognitivo intrínseco de la enfermedad (Goldberg TE *et al.*, 2009).

Otros fármacos

Las benzodiazepinas se han utilizado en las fases agudas de la esquizofrenia para disminuir la ansiedad y la agitación. Sin embargo, algunos ensayos clínicos no han demostrado efecto beneficioso en el tratamiento a largo plazo con benzodiazepinas (Wolkowitz OM y Pickar D, 1991; Wolkowitz OM *et al.*, 1992). La revisión de la fundación Cochrane de 2007 (Volz A *et al.*, 2007) no encuentra beneficio en la asociación de benzodiazepinas al tratamiento antipsicótico.

Las sustancias eutimizantes (litio, valproato y carbamazepina) se han utilizado como terapia adyuvante en la esquizofrenia, y es conocido su efecto beneficioso en reducir la agresividad y la impulsividad (Citrome L, 1995). Algunas guías de práctica clínica, basadas en el consenso de expertos, sugieren que el tratamiento asociado con eutimizantes es beneficioso, pero con escasa evidencia debido al pequeño número de ensayos clínicos randomizados y a que se han realizado en poblaciones pequeñas (Basan A *et al.*, 2004; Leucht S *et al.*, 2007b; Schwarz C *et al.*, 2008).

También se han empleado algunos antibióticos, no por su acción antibacteriana, sino por efectos secundarios de algunas de estas moléculas. Así, minociclina es una tetraciclina de segunda generación, que, además, podría actuar como antagonista del receptor NMDA (Ahuja N y Carroll BT, 2007). Parece que en la catatonía hay una hiperactividad de los receptores NMDA y disminución del ácido gamma-aminobutírico (GABA) (Northoff G, 2002), principal neurotransmisor inhibitorio cerebral. Miyahoka *et al.* (2007) realizaron un estudio en el que añadieron este antibiótico al tratamiento antipsicótico, demostrando una mejoría de la sintomatología a las cuatro semanas; con lo que se puede intuir un efecto adyuvante del fármaco. En otro estudio, (Frykholm BO, 2009) trataron a 13 pacientes con doxiciclina y clindamicina durante 30 días, describiendo una mejoría y estabilidad de la psicosis.

8.2. Terapia electroconvulsiva

La terapia electroconvulsiva (TEC) o electroshock fue introducida por Cerletti U y Bini L (1938). Consiste en provocar crisis convulsivas generalizadas por aplicación de una descarga eléctrica transcerebral. En los últimos años se practica el hemielectroshock o electroshock unilateral, donde la descarga eléctrica se produce en el hemisferio no dominante, por lo que la amnesia postratamiento disminuye (Ballús C, 2000). Según la revisión Cochrane (Tharyan P y Adams CE, 2005), la TEC puede ser considerada una opción terapéutica cuando se desea una rápida recuperación, o en pacientes que muestran una limitada respuesta a la medicación. Se trata de una terapia alternativa para

la esquizofrenia, aunque debido al actual número de psicofármacos, no suele ser necesario recurrir a ella.

8.3. Psicoterapia y socioterapia

Es indiscutible que el empleo de los psicofármacos en las enfermedades mentales, y más específicamente, la utilización de los neurolépticos en las alteraciones esquizofrénicas, ha llevado a un gran avance en el tratamiento y reducción de la sintomatología psicótica propiamente dicha, variando positivamente el pronóstico de la enfermedad. Pero también es cierto que con el paso del tiempo se ha comprobado que los psicofármacos no ayudan a resolver totalmente la sintomatología positiva que presenta el paciente, ni el estado que aparece frecuentemente tras la fase activa de la enfermedad, y que se caracteriza por una apatía generalizada, falta de motivación, aislamiento social y un empobrecimiento global de la personalidad (Perona Garcelan S *et al.*, 2004). Por ello se considera necesario el tratamiento psicosocial, que permite a las personas esquizofrénicas superar su discapacidad (Kern RS *et al.*, 2009).

El trastorno esquizofrénico cursa con una elevada frecuencia de estados o síntomas deficitarios después de la desaparición de la sintomatología aguda. Este déficit puede dificultar la adaptación psicosocial del paciente. Es a partir de estos aspectos que se plantea la necesidad de la rehabilitación cognitiva en pacientes esquizofrénicos (Elias M *et al.*, 2003). Si nos fijamos en los antecedentes históricos, Bleuler E (1911) indicaba como síntoma fundamental de la esquizofrenia el trastorno asociativo y Kraepelin E (1896) ya apuntaba la dificultad que presentaban los pacientes esquizofrénicos para mantener la atención centrada en una tarea.

Las áreas más afectadas de las funciones ejecutivas son: la fluidez verbal, la categorización y la flexibilidad cognitiva (Rund BR y Borg NE, 1999). El déficit neuropsicológico es superior en pacientes con sintomatología negativa (Andreasen NC, 1982). Con respecto a la memoria, se han detectado déficits en distintos aspectos: peor rendimiento en tareas de memoria reciente, seguidas de las de memoria a corto plazo y

de codificación (Aleman A *et al.*, 1999). En cuanto a la atención, prerrequisito general y necesario del funcionamiento cognitivo, el aspecto más afectado es la atención sostenida (Green M y Walker E, 1986).

Uno de los programas más relevantes y que ha generado un mayor número de investigaciones es la Terapia Psicológica Integrada (IPT) de Brenner HD *et al.* (1994). Se trata de un programa de orientación conductual diseñado para mejorar las habilidades cognitivas y sociales de pacientes esquizofrénicos. Está compuesto por 5 módulos orientados a paliar el déficit cognitivo y a la vez mejorar el comportamiento social deficitario.

Los autores de la IPT han realizado más de veinte estudios con setecientos pacientes de distintos países obteniendo rendimientos significativamente mejores en los tests de atención, formación de conceptos y pensamiento abstracto. En el estudio de Spaulding WD *et al.* (1999) se observó que, en los sujetos que recibieron el tratamiento cognitivo durante 6 meses, hubo una mejora significativa en algunos dominios cognitivos: el procesamiento atencional temprano, la memoria y la función ejecutiva. Hogarty GE y Flesher S (1999) diseñaron un programa de rehabilitación social para pacientes ambulatorios, la Terapia de Mejora Cognitiva, dirigido tanto a los déficits cognitivos no sociales como sociales.

En general, las terapias de psicología grupal son más efectivas que las individuales, ya que presentan como ventajas el poder observar la conducta de los compañeros e interactuar con ellos (Glynn SM *et al.*, 2002).

OBJETIVOS

La esquizofrenia es una enfermedad altamente discapacitante y limitante para el paciente, y de la que, hasta el momento, desconocemos sus factores etiológicos. Su diagnóstico es exclusivamente clínico, ya que, actualmente, no se dispone de ninguna prueba complementaria útil. Además, los tratamientos existentes no son curativos, entendiendo por curación la erradicación de la enfermedad, si no que intentan que el comportamiento del enfermo se acerque a lo considerado como “normal”, y permita su integración en la sociedad.

A lo largo de la Historia de la Medicina se han intentado relacionar con la etiopatogenia de esta enfermedad diversos tipos de factores (genéticos, ambientales...) pero, sin embargo, a pesar de los muchos trabajos publicados, no son demasiadas las conclusiones que se han aportado. En este sentido, muchos autores se han centrado en estudiar la posible asociación entre las infecciones por distintos tipos de microorganismos y el desarrollo de la esquizofrenia. La existencia de esta relación podría permitir que la enfermedad fuese prevenible y curable, ya que tanto la prevención como la terapéutica incidirían sobre factores etiológicos conocidos y tratables. Sin embargo, a pesar de la gran diversidad de trabajos, los resultados han sido, en muchos casos, contradictorios, no habiéndose aportado conclusiones definitivas.

Por tanto, consideramos que es necesaria una revisión exhaustiva de esos estudios, que analice, con criterios basados en el método estadístico, si existen o no evidencias de asociación entre las infecciones y la enfermedad.

Por todo lo expuesto anteriormente, en el presente trabajo nos hemos planteado los siguientes objetivos:

- Revisar la literatura científica para conocer los microorganismos que han sido estudiados como potenciales factores de riesgo en el desarrollo de esquizofrenia.
- Evaluar, mediante un meta-análisis, los estudios publicados, para poder ofrecer evidencias definitivas sobre si existe, o no, asociación significativa entre la infección por dichos microorganismos y la esquizofrenia.

MATERIAL Y MÉTODO

1. Revisión bibliográfica sistemática

Se realizó una búsqueda sistemática de los estudios publicados utilizando las siguientes bases de datos: *Medline*, *Psychinfo*, *Isi Web of Knowledge* y *Cochrane Library*.

Para ello, se utilizaron los siguientes términos:

("Schizophrenia"[Majr] OR Schizophrenia*) AND ("Viruses"[Mesh] OR Virus)

("Schizophrenia"[Majr] OR Schizophrenia*) AND ("bacteria" [Mesh] OR bacteria*)

("Schizophrenia"[Majr] OR Schizophrenia*) AND ("Fungi"[Mesh] OR Fungi*)

("Schizophrenia"[Majr] OR Schizophrenia*) AND ("Parasites"[Mesh] OR Parasites*)

Y se limitó la búsqueda a trabajos publicados en inglés, español y francés hasta el 31 de diciembre de 2008.

Además se buscó en las bases de datos de tesis doctorales españolas: *TESEO* y *Tesis Doctorals en Xarxa*.

1.1. Criterios de inclusión de estudios

Se aceptaron los estudios de casos y controles, los de casos y controles anidados en una cohorte y las series de casos. Los requisitos valorados fueron, en primer lugar, la inclusión de pacientes esquizofrénicos, y, en segundo lugar, que el objetivo del estudio fuera la búsqueda directa o indirecta de algún microorganismo, tratando de establecer una posible asociación de la infección con la esquizofrenia.

1.2. Criterios de exclusión de estudios

Se excluyeron los estudios de cohortes, las revisiones, los artículos no originales, los estudios realizados en animales, y aquellos que no evaluaron los procesos infecciosos como factores de riesgo de la enfermedad.

1.3. Artículos encontrados y seleccionados

En la Figura 8 se muestra el esquema de flujo en la selección de trabajos.

Tras la búsqueda inicial en *Medline* se obtuvieron 925 publicaciones que, una vez valoradas según los criterios de inclusión y exclusión, quedaron en 95 artículos seleccionados. Posteriormente, al rastrear la bibliografía en éstos, se encontraron 11 artículos adicionales. Así, el número total de artículos seleccionados a partir de esta primera búsqueda fue de 106.

Posteriormente, a partir de la búsqueda en *Isi Web of Knowledge*, se seleccionaron 22 artículos, que cumplían, por tanto, los criterios de inclusión. De éstos, sólo 2 no se habían encontrado en *Medline*. Por tanto, hasta este momento, se seleccionaron 108 artículos. De ellos, 10 hubo que descartarlos, puesto que no se pudo conseguir acceso a los mismos, por no estar disponibles en las bibliotecas.

En una segunda fase, tras leer los 98 artículos disponibles detenidamente, se descartaron 38 trabajos que no ofrecían un resultado absoluto, sino un porcentaje o una medida de riesgo, datos que no podían ser utilizadas para realizar el meta-análisis, por carecer de los valores reales y absolutos de resultados positivos y negativos.

Por tanto, se seleccionaron 60 artículos que estudiaban, todos ellos, la posible relación entre la infección por algún microorganismo y el desarrollo de esquizofrenia. Sin embargo, 4 de éstos, al tratarse de series de casos, y, por tanto, no presentar grupos controles, no fueron tampoco incluidos, finalmente, en el meta-análisis (Tabla 4). En la Tabla 5 se muestran los datos más relevantes de los 56 trabajos incluidos en el meta-análisis.

Por último hay que resaltar que, en las bases bibliográficas *Psychinfo* y *Cochrane Library*, así como en *TESEO* y *Tesis Doctorals en Xarxa*, no se encontró ningún estudio que pudiera ser incorporado a la revisión sistemática y posterior meta-análisis.

Figura 8: Diagrama de flujo del trabajo

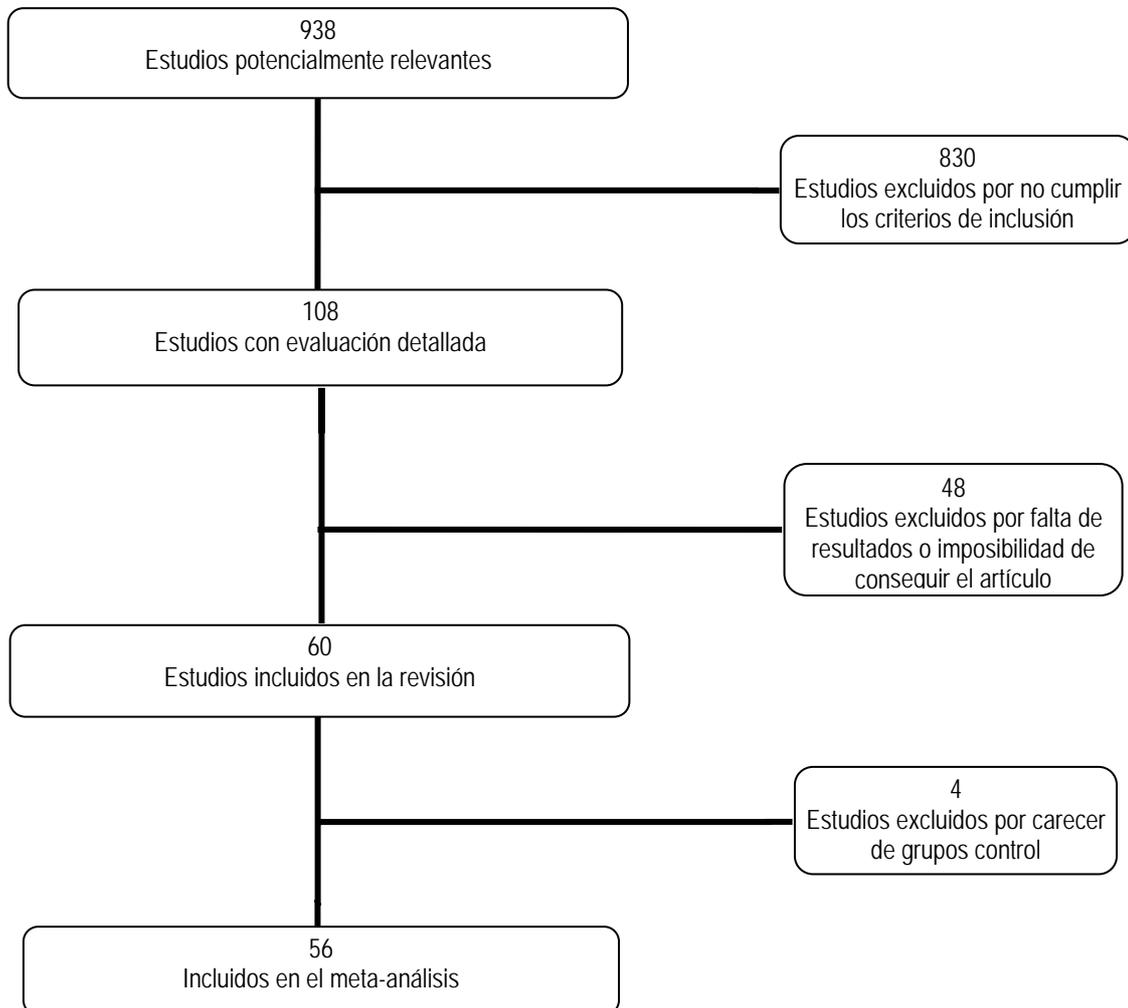


Tabla 4: Artículos no incluidos en el meta-análisis por falta de grupos control

Primer autor	Año	País	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	Microorganismo	Casos	Controles
Shirts BH	2008	EEUU	SU	ELISA	IgG	Estable	VHH-1, VHH-2, CMV, <i>T. gondii</i>	329	0
Dickerson F	2006	EEUU	SU	ELISA	IgG	Estable	VHH-1, VHH-2, VVZ, VEB, CMV, VHH-6	323	0
Dickerson FB	2003a	EEUU	SU	ELISA	IgG	Estable	VHH-1, VHH-2, VVZ, VEB, CMV, VHH-6	229	0
Waltrip RW	1997	EEUU	SU	WB	AC	Nc	VBD	64	0

Tabla 5: Artículos incluidos en el meta-análisis

Primer autor	Año	País	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	Microorganismo	Casos	Controles
Tamer GS	2008	Turquía	SU	ELISA	IgG, IgM	Estable	<i>T. gondii</i>	40	37 sanos
Niebuhr DW	2008a	EEUU	SU	ELISA	IgG, IgM	Diagnóstico	VHH-1, VHH-2, VVZ, VEB, CMV, VHH-6, gripe, <i>T. gondii</i>	180	532 sanos
Buka SL	2008	EEUU	SU	ELISA	IgG	Estable	VHH-2	200	544 sanos
Perron H	2008	Francia	SU	ELISA	Ag	Estable	Herv-W	49	46 sanos
Nunes SO	2008	Brasil	SG	NRT-PCR / WB	ARN	Estable	VBD	27	27 sanos, 20 familiares, 24 familiares enfermos
Kaplan M	2008	Turquía	SU	ELISA	IgG, IgM	Estable	<i>Toxocara</i>	98	100 sanos
Prasad KM	2007	EEUU	SU	ELISA	IgG	Diagnóstico	VHH-1	30	44 sanos
Mortensen PB	2007	Dinamarca	SU	ELISA	IgG, IgM	Estable	VHH-1, VHH-2, <i>T. gondii</i>	257	682 sanos, 284 OEM
Fellerhoff B	2007	Alemania	SG	N-PCR	ADN	Brote	<i>Chlamydia</i>	72	225 sanos, 36 OEM
Cetinkaya Z	2007	Turquía	SU	ELISA	IgG	Estable	<i>T. gondii</i>	100	50 sanos, 50 OEM
Brown AS	2006	EEUU	SU	ELISA	IgG	Estable	VHH-1, VHH-2, CMV	60	110 sanos
Alvarado-Esquivel C	2006	Méjico	SU	ELISA	IgG, IgM	Brote (20) Estable (18)	<i>T. gondii</i>	38	180 sanos, 96 OEM
Hobbs JA	2006	EEUU	CE	N-PCR	ADN	Post mórtem	Parvovirus	35	35 sanos, 34 OEM
Otowa T	2006	Japón	SG	PCR	ADN	Estable	Herv-K115	178	181 sanos
Huang WJ	2006	China	SG / SU	NRT-PCR / WB	RNA / AC	Diagnóstico	Herv	58	38 sanos
Fellerhoff B	2005	Alemania	SG	N-PCR	ADN	Estable	<i>Chlamydia</i>	10	115 sanos, 8 OEM

Tabla 5: Artículos incluidos en el meta-análisis

Primer autor	Año	País	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	Microorganismo	Casos	Controles
Karlsson H	2004	Alemania	SU	RT-PCR	ARN	Diagnóstico	Herv-W	54	46 sanos
Terayama H	2003	Japón	SU	WB	AC	Estable	VBD	32	25 sanos, 33 OEM
Conejero-Goldberg C	2003	EEUU	CE	N-PCR	ADN	Post mórtem	VHH-1, VHH-2, VVZ, VEB CMV, VHH-6	14	26 sanos, 11 OEM
Lebain P	2002	Francia	SU	IFA	IgG	Estable	VBD	63	290 sanos, 24 OEM
Yolken RH	2001	Alemania	SU	ELISA	IgG, IgM, IgA	Diagnóstico	<i>T. gondii</i>	38	27 sanos
Fukuda K	2001	Japón	SG /SU	NRT-PCR WB ELISA	ARN AC	Nc	VBD	45	45 sanos, 45 OEM
Karlsson H	2001	Alemania Irlanda	LCR	PCR	ARN	Diagnóstico (35) Estable (20)	Herv-W	55	30 sanos, 22 NEU
Lillehoj EP	2000	Alemania	SU	ELISA	AC	Diagnóstico	Herv	38	27 sanos
Nakamura Y	2000	Japón	CE	NRT-PCR	ARN	Post mórtem	VBD	4	2 sanos
Selten JP	2000	Holanda	SU/ SG	IFA NRT-PCR	AC ARN	Nc	VBD	29	26 sanos
Kim YK	1999	Korea	SG	NRT-PCR	ARN	Brote	VBD	39	42 OEM
Hart DJ	1999	EEUU	SU	WB	AC	Nc	VIH-1	41	46 sanos, 13 OEM
Yamaguchi K	1999	Japón	SU	ELISA	AC	Nc	VBD	845	917 sanos, 251 OEM, 114 NEU
Czygan M	1999	Alemania	CE	NRT-PCR	ARN	Post mórtem	VBD	13	52 sanos, 11 OEM, 14 NEU
Chen CH	1999a	China	SU	WB	AC	Estable	VBD	314	359 sanos, 132 familiares

Tabla 5: Artículos incluidos en el meta-análisis

Primer autor	Año	País	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	Microorganismo	Casos	Controles
Chen CH	1999b	China	SG	RT-PCR	ARN	Estable	VBD	74	134 sanos
Fukuda R	1999	Japón	SU	ELISA	IgG, IgM	Brote	VHH-1, VVZ, VEB, CMV, VHH-6	11	9 sanos
Iwata Y	1998	Japón	SG	NRT-PCR	ARN	Nc	VBD	77	84 sanos, 99 OEM
Iwahashi K	1997	Japón	SG/ SU	NRT-PCR / WB	ARN / AC	Estable	VBD	67	26 sanos
Richt JA	1997	EEUU	SE/ SG	WB/ RT-PCR	AC/ ARN	Estable	VBD	10	10 sanos
Salvatore M	1997	EEUU	CE	NRT-PCR	ARN	Post mórtem	VBD	17	13 OEM, 45 NEU
Lieb K	1997	Alemania	SG	NRT-PCR	ARN	Nc	VBD	69	90 OEM
Kubo K	1997	Japón	SU	IFA /HAI	AC	Nc	VBD , HTLV-1	179	70 sanos, 167 OEM
Taller AM	1996	EEUU Alemania	CE	N-PCR	ADN /ARN	Post mórtem	VHH-1, VVZ, VEB, CMV, VHH-6, HTLV-1 ,gripe	30	23 sanos
Sierra-Honigmann AM	1995	EEUU	CE / LCR	RT-PCR	ARN	Post mórtem (3). Estable (48)	CMV, VBD, gripe, VDVB, VIH	51	3 sanos
Waltrip RW	1995	EEUU	SU	IFA / WB	AC	Estable	VBD	90	20 sanos
Alexander RC	1992a	EEUU	CE	PCR	ADN	Post mórtem	VHH-1, VVZ	8	16 sanos
Alexander RC	1992b	EEUU	CE	PCR	ADN	Post mórtem	CMV	8	16 sanos
Coggiano MA	1991	EEUU	SG	CO-C	RT-A	Estable	Herv	15	9 sanos
Feenstra A	1989	EEUU	SG	CO-C	RT-A	Estable	Herv	17	10 sanos
Moises HW	1988	UK	CE	HIB	ADN	Post mórtem	CMV	12	9 sanos

Tabla 5: Artículos incluidos en el meta-análisis

Primer autor	Año	País	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	Microorganismo	Casos	Controles
Carter GI	1987	EEUU	CE	HIB	ADN	Post mórtem	CMV	20	21 sanos
Rimon R	1986	Finlandia	SU	ELISA	IgM	Brote	CMV	40	40 sanos
Taylor GR	1986	EEUU	CE	Hibridación	ADN	Post mórtem	VHH-1	25	31 sanos, 23 NEU
DeLisi LE	1986	EEUU	SU	IFA	IgG	Estable	VHH-1, VHH-2, VEB	38	41 sanos
Shrikhande S	1985	Irlanda Londres	LCR	ELISA	IgG, IgM	Estable (20), brote (12)	CMV	32	10 sanos
Stevens JR	1984	EEUU	CE	Inmunoperoxidasa	AG	Post mórtem	VHH-1, VHH-2, CMV	25	16 sanos, 25 OEM
Torrey EF	1982	EEUU	LCR	ELISA	AC	Nc	CMV	178	41 sanos, 28 OEM, 79 NEU
Gottlieb-Stematsky T	1981	Israel	SU	IFA	AC	Brote	VHH-1, VEB	41	27 OEM, 25 NEU
Albrecht P	1980	EEUU	LCR / SU	ELISA	IgG	Estable	CMV	60	26 sanos

2. Meta-análisis

2.1. Extracción de los datos

Una vez seleccionados los trabajos objeto de nuestro estudio, los datos se extrajeron con un procedimiento sistemático, rellenando un formulario creado previamente.

- Datos bibliográficos del trabajo.
- País y ciudad de procedencia.
- Número de casos y de controles, junto al tipo de controles.
- Edad de los casos y de los controles, y para los primeros, los años de evolución de la enfermedad.
- Valoración del diagnóstico de la esquizofrenia mediante cuestionario validado.
- Momento de inclusión, situación de hospitalización del paciente.
- Microorganismo, muestra clínica, técnica de laboratorio empleada, marcador de infección analizado.
- Número de resultados positivos y negativos encontrados entre los casos y entre los controles.

2.2. Valoración de la calidad de los estudios seleccionados

Dos investigadores realizaron la evaluación de la calidad de los artículos, basado en la *Escala de Casos y Controles de Newcastle-Otawa* (NOS).

El código de calidad de los estudios se basó en 3 categorías: selección (S) o valoración correcta de los casos y los controles, comparabilidad (C) o grado de similitud entre los grupos, y exposición (E) o realización de una técnica adecuada e igual en casos y

en controles. A cada artículo, en cada categoría, se le asignó un punto si cumplía el primer criterio, considerado como el adecuado. La máxima puntuación posible fue 9.

Escala de Casos y Controles de Newcastle-Otawa (NOS)

SELECCIÓN

1. ¿Es la definición de caso adecuada?
 - a. Sí, con una validación independiente. Criterios internacionales. *
 - b. Sí, con criterios propios.
 - c. No hay descripción.
2. Representatividad de los casos
 - a. Todos los casos definidos durante un periodo definido, en un distrito, hospital, o centro definidos, o una muestra randomizada de estos casos. *
 - b. No cumple los requisitos de a).
3. Selección de los controles
 - a. Comunidad de controles (la misma comunidad que los casos y serían casos si desarrollaran el efecto)*
 - b. Controles hospitalarios
 - c. No describe los controles
4. Definición de los controles
 - a. No antecedentes de enfermedad (si en los casos se valora la aparición de un nuevo episodio, entonces los controles pueden haber sufrido previamente algún episodio)*
 - b. No describen la fuente

COMPARABILIDAD

5. Los casos y los controles están asociados por factores que aseguran su comparabilidad. 1 factor*, 2 factores **. (Afirmaciones de no diferencias entre grupos o que las diferencias no son estadísticamente significativas no es suficiente)

EXPOSICIÓN

6. Comprobación de la exposición
 - a. Registro seguro *
 - b. Técnica estructurada ciega para el estado caso/control *
 - c. Técnica no ciega para el estado caso/control
 - d. Técnica propia o registro médico
 - e. Sin descripción
 7. Mismo método de comprobación para casos y controles
 - f. Sí *
 - g. No
 8. Porcentaje de pérdidas
 - h. Igual para ambos grupos *
 - i. No se describen
 - j. Diferentes
-

2.3. Análisis estadístico

El meta-análisis es un conjunto de técnicas estadísticas que permiten la combinación de los resultados de estudios independientes acerca de una misma cuestión. Resulta el método adecuado, cuando su aplicación es posible, para integrar los hallazgos de una revisión sistemática de la literatura científica. Aunque puede aplicarse en estudios observacionales y de evaluación de variables pronóstico y test diagnósticos, su empleo más generalizado es la evaluación combinada de ensayos clínicos aleatorios.

Se trata de un análisis estadístico que combina o integra los resultados de diferentes ensayos clínicos independientes que son considerados “combinables”. Se ha de hacer después de una revisión sistemática, que es una búsqueda extensa y completa de la evidencia existente sobre un tema particular, teniendo en cuenta todas sus virtudes y sus limitaciones.

La revisión sistemática realizada en esta tesis doctoral constó básicamente de dos componentes: uno cualitativo, donde se hizo una descripción epidemiológica de los trabajos, actuando los estudios individuales como los sujetos de la investigación; y un componente cuantitativo, que es el meta-análisis propiamente dicho, y que se refiere a la agrupación estadística de los resultados, obteniéndose un estimador de efecto único, que combina los efectos observados en los diferentes estudios individuales. Sin duda este último componente, que se refiere puramente a la técnica estadística, es el que tiene más impacto en el colectivo médico y el que refleja de una manera más directa el efecto de una determinada intervención.

Los modelos que se pueden utilizar en un meta-análisis son los llamados de efectos fijos y aleatorios. Los modelos de efectos fijos consideran que la variabilidad entre los estudios es exclusivamente debida al azar. Los estudios individuales son simplemente ponderados por su precisión, considerando que si todos ellos fueran lo suficientemente grandes, darían idénticos resultados.

Los modelos de efectos aleatorios asumen diferentes efectos en cada estudio y tiene en cuenta este hecho como fuente de variabilidad adicional. En comparación a los

modelos de efectos fijos, tienden a dar un peso relativamente mayor a los estudios pequeños y sus intervalos de confianza son más amplios, por tanto, más conservadores.

Una diferencia sustancial en el efecto combinado calculado por métodos de efectos fijos y aleatorios sólo tiene lugar cuando hay una marcada heterogeneidad entre los estudios incluidos en el meta-análisis. Aunque no hay acuerdo generalizado respecto al método a utilizar, se sugiere emplear los métodos de efectos aleatorios cuando existe heterogeneidad significativa.

Como se ha dicho, una de las características básicas de los meta-análisis es la capacidad de conjugar medidas de respuesta de los estudios. Para estas medidas, consideramos si las variables son cualitativas o cuantitativas. En el caso de que fueran cualitativas, las más importantes son las dicotómicas, sobre las que centramos esta explicación.

Los resultados de cada estudio en caso de variables dicotómicas, se pueden presentar en una tabla 2 x 2. Para evitar errores de cálculo, cuando el valor de una celda es 0 se añadió 0,5 a las celdas a, b, c y d. El efecto del tratamiento puede expresarse de forma absoluta (diferencias de riesgo) o relativa (*OR*, riesgo relativo). Los modelos de efectos fijos utilizados son el de Peto (*OR*), el de Mantel-Haenszel (*OR*, riesgo relativo y diferencia de riesgo) y el del inverso de la varianza (*OR*, riesgo relativo y diferencia de riesgo). El método de Peto no es fiable cuando el efecto del tratamiento es muy grande y en casos de desequilibrio importante en el tamaño muestral de los dos brazos. Por el contrario, los resultados del método de Mantel-Haenszel suelen ser robustos incluso con tamaños muestrales pequeños y escaso número de eventos, cosa que no ocurre con el método de inverso de la varianza. El modelo de efectos aleatorios utilizado fue el de Der Simonian R y Laird N (1986) (*OR*, riesgo relativo y diferencia de riesgos).

Las *OR* poseen varias propiedades matemáticas que hacen más aconsejable su uso como estimador de los efectos combinados. La *OR* y el riesgo relativo son estadísticos más consistente (estables) que la diferencia de riesgo (reducción absoluta del riesgo), aunque esta última es más fácil de interpretar.

En nuestro caso se empleó como medida de la *OR* y como método de combinación el de Der Simonian y Laird. Este método, que supone un modelo de efectos aleatorios (más adecuados cuando la heterogeneidad entre estudios está presente) consiste en la combinación de las *OR* de los distintos artículos según las expresiones que figuran a continuación.

Supóngase que se disponen de *K* artículos en los que ha sido imposible estimar sus *OR* individuales y que cada uno de ellos tiene un error estándar asociado. La primera forma de ponderar los resultados sería empleando la inversa de la varianza de la *OR*, así tendríamos una expresión como la siguiente: $w_i = 1 / ee^2_i$; sin embargo, estas ponderaciones no consideran los estudios como procedentes de un modelo de efectos aleatorios sino de efectos fijos, por lo que para considerarlo como de efectos aleatorios tendríamos que calcular esta otra expresión: $w'_i = 1 / ee^2_i + \tau$; en la que aparece un término que describiremos a continuación en toda su complejidad:

$$\tau = Q - (k-1) / \sum w_i - (\sum_i w_i^2 / \sum_i w_i)$$

$$Q = \sum_i [w_i [\ln \hat{O}_i - \ln \hat{O}_{MH}]^2]$$

donde $\ln \hat{O}_{MH}$ es el logaritmo de las *OR* supuesto un modelo de efectos fijos.

Con estas ponderaciones, el estimador conjunto de la *OR* de Der Simonian y Laird y su error estándar serían:

$$\hat{O}_{DL} = \exp [\sum_i w'_i \ln \hat{O}_i / \sum_i w'_i]$$

$$ee(\hat{O}_{DL}) = 1 / \sum_i w'_i$$

Con esta expresión corregimos por efectos aleatorios y obtenemos un estimador no afectado por la posible heterogeneidad entre estudios.

El estudio de heterogeneidad entre los trabajos se llevó a cabo empleando el estadístico *Q* de *Cochran* que sigue una distribución chi-cuadrado con el número de estudios involucrados menos 1 grados de libertad. No obstante como este test tiene un comportamiento errático, para un número pequeño de estudios suele ser muy conservador y cuando el número de estudios es grande es excesivamente liberal, se

empleó una medida de la variabilidad de la *OR* conjunta que es debida a la heterogeneidad de los estudios, la I^2 de *Higgins*, que responde a la expresión $I^2 = (Q - df)/Q$. Valores muy altos de la medida, por encima de 0,75, hablan de una fuerte heterogeneidad y sugieren un estudio más detallado de los subgrupos de estudios que puede haber en el meta-análisis. La medida elevada nos llevó a separar estudios, tras el comentario oportuno, y a reestimar la *OR* conjunta.

Además, en los casos en los que el número de estudios fue suficientemente grande (mayor o igual a 3), se llevó a cabo una meta-regresión empleando el método REML (*Restricted Maximum Likelihood*) para ver si existía relación entre la calidad del artículo y la estimación de la *OR* del mismo.

Por último, para calcular el sesgo de publicación se utilizaron los tests de Begg (Begg CB y Mazumbar M, 1994) y de Egger (Egger M *et al.*, 1997).

Los datos fueron analizados empleando el paquete estadístico STATA release 10.1.

RESULTADOS

Para exponer los resultados se han construido diferentes tablas en función de los microorganismos considerados en los estudios. En las columnas se muestran las referencias bibliográficas que identifican cada estudio, el tipo de muestra utilizada por los investigadores, la técnica de laboratorio empleada, el marcador de infección buscado y el momento de inclusión del sujeto. A continuación, aparecen el número de sujetos incluidos, distinguiendo los casos de los controles, con el número total de resultados positivos o negativos de cada determinación, las *OR* estimadas en cada estudio y su intervalo de confianza al 95%, así como el peso asignado. Por último, aparecen las puntuaciones otorgadas en la valoración de la calidad según la escala NOS.

Una manera de expresar las *OR* de los artículos incluidos en un meta-análisis y la *OR* conjunta es mediante el modelo gráfico denominado "forest plot". En él la *OR* estimada para cada uno de los estudios se representa con un punto, el cuadrado que rodea a éste representa el tamaño muestral, que es proporcional al número de casos incluidos. Mediante una línea horizontal se expresa el IC 95%, siendo más larga la línea cuanto más ancho sea el intervalo.

Al realizar una revisión sistemática, no se puede tener la certeza de haber incluido todos los estudios que puedan interesar para el análisis, es decir, tanto los que han dado un resultado positivo, como los que han dado un resultado negativo. El sesgo de publicación se produce al publicar solamente los estudios con resultados satisfactorios. Se presupone que tal error existe, por tanto, es importante conocer la magnitud de éste para ver cuánto puede afectar a la revisión. Para calcular el sesgo de publicación se usaron los tests de Begg y de Egger. Su visualización gráfica se realizó mediante un diagrama "funnel plot", donde cada punto representa cada uno de los trabajos. En esta revisión sistemática los funnel plots tendrán en el eje de ordenadas el error estándar y en el eje de abscisas el efecto estimado u *OR*. Lo adecuado sería que todos los estudios detectasen un efecto de magnitud similar, en torno a una línea vertical, con mayor dispersión cuanto menor sea el tamaño muestral, es decir, si no hay sesgo de publicación la distribución de los puntos en el funnel plot ha de ser simétrica.

1. Virus Herpes Simple tipo 1 (VHH-1)

1.1. Pacientes con esquizofrenia vs. controles sanos

En la Tabla 6 se describen los estudios incluidos en el meta-análisis y que compararon la detección de diferentes marcadores de infección por VHH-1 (IgG, anticuerpos totales, antígenos víricos y ADN) en pacientes con esquizofrenia frente a controles sanos.

Fueron once artículos, con tamaños muestrales variados, aunque no muy dispares. Por su peso, destacaron cuatro: Brown AS *et al.*, 2006; DeLisi LE *et al.*, 1986; Prasad KM *et al.*, 2007; y Fukuda R *et al.*, 1999.

La estimación global o conjunta de la *OR* de los resultados individuales obtenidos en estos trabajos dio un resultado de 1,37, con un intervalo de confianza al 95% entre 0,78 y 2,39 (IC 95%: 0,78-2,39), que, al contener la unidad, no nos permitió concluir que existiese asociación significativa ($p=0,273$) entre el microorganismo (VHH-1) y la enfermedad (esquizofrenia).

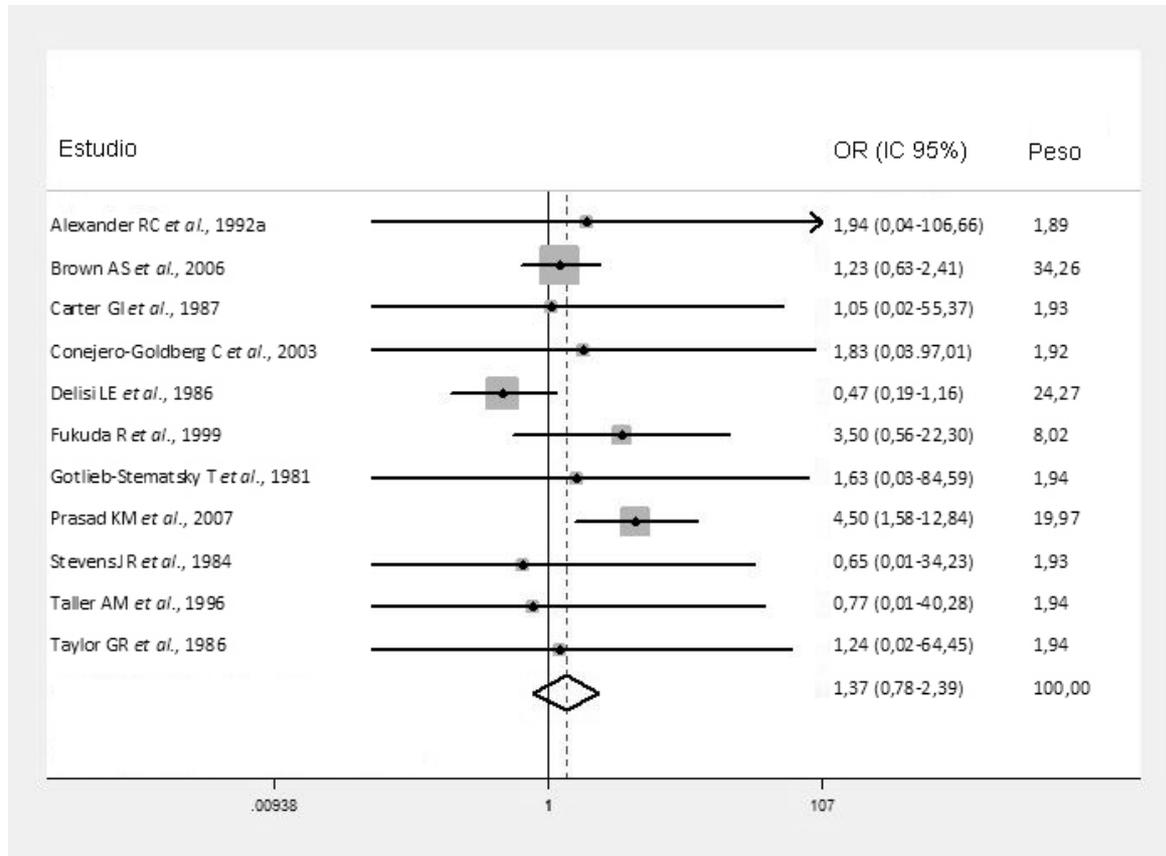
Un informe más visual de la tabla aparece en la Figura 9. En ella se pueden identificar claramente los cuatro estudios de mayor peso, y como, de entre ellos, el estudio de Prasad KM *et al.*, (2007) fue el único en el que el IC95% no contuvo la unidad. También observamos que el IC 95% de la *OR* conjunta incluyó el valor 1.

En relación a la calidad de los trabajos, se puede apreciar que son estudios de una calidad media-alta, siendo superior en los estudios más recientes debido a la introducción de escalas de validación de la calidad, hecho que favorece el control de los datos incluidos en los artículos.

Tabla 6: Relación de estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por VHH-1.

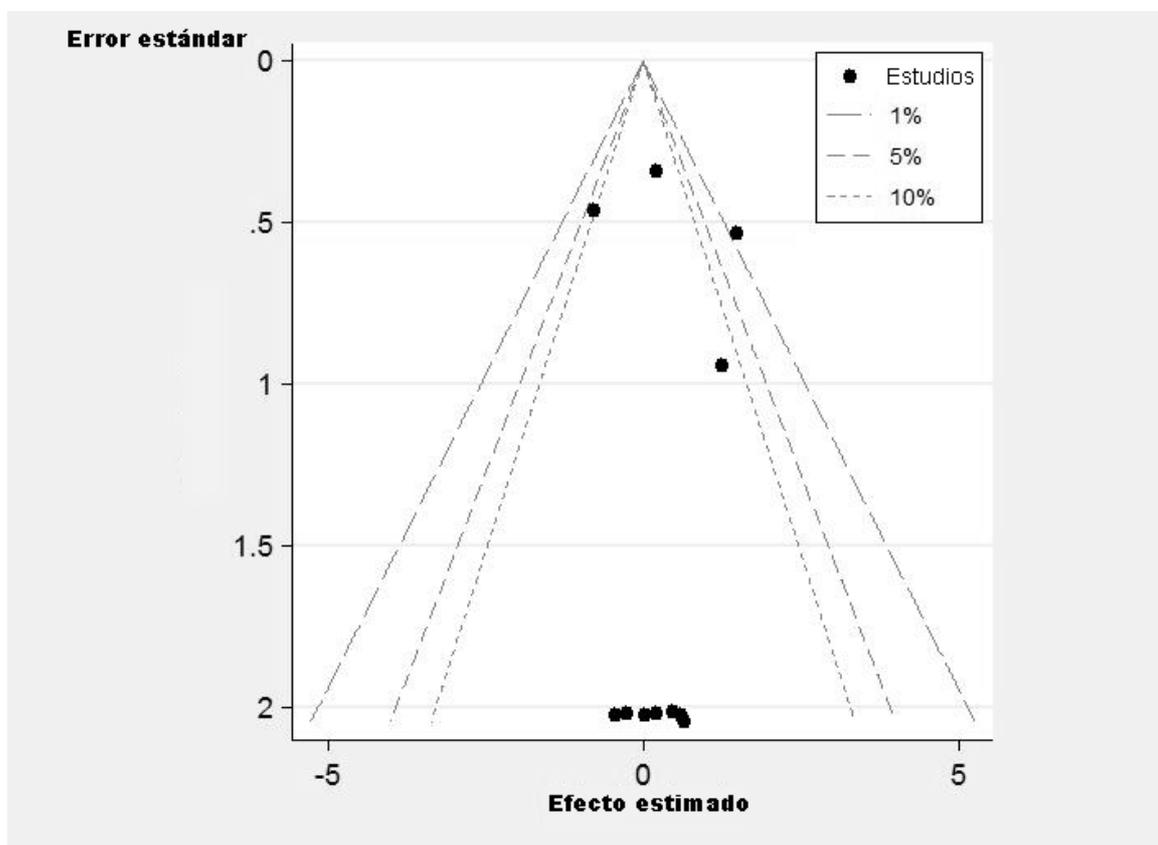
ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Prasad KM <i>et al.</i> , 2007	SU	ELISA	IgG	Diagnóstico	15	15	8	36	4,50	1,58-12,84	25,61	***	**	*
Brown AS <i>et al.</i> , 2006	SU	ELISA	IgG	Estable	41	19	70	40	1,23	0,63-2,41	30,85	****	**	*
Conejero-Goldberg C <i>et al.</i> , 2003	CE	N-PCR	ADN	Post mórtem	0	14	0	26	1,83	0,03-97,01	1,92	***		*
Fukuda R <i>et al.</i> , 1999	SU	ELISA	IgG	Brote	7	4	3	6	3,50	0,55-22,30	15,94	***	**	*
Taller AM <i>et al.</i> , 1996	CE	N-PCR	ADN	Post mórtem	0	30	0	23	0,77	0,01-40,28	1,94	***	**	*
Alexander RC <i>et al.</i> , 1992a	CE	PCR	ADN	Post mórtem	0	8	0	16	1,94	0,03-106,66	1,89	***		*
Carter GI <i>et al.</i> , 1987	CE	HIB	ADN	Post mórtem	0	20	0	21	1,05	0,02-55,36	1,93	****		*
DeLisi LE <i>et al.</i> , 1986	SU	IFA	IgG	Estable	18	20	27	14	0,47	0,19-1,16	27,60	****		*
Taylor GR <i>et al.</i> , 1986	CE	HIB	ADN	Post mórtem	0	25	0	31	1,24	0,02-64,45	1,94	***		*
Stevens JR <i>et al.</i> , 1984	CE	IPX	Ag	Post mórtem	0	25	0	16	0,65	0,01-34,23	1,93	***		
Gotlieb-Stematsky T <i>et al.</i> , 1981	SU	IFA	Ac	Brote	41	0	25	0	1,63	0,03-84,59	1,94	**		*
TOTAL					122	180	133	229	OR: 1,37 (IC 95%: 0,78-2,39; p=0,273)					

Figura 9: Forest plot de los estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por VHH-1.



En el caso de los estudios que detectaron marcadores de infección por VHH-1, el test de Begg resultó claramente no significativo, $p=1,000$, lo que indicó que no hay sesgo de publicación. Un resultado similar se obtuvo con el test de Egger: $p=0,687$. La distribución de los estudios en el funnel plot (Figura 10) nos dio una imagen bastante simétrica, sin desplazamientos laterales con respecto al valor 0. De la misma forma que con los tests de Begg y Egger, con la figura podemos afirmar que si existiera sesgo de publicación, este sería muy débil.

Figura 10: Funnel plot de los estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por VHH-1.



Al realizar el test de heterogeneidad de los resultados se obtuvo un valor de Chi-cuadrado experimental (χ^2_{exp}) de 11,69, con 10 grados de libertad (g.l.) y $p=0,306$, por lo que pudimos afirmar que las diferencias encontradas entre los estudios podrían ser debidas al azar. Este hecho se corroboró por el estadístico $I^2=14,5\%$, que indica que sólo el 14,5% de la variabilidad de las *OR* se debió a la heterogeneidad entre los estudios. No obstante, y a pesar de una ausencia de heterogeneidad importante se realizó un estudio detallado del efecto de algunos factores sobre las *OR*, mediante una meta-regresión. Los resultados de ésta fueron:

- La técnica empleada para determinar la infección por VHH-1 no pareció afectar a las *OR* ($p=0,897$), luego no hubo razones para afirmar que las *OR* de los estudios que detectaron ADN por técnicas de Biología Molecular fuesen diferentes de las *OR* de los estudios en los que se detectaron anticuerpos o antígenos.

- El tipo de muestra (suero o tejido cerebral) tampoco influyó en el valor de la *OR* ($p=0,805$).
- Con respecto al momento de inclusión de los pacientes, nos encontramos un efecto significativo ($p=0,004$), en el sentido de que las *OR* de los estudios realizados con pacientes que habían sido recientemente diagnosticados de esquizofrenia o que sufrían un brote de la enfermedad, fueron mayores que las *OR* del resto de estudios, que incluyeron pacientes en otras situaciones clínicas (situación de estabilidad de la enfermedad o post mórtem).
- Por último, la calidad de los estudios no pareció estar asociada con la *OR* ($p= 0,462$).

Para intentar obtener significación estadística se realizó un sub-análisis por separado de los estudios según el tipo de muestra utilizada (los que utilizaron muestras de suero frente a los que utilizaron muestras de tejido cerebral). En ninguno de los dos casos se obtuvo significación estadística:

- Muestras de suero: *OR* conjunta 1,14 (IC 95%: 0,73-1,79).
- Muestras de tejido cerebral: *OR* conjunta 1,15 (IC 95%: 0,23-5,80).

1.2. Pacientes con esquizofrenia vs. controles con otras enfermedades mentales

Hubo cuatro estudios que compararon la detección de diferentes marcadores de infección por VHH-1 (anticuerpos totales, antígenos víricos y ADN) en pacientes con esquizofrenia frente a controles que padecían otras enfermedades mentales (Tabla 7). Como se puede observar, los tamaños muestrales de los estudios fueron pequeños, comparados con los estudios analizados en el apartado anterior. Hay que destacar la ausencia de resultados positivos en la detección de ADN o antígenos víricos en las biopsias de tejido cerebral, tanto entre los casos como entre los controles. Las estimaciones individuales no fueron significativas en ninguno de los estudios, y, por consiguiente, la *OR* conjunta tampoco lo fue (*OR*: 1,57; IC 95%: 0,24-10,16; $p=0,639$).

Tabla 7: Relación de estudios que compararon la presencia de infección por VHH-1 entre casos y pacientes diagnosticados de otras enfermedades mentales.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Conejero-Goldberg C <i>et al.</i> , 2003	CE	N-PCR	ADN	Post mórtem	0	14	0	11	0,80	0,02-43,11	21,93	***		*
Taylor GR <i>et al.</i> , 1986	CE	HIB	ADN	Post mórtem	0	25	0	23	0,92	0,02-48,33	22,33	***		*
Stevens JR <i>et al.</i> , 1984	CE	IPX	Ag	Post mórtem	0	25	0	25	1,0	0,02-52,36	22,34	***		
Gotlieb-Stematsky T <i>et al.</i> , 1981	SU	IFA	Ac	Brote	41	0	26	1	4,70	0,18-119,66	33,40	**		**
TOTAL					41	64	26	60	OR: 1,57 (IC 95%: 0,24-10,16; p=0,639)					

2. Virus Herpes Simple tipo 2 (VHH-2)

2.1. Pacientes con esquizofrenia vs. controles sanos

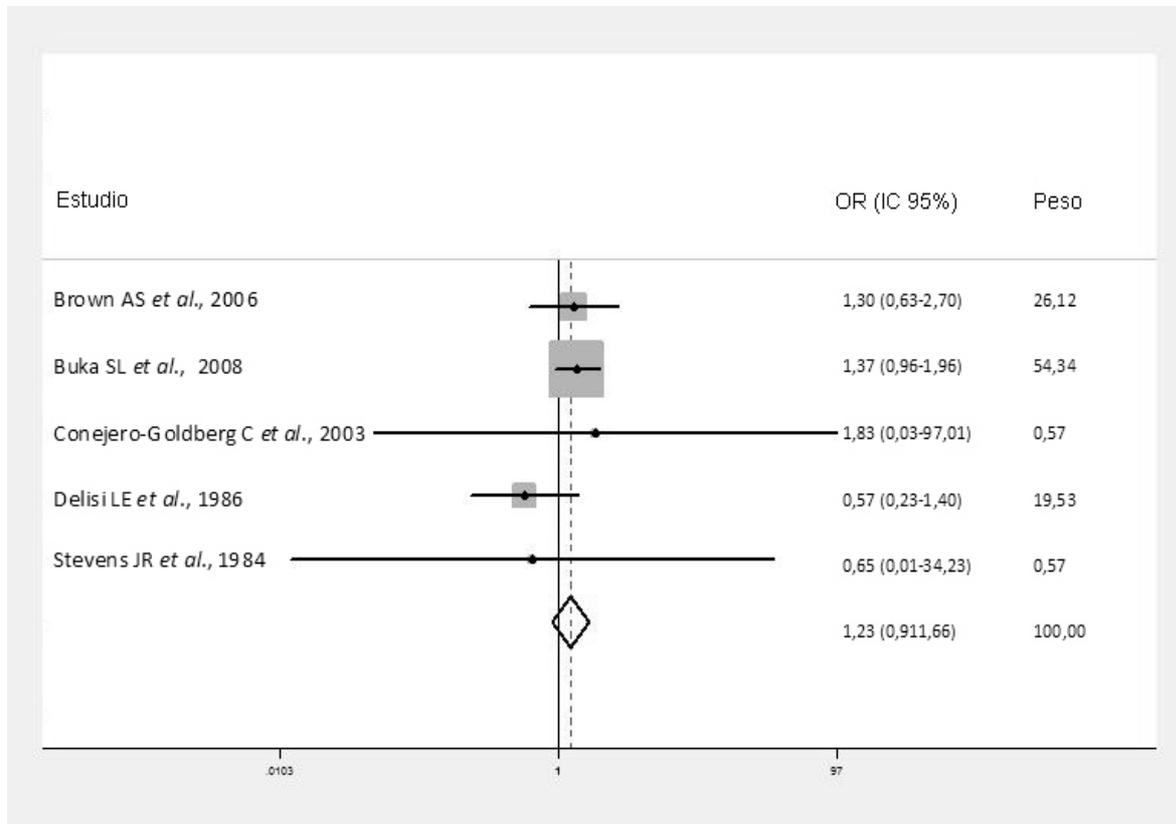
En la Tabla 8 se muestran los cinco trabajos incluidos en el meta-análisis y que compararon la exposición a VHH-2 (mediante la detección de IgG, antígenos víricos y ADN) en pacientes esquizofrénicos frente a controles sanos. Destacó el estudio de Buka SL *et al.* (2008) por su tamaño muestral (200 casos y 544 controles), considerablemente superior al resto, y que le confirió un importante peso a este estudio (54,34%).

Se puede apreciar que las *OR* individuales contuvieron a la unidad en todos los casos, si bien el estudio de Buka SL *et al.* (2008), que, como hemos comentado, fue el que mayor peso tuvo, presentó una *OR* de 1,37 con un IC 95% entre 0,96 y 1,96, el más cercano a la unidad. La *OR* conjunta fue 1,23, no significativa, pero cercana a la significación, ya que el IC 95% fue 0,91-1,66, muy próximo al valor 1 en su margen inferior. Podríamos suponer que este resultado se vio claramente influenciado por los estudios de Buka SL *et al.* (2008) y Brown AS *et al.* (2006), que fueron los más potentes, con intervalos de confianza más estrechos y valores de *OR* individuales cercanos a la significación; siendo, además los que presentaron mayor calidad. Es importante considerar que ambos utilizaron el mismo tipo de pacientes y el mismo tipo de técnica. La representación gráfica mediante forest plot se puede ver en la Figura 11.

Tabla 8: Relación de estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por VHH-2.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcado de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Buka SL <i>et al.</i> , 2008	SU	ELISA	IgG	Estable	62	138	134	410	1,37	0,96-1,96	54,34	***	**	**
Brown AS <i>et al.</i> , 2006	SU	ELISA	IgG	Estable	16	44	24	86	1,30	0,63-2,70	26,12	****	**	*
Conejero-Goldberg C <i>et al.</i> , 2003	CE	N-PCR	ADN	Post mórtem	0	14	0	26	1,83	0,03-97,01	0,57	***		*
DeLisi LE <i>et al.</i> , 1986	SU	IFA	IgG	Estable	17	21	24	17	0,57	0,23-1,40	19,53	****		*
Stevens JR <i>et al.</i> , 1984	CE	IPX	Ag	Post mórtem	0	25	0	16	0,65	0,01-34,23	0,57	***		
TOTAL					95	242	182	555	<i>OR: 1,23</i> (IC 95%: 0,91-1,66; p=0,176)					

Figura 11: Forest plot de los estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por VHH-2.



No se evidenció sesgo de publicación, ya que los tests de Begg y Egger no fueron significativos, con valores $p=0,806$ y $p=0,237$, respectivamente.

También se pudo afirmar que las diferencias entre los estudios se debieron al azar, ya que al realizar el test de heterogeneidad de los resultados se obtuvo $\chi^2_{\text{exp}} = 3,35$ con 4 g.l., $p=0,501$.

2.2. Pacientes con esquizofrenia vs. controles con otras enfermedades mentales

Los trabajos de Conejero-Goldberg C *et al.* (2003) y Stevens JR *et al.* (1984) fueron los únicos en los que se comparó la detección de infección por VHH-2 entre pacientes con esquizofrenia y controles que padecían otras enfermedades mentales. La estimación conjunta de la *OR* no fue significativa (0,89; IC 95%: 0,05-14,84; $p=0,936$).

3. Virus Varicela Zoster (VVZ)

3.1. Pacientes con esquizofrenia vs. controles sanos

En la Tabla 9 aparecen los cuatro trabajos incluidos en el meta-análisis y que compararon la infección por VVZ, mediante la detección de IgG o ADN vírico, en pacientes con esquizofrenia frente a controles sanos. El peso de los estudios fue similar (rango entre 24,66% y 25,36%), con un pequeño tamaño muestral en todos ellos, aunque la calidad es aceptable. En los últimos años no se han realizado estudios para VVZ.

En ninguno de los estudios se obtuvieron valores significativos de *OR*, y tampoco con la estimación conjunta ($OR=1,17$; IC 95%: 0,16-8,58; $p=0,877$). La causa de esta falta de significación podría ser la utilización de muestras cerebrales, en las que, como se puede observar con diferentes microorganismos en este estudio, los resultados suelen ser negativos.

3.2. Pacientes con esquizofrenia vs. controles con otras enfermedades

No se han encontrado estudios que hayan comparado estos dos grupos de sujetos.

Tabla 9: Relación de estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por VVZ.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Fukuda R <i>et al.</i> , 1999	SU	ELISA	IgG	Brote	11	0	9	0	1,21	0,02-66,96	24,66	***	**	**
Taller AM <i>et al.</i> , 1996	CE	N-PCR	ADN	Post mórtem	0	30	0	23	0,77	0,01-40,28	25,36	***	**	**
Alexander RC <i>et al.</i> , 1992a	CE	PCR	ADN	Post mórtem	0	8	0	16	1,94	0,03-106,66	24,74	***		*
Carter GI <i>et al.</i> , 1987	CE	HIB	ADN	Post mórtem	0	20	0	21	1,05	0,02-55,36	25,24	****		*
TOTAL					11	58	9	60	OR: 1,17 (IC 95%: 0,16-8,58; p=0,877)					

4. Virus de Epstein-Barr (VEB)

4.1. Pacientes con esquizofrenia vs. controles sanos

Analizando los cinco estudios en los que se comparó la detección de diferentes marcadores de infección por VEB (IgG, anticuerpos totales y ADN) en pacientes con esquizofrenia frente a controles sanos (Tabla 10), no se encontró una estimación global significativa ($OR=1,67$; IC 95%: 0,57-4,94; $p=0,352$).

Hay que destacar la ausencia de resultados positivos, tanto entre los casos como entre los controles, en los estudios realizados sobre tejido cerebral. El estudio que tuvo un peso mayor fue el de DeLisi LE *et al.* (1986).

Se puede apreciar que los trabajos realizados en pacientes en situación de descompensación de la enfermedad o brote, presentaron un mayor número de resultados positivos que negativos, aunque sin ser esta asociación estadísticamente significativa ($p=0,855$).

4.2. Pacientes con esquizofrenia vs. controles con otras enfermedades mentales

Sólo en los estudios de Conejero Goldberg C *et al.* (2003) y Gottlieb-Stematsky T *et al.* (1981) se comparó la infección por VEB en pacientes con esquizofrenia frente a controles con otras enfermedades mentales. En este sentido, sólo en el último trabajo se detectaron anticuerpos frente a VEB, tanto en pacientes esquizofrénicos como en pacientes diagnosticados de trastornos afectivos. Los resultados no fueron significativos ($OR= 0,42$; IC 95%: 0,04-4,79; $p=0,484$).

Tabla 10: Relación de estudios que compararon, en casos y controles sanos, la presencia de infección por VEB.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Conejero Goldberg C <i>et al.</i> , 2003	CE	N-PCR	ADN	Post mórtem	0	14	0	26	1,83	0,03-97,01	7,45	***		*
Fukuda R <i>et al.</i> , 1999	SU	ELISA	IgG	Brote	11	0	8	1	4,06	0,15-112,39	12,52	***	**	**
Taller AM <i>et al.</i> , 1996	CE	N-PCR	ADN	Post mórtem	0	30	0	23	0,77	0,01-40,28	7,50	***	**	**
DeLisi LE <i>et al.</i> , 1986	SU	IFA	IgG	Estable	35	3	35	6	2,00	0,46-8,64	64,54	****		*
Gottlieb-Stematsky T <i>et al.</i> , 1981	SU	IFA	AC	Brote	39	2	24	1	0,81	0,07-9,45	22,94	**		**
TOTAL					85	49	67	57	OR: 1,67 (IC 95%: 0,57-4,94; p=0,352)					

5. Citomegalovirus (CMV)

5.1. Pacientes con esquizofrenia vs. controles sanos

En el presente meta-análisis se han incluido quince estudios que compararon la infección por CMV (a través de la detección de IgG, IgM, anticuerpos totales, antígenos víricos y ADN) en pacientes esquizofrénicos frente a controles sanos (Tabla 11). Destacan, por su peso, los trabajos de Brown AS *et al.* (2006) y Albrecht P *et al.* (1980), que representaron el 28,72% y 23,89%, respectivamente. Es importante señalar que el estudio de Albrecht P *et al.* (1980) tuvo una calidad muy baja; sin embargo, el trabajo de Brown AS *et al.* (2006) ha sido evaluado como de muy buena calidad, así que su resultado podría tener más veracidad. No obstante la *OR* de este último estudio no fue estadísticamente significativa porque el IC 95% incluyó la unidad (*OR*=1,28; IC 95%: 0,65-2,55).

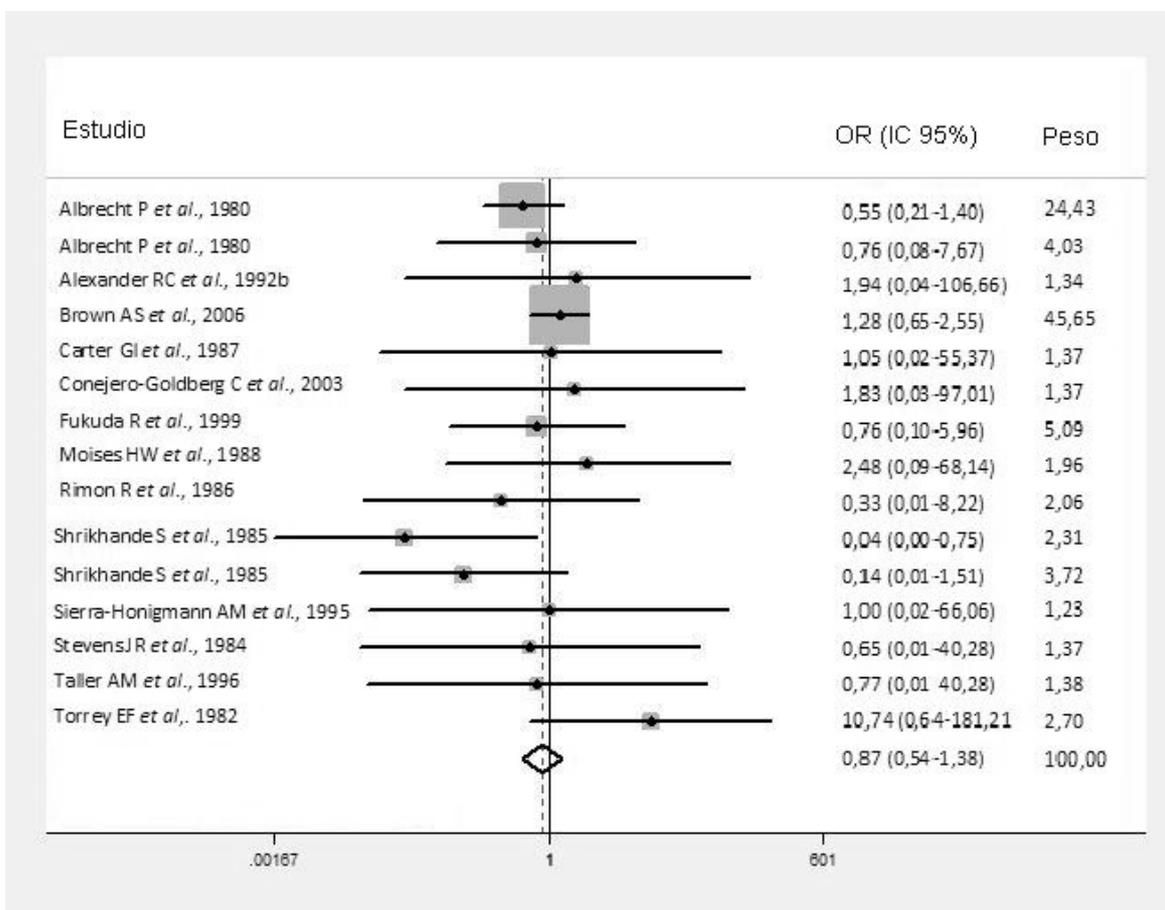
La estimación global de las *OR* fue de 0,86 con un IC 95% de 0,54-1,38 ($p=0,544$), por lo que no pudimos concluir que, según se desprende de estos trabajos, exista asociación entre la infección por CMV y la enfermedad (esquizofrenia). Estas conclusiones también se pueden apreciar en la Figura 12, en la que observamos que los intervalos de confianza de todos los estudios incluyeron la unidad y las *OR* individuales se distribuyeron a ambos lados de éste.

También se debe destacar el estudio de Shrikhande S *et al.* (1985) por el valor de la estimación individual, *OR*=0,04 con un IC 95% entre 0,00 y 0,75. Con estos datos se podría aceptar la afirmación de que padecer la infección por CMV conlleva un menor riesgo para padecer esquizofrenia. El principal inconveniente de este estudio es que el número de sujetos incluidos fue muy pequeño.

Tabla 11: Relación de estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por CMV.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Brown AS <i>et al.</i> , 2006	SU	ELISA	IgG	Estable	43	17	73	37	1,28	0,64-2,55	28,72	****	**	*
Conejero-Goldberg C <i>et al.</i> , 2003	CE	N-PCR	ADN	Post mórtem	0	14	0	26	1,83	0,03-97,01	1,37	***		*
Fukuda R <i>et al.</i> , 1999	SU	ELISA	IgG	Brote	8	3	7	2	0,76	0,10-5,96	10,06	***	**	**
Taller AM <i>et al.</i> , 1996	CE	N-PCR	ADN	Post mórtem	0	30	0	23	0,77	0,01-40,28	1,38	***	**	**
Sierra-Honigmann AM <i>et al.</i> , 1995	CE	N-PCR	ADN	Post mórtem	0	3	0	3	1,0	0,01-66,06	1,23	*		*
Alexander RC <i>et al.</i> , 1992b	CE	PCR	ADN	Post mórtem	0	8	0	16	1,94	0,03-106,66	1,34	***		*
Moises HW <i>et al.</i> , 1988	CE	HIB	ADN	Post mórtem	1	11	0	9	2,48	0,10-68,14	4,64	**		**
Carter GI <i>et al.</i> , 1987	CE	HIB	ADN	Post mórtem	0	20	0	21	1,05	0,02-55,37	1,37	****		*
Rimon R <i>et al.</i> , 1986	SU	ELISA	IgM	Brote	0	40	1	39	0,32	0,01-8,22	4,86	****		*
Shrikhande S <i>et al.</i> , 1985	LCR	ELISA	IgG	Estable	0	20	4	6	0,03	0,00-0,74	5,36	***		*
Shrikhande S <i>et al.</i> , 1985	LCR	ELISA	IgG	Brote	1	11	4	6	0,14	0,01-1,51	7,93	***		*
Stevens JR <i>et al.</i> , 1984	CE	IPX	Ag	Post mórtem	0	25	0	16	0,65	0,01-34,23	1,37	***		
Torrey EF <i>et al.</i> , 1982	LCR	ELISA	Ac	NC	20	158	0	41	10,73	0,64-181,21	6,10	***		
Albrecht P <i>et al.</i> , 1980	LCR	ELISA	IgG	Estable	28	32	16	10	0,55	0,21-1,40	23,89	**		*
Albrecht P <i>et al.</i> , 1980	SU	ELISA	IgG	Estable	57	3	15	1	0,76	0,07-7,67	8,44	**		*
TOTAL					158	395	130	256	OR: 0,86 (IC 95%: 0,54-1,38; p=0,544)					

Figura 12: Forest plot de los estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por CMV.

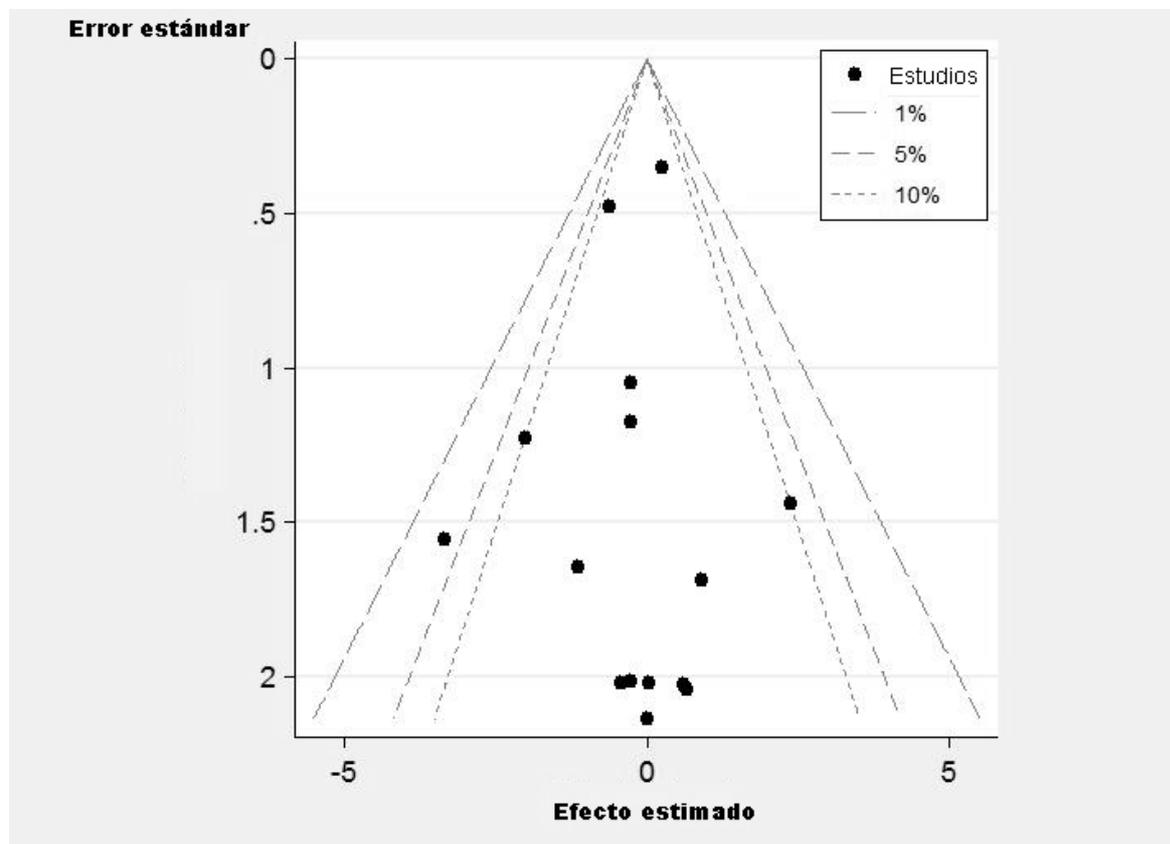


Al realizar el test de heterogeneidad de los resultados se obtuvo un valor de $\chi^2_{exp} = 12,81$ con 14 g.l., $p = 0,541$, por lo que pudimos afirmar que las diferencias encontradas entre los estudios podrían ser debidas al azar.

Fue llamativo que siete de estos estudios se hubiesen realizado sobre muestras de tejido cerebral post mórtem y que, en ninguno de ellos hubiese un resultado positivo, a excepción de un caso en el estudio de Moises HW *et al.* (1988). Al realizar un subanálisis de estos estudios tampoco se encontró asociación significativa ($OR = 1,30$; IC 95%: 0,30-5,62; $p = 0,728$).

Al realizar el funnel plot (Figura 13) para valorar la existencia de un sesgo de publicación, se observó una distribución simétrica de los estudios, por lo que podríamos afirmar que, de existir sesgo de publicación, sería muy débil. Esta afirmación se corrobora con los resultados de los test de Begg ($p=0,428$) y de Egger ($p=0,983$), que no fueron significativos.

Figura 13: Funnel plot de los estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por CMV.



5.2. Pacientes con esquizofrenia vs. controles con otras enfermedades mentales

En la Tabla 12 se resumen los 3 estudios que compararon la detección de marcadores de infección por CMV en pacientes con esquizofrenia frente a controles diagnosticados de otras enfermedades mentales (psicosis y depresiones mayores,

principalmente). Las estimaciones individuales no fueron significativas en ninguno de los estudios, y, por consiguiente, la *OR* conjunta tampoco lo fue (*OR*: 1,02; IC 95%: 0,32-3,30; $p=0,967$).

5.3. Pacientes con esquizofrenia vs. controles con otras enfermedades neurológicas

El trabajo de Torrey EF *et al.*, 1982, (Tabla 13) comparó la detección de marcadores de infección por CMV en pacientes con esquizofrenia frente a controles diagnosticados de enfermedades de tipo neurológico (enfermedades desmielinizantes, epilepsia, infecciones del sistema nervioso central). En este caso, los resultados fueron estadísticamente significativos, aunque el intervalo de confianza fue muy amplio (*OR*: 4,87; IC 95%: 1,11-21,38; $p=0,036$). Por tanto, de todos los estudios incluidos en el meta-análisis, en los que se estudió la positividad de marcadores de infección por CMV (tablas 11 a 13), sólo en éste se obtuvo una relación de tipo causal estadísticamente significativa entre el virus y la esquizofrenia.

TESIS DOCTORAL

Tabla 12: Relación de estudios que compararon la presencia de infección por CMV entre casos y pacientes diagnosticados de otras enfermedades mentales.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Conejero-Goldberg C <i>et al.</i> , 2003	CE	N-PCR	ADN	Post mórtem	0	14	0	11	0,79	0,01-43,11	8,55	***		*
Stevens JR <i>et al.</i> , 1984	CE	IPX	Ag	Post mórtem	0	25	0	25	1,0	0,02-52,36	8,72	***		
Torrey EF <i>et al.</i> , 1982	LCR	ELISA	Ac	NC	20	158	3	25	1,05	0,29-3,81	82,73	***		
TOTAL					20	197	3	61	OR: 1,02 (IC 95%: 0,32-3,30; p=0,967)					

Tabla 13: Relación de estudios que compararon la presencia de infección por CMV entre casos y pacientes diagnosticados de enfermedades neurológicas.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcado de infección	Moment de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Torrey EF <i>et al.</i> , 1982	LCR	ELISA	Ac	NC	20	158	2	77	4,87	1,11-21,38	0,036	***		

6. Virus Herpes Humano tipo 6 (VHH-6)

6.1. Pacientes con esquizofrenia vs. controles sanos

En la Tabla 14 se muestran los 3 estudios incluidos en el meta-análisis que compararon la infección por VHH-6 en pacientes con esquizofrenia frente a controles sanos. En función del análisis estadístico no se pudo afirmar que exista asociación significativa entre la infección por VHH-6 y la esquizofrenia ($OR=0,34$; IC 95%: 0,49-2,42; $p=0,283$). Es más, las OR estimadas de cada estudio, al igual que la OR conjunta, fueron menores que 1, lo que podría interpretarse, desde un punto de vista meramente estadístico, como que la infección por VHH-6 podría ser un factor protector para el desarrollo de la enfermedad.

6.2. Pacientes con esquizofrenia vs. controles con otras enfermedades

No se han encontrado estudios que hayan comparado estos dos grupos de sujetos.

Tabla 14: Relación de estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por VHH-6.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Conejero Goldberg C <i>et al.</i> , 2003	CE	N-PCR	ADN	Post mórtem	0	14	1	25	0,59	0,02-15,34	47,48	***		*
Fukuda R <i>et al.</i> , 1999	SU	ELISA	IgG	Brote	8	3	9	0	0,13	0,01-2,85	52,52	***	**	**
Taller AM <i>et al.</i> , 1996	CE	N-PCR	ADN	Post mórtem	0	30	0	23	0,77	0,01-40,28	24,43	***	**	**
TOTAL					8	47	10	48	OR: 0,34 (IC 95%: 0,49-2,42; p=0,283)					

7. Parvovirus

7.1. Parvovirus B19

El estudio de Hobbs JA *et al.* (2006) es el único en el que se estudió la posible asociación entre Parvovirus B19 y la esquizofrenia mediante la detección de ADN vírico en pacientes enfermos, frente a dos grupos de controles, uno formado por sujetos sanos (Tabla 15), y otro por individuos diagnosticados de trastorno bipolar (Tabla 16). En ninguno de los dos casos se obtuvo un resultado estadísticamente significativo.

7.2. Parvovirus AAV-2

En el mismo estudio que en el apartado anterior, Hobbs JA *et al.* (2006) analizó la relación de la esquizofrenia con Parvovirus AAV-2, usando los mismos grupos de casos y controles (Tablas 17 y 18, respectivamente). Tampoco se encontró una relación de riesgo estadísticamente significativa.

Tabla 15: Relación de estudios que compararon, en casos y controles sanos, la infección por parvovirus B19.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	p	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Hobbs JA <i>et al.</i> , 2006	CE	N-PCR	ADN	Post mórtem	3	32	5	30	0,56	0,12-2,56	0,457		**	**

Tabla 16: Relación de estudios que compararon la presencia de infección por parvovirus B19 entre casos y pacientes diagnosticados de otras enfermedades mentales.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	p	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Hobbs JA <i>et al.</i> , 2006	CE	N-PCR	ADN	Post mórtem	3	32	7	27	0,36	0,08-1,54	0,168		**	**

Tabla 17: Relación de estudios que compararon, en casos y controles sanos, la infección por parvovirus AAV-2.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	p	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Hobbs JA <i>et al.</i> , 2006	CE	PCR	ADN	Post mórtem	1	34	5	30	0,18	0,02-1,58	0,123		**	**

Tabla 18: Relación de estudios que compararon la presencia de infección por parvovirus AAV-2 entre casos y pacientes diagnosticados de otras enfermedades mentales.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	p	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Hobbs JA <i>et al.</i> , 2006	CE	PCR	ADN	Post mórtem	1	34	1	33	0,97	0,06-16,17	0,983		**	**

8. Virus JC (VJC)

Sólo hubo un estudio que determinase la posible relación entre virus JC y la esquizofrenia. Se trata del estudio de Carter GI *et al.* (1987), que comparó la positividad de marcadores de infección por VJC (ADN) en muestras cerebrales de pacientes esquizofrénicos fallecidos y sujetos sanos, sin encontrar ningún resultado positivo en ninguno de los dos grupos de estudio. La estimación del riesgo no fue significativa, con una $OR=1,05$; IC 95%: 0,02-55,37; $p=0,987$).

9. Virus BK (VBK)

De la misma forma que en el apartado anterior, sólo el trabajo de Carter GI *et al.* (1987) estudió la posible relación entre la infección por virus BK y la esquizofrenia, sin resultados positivos ni significación estadística.

10. Virus de la Enfermedad de Borna (VBD)

10.1. Pacientes con esquizofrenia vs. controles sanos

Se trata de la relación más estudiada entre un agente infeccioso y la esquizofrenia. Se incluyeron en el meta-análisis 21 estudios, entre los que destacaron tres, por su elevado tamaño muestral y por ser los de mayor peso: Chen CH *et al.*, 1999a; Yamaguchi K *et al.*, 1999; Lebain P *et al.*, 2002.

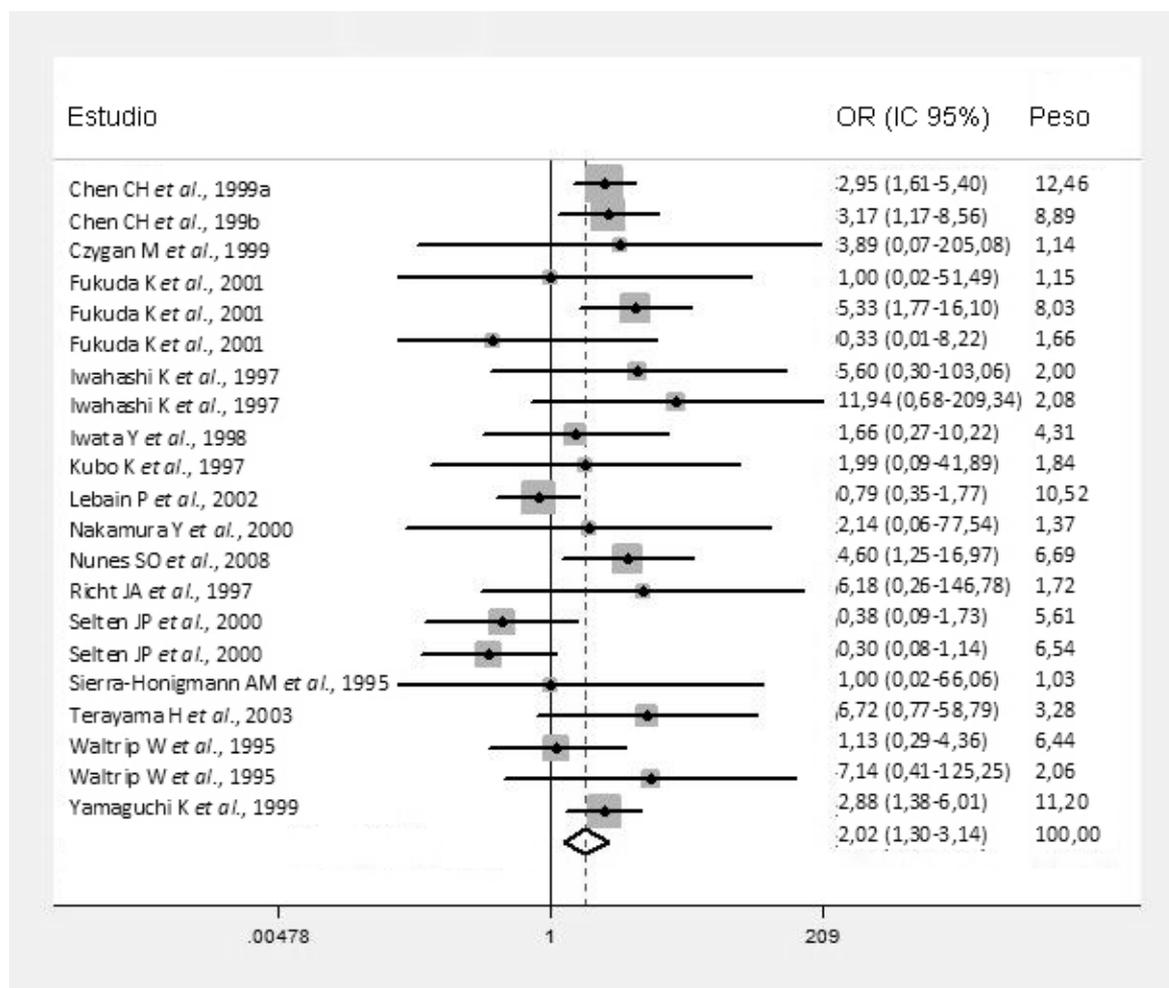
En la Tabla 19 se muestran las características principales de estos estudios, con los valores estimados de OR y sus correspondientes IC 95%. La estimación conjunta de la OR fue significativa ($OR=2,02$; IC 95%: 1,30-3,14; $p=0,002$), por lo que pudimos afirmar que la infección por VBD está significativamente asociado a la esquizofrenia. Dicho de otra manera, cuando estuvo presente la infección por VBD hubo un 66,9% más de probabilidades de desarrollar la enfermedad.

Tabla 19: Relación de estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por VBD.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				ESTADÍSTICA INFERENCIAL			CALIDAD			
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E	
					Pos	Neg	Pos	Neg							
Nunes SO <i>et al.</i> , 2008	SG	RT-PCR	ARN	Estable	12	15	4	23	4,60	1,25-16,97	6,69	**	**	**	
Terayama H <i>et al.</i> , 2003	SU	WB	Ac	Estable	7	25	1	24	6,72	0,77-58,79	3,28	*		*	
Lebain P <i>et al.</i> , 2002	SU	IFA	Ac	Estable	8	55	45	245	0,79	0,35-1,77	10,52	***		**	
Fukuda K <i>et al.</i> , 2001	SG	RT-PCR	ARN	NC	0	45	0	45	1,0	0,02-51,49	1,15	**		*	
Fukuda K <i>et al.</i> , 2001	SU	WB	Ac	NC	18	27	5	40	5,33	1,77-16,10	8,03	**		*	
Fukuda K <i>et al.</i> , 2001	SU	ECLIA	Ac	NC	0	45	1	44	0,33	0,01-8,22	1,66	**		*	
Nakamura Y <i>et al.</i> , 2000	CE	RT-PCR	ARN	Post mórtem	1	3	0	2	2,14	0,06-77,54	1,37	**		*	
Selten JP <i>et al.</i> , 2000	SU	IFA	Ac	NC	3	26	6	20	0,38	0,09-1,73	5,61	**		**	
Selten JP <i>et al.</i> , 2000	SG	RT-PCR	ARN	NC	4	25	9	17	0,30	0,08-1,14	6,54	**		**	
Chen CH <i>et al.</i> , 1999a	SU	WB	Ac	Estable	38	276	16	343	2,95	1,61-5,40	12,46	***	**	**	
Chen CH <i>et al.</i> , 1999b	SG	RT-PCR	ARN	Estable	11	63	7	127	3,17	1,17-8,56	8,89	***	**	**	
Czygan M <i>et al.</i> , 1999	CE	RT-PCR	ARN	Post mórtem	0	13	0	52	3,89	0,07-205,08	1,14	**	*	**	
Yamaguchi K <i>et al.</i> , 1999	SU	ECLIA	Ac	NC	26	819	10	907	2,88	1,30-3,14	11,20	****	**	**	
Iwata Y <i>et al.</i> , 1998	SG	RT-PCR	ARN	NC	3	74	2	82	1,66	0,27-10,22	4,31	**	**	**	
Kubo K <i>et al.</i> , 1997	SU	WB	Ac	NC	2	177	0	70	1,99	0,09-41,89	1,84	****		**	
Iwahashi K <i>et al.</i> , 1997	SG	RT-PCR	ARN	Estable	6	61	0	26	5,60	0,30-103,06	2,00	**		**	
Iwahashi K <i>et al.</i> , 1997	SU	WB	Ac	Estable	12	55	0	26	11,94	0,68-209,34	2,06	**		**	
Richt JA <i>et al.</i> , 1997	SU	WB	Ac	Estable	2	8	0	10	6,18	0,26-146,77	1,72	**	**	**	
Sierra-Honigmann AM <i>et al.</i> , 1995	CE	RT-PCR	ARN	Post mórtem	0	3	0	3	1,00	0,01-66,06	1,03	*		*	
Waltrip W <i>et al.</i> , 1995	SU	IFA	Ac	Estable	13	75	3	17	1,13	0,29-4,36	6,44	****		*	
Waltrip W <i>et al.</i> , 1995	SU	WB	Ac	Estable	13	77	0	20	7,14	0,41-125,25	2,06	****		*	
TOTAL					179	1967	109	2143	OR: 2,02 (IC 95%: 1,30-3,14; p=0,002)						

En la Figura 14 se pueden visualizar gráficamente estos resultados, observándose que cinco de los estudios incluidos tuvieron resultados significativos, ya que sus intervalos de confianza estaban por encima de la unidad: Nunes SO *et al.* (2008); Fukuda K *et al.* (2001); Chen CH *et al.* (1999a); Chen CH *et al.* (1999b) y Yamaguchi K *et al.* (1999)

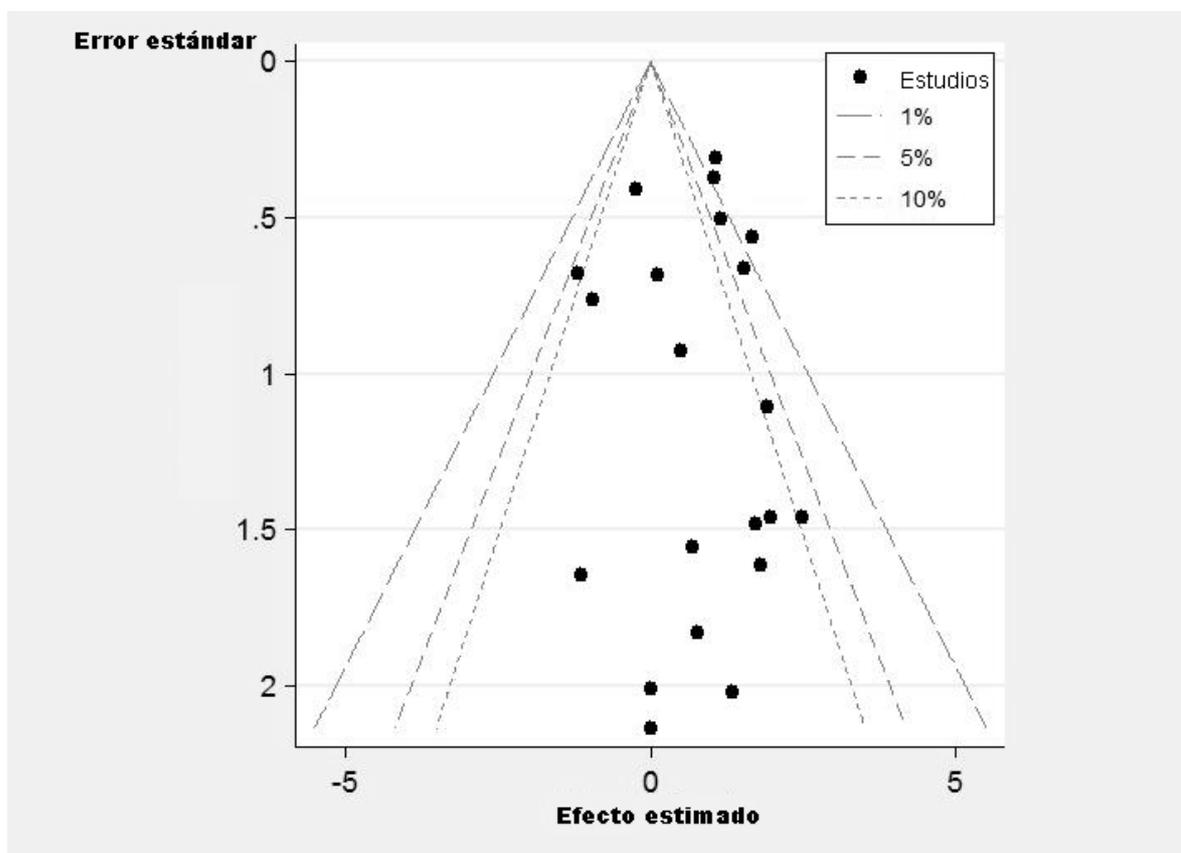
Figura 14: Forest plot de los estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por VBD.



Para valorar la existencia de un posible sesgo de publicación, se realizaron los tests de Begg ($p=0,194$) y de Egger ($p=0,051$). Ambos resultaron no significativos, aunque el test de Egger presentó claros indicios de significación. Se construyó el funnel plot

correspondiente a estos estudios (Figura 15) para valorar su distribución. Como se puede observar, la distribución no es simétrica, ya que la mayoría de los estudios están a la derecha del valor 0, hasta el punto de que algunos se salen de los márgenes de tolerancia. Se puede concluir, por tanto, que existió cierto sesgo de publicación en el sentido de que se han publicado más estudios con resultados positivos que negativos.

Figura 15: Funnel plot de los estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por VBD.



Al realizar el test de heterogeneidad de estos resultados se obtuvo un valor de $\chi^2_{\text{exp}}=31,98$ con 20 g.l., $p=0,044$, por lo que pudimos afirmar que las diferencias entre los estudios podrían ser debidas al azar. Esto se corroboró con el estadístico I^2 , que dio un valor de 37,5%, que indicaba que el 37,5% de la variabilidad de las *OR* se debe a la heterogeneidad entre estudios.

A pesar de una ausencia de heterogeneidad importante, se realizó una meta-regresión, cuyos resultados fueron:

- La técnica de laboratorio empleada para determinar la infección por VBD no pareció afectar a las *OR* ($p=0,812$). No hay razones para pensar que las *OR* de los estudios que utilizaron técnicas de detección de ARN sea diferente a la *OR* de los estudios que detectaron la presencia de anticuerpos frente al virus.
- El tipo de muestra tampoco pareció influir en el valor de *OR* ($p=0,689$).
- El momento de inclusión de los enfermos pareció tener efecto significativo ($p=0,002$), sin embargo, esto podría deberse a que en el 38% de los estudios no se definió el momento de inclusión.
- Por último, la calidad de los estudios no pareció estar asociada con sus *OR* estimadas ($p=0,639$).

Al hacer un sub-análisis de los estudios, agrupándolos según el tipo de técnica utilizada, obtuvimos una estimación global significativa para las técnicas inmunológicas (WB, IFA, ECLIA), y con indicios de significación para las técnicas de Biología Molecular (RT-PCR):

- Técnicas inmunológicas: *OR*=2,11; IC 95%: 1,20-3,70; $p=0,009$
- Técnicas de Biología Molecular: *OR*=1,99; IC 95%: 0,96-4,13; $p=0,065$

Este análisis tiene la utilidad de conocer la técnica que mejor detectó los marcadores de infección para VBD, que según los datos fueron las técnicas inmunológicas y más en concreto el WB.

10.2. Pacientes con esquizofrenia vs. controles con otras enfermedades mentales

En la Tabla 20 se muestran los trabajos que compararon la detección de infección por VBD en pacientes con esquizofrenia frente a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas, principalmente depresión mayor y trastorno bipolar. La estimación global dio un resultado de 1,20 (IC 95%: 0,78-1,84; $p=0,415$), que, como contuvo la unidad, no se pudo concluir que existiera más asociación entre el virus y la esquizofrenia que con otras enfermedades psiquiátricas.

TESIS DOCTORAL

Tabla 20: Relación de estudios que compararon la presencia de infección por VBD entres casos y pacientes diagnosticados de otras enfermedades mentales.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Terayama H <i>et al.</i> , 2003	SU	WB	Ac	Crónico	7	25	9	24	0,75	0,24-2-32	14,39	*		*
Lebain P <i>et al.</i> , 2002	SU	IFA	Ac	Crónico	8	55	3	21	1,02	0,25-4,21	9,22	***		**
Fukuda K <i>et al.</i> , 2001	SG	RT-PCR	ARN	NC	0	45	1	44	0,33	0,02-8,22	1,78	**		*
Fukuda K <i>et al.</i> , 2001	SU	WB	Ac	NC	18	27	12	33	1,83	0,75-4,46	23,42	**		*
Fukuda K <i>et al.</i> , 2001	SU	ECLIA	Ac	NC	0	45	1	44	0,33	0,02-8,22	1,78	**		*
Czygan M <i>et al.</i> , 1999	CE	RT-PCR	ARN	Post mórtem	0	13	0	11	0,85	0,02-46,42	1,16	**	*	**
Yamaguchi K <i>et al.</i> , 1999	SU	ECLIA	Ac	NC	26	819	9	242	0,85	0,39-1,85	31,18	****	**	**
Kim YK <i>et al.</i> , 1999	SG	RT-PCR	ARN	Brote	0	39	0	42	1,08	0,02-55,53	1,19	****	**	**
Iwata Y <i>et al.</i> , 1998	SG	RT-PCR	ARN	NC	3	74	2	47	1,97	0,32-12,07	5,64	**	**	**
Kubo K <i>et al.</i> , 1997	SU	WB	Ac	NC	2	177	1	166	1,88	0,17-20,88	3,20	****		
Lieb K <i>et al.</i> , 1997	SG	RT-PCR	ARN	NC	0	69	0	90	1,30	0,03-66,45	1,20			**
Salvatore M <i>et al.</i> , 1997	CE	RT-PCR	ARN	Post mórtem	9	8	2	11	6,19	1,04-36,78	5,84	*		
TOTAL					73	1396	40	775	OR: 1,20 (IC 95%: 0,78-1,84; p=0,415)					

11. Virus de la diarrea viral bovina (VDVB)

Sólo se encontró un estudio que analizase la posible relación entre la esquizofrenia y la infección por VDVB. Se trata del estudio de Sierra-Honigmann AM *et al.* (1995), que utilizó muestras de tejido cerebral de 3 sujetos esquizofrénicos y de 3 sanos para intentar detectar ácidos nucleicos del virus. No encontró ningún resultado positivo en ninguno de los sujetos. No se observó, por tanto, asociación estadísticamente significativa.

12. Retrovirus Endógenos Humanos (Human Endogenous Retroviruses: HERVs)

12.1. Pacientes con esquizofrenia vs. controles sanos

En la Tabla 21 aparecen los cuatro estudios incluidos en el meta-análisis que compararon la infección por HERV en pacientes con esquizofrenia frente a controles sanos. De entre ellos, el estudio de Huang WJ *et al.* (2006) fue el que presentó una *OR* estimada más significativa, aunque su IC 95% fue muy ancho. El estudio que más peso tuvo (54,79%) fue el de Lillehoj EP *et al.* (2000) que, además, también tuvo una *OR* significativamente a favor de la asociación entre la infección y la enfermedad. A pesar de estos resultados, la *OR* conjunta no fue significativa (*OR*=3,66; IC 95%: 0,79-16,95; $p=0,097$).

Al realizar el test de heterogeneidad de estos resultados se obtuvo un valor de $\chi^2_{\text{exp}}=4,38$ con 3 g.l., $p=0,224$, así como $I^2=31,4\%$. Podemos afirmar que hubo ausencia de heterogeneidad importante entre los estudios y, que, de haberla, se debería al azar.

12.2. Pacientes con esquizofrenia vs. controles con otras enfermedades

No se encontraron estudios de este tipo.

TESIS DOCTORAL

Tabla 21: Relación de estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por HERV.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Huang WJ <i>et al.</i> , 2006	SG	RT-PCR	ARN	Diagnóstico	20	38	0	38	41,0	2,39-702,27	20,78	****	**	**
Lillehoj EP <i>et al.</i> , 2000	SU	ELISA	Ac	Diagnóstico	25	13	10	17	3,27	1,17-9,15	54,79	***		*
Coggiano MA <i>et al.</i> , 1991	SG	CO-C	RT-A	Estable	0	15	0	9	0,61	0,01-33,54	12,19	****		**
Feenstra A <i>et al.</i> , 1989	SG	CO-C	RT-A	Estable	0	17	0	10	0,60	0,01-32,56	12,24	**		**
TOTAL					45	83	10	74	OR: 3,66 (IC 95%: 0,79-16,95; p=0,097)					

13. Retrovirus Endógeno Humano-W (HERV-W)

La Tabla 22 muestra los estudios incluidos en el meta-análisis y que evaluaron la asociación entre Retrovirus Endógeno Humano-W (HERV-W) y la esquizofrenia comparando la detección de marcadores de infección en un grupo de pacientes frente a un grupo de controles sanos. Los estudios presentaron tamaños muestrales similares. A excepción del trabajo de Karlson H *et al.* (2004), los otros tres presentaron una *OR* estimada significativamente positiva, aunque con IC 95% de un amplio rango. La *OR* conjunta fue significativa (*OR*=14,73; IC 95%: 4,60-96,93; $p < 0,001$), por lo que pudimos afirmar que la presencia de virus HERV-W es un factor de riesgo para desarrollar esquizofrenia.

Un informe visual de estos resultados se puede observar en el forest plot de la Figura 16.

El funnel plot (Figura 17) presentó una distribución claramente asimétrica, con todos los estudios situados a la derecha del valor 0, por lo que pudimos afirmar que se publicaron más los estudios con resultados positivos. Aunque este hecho no se corroboró con los test sobre sesgo de publicación: test de Egger ($p=0,71$) y test de Begg ($p=1,0$).

El test de heterogeneidad de los resultados mostró que las diferencias entre estudios se debían al azar: $\chi^2_{\text{exp}}=3,46$ con 3 g.l., $p=0,325$, que se corroboró con el estadístico $I^2=13,4\%$.

Tabla 22: Relación de estudios que comparan la presencia de infección por HERV-W en casos y controles sanos.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Perron H <i>et al.</i> , 2008	SU	ELISA	Ag env	Estable	23	26	1	45	39,81	5,08-312,18	20,98	***	**	*
Perron H <i>et al.</i> , 2008	SU	ELISA	Ag gag	Estable	24	25	2	44	21,12	4,60-96,93	34,97	***	**	*
Karlsson H <i>et al.</i> , 2004	SU	RT-PCR	ARN	Diagnóstico	9	45	2	44	4,40	0,90-21,52	32,72	*		*
Karlsson H <i>et al.</i> , 2001	LCR	RT-PCR	ARN	Diagnóstico	10	25	0	30	25,12	1,40-449,86	11,33	****	**	*
TOTAL					66	121	5	163	OR: 14,73 (IC 95%: 5,40-40,16; p < 0,001)					

Figura 16: Forest plot de los estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por HERV-W.

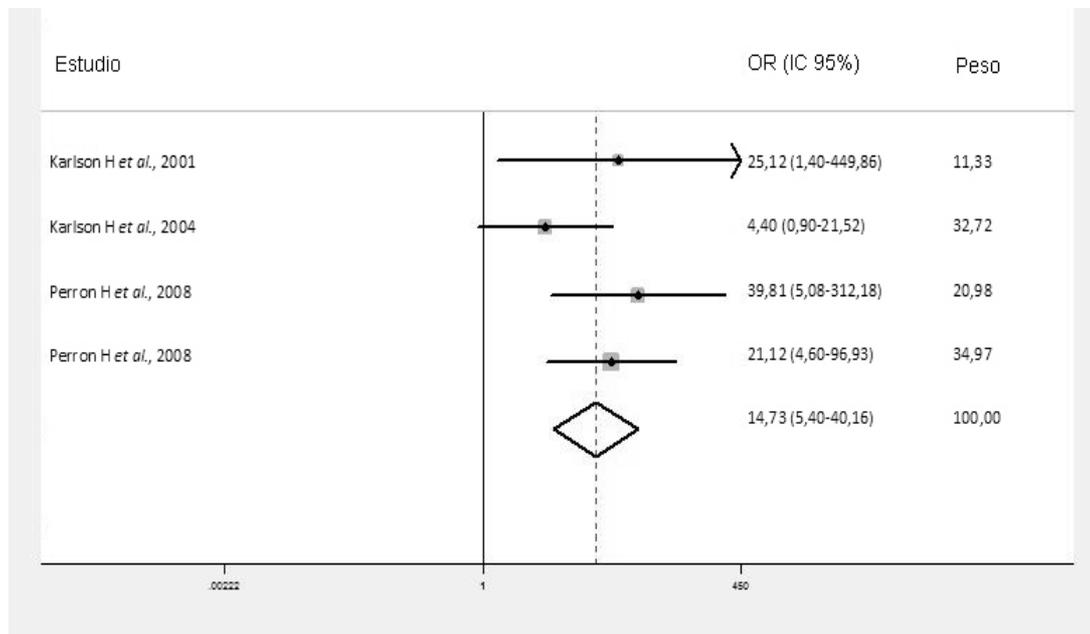
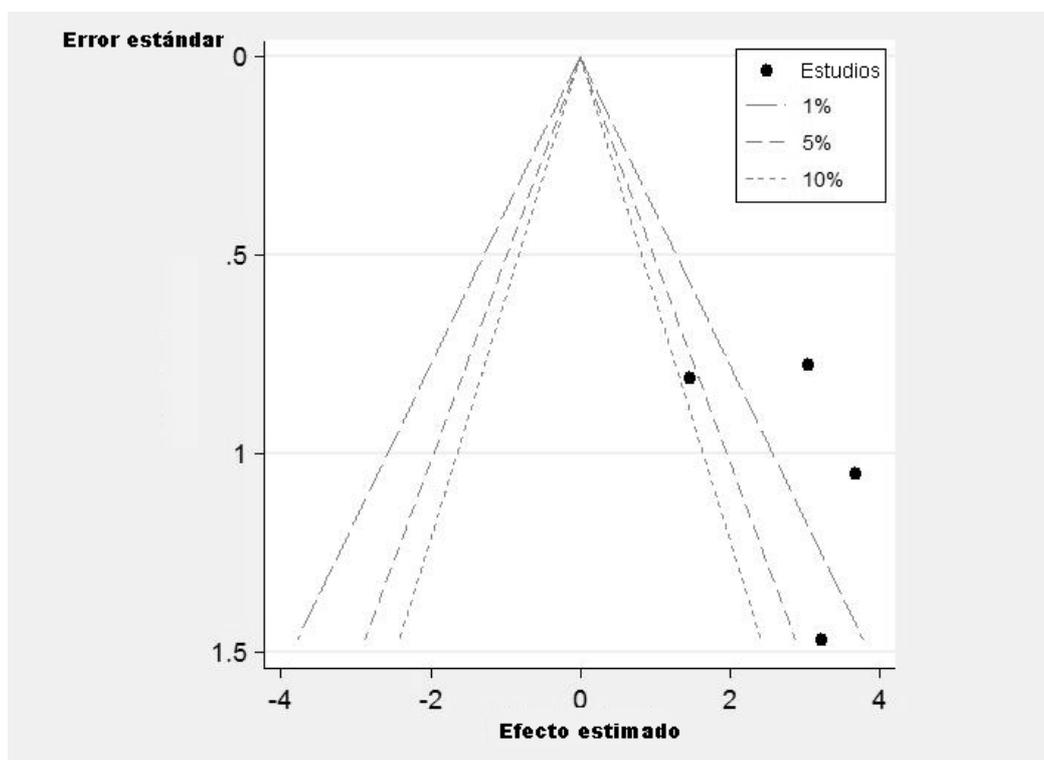


Figura 17: Funnel plot de los estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por HERV-W.



13.1. Pacientes con esquizofrenia vs. controles con otras enfermedades neurológicas

El estudio de Karlson H *et al.* (2001), fue el único que comparó la asociación de la infección por HERV-W entre un grupo de casos (n=35) con esquizofrenia y un grupo control de enfermos neurológicos (pseudotumor cerebral e hidrocefalia normotensiva) (n= 22). Se encontraron 10 positivos entre los casos y ninguno entre los controles. La *OR* obtuvo un valor de 18,53 (IC 95% 1,03-334,45), pero no fue estadísticamente significativa.

14. Retrovirus Endógeno Humano tipo K115 (HERV-K115)

Sólo se encontró un estudio que estudiase la relación de la esquizofrenia con Retrovirus Endógeno Humano tipo K115 (HERV-K115). Se trata del estudio de Otowa T *et al.* (2006), que incluyó pacientes en situación estable de la enfermedad y los comparó con sujetos sanos (Tabla 23). Como podemos observar, el valor de *OR* (0,89) no fue significativo (IC 95%: 0,43-1,84)

15. Virus Humano Linfotrópico tipo 1 (Human T-cell Lymphotropic

Virus: HTLV-1)

Se encontraron dos estudios que estudiaron la relación de la infección por Virus Humano Linfotrópico tipo 1 (HTLV-1) con la esquizofrenia. Comparando la detección de marcadores de infección (anticuerpos totales y ARN) en pacientes enfermos frente a un grupo de controles sanos (Tabla 24). Las *OR* individuales de los trabajos no fueron significativas, como tampoco lo fue la *OR* conjunta (*OR*=0,58, IC 95%: 0,20-1,62; p=0,297).

Tabla 23: Relación de estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por HERV-K115.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Otowa T <i>et al.</i> , 2006	SG	PCR	ADN	Estable	15	163	17	164	0,89	0,43-1,84	0,748	***	**	*

Tabla 24: Relación de estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por HTLV-1.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Kubo K <i>et al.</i> , 1997	SU	HAI	Ac	NC	9	170	6	64	0,56	0,19-1,65	93,16	****		**
Taller AM <i>et al.</i> , 1996	CE	RT-PCR	ARN	Post mórtem	0	30	0	23	0,77	0,01-40,28	6,84	***	**	**
TOTAL					9	200	6	90	OR: 0,58 (IC 95%: 0,20-1,62; p=0,297)					

16. Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

Se encontró un solo artículo que valorase la relación entre la esquizofrenia y la infección por VIH (Hart DJ *et al.*, 1999). Del total de 41 pacientes esquizofrénicos estudiados, en 19 se detectaron anticuerpos frente al virus; y en 4 controles sanos de 16 estudiados. Hubo indicios de significación en la *OR* ($OR=3,47$; IC 95%: 0,96-12,59; $p=0,058$).

17. Virus de la gripe

Se incluyeron 4 trabajos que estudiaron la posible asociación entre el virus de la gripe y la esquizofrenia (Tabla 25). Fue destacable el pequeño tamaño muestral en todos ellos y la baja calidad de los estudios, excepto en el estudio de Taller AM *et al.* (1996). En ninguno de los estudios se encontró asociación significativa, ya que todos los IC 95% incluyeron el valor nulo

Tabla 25: Relación de estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por virus de la gripe.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Taller AM <i>et al.</i> , 1996	CE	RT-PCR	ARN	Post mórtem	0	30	0	23	0,77	0,01-40,28	12,11	***	**	**
Sierra-Hongmann AM <i>et al.</i> , 1995	CE	RT-PCR	ARN	Post mórtem	0	3	0	3	1,0	0,01-66,06	10,79	*		*
Albrecht P <i>et al.</i> , 1980	LCR	ELISA	Ac	Estable	55	5	24	2	0,92	0,17-5,06	64,93	**		**
Albrecht P <i>et al.</i> , 1980	LCR	ELISA	Ac	Estable	60	0	26	0	2,28	0,04-118,15	12,17	**		**
TOTAL					115	38	50	28	OR: 1,01 (IC 95%: 0,26-4,01; p=0,986)					

18. Familia *Chlamydiaceae*

18.1. Pacientes con esquizofrenia vs. controles sanos

Se encontraron dos estudios, Fellerhoff B *et al.* (2005) y Fellerhoff B *et al.* (2007) que estudiaron la posible relación de diferentes especies del género *Chlamydia* y la esquizofrenia (Tablas 26 a 28) usando un grupo de pacientes con la enfermedad y un grupo de controles sanos.

En el caso de *C. trachomatis* (Tabla 26) no se observó asociación estadísticamente significativa entre la infección y la enfermedad ($OR=4,39$; IC 95%: 0,03-571,24; $p=0,551$). Sin embargo, si se encontró para *C. pneumoniae* ($OR=6,34$; IC 95%: 2,83-14,19; $p<0,001$) (Tabla 27) y para *C. psittaci* ($OR=29,05$; IC 95%: 8,91-94,70; $p<0,001$) (Tabla 28).

Al mirar las *OR* individuales de cada estudio observamos que el resultado se mantuvo aunque el momento de inclusión fuese en situación estable o descompensada.

18.2. Pacientes con esquizofrenia vs. controles con otras enfermedades

Los mismos trabajos citados anteriormente, Fellerhoff B *et al.* (2005) y Fellerhoff B *et al.* (2007), también usaron como grupos control a pacientes con distintas enfermedades mentales como trastorno depresivo, autismo, y trastorno obsesivo compulsivo (Tablas 29 a 31). Sólo para *C. psittaci* se obtuvo un resultado estadísticamente significativo ($OR=14,16$; IC 95%: 1,74-115,33; $p=0,013$), de nuevo con un intervalo de confianza muy amplio, debido al pequeño tamaño muestral.

Tabla 26: Relación de estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por *C. trachomatis*.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Fellerhoff B <i>et al.</i> , 2007	SG	PCR	ADN	Brote	0	72	4	221	0,34	0,02-6,38	48,47	**	**	**
Fellerhoff B <i>et al.</i> , 2005	SG	PCR	ADN	Estable	3	7	1	114	48,86	4,48-532,35	51,53	**	**	**
TOTAL					3	79	5	335	OR: 4,39 (IC 95%: 0,03-571,24; p=0,551)					

Tabla 27: Relación de estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por *C. pneumoniae*.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Fellerhoff B <i>et al.</i> , 2007	SG	PCR	ADN	Brote	11	61	8	217	4,89	1,88-12,70	71,44	**	**	**
Fellerhoff B <i>et al.</i> , 2005	SG	PCR	ADN	Estable	4	6	6	109	12,11	2,68-54,75	28,56	**	**	**
TOTAL					15	67	14	326	OR: 6,34 (IC 95%: 2,83-14,19; p<0,001)					

Tabla 28: Relación de estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por *C. psittaci*.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Fellerhoff B <i>et al.</i> , 2007	SG	PCR	ADN	Brote	13	59	2	223	24,57	5,39-111,89	60,73	**	**	**
Fellerhoff B <i>et al.</i> , 2005	SG	PCR	ADN	Estable	4	6	2	113	37,67	5,72-248,22	39,27	**	**	**
TOTAL					17	65	4	336	OR: 29,06 (IC 95%: 8,91-94,70; p<0,001)					

Tabla 29: Relación de estudios que compararon la presencia de infección por *C. trachomatis* entre casos y pacientes diagnosticados de otras enfermedades mentales.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Fellerhoff B <i>et al.</i> , 2007	SG	PCR	ADN	Brote	0	72	1	35	0,16	0,01-4,11	43,57	**	**	**
Fellerhoff B <i>et al.</i> , 2005	SG	PCR	ADN	Estable	3	7	1	7	3,0	0,25-36,33	56,43	**	**	**
TOTAL					3	79	2	42	OR: 0,84 (IC 95%: 0,05-14,29; p=0,906)					

Tabla 30: Relación de estudios que compararon la presencia de infección por *C. pneumoniae* entre casos y pacientes diagnosticados de otras enfermedades mentales.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Fellerhoff B <i>et al.</i> , 2007	SG	PCR	ADN	Brote	11	61	2	34	3,06	0,64-14,65	71,01	**	**	**
Fellerhoff B <i>et al.</i> , 2005	SG	PCR	ADN	Estable	4	6	1	7	4,67	0,40-53,95	28,99	**	**	**
TOTAL					15	65	3	41	OR: 3,46 (IC 95%: 0,93-12,94; p=0,065)					

Tabla 31: Relación de estudios que compararon la presencia de infección por *C. psittaci* entre casos y pacientes diagnosticados de otras enfermedades mentales.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Fellerhoff B <i>et al.</i> , 2007	SG	PCR	ADN	Brote	13	59	0	36	16,56	0,96-287,08	54,07	**	**	**
Fellerhoff B <i>et al.</i> , 2005	SG	PCR	ADN	Estable	4	6	0	8	11,77	0,53-259,97	45,93	**	**	**
TOTAL					17	65	0	44	OR: 14,16 (IC 95%: 1,74-115,33; p=0,013)					

19. *Toxoplasma gondii*

19.1. Pacientes con esquizofrenia vs. controles sanos

Los 8 trabajos que han estudiado la posible relación entre *T. gondii* y la esquizofrenia, comparando la detección de marcadores de infección por este protozoo en un grupo de pacientes enfermos y otro de controles sanos, se muestran en la Tabla 32.

Se puede observar que estos estudios tienen un peso similar, a excepción del estudio de Conejero-Goldberg C *et al.* (2003), que usó muestras de tejido cerebral post mórtem, e incluyó, por ello un menor número de casos y controles. Destacaron por su elevado tamaño muestral, los trabajos de Niebuhr W *et al.* (2008) y Mortensen PB *et al.* (2007). Este último fue el que tuvo un IC 95% con rango más estrecho, debido al elevado número de sujetos incluidos. En general, la calidad de los estudios es alta, hecho que da mayor plausibilidad a los resultados.

Cuando se analizaron sólo los estudios que utilizaron como marcador de infección por *T. gondii* la detección de anticuerpos en suero, el resultado siguió siendo estadísticamente significativo con una $OR=2,74$; IC 95%: 1,33-5,62; $p=0,006$).

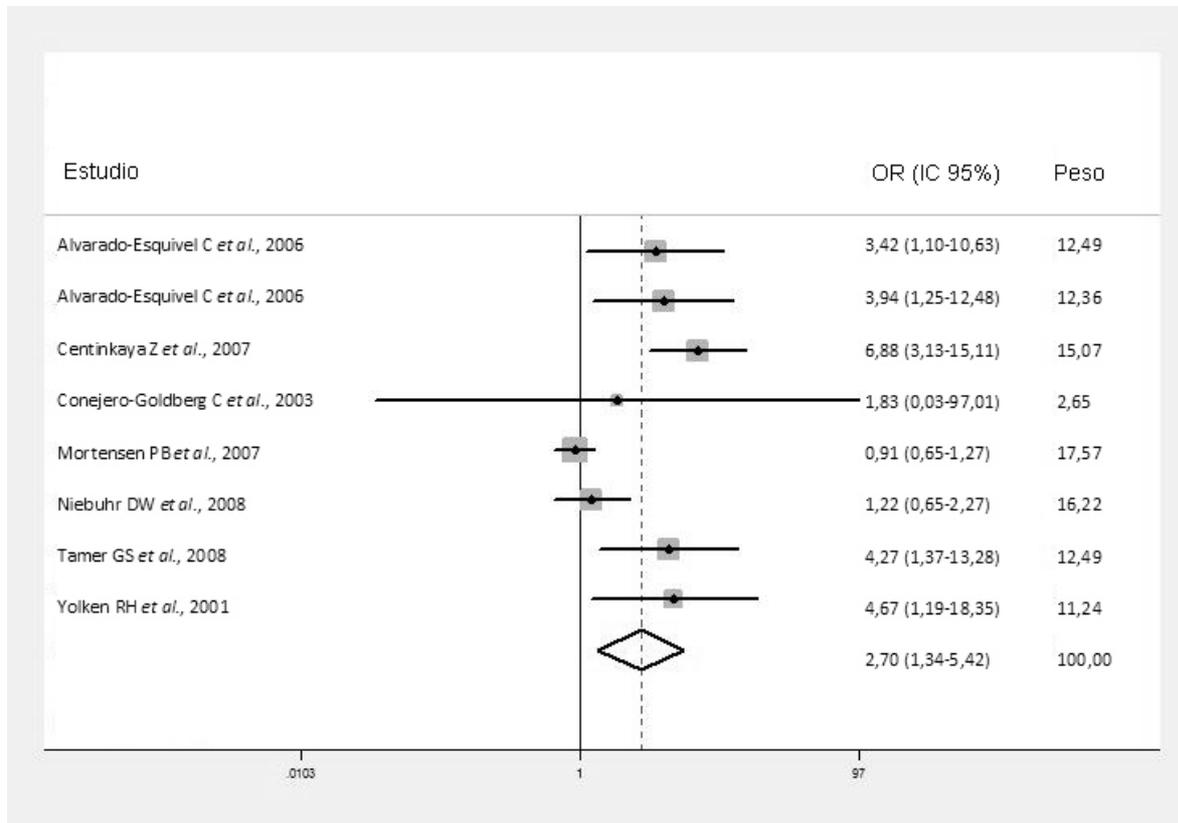
La OR conjunta fue 2,70 (IC 95%: 1,34-4,42; $p=0,005$) es decir, estadísticamente significativa, pudiendo afirmar que la esquizofrenia fue 2,7 veces más frecuente en personas en las que se detectó el marcador de infección de *T. gondii*, que en las que no se detectó.

En la Figura 18 se muestra el informe forest plot para el total de estos estudios. Se puede apreciar gráficamente que la mayoría de los trabajos están a la derecha de la unidad, y que sus IC 95% no incluyen el valor 1. El estudio de Conejero-Goldberg C *et al.* (2003) fue el trabajo menos preciso y con un intervalo de confianza más ancho, pero éste apenas influyó en el resultado por ser el de menor peso.

Tabla 32: Relación de estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por *T. gondii*.

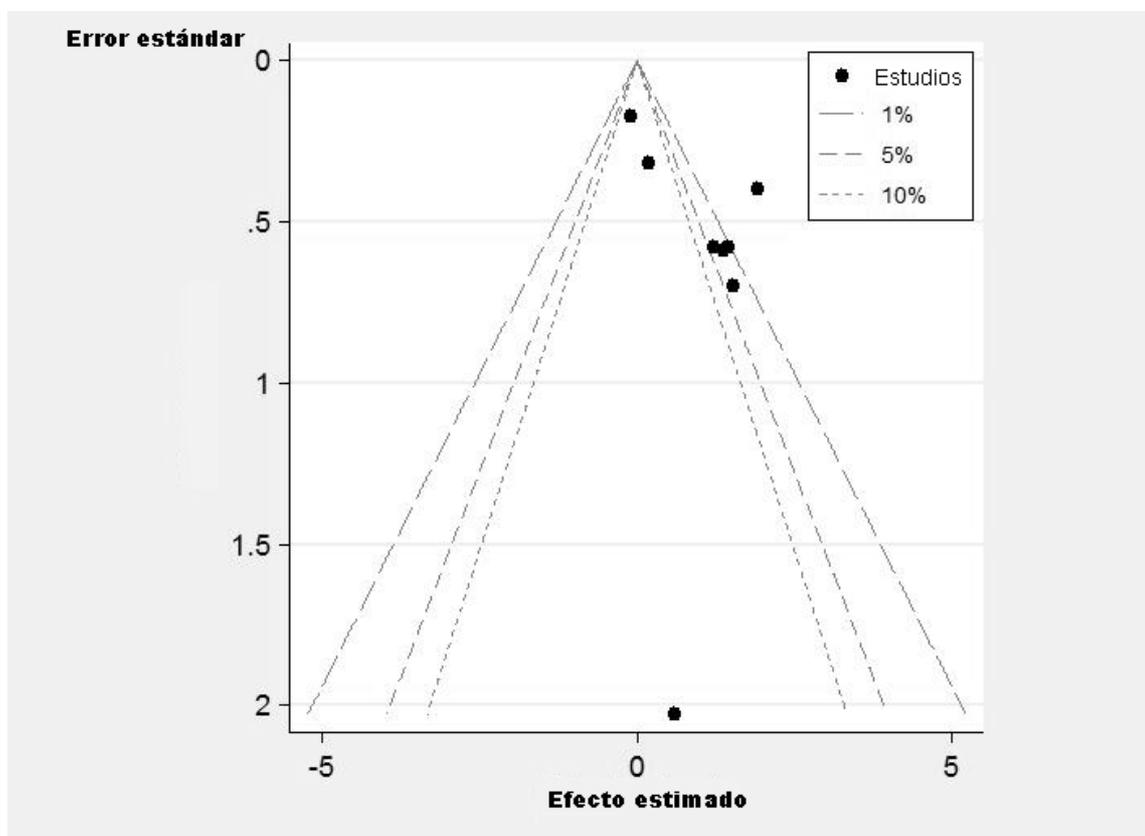
ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA				ESTADÍSTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Tamer GS <i>et al.</i> , 2008	SU	ELISA	Ac	Estable	16	24	5	32	4,27	1,37-13,28	12,88	**	**	*
Niebuhr DW <i>et al.</i> , 2008	SU	ELISA	Ac	Diagnóstico	15	165	37	495	1,22	0,65-2,27	16,58	****	**	***
Mortensen PB <i>et al.</i> , 2007	SU	ELISA	Ac	Estable	60	197	171	511	0,91	0,65-1,27	18,20	****	**	**
Cetinkaya Z <i>et al.</i> , 2007	SU	ELISA	Ac	Estable	66	34	11	39	6,88	3,13-15,11	15,45	**	*	**
Alvarado-Esquivel C <i>et al.</i> , 2006	SU	ELISA	Ac	Brote	5	15	16	164	3,42	1,10-10,63	12,88	***	**	*
Alvarado-Esquivel C <i>et al.</i> , 2006	SU	ELISA	Ac	Estable	5	13	16	164	3,94	1,25-12,48	12,76	***	**	*
Conejero-Goldberg C <i>et al.</i> , 2003	CE	N-PCR	ADN	Post mórtem	0	14	0	26	1,83	0,03-97,01	2,65	***		*
Yolken RH <i>et al.</i> , 2001	SU	ELISA	Ac	Diagnóstico	14	24	3	24	4,67	1,19-18,35	11,24	****	**	**
TOTAL					181	486	259	1455	OR: 2,70 (IC 95%: 1,34-4,42; p=0,005)					

Figura 18: Forest plot de los estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por *T. gondii*.



Una vez obtenidos los resultados del meta-análisis se comprobó si existía sesgo de publicación. Se obtuvieron resultados no significativos en los tests de Begg ($p=0,711$) y de Egger ($p=0,345$), lo que significaba que no existía sesgo de publicación. Sin embargo, el funnel plot (Figura 19) nos mostró una distribución asimétrica debido a una clara desviación de los estudios hacia la derecha del valor 0, es decir, se ha tendido a publicar los estudios con resultados positivos.

Figura 19: Funnel plot de los estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por *T. gondii*.



Al realizar el test de heterogeneidad entre los estudios se obtuvo un valor significativo: $\chi^2_{\text{exp}}=33,89$ con 7 g.l., $p<0,001$. Este resultado se corroboró con el estadístico $I^2=79,3\%$, que indicó que el 79,3% de la variabilidad de las *OR* se debió a la heterogeneidad de los estudios. Para buscar las fuentes de heterogeneidad se realizó una meta-regresión, cuyos resultados fueron:

- La técnica empleada para detectar infección por *T. gondii* no pareció afectar a las *OR* ($p=0,856$). No hubo razones para pensar que la *OR* del estudio que utiliza la detección de ADN del protozoo sea diferente a la *OR* de los estudios que realizan una detección de anticuerpos.
- El tipo de muestra (suero o tejido cerebral) tampoco tuvo relación ($p=0,856$).

- El momento de inclusión de los enfermos no pareció tener efecto ($p=0,847$).
- Por último, la calidad de los estudios sí pareció estar asociada con los valores de las *OR* (IC 95%: -0,70/-0.23; $p<0.001$). El signo negativo del intervalo de confianza indicó que los estudios de mayor calidad tienen un efecto estimado menor que los de calidad más baja.

Por último, hubo 2 estudios que investigaron la posible relación entre la infección aguda por *T. gondii* y la esquizofrenia determinando IgM en pacientes y controles sanos (Tabla 33). Los tamaños muestrales fueron muy pequeños. El factor de exposición no es significativo, ($OR=2,83$; IC 95%: 0,55-14,59; $p=0,212$).

19.2. Pacientes con esquizofrenia vs. controles con otras enfermedades mentales

La Tabla 34 muestra los cinco estudios que compararon la infección por *T. gondii* entre un grupo de casos y otro de enfermos mentales (controles). La estimación global no fue significativa ($OR=2,06$; IC 95%: 0,72-5,94; $p=0,178$).

Sin embargo, la *OR* del estudio de Cetinkaya Z *et al.* (2007), sí fue estadísticamente significativa ($OR=6,15$; IC 95%: 2,85-13,27). Es decir, según este último trabajo, se pudo afirmar, con una confianza del 95%, que el riesgo de desarrollar esquizofrenia fue entre 2.85 y 13.27 veces superior al de desarrollar otras enfermedades mentales en sujetos que presentaron marcadores de infección por *T. gondii*.

Tabla 33: Relación de estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de IgM frente a *T. gondii*.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Tamer GS <i>et al.</i> , 2008	SU	ELISA	IgM	Estable	2	38	1	36	1,89	0,16-21,81	44,95	**	**	*
Yolken RH <i>et al.</i> , 2001	SU	ELISA	IgM	Diagnóstico	5	33	1	26	3,94	0,43-35,83	55,05	****	**	**
TOTAL					7	71	2	62	OR: 2,83 (IC 95%: 0,55-14,59; p=0,212)					

Tabla 34: Relación de estudios que compararon la presencia de infección por *T. gondii* entre casos y pacientes diagnosticado de otras enfermedades mentales.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Mortensen PB <i>et al.</i> , 2007	SU	ELISA	Ac	Estable	60	197	78	206	0,80	0,55-1,19	27,48	****	**	**
Cetinkaya Z <i>et al.</i> , 2007	SU	ELISA	Ac	Estable	66	34	12	38	6,15	2,85-13,27	24,78	**	**	*
Alvarado-Esquivel C <i>et al.</i> , 2006	SU	ELISA	Ac	Brote	5	15	13	83	2,13	0,66-6,85	21,14	***	**	*
Alvarado-Esquivel C <i>et al.</i> , 2006	SU	ELISA	Ac	Estable	5	13	13	83	2,46	0,75-8,04	20,99	***	**	*
Conejero-Goldberg C <i>et al.</i> , 2003	CE	N-PCR	ADN	Post mórtem	0	14	0	11	0,79	0,02-43,11	5,61	***		*
TOTAL					136	273	116	421	OR: 2,06 (IC 95%: 0,72-5,94; p=0,178)					

20. *Toxocara* spp.

El estudio de Kaplan M *et al.* (2008) es el único que evaluó la posible asociación entre la infección por *Toxocara* spp. y el desarrollo de esquizofrenia, comparando, para ello, un grupo de pacientes con otro de controles sanos. Se trata de un estudio en el que se detectaron anticuerpos en suero de los pacientes, en situación estable de la enfermedad. Según este trabajo, se pudo afirmar que la infección por *Toxocara* spp. se asoció de forma significativa a la enfermedad ($OR=41,60$; IC 95%: 9,71-178,30; $p<0.001$). Sin embargo, la gran amplitud del intervalo de confianza nos informa de la falta de precisión de los resultados (Tabla 35).

Tabla 35: Relación de estudios que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por *Toxocara* spp.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de inclusión	ESTADISTICA DESCRIPTIVA				ESTADISTICA INFERENCIAL			CALIDAD		
					CASOS		CONTROLES		OR	IC 95%	Peso (%)	S	C	E
					Pos	Neg	Pos	Neg						
Kaplan M <i>et al.</i> , 2008	SU	ELISA	Ac	Estable	45	53	2	98	41,60	9,71-178,30	<0,0001	***	**	*

DISCUSIÓN

La presente Tesis Doctoral ha pretendido ser una revisión sistemática de los trabajos publicados hasta diciembre de 2008, en los que se ha estudiado la posible asociación, desde un punto de vista estadístico, entre la esquizofrenia y los agentes infecciosos. Una revisión sistemática es una revisión de la literatura basada en una pregunta, y que intenta identificar, evaluar, seleccionar y sintetizar toda la evidencia científica relevante para responder a dicha cuestión. De esta forma, en este trabajo, nos hemos planteado si existe algún microorganismo implicado en la etiología de la esquizofrenia.

Uno de los requisitos más importantes que se deben considerar al hacer una revisión sistemática de la literatura referente a un determinado tema, es la exhaustividad (Savoie I *et al.*, 2003). Ésta implica realizar una búsqueda amplia, incluyendo la literatura gris, es decir, aquella que no es fácil de encontrar por no tener interés divulgativo, no tener publicidad o por aportar información muy especializada o para un número limitado de personas (Pujol R, 1995). Dentro de este grupo se incluyen las tesis doctorales, las comunicaciones en congresos y las pre-impresiones provisionales. Su búsqueda es importante para evitar sesgos de publicación, ya que normalmente se publican estudios con resultados significativos.

Nuestra revisión ha intentado ser exhaustiva, explorando las principales librerías de artículos médicos (*Medline, Psychinfo, Isi Web of Knowledge y Biblioteca Cochrane Plus*). Valoramos como principal limitación, la inclusión de trabajos sólo en inglés, español y francés, si bien la mayoría de las principales revistas indexadas están publicadas en alguno de estos idiomas. Esta limitación idiomática puede haber generado una pérdida de trabajos, ya que aquellos de menor envergadura o con resultados negativos, suelen publicarse en revistas nacionales y, por tanto, con una elevada probabilidad, en otros idiomas.

En este trabajo también se han examinado las bases de datos de tesis doctorales españolas (*TESEO, Tesis Doctorals en Xarxa*); sin embargo, no se han revisado bases de tesis doctorales de otros países. Tampoco se ha contactado con los grupos de

investigación que han publicado trabajos sobre el tema, y no se han revisado comunicaciones a congresos, nacionales ni internacionales. Por todo ello asumimos que hemos podido perder información, publicada y no publicada, y aceptamos un cierto sesgo de publicación, que, por otra parte, queda reflejado estadísticamente en los trabajos que han estudiado la relación entre la infección por VBD, HERV-W y *T. gondii* y la esquizofrenia.

1. Consideraciones sobre los trabajos incluidos en el estudio

1.1. Muestras empleadas en los diferentes estudios

Las muestras clínicas son los productos que provienen del paciente y sobre los que se realizarán las pruebas necesarias para establecer el diagnóstico etiológico (Matas L *et al.*, 2005). El tipo y el momento de toma de la muestra han de ser adecuados a la historia natural de la infección que se esté considerando. Los estudios incluidos en nuestra revisión han utilizado cuatro tipos diferentes de muestras: suero, sangre, líquido cefalorraquídeo y biopsia de tejido cerebral.

Suero

El suero es lo que queda de la sangre si le retiramos las células sanguíneas y los factores de la coagulación, y se obtiene dejando la muestra de sangre coagular a temperatura ambiente y centrifugando después. En él se pueden detectar tanto antígenos (pruebas de diagnóstico directo) como anticuerpos (pruebas de diagnóstico indirecto) (Prats G, 2005).

La mayoría de los artículos incluidos en el meta-análisis utilizaron muestras de suero, entre otras cosas, debido a que son las muestras más fáciles de obtener, de conservar y de procesar. A pesar de esta facilidad, sin embargo, hemos observado que el número de muestras ha sido pequeño ($n < 150$) en casi todos ellos, excepto en los

artículos que se muestran en la Tabla 36. Algunos de estos sujetos de estudio procedían de cohortes o de estudios multicéntricos, lo que facilita la mayor participación y por tanto incrementan el tamaño muestral.

Tabla 36: Relación de estudios realizados con muestras de suero y con mayor tamaño muestral.

ESTUDIO	Microorganismo	Casos / Controles	Procedencia
Niebuhr DW <i>et al.</i> , 2008a	VHH-1, VHH-2, VVZ, VEB, CMV, VHH-6, gripe, <i>T. gondii</i>	180 / 532 sanos	Base de datos de militares
Buka SL <i>et al.</i> , 2008	VHH-2	200 / 544 sanos	Cohorte
Mortensen PB <i>et al.</i> , 2007	VHH-1, VHH-2, <i>T. gondii</i>	257 / 682 sanos, 284 OEM	Cohorte
Yamaguchi K <i>et al.</i> , 1999	VBD	845 / 917 sanos, 251 OEM, 114 NEU	Varios hospitales Donantes de sangre
Chen CH <i>et al.</i> , 1999a	VBD	314 / 359 sanos, 132 familiares	Varios hospitales
Kubo K <i>et al.</i> , 1997	VBD, HTLV-1	179 / 70 sanos, 167 OEM	Hospital
Torrey EF <i>et al.</i> , 1982	CMV	178 / 41 sanos, 28 OEM, 79 NEU	Varios hospitales

Sangre

La utilización de sangre total permite detectar el genoma del microorganismo. Por un lado, de las células sanguíneas se puede extraer el ADN genómico para investigar la presencia, por ejemplo, de retrovirus endógenos (Huang WJ *et al.*, 2006; Otowa T *et al.*, 2006), por otro, algunos microorganismos se pueden encontrar en el interior de las células, como VBD, que posee replicación y transcripción intracelular (de la Torre JC, 1994). De los trabajos que utilizaron muestras de sangre periférica, aislando células mononucleares, el 60% intentaron detectar marcadores de infección de VBD. De los 21 artículos incluidos en el meta-análisis que estudiaron este virus, el 28% utilizaron muestras sanguíneas (Chen CH *et al.*, 1999b; Fukuda K *et al.*, 2001; Iwahashi K *et al.*, 1997; Iwata Y *et al.*, Kim YK *et al.*, 1999; Lieb K *et al.*, 1997; Nunes SO *et al.*, 2008; Selten JP *et al.*, 2000; 1998), porque también es posible utilizar pruebas serológicas para detectar anticuerpos frente al virus.

Líquido cefalorraquídeo

El LCR es el líquido que baña el cerebro y la médula espinal. La esquizofrenia es una enfermedad que afecta al cerebro, por tanto, en el estudio de los factores de riesgo asociados a esquizofrenia tiene sentido estudiar el LCR. Aún así, son pocos los estudios realizados con muestras de este líquido estéril, y la mayoría de los que lo han hecho han intentado detectar marcadores de infección de CMV (Albrecht P *et al.*, 1980; Shrikhande S *et al.*, 1985; Torrey EF *et al.*, 1982).

Es importante señalar que al realizar un estudio del LCR, paralelamente hay que hacer pruebas serológicas, comparando ambas simultáneamente, ya que los anticuerpos no pasan la barrera hemato-encefálica, y, por lo tanto, si el título de anticuerpos en LCR es mayor que en el suero, implica que la infección se localiza en el propio SNC, con síntesis intratecal de los anticuerpos (Prats G, 2005).

Biopsia de tejido cerebral

La sospecha de que algunos microorganismos, fundamentalmente virus, pueden producir infección a nivel cerebral, desencadenando esquizofrenia, ha llevado a utilizar muestras de biopsias cerebrales. Este tipo de investigaciones comenzaron a principios de los años 80, intentando detectar la presencia de virus de la familia *Herpesviridae*. Al principio se utilizaron técnicas de inmunoperoxidasa (Stevens JR *et al.*, 1984) y de hibridación (Carter GI *et al.*, 1987; Moises HW *et al.*, 1988; Taylor GR *et al.*, 1986). Sin embargo, estas técnicas no consiguieron detectar ni antígenos, ni ADN de los virus estudiados. La explicación más coherente a este hecho es que la infección se produce en un momento determinado de la vida de la persona, dañando de forma permanente las conexiones neuronales, pero desapareciendo el agente infeccioso. Por otro lado, si se acepta la teoría de la infección vírica cerebral persistente, la falta de detección se puede explicar por una producción antigénica intermitente, en otra área diferente a la

biopsiada, o en cantidades muy pequeñas que necesitarían técnicas más sensibles (Stevens JR *et al.*, 1984; Taylor GR *et al.*, 1986).

Alexander RC *et al.* (1992a; 1992b) comenzaron a investigar con una nueva técnica, la PCR, aplicada sobre este mismo tipo de muestra. A pesar de las ventajas, tampoco se obtuvieron resultados positivos. Unos años más tarde, el equipo de Sierra-Honigmann (1995) utilizó PCR y RT-PCR sin encontrar, tampoco, resultados concluyentes, al igual que ocurrió con Taller AM *et al.* (1996) y Conejero-Goldberg C *et al.* (2003). No obstante, Hobbs JA (2006) aplicó una técnica de Nested-PCR en biopsias cerebrales para detectar Parvovirus B19 y AAV-2 obteniendo resultados positivos, aunque sin significación estadística.

1.2. Técnicas de diagnóstico e investigación

El diagnóstico microbiológico es el conjunto de procedimientos y técnicas complementarias empleadas para establecer la etiología del agente responsable de una enfermedad infecciosa. Las técnicas utilizadas se pueden clasificar en directas e indirectas, según persigan demostrar la presencia del microorganismo o de alguno de sus constituyentes (antígeno o genoma), o bien la respuesta de anticuerpos específicos por parte del huésped en el curso de la infección, respectivamente (Sandin MD, 2008).

Técnicas de enzimo-inmunoensayo

La técnica de ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) para la detección de antígenos, o ELISA directo, se basa en la captura del antígeno de interés por anticuerpos específicos unidos a una fase sólida. El antígeno presente en la muestra clínica se combina con el anticuerpo fijado a la fase sólida y se detecta mediante la adición de otro anticuerpo específico conjugado a una enzima. La enzima conjugada suele ser peroxidasa o fosfatasa alcalina, que, como consecuencia de una reacción enzimática produce un

color característico que puede ser detectado por medio de espectrofotómetros especialmente diseñados, siendo una técnica bastante objetiva (Sandin MD, 2008).

El ELISA indirecto, por el contrario, es una técnica para detectar anticuerpos. En este caso hay antígenos conocidos pegados a la fase sólida y a éstos se les añade el suero problema. Si hay anticuerpos se produce un complejo Ag-Ac. A continuación se añade anticuerpo anti-Ac marcados y posteriormente se añade el sustrato incoloro, que por la acción enzimática se colorea, midiéndose la intensidad del color en un espectrofotómetro (Prats G, 2005).

Podemos destacar que, en general, los últimos estudios incluidos, es decir, los realizados en años recientes, han aplicado una técnica de ELISA, que ha suplantado a otras pruebas serológicas, ya que se trata de una prueba que actualmente se encuentra estandarizada para la mayoría de los microorganismos. Sin embargo, ningún estudio de los incluidos en el meta-análisis, y que haya estudiado la infección por VBD, la ha utilizado. No obstante, el grupo alemán de Bode ha diseñado un triple ELISA basándose en la posibilidad de detectar los inmuno-complejos circulantes (Bode L, 2008).

Técnicas de inmunofluorescencia

Las pruebas de inmunofluorescencia (IF) se basan en que, cualquier antígeno, puede ser marcado específicamente con un fluorocromo coloreado, a través de un anticuerpo específico. Cuando se irradia este elemento con luz ultravioleta, se hace fluorescente (Coons AH *et al.*, 1942; Marrack J, 1934).

En la inmunofluorescencia directa (IFD) se fija la muestra clínica, que contiene supuestamente el antígeno buscado, y se le añaden anticuerpos específicos marcados con una sustancia fluorescente. La reacción Ag-Ac se visualiza al microscopio de fluorescencia. Por su parte, en la inmunofluorescencia indirecta (IFI), se fija un antígeno conocido a un portaobjetos y se añade el antisuero problema; si está presente el anticuerpo específico,

reacciona con el antígeno para formar un complejo, que al añadir la inmunoglobulina marcada hace revelar la unión (Prescott LM *et al.*, 2004).

Todos los trabajos incluidos han aplicado IFI, por ser más rápida, segura y reproducible que su análogo directo. Fundamentalmente esta técnica se ha utilizado para detectar virus de la familia *Herpesviridae* (DeLisi LE *et al.*, 1986; Gotlieb-Stematsky T *et al.*, 1981) y VBD (Lebain P *et al.*, 2002; Selten JP *et al.*, 2000; Waltrip W *et al.*, 1995). En los primeros la prueba detectó más resultados positivos que negativos, tanto entre los casos como entre los controles, hecho que también ocurrió con otras técnicas serológicas como el ELISA (Brown AS *et al.*, 2006; Prasad KM *et al.*, 2007). Es evidente que esos resultados son debidos a la elevada prevalencia de infecciones por herpesvirus, lo cual hace necesario que se utilicen técnicas más específicas.

Western Blot

La técnica de Western Blot (WB) tiene como objetivo determinar la presencia de anticuerpos específicos contra a las proteínas expresadas por los microorganismos (fundamentalmente virus). Se basa en la separación electroforética de las proteínas, que son posteriormente inmovilizadas en papel de nitrocelulosa. Esta técnica se realiza, esquemáticamente, en 3 pasos (Sandin MD, 2008):

1. Mediante cultivos celulares se obtienen grandes cantidades del virus que, posteriormente, son tratados para su disgregación e inactivación. Los antígenos resultantes del lisado viral se separan por electroforesis en un gel de poliacrilamida.
2. Se realiza una transferencia (blotting o electro-transferencia) de los antígenos separados a membranas de nitrocelulosa.
3. Se coloca el suero del paciente sobre la membrana de nitrocelulosa y se añaden anticuerpos anti-inmunoglobulina humana conjugados con una enzima (peroxidasa o

fosfatasa alcalina). Por último, se agrega el substrato enzimático para la visualización de las bandas reactivas con un producto final coloreado.

La falta de pureza de los antígenos utilizados puede crear falsos positivos y para evitarlos se puede utilizar un test de inhibición. La procedencia de los antígenos, además, puede hacer variar los resultados del test y producir discrepancias entre los diferentes estudios. Por eso, salvo que se incremente la exigencia de la prueba, no es una técnica demasiado adecuada. El WB se ha utilizado, fundamentalmente, en algunos de los trabajos sobre VBD (Chen CH *et al.*, 1999a; Fukuda K *et al.*, 2001; Iwahashi K *et al.*, 1997; Kubo K *et al.*, 1997; Richt JA *et al.*, 1997; Terayama H *et al.*, 2003; Waltrip W *et al.*, 1995). Fukuda K *et al.* (2001) compararon la eficacia de tres pruebas, WB, ECLIA y RT-PCR, sin encontrar diferencias significativas en los resultados, si bien es cierto que ellos declararon un cuidado extremo al realizar la técnica, para evitar los falsos positivos.

Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) (Mullis K *et al.*, 1986) es una técnica que permite la amplificación de un fragmento de ADN específico mediante síntesis enzimática *in vitro* a partir de mínimas cantidades de material de partida. La técnica copia la doble cadena de ADN consiguiendo, por repetición del proceso, una amplificación exponencial del material genético. Usa dos oligonucleótidos sintéticos (complementarios a los extremos de la secuencia diana y en sentido antiparalelo uno respecto a otro) como cebadores o iniciadores (*primers*) de una reacción de replicación catalizada por una ADN polimerasa termoestable.

La amplificación es el resultado de la repetición de una serie de ciclos compuestos de tres fases: desnaturalización (ruptura, mediante la aplicación de temperatura elevada seguida de un enfriamiento rápido, de los puentes de hidrógeno que mantienen la doble cadena de ADN, dando lugar a dos cadenas sencillas sobre las cuales pueda actuar la ADN polimerasa), hibridación (se hace descender la temperatura para que los *primers* puedan

unirse específicamente a las secuencias complementarias en el ADN diana) y elongación (la Taq-ADN polimerasa utiliza los nucleótidos presentes en el medio para sintetizar la cadena complementaria a partir del cebador hibridado con su secuencia diana en sentido 5' a 3').

Las nuevas cadenas de ADN, producidas en cada ciclo, sirven de molde en el ciclo siguiente, por lo que la repetición de un ciclo de PCR produce una amplificación exponencial del material de partida igual a 2^n , siendo "n" el número de ciclos realizados.

Una vez finalizada la PCR la detección del producto amplificado se realiza mediante electroforesis en gel de agarosa. Los fragmentos de ADN se separan según su tamaño. El gel se tiñe con bromuro de etidio, que se une al ADN de cadena doble de forma inespecífica y se visualiza con luz ultravioleta.

La técnica de RT-PCR (*reverse transcriptase PCR*) es una adaptación de la PCR que permite detectar y medir la acumulación de ARNm escaso en distintos tejidos o células. Se basa en la extracción de los ARN copiándolos *in vitro* en ADN monocatenario por la acción de la transcriptasa inversa. Las moléculas de ADN obtenidas se utilizan como matriz en una reacción de PCR usando como cebadores oligonucleótidos cuya secuencia es específica del ARN de interés. Los fragmentos de ADN así obtenidos se visualizan por electroforesis en gel de agarosa (Prescott LM *et al.*, 2004).

VBD es un virus ARN y por lo tanto es necesario utilizar una técnica de RT-PCR para su estudio, que ha sido la técnica predominante en los trabajos sobre dicho virus. Se ha aplicado en muestras de sangre total y en biopsias cerebrales porque el virus tiene capacidad de replicación intracelular. De los 6 trabajos con resultados positivos, 3 utilizaron RT-PCR (Chen CH *et al.*, 1999b; Fukuda K *et al.*, 2001; Nunes SO *et al.*, 2008). Ninguno de los que utilizó muestras cerebrales consiguió resultados positivos.

Para intentar aumentar la sensibilidad de la técnica de PCR se desarrolló la nested-PCR. Se trata de una técnica que comporta dos PCRs sucesivas, con dos pares de cebadores distintos, de tal modo que los cebadores utilizados en la segunda PCR (*internal*

o *nested PCR*) flanqueen una región genómica amplificada en la primera reacción en cadena (*external PCR*). El método de la PCR interna se utiliza sobre todo cuando se tienen pequeñas cantidades del ADN de interés o cuando se quieren evitar las amplificaciones inespecíficas que a veces se observan con la PCR clásica, dado que en cada etapa se realiza un número menor de ciclos (las PCR de muchos ciclos conllevan a menudo errores de lectura y de síntesis, debido, entre otras cosas, a la falta de fidelidad de la Taq polimerasa). Además, si el producto de la primera PCR es el resultado de una amplificación inespecífica, el segundo par de cebadores internos no reconocerá la secuencia complementaria, y por consiguiente no habrá amplificación.

Desde el desarrollo de esta última técnica se ha utilizado más que la PCR, debido a su mayor sensibilidad y especificidad. Así observamos que, en los estudios sobre herpesvirus, el primer trabajo incluido que utilizó una técnica de PCR fue el de Alexander RC *et al.* (1992a) y, posteriormente, Conejero-Goldberg C *et al.* (2003) y Taller AM *et al.* (1996) ya utilizaron *nested-PCR*, suponemos que por las citadas ventajas de esta técnica.

Una de las limitaciones más importantes de las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos es la posibilidad de contaminar las muestras y así obtener resultados falsos positivos. Aunque en los artículos incluidos, normalmente, los autores rechazan esta posibilidad por realizar la técnica en laboratorios con altas medidas de esterilidad (Nunes SO *et al.*, 2008), a veces esta situación es más difícil de controlar si las muestras proceden de otros laboratorios, como ocurre con los bancos de tejido cerebral (Hobbs JA, 2006).

Técnicas de hibridación molecular

Las técnicas de hibridación se basan en las propiedades físico-químicas de los ácidos nucleicos: la complementariedad de las bases que constituyen el ADN y el ARN, la reversibilidad del proceso de separación de las dos cadenas de una molécula de ADN (desnaturalización) y de reasociación de las dos cadenas (renaturalización). La desnaturalización consiste en una disociación de las dos cadenas del ADN (a temperaturas

superiores a 90°C) debido a la ruptura de los puentes de hidrógeno que las mantienen unidas. La hibridación consiste en una renaturalización (formación de nuevos puentes de hidrógeno entre dos cadenas de ácidos nucleicos).

La hibridación molecular permite detectar una molécula de ADN o ARN particular en una población heterogénea de moléculas. Para ello es necesario marcar un fragmento monocatenario de ADN complementario a la secuencia de ADN que queremos detectar. Este fragmento monocatenario marcado constituye la sonda. La población heterogénea de moléculas (también monocatenarias porque están desnaturalizadas) se fija con anterioridad a una membrana de hibridación de nitrocelulosa. La sonda y la población heterogénea de moléculas se ponen en contacto incubando la membrana de hibridación con una solución que contiene la sonda en las condiciones adecuadas que permitan la hibridación. Cuando la molécula sonda reconoce su cadena complementaria en la población heterogénea de moléculas, hibrida con ella y queda marcada por la presencia de la sonda. Las hibridaciones no específicas se eliminan lavando la membrana en condiciones selectivas que sólo mantendrán hibridada la sonda con una secuencia totalmente complementaria. Si la sonda se ha marcado químicamente, el híbrido se detecta por una reacción colorimétrica sobre la membrana.

La hibridación se ha utilizado, por ejemplo, para detectar la presencia de ADN de herpesvirus, como en los estudios de Carter GI *et al.* (1987), Moises HW *et al.* (1988), Taylor GR *et al.* (1986). Todos estos trabajos utilizaron biopsias cerebrales y obtuvieron resultados negativos, tanto en pacientes esquizofrénicos como en controles. No podemos saber si la negatividad de los datos fue debida a una baja sensibilidad de la técnica o a la ausencia real de ácidos nucleicos en la muestra.

2. Familia *Herpesviridae* y su asociación con la esquizofrenia

Los virus que integran esta familia fueron los primeros en relacionarse con la esquizofrenia; en concreto VHH-1, VHH-2, VEB y CMV. Una de las razones fundamentales que llevó a estudiar esta relación pudo ser la semejanza en determinados aspectos clínicos entre la encefalitis viral por VHH-1 y la esquizofrenia (Misra PC y Hay GG, 1971; Raskin DE y Frank SW, 1974). Además, son virus neurotrópicos, es decir, tienen tropismo por las neuronas, y son capaces de permanecer latentes y reactivarse ante condiciones de inmunosupresión (Alexander RC *et al.*, 1992b). La transcripción del genoma vírico es un proceso regulado por el propio virus y determina si la infección es lítica, persistente o latente. Las células que dan lugar a una infección latente transcriben un grupo especial de genes víricos en ausencia de replicación genómica. La posterior expresión de los genes precoces y tardíos da lugar a la destrucción celular y a una infección lítica (Murray P *et al.*, 2006).

Con frecuencia, en un mismo trabajo, se han estudiado varios virus de la familia, ya que presentan características similares (Conejero-Goldberg C *et al.*, 2003; Fukuda R *et al.*, 1999; King DJ *et al.*, 1985; Niebuhr DW *et al.*, 2008b; Pelonero AL *et al.*, 1990; Taller AM *et al.*, 1996). Consideramos que este hecho no es limitante, si no todo lo contrario, ya que puede aportar datos interesantes sobre la frecuencia de infección de los diferentes virus, e incluso aportar alguna clave sobre la etiopatogenia de la esquizofrenia.

De los artículos incluidos en el meta-análisis y que estudiaron la posible relación entre la infección por VHH-1 y la esquizofrenia, hemos querido destacar los 4 que tienen mayor peso (Tabla 37). Todos ellos se realizaron con muestras de suero y utilizando técnicas de detección de anticuerpos tipo IgG. El resultado sólo fue significativo en el primero de ellos. Tanto en estos 4 estudios, como en la mayoría de los que analizaron esta relación (VHH-1 y esquizofrenia), los tamaños muestrales fueron pequeños, a pesar de tratarse de muestras de suero, relativamente fáciles de obtener. Es más comprensible que en trabajos realizados sobre biopsias cerebrales, de difícil obtención y análisis, los tamaños muestrales fuesen más pequeños.

Tabla 37: Estudios destacados que compararon, en casos y controles sanos, la positividad de marcadores de infección por VHH-1.

ESTUDIO	Tipo de muestra	Técnica de laboratorio	Marcador de infección	Momento de Inclusión	OR	IC 95%	CALIDAD
Prasad KM <i>et al.</i> , 2007	SU	ELISA	IgG	Diagnóstico	4,50	1,58-12,84	6
Brown AS <i>et al.</i> , 2006	SU	ELISA	IgG	Estable	1,23	0,63-2,41	7
Fukuda R <i>et al.</i> , 1999	SU	ELISA	IgG	Brote	3,50	0,55-22,30	6
DeLisi LE <i>et al.</i> , 1986	SU	IFA	IgG	Estable	0,47	0,19-1,16	5

La falta de asociación significativa entre la infección por el VHH-1 y la esquizofrenia podría ser debida al tipo de estudio realizado. Los estudios sobre infección por VHH-1 basados en pruebas serológicas, no son más que estudios descriptivos de la prevalencia de IgG en casos y controles. Sin embargo, los estudios realizados sobre muestras de tejido cerebral van un poco más allá, porque intentan determinar si es la presencia del virus en las células cerebrales lo que está produciendo la enfermedad psiquiátrica. Aún así, no se han obtenido resultados concluyentes, ya que las muestras cerebrales tienen como limitaciones más importantes la utilización de áreas cerebrales no adecuadas, la presencia de virus en cantidades demasiado pequeñas para ser detectadas por las técnicas actuales o, incluso, la alteración del tejido cerebral por los líquidos de conservación, ya que con frecuencia se han utilizado muestras de bancos de tejidos (Carter GI *et al.*, 1987; Conejero-Goldberg C *et al.*, 2003; Taller AM *et al.*, 1996). Un intento de estudio prospectivo fue el realizado por Niebuhr DW *et al.* (2008a) sobre una cohorte de militares estadounidenses, donde tuvieron acceso a muestras serológicas de casos y controles. Como veremos en apartados posteriores, los autores encontraron asociación significativa con la infección por VHH-6 y *T. gondii*.

Con respecto a la posible relación entre infección por VHH-2 y el desarrollo de esquizofrenia, pudimos encontrar pocos artículos. Uno de estos trabajos fue el de Buka SL *et al.* (2008), con un tamaño muestral muy grande en comparación con el resto, así que los resultados conjuntos se asemejan, fundamentalmente, a los resultados del

mencionado estudio, sin mostrar relación de riesgo entre infección y esquizofrenia, aunque estuvo próximo a la significación (IC 95% 0,91-1,66).

Los dos trabajos de mayor peso sobre la asociación con la infección por VHH-2 (Brown AS *et al.*, 2006; Buka SL *et al.*, 2008) fueron realizados de manera prospectiva. Se trata de dos cohortes diferentes de mujeres embarazadas a las que, en el último trimestre del embarazo, se les tomó una muestra de suero que se guardó congelado. Tras el nacimiento se hizo un seguimiento de los hijos y cuando éstos tuvieron entre 20 y 30 años se valoró el número de los diagnosticados de esquizofrenia. Después se realizó un ELISA para valorar la existencia de IgG en el suero materno congelado. Los investigadores plantearon el estudio de esta manera porque la detección de VHH-2 antes de la pubertad es inusual, ya que el virus se relaciona con la actividad sexual, siendo ésta la vía de transmisión más frecuente (Drew WL, 2004). Así, en los países industrializados, entre el 15% y el 30% de las personas sexualmente activas poseen anticuerpos frente a VHH-2. El virus se puede aislar en cérvix o en uretra en un 5-12% de la población, estando muchos de estos individuos asintomáticos o con lesiones mínimas e indetectables.

La presencia del virus en la zona genital puede favorecer la infección del recién nacido durante el parto (Buka SL *et al.*, 2001). Se trata de una infección muy grave, por la inmadurez del sistema inmune del niño, que puede ser mortal o dejar graves secuelas, la mayoría a nivel del SNC, por el neurotropismo vírico. La lesión cerebral directa podría explicar el desarrollo de esquizofrenia. Otra posible hipótesis es que el paso de anticuerpos anti-VHH-2 a través de la placenta causaría, por sí mismo, un daño en el cerebro en desarrollo, sin necesidad de infección vírica directa del recién nacido. Sin embargo, con los resultados obtenidos en estos estudios, no se pudo concluir que exista una relación de riesgo entre la infección por el VHH-2 y la esquizofrenia. En este sentido, consideramos que serían necesarios más estudios prospectivos que, fundamentalmente, incluyeran la detección de anticuerpos en el recién nacido.

En cuanto a VVZ, está demostrado que la varicela en niños puede producir afectación neurológica en forma de encefalitis vírica. La transmisión de la infección a

través de la placenta rara vez se asocia a defectos en el recién nacido, y el mayor riesgo de desarrollar un cuadro grave se produce si la madre se infecta en los 4 días previos al parto. Puede ser por la escasa afectación neurológica de este virus que se hayan encontrado pocos estudios centrados exclusivamente en la infección por VVZ, sin embargo, se ha incluido en los trabajos que han estudiado varios virus, fundamentalmente de tipo herpes (Alexander RC *et al.*, 1992a ; Carter GI *et al.*, 1987 ; Fukuda R *et al.*, 1999; Taller AM *et al.*, 1996). Pensamos que sería adecuado realizar un seguimiento prospectivo de los recién nacidos cuyas madres se contagiaron de varicela en el momento perinatal o en sujetos que hayan sufrido una encefalitis viral por VVZ, con la intención de evidenciar el desarrollo de esquizofrenia en la juventud.

Las complicaciones neurológicas de la infección por VEB son poco frecuentes y normalmente con un curso benigno. Este virus se ha estudiado junto a otros virus de la familia *Herpesviridae*, y en ninguno de los trabajos se ha encontrado asociación positiva con la esquizofrenia.

CMV es uno de los principales virus implicados en la aparición de lesiones cerebrales en el feto y en el recién nacido (Malm G y Engman ML, 2007). Así, en las primeras etapas de la gestación, la infección por CMV tiene un potencial efecto teratógeno ya que interfiere en la migración de las células cerebrales. Sin embargo, la afinidad de CMV por el SNC disminuye después del nacimiento, por lo que, si hubiera una relación entre la esquizofrenia y CMV tendría que ser a partir de una infección congénita. En cualquier caso, ninguno de los trabajos incluidos en el presente meta-análisis fue un estudio prospectivo de cohortes, que sería el adecuado para valorar el desarrollo de esquizofrenia en sujetos cuyas madres sufrieron una infección por CMV durante el embarazo con la consiguiente lesión del SNC en el recién nacido. Pero este tipo de estudios implica importantes dificultades logísticas, además de necesitar un tamaño muestral grande y numerosos investigadores.

CMV es un virus ubicuo, con una prevalencia de seropositividad muy alta, sobre todo entre la población de nivel socio-económico bajo (Cannon MJ y Davis KF, 2005), por

tanto, no es de extrañar que en los estudios serológicos no se obtengan diferencias significativas entre sujetos sanos y enfermos (Albrecht P *et al.*, 1980; Brown AS *et al.*, 2006; Fukuda R *et al.*, 1999; Rimon R *et al.*, 1986).

De los estudios con muestras de tejido cerebral, sólo en el de Moises HW *et al.* (1988) se consiguió detectar infección por CMV en un paciente con esquizofrenia, hecho que, por su escasa significación puede ser atribuido a la casualidad; podría ser la reactivación de una infección latente a consecuencia de una inmunodepresión en este sujeto o a una verdadera relación causal entre el virus y la esquizofrenia. Se trataba de un paciente diagnosticado de esquizofrenia 3 años antes de suicidarse, y, aunque parece que en el momento de su muerte no había señales de infección aguda, podría tratarse de la reactivación de una infección latente. En general, la ausencia de resultados positivos entre las muestras obtenidas de biopsia cerebral podría ser debida a no ser la infección por este virus la verdadera causa etiopatogénica de la enfermedad, estar la infección en regiones cerebrales distintas a las evaluadas, producir la infección una lesión cerebral en una época anterior o al uso de una técnica poco sensible. Por tanto, los trabajos analizados, realizados sobre biopsia de tejido cerebral, no pueden confirmar el supuesto papel de CMV en una infección cerebral persistente o latente causante de esquizofrenia (Alexander RC *et al.*, 1992b).

Entre los trabajos que estudiaron la relación entre la infección por CMV y la esquizofrenia, analizando muestras de LCR, se obtuvieron algunos resultados positivos, aunque éstos no fueron estadísticamente significativos. En el primero de ellos (Albrecht P *et al.*, 1980) los autores, utilizando una técnica de inmunodifusión que hoy en día ha quedado obsoleta, encontraron aumentada la cantidad de anticuerpos IgG en LCR. Sin embargo, el hecho de detectar anticuerpos IgG en el LCR no implica, necesariamente, que haya habido infección en el SNC; por esta razón las nuevas técnicas diagnósticas se basan en la detección de proteínas o genoma viral. Más tarde, en el trabajo de Torrey *et al.* (1982) se utilizó una técnica de ELISA para detectar tanto antígenos como anticuerpos de CMV en LCR. No detectaron antígenos, pero descubrieron una diferencia significativa en la cuantificación de IgM de CMV en el LCR de pacientes esquizofrénicos, con respecto a

controles sanos, controles con otras enfermedades mentales diferentes a la esquizofrenia y controles con enfermedades neurológicas, y demostraron que esta diferencia no era debida a una alteración de la barrera hematoencefálica. De la misma manera, Shrikhande S *et al.* (1985) utilizaron una técnica de ELISA para detectar anticuerpos frente al CMV, pero sus resultados fueron contrarios a lo esperado, ya que indicaron que la detección de IgG de CMV en LCR es un factor de protección frente a la esquizofrenia.

Pocos son los estudios que se han atrevido a analizar la presencia de IgM frente a CMV. Uno de ellos (Fukuda R *et al.*, 1999) lo realizó en pacientes que sufrieron una descompensación de la enfermedad. El otro (Shrikhande S *et al.*, 1985), en pacientes crónicos y reagudizados. La IgM es la inmunoglobulina que se manifiesta en la primera fase de la infección por CMV y se mantiene elevada durante 2 ó 3 meses en sujetos inmunocompetentes, descendiendo bruscamente después, mientras que en pacientes inmunocomprometidos se mantiene detectable hasta 12 meses (Revello MG y Gerna G, 2002). Pero la IgM no debe ser considerada para el diagnóstico de infección, sino que se utiliza la determinación de IgG (Morris P *et al.*, 2006), debido a limitaciones como la escasa respuesta de IgM, la inhibición competitiva con IgG específica, la interferencia con el factor reumatoide tipo IgM, o la interferencia por la unión de IgM con antígenos celulares (Champsaur H *et al.*, 1988). Además también se pueden obtener falsos positivos debido a la interferencia con VEB (Miendje Deyi Y *et al.*, 2000).

Con respecto a VHH-6, en el trabajo de Niebuhr DW *et al.* (2008b) encontraron una asociación positiva entre la esquizofrenia y el virus (este estudio no se incluyó en el meta-análisis por falta de resultados absolutos). Por el contrario, Leweke FM *et al.* (2004) descubrieron una disminución de los niveles de IgG frente a VVZ y VHH-6 en pacientes con diagnóstico reciente de esquizofrenia, que no se evidenció en sujetos sanos o con enfermedad estable. La causa de este resultado no se determinó con seguridad pero podría ser debido a una cierta inmunosupresión en el momento de instauración de la enfermedad mental.

3. Parvovirus y su asociación con la esquizofrenia

Aunque no es la manifestación clínica más frecuente, los parvovirus se han asociado a algunos cuadros clínicos neurológicos como meningoencefalitis (Kerr JR *et al.*, 2002; Nolan RC *et al.*, 2003). Buka SL *et al.* (2001) lo incluyeron entre los microorganismos estudiados en el primer trabajo que realizaron sobre una cohorte de mujeres embarazadas, para valorar la aparición de psicosis en la descendencia. Fueron las evidencias previas de una posible afectación cerebral lo que llevó a Hobbs JA *et al.* (2006) a investigar la relación entre la infección por parvovirus y el desarrollo de esquizofrenia. El trabajo nos descubre la posibilidad de detectar parvovirus B19 y AAV-2 en biopsias cerebrales. Aunque los resultados obtenidos no son significativos, los datos sugieren que estos virus infectan y permanecen en el cerebro, y por tanto, tienen la oportunidad de interactuar con alteraciones genéticas presentes, aumentando la posibilidad de desarrollar esquizofrenia. Suponemos que la falta de estudios sobre estos microorganismos se puede deber a la ausencia de conocimiento de la afectación neurológica hasta hace unos años.

4. Virus JC y BK y su asociación con la esquizofrenia

El único estudio incluido en el meta-análisis que valoró la infección por VJC fue el de Carter GI *et al.* (1987). La infección primaria se produce en la infancia y no se asocia con un cuadro clínico reconocible. Sin embargo, la manifestación más característica de este virus, la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), es una enfermedad rara pero que ha presentado un auge en su incidencia tras la epidemia por el VIH, de forma que hasta el 5% de los pacientes con SIDA pueden desarrollarla (Tan CS y Koralnik IJ, 2010). En este sentido, el estudio de Carter GI *et al.* se publicó en 1987, momento del gran auge de la epidemia de VIH. Después no se han encontrado más artículos que relacionen este virus con la esquizofrenia. El estudio se realizó con muestras cerebrales,

porque el virus no se puede detectar en sangre periférica de sujetos inmunocompetentes (Koralnik IJ *et al.*, 1999), y los resultados fueron negativos.

Este mismo estudio (Carter GI *et al.*, 1987) también investigó la relación entre la infección por VBK y la esquizofrenia, y de la misma manera, no se encontraron secuencias virales en las muestras cerebrales.

5. Virus de la Enfermedad de Borna y su asociación con la esquizofrenia

El virus de la Enfermedad de Borna es un virus ARN de cadena simple negativa. Se ha aislado en mamíferos de países de Europa Central, Norte América y algunas regiones de Asia (Israel y Japón) pero se considera que su extensión puede ser mayor (Hatalski CG *et al.*, 1997). En animales, la infección produce trastornos del comportamiento que pueden recordar a los síntomas de ciertas enfermedades neuropsiquiátricas humanas, como el trastorno bipolar o la propia esquizofrenia (de la Torre JC, 1994). En humanos se ha podido detectar infección en sujetos en los países comentados, además de en Brasil, que no es una zona endémica (Miranda HC *et al.*, 2006; Nunes SO *et al.*, 2008).

La posible relación entre la infección por este virus y la aparición de trastornos mentales en humanos lo ha convertido en un microorganismo de especial interés. Aunque no está del todo claro, se ha presupuesto una transmisión horizontal de los caballos a los humanos, basada en la detección de animales infectados, con una característica inflamación y edema en los bulbos olfatorios en las primeras fases de la infección (Ludwig H *et al.*, 1988), y habiéndose encontrado también proteínas del virus en donantes de sangre sanos, que viven en zonas rurales con una importante cría de ganado equino (Takahashi H *et al.*, 1997).

A pesar de esos datos, existe controversia sobre la patogenicidad de VBD, que Bode y su grupo intentaron aclarar con numerosos estudios en diferentes poblaciones y

con diversas técnicas (Bode L, 2008; Bode L *et al.*, 2001; Ludwig H *et al.*, 1988; Scholbach T y Bode L, 2008). Según estos autores, el VBD es un virus de escasa patogenicidad, posible productor de infecciones subclínicas o latentes que genera alteraciones a nivel de neurotransmisores. En un estudio de seroprevalencia se han detectado anticuerpos anti-VBD y antígenos virales en niños alemanes sanos, hijos de mujeres sanas lo que sugiere que la infección puede ser similar a un proceso febril o catarral y por tanto pasar desapercibida (Scholbach T y Bode L, 2008).

Descrito como el único virus ARN que infecta solamente a neuronas, el ciclo vital del virus ocurre en el interior de las células infectadas y, al contrario que los retrovirus, no necesita integrarse en el genoma para poder replicarse (Feschotte C, 2010). De hecho, son los primeros virus ARN no pertenecientes al grupo de los retrovirus detectados en el genoma de mamíferos (Horie M *et al.*, 2010). A nivel experimental, en cultivos celulares, se han encontrado elementos endógenos (*Borna-Like*), que podrían ser la primera evidencia de endogenización de elementos víricos no-retrovíricos y que, incluso, podrían estar implicados en la evolución genética del hospedador.

En la década de los años 80 se detectaron anticuerpos frente a VBD en pacientes psiquiátricos (Rott R *et al.*, 1985). Diez años después se encontraron proteínas virales (proteínas N y P) en glóbulos blancos de pacientes esquizofrénicos (Bode L *et al.*, 1995). Hasta 2001 no se descubrió un nuevo parámetro diagnóstico, los inmunocomplejos circulantes (ICC) (Bode L *et al.*, 2001), que son agregados constituidos tras la reacción Ag-Ac. En el caso del VBD se producen anticuerpos frente a las proteínas N y P, y se han convertido en los marcadores de infección más prevalentes, con tasas de hasta el 30% entre sujetos sanos (Bode L y Ludwig H, 2003).

Los estudios incluidos en nuestro meta-análisis han utilizado cuatro tipos diferentes de técnicas diagnósticas: WB, electroluminiscencia, IF y RT-PCR. El trabajo más antiguo de los incluidos es el de Waltrip W *et al.* (1995), que utilizó la misma técnica de IF indirecta que el estudio original de Rott R (1985), pero que, además, añadió un análisis mediante WB. Posteriormente, Selten JP *et al.* (2000) utilizaron muestras de suero para

realizar IF indirecta, y, como ya se había descubierto la presencia de las proteínas P y N en glóbulos blancos, realizó RT-PCR para confirmar la infección. El resultado fue curioso pues se obtuvieron más resultados positivos entre los controles sanos que entre los pacientes esquizofrénicos. Los autores intentaron explicarlo mediante la hipótesis de la contaminación en el laboratorio.

En el trabajo de Lebain P *et al.* (2002), que es uno de los estudios más recientes, se utilizaron únicamente técnicas de IF indirecta y sus resultados no fueron concluyentes.

Uno de los estudios más completos fue el de Fukuda K *et al.* (2001), porque incorporó todos los tipos de técnicas diagnósticas conocidas hasta el momento. Sus resultados indicaron una seroprevalencia menor de la esperada, y concluyeron que la técnica más útil para detectar VBD era la detección de la respuesta inmune. Nakamura Y *et al.* (2000) utilizaron muestras de tejido cerebral y realizaron sobre ellas una técnica de RT-PCR, encontrando sólo 1 paciente seropositivo para VBD. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de que el genoma vírico se encuentre en el cerebro a pesar de no detectar ARN. Ha sido posible detectar genoma de VBD en tejido cerebral de individuos sanos, en diferentes zonas: hipocampo, corteza temporal y bulbo olfatorio (Haga S *et al.*, 1997); esto sugiere que VBD puede infectar el cerebro humano sin causar, aparentemente, ningún trastorno neuropsiquiátrico.

Aunque la esquizofrenia se considera una enfermedad con importante asociación familiar, en general, en los trabajos incluidos hemos encontrado como limitación el hecho de no incorporar grupos de control formados por familiares de los pacientes. Uno de los pocos estudios que así lo hizo e incluyó un grupo de familiares de pacientes esquizofrénicos es, además, el más reciente de los que estudian la relación de la infección por VBD y la esquizofrenia (Nunes SO *et al.*, 2008). En éste se analizó la presencia de la proteína p24 del ARN del VBD en células mononucleares de sangre periférica en pacientes esquizofrénicos, familiares con trastornos del estado de ánimo, familiares sanos y controles sanos. Los resultados obtenidos indicaron una detección mayor de ARN viral en sujetos esquizofrénicos y en familiares sanos.

Por otro lado, en el trabajo de Yamaguchi K *et al.* (1999), mediante una técnica de electroluminiscencia para detectar las proteínas p40 y p24 en suero humano, se concluyó que era significativamente más frecuente la infección por el virus entre pacientes esquizofrénicos. Esta técnica tiene una alta sensibilidad, pero también tiene sus limitaciones, puesto que Fukuda K *et al.* (2001) no consiguieron detectar ningún positivo cuando sí que lo obtuvieron con la técnica de WB. Los trabajos realizados por el grupo de Chen también obtuvieron resultados positivos, tanto usando técnicas de WB (Chen CH *et al.*, 1999a) como mediante RT-PCR (Chen CH *et al.*, 1999b).

En el meta-análisis se han incluido un amplio número de artículos que han analizado esta relación patogénica, sin embargo, en la revisión sistemática se encontraron otros que no se han podido incluir por no cumplir los criterios propuestos (Tabla 38). Además, se evidenció un sesgo de publicación en los estudios incluidos, en sentido positivo, es decir, se han publicado más estudios con resultados positivos que negativos, probablemente una de las razones sea la inclusión de pacientes psiquiátricos y no exclusivamente esquizofrénicos. Pensamos que este sesgo puede haber falseado el resultado, y que de haber incluido más artículos, la *OR* podría haber sido negativa. Otro elemento a destacar es que la calidad de los estudios, en conjunto, no fue demasiado buena porque en muchos de ellos no se indicó el momento de inclusión de los pacientes; sólo 7 estudios presentaron una calidad igual o superior a 6 puntos.

Tabla 38: Estudios sobre VBD no incluidos en el meta-análisis y motivos de exclusión.

ESTUDIO	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
Bode L <i>et al.</i> , 2001	Realizado en pacientes con depresión mayor y trastorno bipolar.
Kishi M <i>et al.</i> , 1995	No aporta datos sobre el tipo de enfermedad psiquiátrica de los pacientes.
Matsunaga H <i>et al.</i> , 2005	Valora los pacientes psiquiátricos en conjunto, sin separar los esquizofrénicos.
Miranda HC <i>et al.</i> , 2006	Valora los pacientes psiquiátricos en conjunto, sin separar los esquizofrénicos.
Sauder C <i>et al.</i> , 1996	Valora los pacientes psiquiátricos en conjunto, sin separar los esquizofrénicos.

A pesar de la extensa revisión realizada sobre VBD no nos queda del todo clara la implicación de éste en la patogenia de la esquizofrenia. Aunque la infección por VBD no es en sí mismo un factor predisponente, los virus influyen en la manera en que las células cerebrales funcionan, por eso es importante remarcar la habilidad de éste y otros virus de invadir las células y producir cambios en el genoma (Nunes SO *et al.*, 2008).

6. Virus de la diarrea viral bovina y su asociación con la esquizofrenia

El estudio de Sierra-Honigmann AM *et al.* (1995) investigó la posible relación entre la esquizofrenia y la infección por varios virus, entre los que estaba éste. No entendemos muy bien la inclusión de este virus en el estudio pues no afecta a humanos. Seguramente por esta razón no se pudieron encontrar secuencias virales en las células cerebrales, aunque los autores concluyen que se pudo deber a que las secuencias buscadas no fueran las que permanecieran en humanos infectados.

7. Retrovirus Endógenos Humanos y su asociación con la esquizofrenia

Crow TJ (1984) fue el primero en plantear una nueva hipótesis: considerar a los retrovirus como potenciales factores de riesgo para el desarrollo de esquizofrenia. Se estima que el 8% del genoma humano está formado por secuencias de HERVs, siendo la mayoría de éstas defectuosas. Estos virus pueden aparecer como entidades cromosómicas (genes y productos genéticos) o como retrovirus endógenos *per se*, una vez activados. Su patogenicidad viene determinada por factores hereditarios y ambientales (Christensen T, 2010).

Entre las razones que se pueden tener en cuenta para considerarlos factores etiopatogénicos de la esquizofrenia podríamos destacar:

- Infectan células cerebrales integrándose en el ADN celular
- Alteran la función cerebral de manera prolongada
- Poseen capacidad de existir en forma de provirus integrado y de replicarse junto al ADN genómico
- Tienen capacidad de existir como una forma exógena capaz de sobrevivir fuera de la célula hospedadora
- Hay posibilidad de que sean estimulados por factores ambientales

Tanto Coggiano MA *et al.* (1991) como Feenstra A *et al.* (1989), basaron sus estudios sobre la relación entre estos retrovirus y la esquizofrenia en la demostración de la actividad de la transcriptasa inversa en linfocitos de sangre periférica, pero no obtuvieron éxito. Unos años más tarde, Lillehoj EP *et al.* (2000), tuvieron en cuenta las nuevas teorías de los retrovirus en cuanto a considerar la capacidad de que éstos existan en forma de provirus integrado o de replicarse junto al ADN genómico, y la capacidad de existir como una forma exógena que sobrevive fuera de la célula hospedadora. En este estudio se encontró que algunos de los sujetos en el momento del primer episodio de esquizofrenia presentaban niveles elevados de anticuerpos frente a proteínas de retrovirus-no humanos, principalmente frente al gen *gag*. El estudio más completo y de mayor calidad de los incluidos en este apartado fue el de Huang WJ *et al.* (2006), que consiguieron demostrar, mediante RT-PCR, la presencia de ARN de HERV (gen *pol*) en sangre periférica de sujetos recién diagnosticados de esquizofrenia. El estudio conjunto de estos cuatro trabajos, sin embargó no aportó evidencias significativas de relación entre la infección y la enfermedad.

Los retrovirus HERV-W se caracterizan por estar integrados en el genoma humano, aunque con diferencias inter- e intra-individuales. El estudio más reciente de los incluidos

es el trabajo de Perron H *et al.* (2008), que obtuvo un resultado estadísticamente significativo, es decir, en los sujetos esquizofrénicos se encontraron, con mayor frecuencia, antígenos víricos (tipos gag y env). El grupo de Karlsson H *et al.* (2001; 2004) utilizó la técnica de PCR para detectar la presencia de secuencias de HERV-W en sujetos sanos y en sujetos con el primer episodio de esquizofrenia. El estudio de 2004, realizado en muestras de suero, no consiguió una diferencia estadísticamente significativa; sin embargo el de 2001, realizado en LCR, sí que consiguió una *OR* significativa. Según estos resultados entendemos que hay secuencias de HERV-W con más frecuencia en el LCR de pacientes recién diagnosticados de esquizofrenia. Por tanto, existe la posibilidad de que las secuencias encontradas de retrovirus exógenos hubieran producido una infección aguda, desencadenado la esquizofrenia; pero son necesarios estudios con tamaños muestrales mayores.

8. HTLV-1 y su asociación con la esquizofrenia

A pesar de que estudios previos no habían demostrado asociación entre HTLV-1 y la esquizofrenia (DeLisi LE y Sarin PS, 1985; Robert-Guroff M *et al.*, 1985), se desarrollaron algunos estudios posteriores como los de Kubo K *et al.* (1997), Rodgers-Johnson PE *et al.* (1996) o Taller AM *et al.* (1996), que tampoco han mostrado asociación significativa entre la infección y la enfermedad psiquiátrica.

Los trabajos realizados en poblaciones con una alta prevalencia de infección como Japón (Kubo K *et al.*, 1997) o Jamaica (Rodgers-Johnson PE *et al.*, 1996), no han mostrado asociación significativa, por tanto, en poblaciones con una baja prevalencia como la española (Toro C *et al.*, 2005) será todavía más improbable. Podemos concluir que este retrovirus no parece estar entre los factores de riesgo de la esquizofrenia.

9. Virus de la Inmunodeficiencia Humana y su asociación con la esquizofrenia

Alrededor del 30-60% de los pacientes infectados por el VIH-1 manifiesta, a lo largo de su evolución, algún trastorno neurológico. Este trastorno puede relacionarse con el propio VIH (demencia asociada a VIH), con infecciones oportunistas (como las producidas por *T. gondii*, tuberculosis, criptococosis, etc.) o con neoplasias (como el linfoma). La alteración neurológica ocurre, normalmente, en fases avanzadas de la enfermedad, y parece que, con los nuevos tratamientos antirretrovirales, ha disminuido su incidencia (Gatell JM *et al.*, 2000). Es un virus neurotrópico y neuroinvasivo, porque puede penetrar en el SNC y puede vivir en tejidos neuronales (Singer EJ *et al.*, 2010). A pesar de estos hechos, que podrían sugerir una posible relación patogénica entre VIH y la esquizofrenia, sólo hemos encontrado un trabajo que haya planteado esta posibilidad, encontrando, sólo, indicios de significación (Hart DJ *et al.*, 1999).

Tras realizar la revisión sistemática sí hemos podido evidenciar, sin embargo, que muchos estudios han evaluado la frecuencia de infección por VIH entre los pacientes esquizofrénicos. Algunos de estos trabajos han demostrado que la prevalencia de VIH es mayor entre la población esquizofrénica, debido al incremento en las conductas de riesgo (Vlassova N *et al.*, 2009). La esquizofrenia, debido al comportamiento desorganizado, está fuertemente relacionada con el consumo de drogas y los comportamientos sexuales de riesgo (De Hert M *et al.*, 2009). Además, los pacientes esquizofrénicos suelen tener un menor conocimientos sobre las enfermedades infecciosas y sus prácticas de riesgo, entre ellas VIH (Sáiz Ruiz J *et al.*, 2008).

10. Virus de la gripe y su asociación con la esquizofrenia

El mecanismo patogénico por el que el virus de la gripe podría relacionarse con la esquizofrenia no está claro. La hipótesis más aceptada es que los anticuerpos maternos

podrían producir, en ciertas mujeres con predisposición genética, una reacción inmunológica que dañase el cerebro fetal (Murray RM, 1994). Por tanto, la mejor forma de confirmar esta hipótesis sería mediante estudios de cohortes prospectivas que valorasen la infección materna y el posterior desarrollo de esquizofrenia en la descendencia.

Los estudios de Taller AM *et al.* (1996) y Sierra-Hongmann AM *et al.* (1995), realizados sobre muestras de tejido cerebral, no obtuvieron resultados estadísticamente significativos, es decir, no hay datos concluyentes que indiquen que el virus de la gripe se pueda encontrar en el cerebro humano. Por su parte, el trabajo de Albrecht P *et al.* (1980), en el que se buscaron anticuerpos presentes en el LCR, tampoco aportó resultados significativos.

El estudio de Mednick SA *et al.* (1988) fue el primero en demostrar un riesgo aumentado de esquizofrenia tras la exposición al virus influenza A2 en el segundo trimestre de la gestación. Este resultado ha sido posteriormente corroborado por otros trabajos (Barr CE *et al.*, 1990; Brown AS *et al.*, 2000; Limosin F *et al.*, 2003; Sham PC *et al.*, 1992). Sin embargo, se trata de estudios ecológicos, que presentan la importante limitación de no valorar la presencia de infección, ni en la madre ni en el feto. Por otro lado, dos estudios (Cannon M *et al.*, 1996; Crow TJ y Done TJ, 1992) analizaron marcadores de infección frente al virus influenza en la madre, sin encontrar relación causal.

11. Familia *Chlamydiaceae* y su asociación con la esquizofrenia

De los artículos de Fellerhoff B *et al.* (2005 y 2007) podemos decir que no se consiguió probar que las bacterias de la familia *Chlamydiaceae* se puedan considerar agentes etiopatogénicos de la esquizofrenia, ni que afecten a la duración o la gravedad de la enfermedad, pero sí que en los pacientes esquizofrénicos se puede detectar con mayor frecuencia ADN bacteriano. No obstante los IC 95% de ambas OR fueron exageradamente

amplios, debido a los pequeños tamaños muestrales. Para intentar definir esta asociación serían necesarios nuevos trabajos que incluyeran más sujetos.

12. *Toxoplasma gondii* y su asociación con la esquizofrenia

T. gondii es un parásito intracelular obligado. La toxoplasmosis congénita puede producir importantes defectos, sobre todo a nivel cerebral (sordera, convulsiones, retraso mental, calcificaciones intracraneales, coriorretinitis). Por otro lado, la infección después del parto, en sujetos inmunocompetentes, normalmente es asintomática. Dado el conocido neurotropismo del protozoo, ha existido interés en descubrir una posible relación causal entre éste y la esquizofrenia. El primer estudio en pacientes psiquiátricos se publicó en 1953, por Kozar Z en Polonia (Kozar Z *et al.*, 1953). Desde entonces se han seguido realizando trabajos por todo el mundo, debido a la ubicuidad del microorganismo.

En nuestro meta-análisis se han incluido 8 estudios (Tabla 39). Todos menos uno (Conejero-Goldberg C *et al.*, 2003) se basaron en la detección de anticuerpos frente al parásito mediante una técnica de ELISA. Considerando todos los estudio, de forma conjunta, se obtuvo un resultado significativo, con valores muy similares a los obtenidos en el meta-análisis de Torrey EF *et al.* (2007). En este último trabajo se incluyeron 23 estudios, algunos publicados y otros no, y sólo 6 escritos en inglés. La mayoría de ellos fueron de origen chino (43%). Su búsqueda fue muy exhaustiva porque contactaron personalmente con los investigadores. En nuestro meta-análisis se han incluido menos artículos, sin embargo, los estudios proceden de diferentes países, lo cual es importante porque la diversidad de culturas explicaría otros factores de riesgo a tener en cuenta (Alvarado-Esquivel C *et al.*, 2006; Torrey EF *et al.*, 2000; Torrey EF y Yolken RH, 1995). Algunos autores han valorado como limitación a los resultados positivos, que la infección se podría haber producido después del primer episodio de esquizofrenia, y que la presencia de IgG frente a *T. gondii* podría ser debida a los malos hábitos higiénicos que se

sabe que presentan los enfermos esquizofrénicos. No obstante, podemos observar que los resultados han sido positivos tanto en situación estable como al diagnóstico de la esquizofrenia.

Tabla 39: Relación de estudios incluidos en el meta-análisis que han estudiado la relación entre *T. gondii* y esquizofrenia.

ESTUDIO	PAÍS	CIUDAD	CASOS / CONTROLES
Tamer GS <i>et al.</i> , 2008	Turquía	Kocaeli	Ingresados, estables / Sanos
Niebuhr DW <i>et al.</i> , 2008a	Estados Unidos	--	Militares, primer episodio / Militares
Mortensen PB <i>et al.</i> , 2007	Dinamarca	--	Cohorte, estable/ Cohorte
Cetinkaya Z <i>et al.</i> , 2007	Turquía	Elazig	Consulta externa hospital, estables / Pacientes depresivos y controles sanos (familiares y trabajadores)
Alvarado-Esquivel C <i>et al.</i> , 2006	México	Durango	Ingresados, primer episodio / Donantes de sangre, ancianos
Alvarado-Esquivel C <i>et al.</i> , 2006	México	Durango	Ingresados, estables / Donantes de sangre, ancianos
Conejero-Goldberg C <i>et al.</i> , 2003	Estados Unidos	Bethesda	<i>Stanley Foundation Brain Collection</i> , post-mortem / idem
Yolken RH <i>et al.</i> , 2001	Alemania	Heidelberg	Ingresados, primer episodio / Sanos

Hay que destacar que, en los dos estudios con mayor tamaño muestral (Niebuhr DW *et al.*, 2008a; Mortensen PB *et al.*, 2007), no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos. Podría deberse a que en las poblaciones de estudio (militares estadounidenses y cohorte danesa, respectivamente) la prevalencia de anticuerpos sea muy elevada debido a las costumbres dietéticas o a la posesión de animales domésticos, y que, al tratarse de tamaños muestrales más grandes, la posibilidad de encontrar diferencias disminuyesen.

Por tanto, según los datos obtenidos en el nuestro y en otros meta-análisis, parece que existe una relación causal entre *T. gondii* y la esquizofrenia. Sin embargo, se pueden alegar algunas limitaciones a esta afirmación:

- Los estudios realizados detectan anticuerpos, y no directamente el ADN o las formas quísticas de *T. gondii*. No obstante, si la prueba serológica está realizada correctamente, se debe considerar como un buen método de detección (Cubitt WD *et al.*, 1992).
- En la mayoría de los pacientes esquizofrénicos no se consigue detectar anticuerpos frente a *T. gondii*. Parece que el parásito podría ser un factor desencadenante en sujetos con una predisposición genética para la esquizofrenia.
- Ajustando el resultado según la calidad de los estudios (meta-regresión) parece existir una sobrestimación del valor de la *OR* conjunta debido a que los estudios con *OR* no estadísticamente significativas son los de mayor calidad (Niebuhr DW *et al.*, 2008; Mortensen PB *et al.*, 2007).

13. *Toxocara* spp. y su asociación con la esquizofrenia

En el único artículo incluido (Kaplan M *et al.*, 2008) se obtuvo una asociación significativa entre la detección de anticuerpos frente al parásito y la esquizofrenia. Sin embargo, este trabajo se planteó para determinar si padecer de esquizofrenia era un factor de riesgo para contraer la parasitación por *Toxocara* spp. Por tanto, sólo se puede concluir que la esquizofrenia es un factor de riesgo, debido a la falta de higiene y a los trastornos del comportamiento, pero no se pueden establecer relaciones etiopatogénicas.

14. Aspectos sobre prevención y tratamiento de la esquizofrenia derivados del meta-análisis

Los pacientes esquizofrénicos reciben tratamientos de diferentes grupos terapéuticos: antipsicóticos, estabilizadores del humor, antidepresivos, benzodiazepinas.

Aceptando la afirmación de que tanto una infección aguda como la reactivación de una infección latente pueden ser factores desencadenantes para el desarrollo o la descompensación de la esquizofrenia, se puede plantear la hipótesis de que tratando o previniendo la infección evitaremos la enfermedad mental.

Por un lado se ha considerado que los fármacos antipsicóticos pueden tener una acción antiinflamatoria (Perron H *et al.*, 2008), produciendo una disminución de los anticuerpos frente a CMV y *T. gondii* (Leweke FM *et al.*, 2004), y demostrando *in vitro* una inhibición de la replicación del *T. gondii* (haloperidol y ácido valproico) (Jones-Brando L *et al.*, 2003). Clozapina inhibe la replicación del VIH *in vitro* (Jones-Brando LV *et al.*, 1997). El litio, fármaco estabilizador del humor, ha demostrado un efecto antiviral frente a herpesvirus, VHH-1 y VHH-2, que puede ser debido a una inhibición de IL-6, o porque al estabilizar el humor hace al sujeto más resistente al estrés biológico o físico, considerados influyentes en la reactivación de una infección latente (Rybakowsky JK, 1999). Además, el litio parece haber demostrado una acción protectora sobre la neurotoxicidad de VIH y una mejoría cognitiva en los pacientes VIH positivos (Letendre SL *et al.*, 2006).

Por otro lado, se ha probado la eficacia de ciertos antimicrobianos en la clínica de la esquizofrenia. El tratamiento con valaciclovir ha demostrado mejorar los síntomas en pacientes esquizofrénicos con presencia de anticuerpos anti-CMV (Dickerson FB *et al.*, 2003b). El tratamiento con minociclina, una tetraciclina, fue satisfactorio en dos pacientes con síntomas catatónicos (Miyaoka T *et al.*, 2007).

A pesar de la aceptada relación de riesgo entre ciertos agentes microbianos y la esquizofrenia, sin embargo, aún no se tiene conocimiento sobre los efectos de antimicrobianos como posibles tratamientos en la enfermedad mental, siendo necesarios más estudios siguiendo esta línea (Fatemi SH, 2009).

La esquizofrenia, al igual que otras enfermedades mentales, no suele ser considerada desde la perspectiva de la salud pública y la prevención (Sartorius N y Henderson AS, 1992). Sin embargo, como enfermedad crónica, se pueden valorar aspectos de prevención primaria, secundaria y terciaria.

La prevención primaria comprendería la aplicación de conductas preventivas y promotoras de salud con el objetivo de disminuir la incidencia de la enfermedad. En este grupo se incluiría la mejora de la asistencia pre- y perinatal, así como la prevención de la infección por el virus de la gripe en mujeres gestantes. La vacuna antigripal se considera un paso importante en la prevención, y, aunque ha tenido algunos detractores (Nahmias AJ *et al.*, 2006; Patterson PH, 2007), se ha aceptado como segura por algunos grupos (Boksa P, 2008; Mak TK *et al.*, 2008). Un vez que se demuestra la infección gripal en la mujer gestante se puede recomendar el tratamiento con oseltamivir (categoría C) (Montané E *et al.*, 2010). Se recomienda la utilización de preservativo durante el embarazo en mujeres con riesgo de contraer la infección por VHH-2 (Buka SL *et al.*, 2008).

En la prevención secundaria se incluirían la identificación y el tratamiento precoz de la esquizofrenia; incluyendo la detección de la enfermedad todavía latente en grupos poblacionales de riesgo, como familiares de esquizofrénicos o jóvenes en situación de exclusión social.

La prevención terciaria intentaría minimizar la morbi-mortalidad, previniendo las recaídas, el aislamiento o el suicidio, entre otras (Compton MT, 2004). Aquí se incluirían aspectos como la valoración del cumplimiento terapéutico o la detección de cambios en la sintomatología, aspectos en los que los médicos de Atención Primaria tienen una importancia relevante (Kendrick T, 1999).

CONCLUSIONES

1. La revisión sistemática de la bibliografía puso de manifiesto que los virus han sido los agentes infecciosos en los que más frecuentemente se ha evaluado una posible relación con el desarrollo de esquizofrenia, siendo, especialmente numerosos, los estudios centrados en la familia *Herpesviridae*, virus de la Enfermedad de Borna y Retrovirus Endógenos Humanos. Entre las bacterias sólo se ha considerado la infección por miembros de la familia *Chlamydiaceae*; y, entre los parásitos, *Toxoplasma gondii* y *Toxocara* spp. No hemos podido encontrar estudios centrados en la posible relación de la enfermedad con la infección fúngica.
2. Tras realizar el meta-análisis, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la esquizofrenia y la detección de marcadores de infección por virus de la familia *Herpesviridae*, parvovirus, virus JC, BK, virus de la diarrea viral bovina, virus de la gripe, u otros retrovirus distintos al Retrovirus Endógeno Humano tipo W, como Virus de la Inmunodeficiencia Humana, Virus Humano Linfotrópico tipo 1 y otros Retrovirus Endógenos Humanos.
3. Entre los virus, el meta-análisis puso de manifiesto la existencia de una relación significativa entre el virus de la Enfermedad de Borna y la esquizofrenia. Esta asociación se evidenció porque la estimación global conjunta de los estudios que detectaron anticuerpos en suero frente al virus fue significativa, mientras que la de los estudios que usaron técnicas de detección del ARN vírico, tanto en biopsias de tejido cerebral como en sangre total, presentó indicios de significación. Por tanto, podemos decir que la positividad de los marcadores inmunológicos de infección por el virus de la Enfermedad de Borna se asoció estadísticamente con la esquizofrenia.

Es posible que nuevos estudios, que incrementen el número de sujetos en los que se evalúe la presencia del ARN del virus, puedan corroborar esta asociación encontrada exclusivamente a nivel de anticuerpos.

4. La infección por Retrovirus Endógeno Humano tipo W también mostró una asociación estadísticamente significativa con la esquizofrenia. En este caso, la asociación se puso de manifiesto tanto en los trabajos que usaron como marcador de infección la detección en suero de antígenos virales, como la detección de ARN en líquido cefalorraquídeo, si bien el número de estudios y de sujetos incluidos fueron escasos, y existió un sesgo de publicación.
5. La detección en sangre de ADN de *Chlamydia pneumoniae* y *Chlamydia psittaci* fue significativamente más frecuente entre pacientes esquizofrénicos que entre los sujetos pertenecientes a los grupos control, lo que no ocurrió para *Chlamydia trachomatis*. No obstante, debido al escaso número de estudios que pudieron ser incluidos en el meta-análisis, no podemos afirmar, de forma fehaciente, que la infección por estas bacterias sea un factor relacionado con la enfermedad psiquiátrica.
6. Existió, según nuestra metodología, una asociación estadísticamente significativa entre la esquizofrenia y la parasitación por *Toxoplasma gondii*, a pesar de la existencia de un sesgo de publicación. Desde el punto de vista inmunológico, podemos afirmar que la detección de anticuerpos tipo IgG en suero frente al parásito podría ser un factor relacionado significativamente con la esquizofrenia;

resultado que no se puede hacer extensible al anticuerpo IgM. Sin embargo, el único trabajo que evaluó la detección de ADN del parásito en biopsia de tejido cerebral, no obtuvo resultados significativos. Con respecto a *Toxocara* spp., sólo se encontró un trabajo que incluyese a este parásito, obteniendo asociación significativa entre la parasitación, puesta de manifiesto por la detección de anticuerpos en suero, y la enfermedad.

7. Pensamos que, para obtener una conclusión definitiva, es necesario que se desarrollen nuevos estudios prospectivos y comparativos, con un número suficiente de pacientes, que utilicen la combinación de varias técnicas microbiológicas para un mismo sujeto y muestra, valoren si el paciente con esquizofrenia está en fase estable o descompensada de la enfermedad, y analicen simultáneamente sangre, líquido cefalorraquídeo y tejido cerebral mediante técnicas estandarizadas y con una adecuada sensibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

-
- Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS, *et al.* Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(14): 8104-8109.
- Ahuja N, Carroll BT. Possible anti-catatonic effects of minocycline in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 968-969.
- Al Mousawi AH, Dunstan FD. Changes in the risk of schizophrenia in Scotland: is there an environmental factor? *Schizophr Bull* 1998; 24(4): 529-535.
- Albrecht P, Torrey EF, Boone E, Hicks JT, Daniel N. Raised Cytomegalovirus-antibody level in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients. *Lancet* 1980; 2(8198): 769-772.
- Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999; 156(9): 1358-1366.
- Alexander RC, Cabirac G, Lowenkopf T, Casanova M, Kleinman J, Wyatt RJ, *et al.* Search for evidence of Herpes Simplex Virus, type 1, or Varicella-Zoster Virus infection in postmortem brain tissue from schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1992a; 86(5): 418-420.
- Alexander RC, Spector SA, Casanova M, Kleinman J, Wyatt RJ, Kirch DG. Search for Cytomegalovirus in the postmortem brains of schizophrenic patients using the polymerase chain reaction. *Arch Gen Psychiatry* 1992b; 49(1): 47-53.
- Allardyce J, Boydell J, Van OJ, Morrison G, Castle D, Murray RM, *et al.* Comparison of the incidence of schizophrenia in rural Dumfries and Galloway and urban Camberwell. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 335-339.
- Alvarado-Esquivel C, Alanis-Quinones OP, Arreola-Valenzuela MA, Rodriguez-Briones A, Piedra-Nevarez LJ, Duran-Morales E, *et al.* Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* infection in psychiatric inpatients in a northern Mexican city. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 178.

American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales - IV - Texto revisado. 1ª ed. Barcelona: Masson; 2002.

Amstrom KE, Mancall EL, Richardson EP Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Brain* 1958; 81: 93-127.

Anderson LJ, Tsou C, Parker RA, Chorba TL, Wulff H, Tattersall P, *et al.* Detection of antibodies and antigens of human Parvovirus B19 by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1986; 24: 522–526.

Andreasen NC, Flaum M. Schizophrenia: the characteristic symptoms. *Schizophr Bull* 1991; 17(1): 27-49.

Andreasen NC. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39(7): 784-788.

Arnaud F, Murcia PR, Palmarini M. Mechanisms of late restriction induced by an Endogenous Retrovirus. *J Virol* 2007;81:11441–11451.

Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 110-117.

Baker JC. Bovine viral diarrhea virus: A review. *J Am Vet Med Assoc* 1987; 190: 1449-1458.

Ballús C. Terapéuticas psiquiátricas. En: Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna*. 14ª ed. Madrid: Harcourt; 2000: 1825-1828.

Barr CE, Mednick SA, Munk-Jorgensen P. Exposure to influenza epidemics during gestation and adult schizophrenia. A 40-year study. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(9): 869-874.

Basan A, Kissling W, Leucht S. Valproate as an adjunct to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2004; 70(1): 33-37.

-
- Begg CB, Mazumbar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; 50: 1088-1101.
- Bhugra D, Leff J, Mallett R, Der G, Corridan B, Rudge S. Incidence and outcome of schizophrenia in whites, African-Caribbeans and Asians in London. *Psychol Med* 1997; 27(4): 791-798.
- Bleuler E. Dementia praecox oder die gruppe der schizophrenien. En: *Handbuch der geisteskrankheiten*. Ed. G. Aschaffenburg, Deuticke, Leipzig. 1911.
- Blikstada V, Benachenhoua F, Sperberb GO, Blomberg J. Evolution of Human Endogenous Retroviral sequences: a conceptual account. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65: 3348-3365.
- Bode L, Ludwig H. Borna Disease Virus infection, a human mental-health risk. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16(3): 534-545.
- Bode L, Reckwald P, Severus WE, Stoyloff R, Ferszt R, Dietrich DE, *et al.* Borna Disease Virus-specific circulating immune complexes, antigenemia, and free antibodies--the key marker triplet determining infection and prevailing in severe mood disorders. *Mol Psychiatry* 2001; 6(4): 481-491.
- Bode L, Zimmermann W, Ferszt R, Steinbach F, Ludwig H. Borna Disease Virus genome transcribed and expressed in psychiatric patients. *Nat Med* 1995; 1(3): 232-236.
- Bode L. Human Bornavirus infection-- towards a valid diagnostic system. *APMIS Suppl.* 2008; (124): 21-39.
- Boksa P. Maternal infection during pregnancy and schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2008; 33(3): 183-185.
- Boydell J, Van Os J, Lambri M, Castle D, Allardyce J, McCreadie RG, *et al.* Incidence of schizophrenia in south-east London between 1965 and 1997. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 45-49.

Bradbury TN, Miller GA. Season of birth in schizophrenia: a review of evidence, methodology and etiology. *Psychological Bull* 1985; 98(3): 569-594.

Brenner HD, Roder V, Hodel B, Reed D, Libermann RP. Integrated psychological therapy for schizophrenic patients. H&H Publisher; 1994.

Bresnahan M, Menezes P, Varma V, Susser E. Geographical variation in incidence, course and outcome of schizophrenia: a comparison of developing and developed countries. En: Murray RM, Jones PB. *The epidemiology of schizophrenia*. Cambridge University Press; 2003.

Brown AS, Schaefer CA, Quesenberry CP Jr., Shen L, Susser ES. No evidence of relation between maternal exposure to Herpes Simplex Virus type 2 and risk of schizophrenia? *Am J Psychiatry* 2006;163(12): 2178-2180.

Brown AS, Schaefer CA, Wyatt RJ, Goetz R, Begg MD, Gorman JM, *et al.* Maternal exposure to respiratory infections and adult schizophrenia spectrum disorders: a prospective birth cohort study. *Schizophr Bull* 2000; 26(2): 287-295.

Brown AS. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006; 32(2): 200-202.

Brown KE. Infecciones por parvovirus. En: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Larry Jameson J, *et al.* (Eds.). *Harrison: Principios de medicina interna*. 17ª ed. México: Interamericana; 2008; 1114-1117.

Buka SL, Cannon TD, Torrey EF, Yolken RH. Maternal exposure to Herpes Simplex Virus and risk of psychosis among adult offspring. *Biol Psychiatry* 2008; 63(8): 809-815.

Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Bernstein D, Yolken RH. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(11): 1032-1037.

Cameron DE. Early schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1938; 95: 567-582.

Cannon M, Cotter D, Coffey VP, Sham PC, Takei N, Larkin C, *et al.* Prenatal exposure to the 1957 influenza epidemic and adult schizophrenia: a follow-up study. *Br J Psychiatry* 1996; 168(3): 368-371.

Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002; 159(7): 1080-1092.

Cannon MJ, Davis KF. Washing our hands of the congenital Cytomegalovirus disease epidemic. *BMC Public Health* 2005; 5: 70.

Carter CJ. Schizophrenia susceptibility genes directly implicated in the life cycles of pathogens: Cytomegalovirus, Influenza, Herpes Simplex, Rubella and *Toxoplasma gondii*. *Schizophr Bull* 2009; 35(6): 1163-1182.

Carter GI, Taylor GR, Crow TJ. Search for viral nucleic acid sequences in the post mortem brains of patients with schizophrenia and individuals who have committed suicide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50(3): 247-251.

Cedeno F, Penalva de OAC, Vidal JE, Trujillo JR. Virus neurotrópicos: el Virus JC y la leucoencefalopatía multifocal progresiva. *Rev Mex Neuroci* 2006; 7(1): 46-54.

Cerletti U, Bini L. *Archivio generale di neurologia* 1938; 19: 266-268.

Cetinkaya Z, Yazar S, Gecici O, Namli MN. Anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in patients with schizophrenia--preliminary findings in a Turkish sample. *Schizophr Bull* 2007; 33(3): 789-791.

Champsaur H, Fattal-German M, Arranhado R. Sensitivity and specificity of viral immunoglobulin M determination by indirect enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1988; 26(2): 328-332.

Chen CH, Chiu YL, Shaw CK, Tsai MT, Hwang AL, Hsiao KJ. Detection of Borna Disease Virus RNA from peripheral blood cells in schizophrenic patients and mental health workers. *Mol Psychiatry* 1999b; 4(6): 566-571.

Chen CH, Chiu YL, Wei FC, Koong FJ, Liu HC, Shaw CK, *et al.* High seroprevalence of Borna Virus infection in schizophrenic patients, family members and mental health workers in Taiwan. *Mol Psychiatry* 1999a; 4(1): 33-38.

Christensen T. HERVs in Neuropathogenesis. *J Neuroimmune Pharmacol* 2010; DOI 10.1007/s11481-010-9214-y.

Citrome L. Use of lithium, carbamazepine, and valproic acid in a state-operated psychiatric hospital. *J Pharm Technol* 1995; 11(2): 55-59.

Coffey VP, Jessop WJ. Congenital abnormalities. *Ir J Med Sci* 1955; 6(349): 30-48.

Coggiano MA, Alexander RC, Kirch DG, Wyatt RJ, Kulaga H. The continued search for evidence of retroviral infection in schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1991; 5(3): 243-247.

Cohen RZ, Seeman MV, Gotowiec A, Kopala L. Earlier puberty as a predictor of later onset of schizophrenia in women. *Am J Psychiatry* 1999; 156(7): 1059-1064.

Compton MT. Considering schizophrenia from a prevention perspective. *Am J Prev Med* 2004; 26(2): 1781-1785.

Conejero-Goldberg C, Torrey EF, Yolken RH. Herpesviruses and *Toxoplasma gondii* in orbital frontal cortex of psychiatric patients. *Schizophr Res* 2003; 60(1): 65-69.

Coons AH, Creech HJ, Jones RN, Berliner E. The demonstration of pneumococcal antigen in tissues by use of fluorescent antibody. *J Immunol* 1942; 45: 159-170.

-
- Crow TJ, Done DJ. Prenatal exposure to influenza does not cause schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 390-393.
- Crow TJ. A re-evaluation of the viral hypothesis: is psychosis the result of retroviral integration at a site close to the cerebral dominance gene? *Br J Psychiatry* 1984; 145: 243-253.
- Cubitt WD, Ades AE, Peckham CS. Evaluation of five commercial assays for screening antenatal sera for antibodies to *Toxoplasma gondii*. *J Clin Pathol* 1992; 45(5): 435-438.
- Cutting J. The right cerebral hemisphere and pschiatric disorders. Oxford: Oxford University Press; 1999.
- Czygan M, Hallensleben W, Hofer M, Pollak S, Sauder C, Bilzer T, *et al.* Borna Disease Virus in human brains with a rare form of hippocampal degeneration but not in brains of patients with common neuropsychiatric disorders. *J Infect Dis* 1999; 180(5): 1695-1699.
- De Hert M, Wampers M, Van Eyck D, Peuskens J, Franic T, Vidovic D, *et al.* Prevalence of HIV and hepatitis C infection among patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2009; 108(1-3): 307-308.
- de la Torre JC. Molecular biology of Borna disease virus: prototype of a new group of animal viruses. *J Virol* 1994; 68: 7669-7675.
- DeLisi LE, Bass N, Boccio A, Shields G, Morganti C. Age of onset in familial schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51(4): 334-335.
- DeLisi LE, Sarin PS. Lack of evidence for retrovirus infection in schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1985; 146: 674-675.

DeLisi LE, Smith SB, Hamovit JR, Maxwell ME, Goldin LR, Dingman CW, *et al.* Herpes Simplex Virus, Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus antibody titres in sera from schizophrenic patients. *Psychol Med* 1986; 16(4): 757-763.

DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1986; 7: 177-188.

Dickerson F, Kirkpatrick B, Boronow J, Stallings C, Origoni A, Yolken R. Deficit schizophrenia: association with serum antibodies to cytomegalovirus. *Schizophr Bull* 2006; 32(2): 396-400.

Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C, Origoni AE, Ruslanova I, Yolken RH. Association of serum antibodies to Herpes Simplex Virus 1 with cognitive deficits in individuals with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003a; 60(5): 466-472.

Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings CR, Origoni AE, Yolken RH. Reduction of symptoms by valacyclovir in Cytomegalovirus-seropositive individuals with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003b; 160(12): 2234-2236.

Dorland. Diccionario médico ilustrado de bolsillo. 26ª ed. Madrid: McGraw-Hill - Interamericana; 2003.

Drew WL. Herpesviruses. En: Ryan KJ, Ray GC (Eds.). *Sherris Medical Microbiology*. 4ª ed. McGraw-Hill; 2004.

Egger M, Smith GD, Schneider M, Zinder Ch. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315: 629-634.

Elias M, Chesa D, Izquierdo E, Fernandez E, Sitjas M. Eficacia de la rehabilitación cognitiva en la esquizofrenia: una revisión. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 2003; 86.

- Ellison Z, Van OJ, Murray R. Special feature: childhood personality characteristics of schizophrenia: manifestations of, or risk factors for, the disorder? *J Pers Disord* 1998; 12(3): 247-261.
- Faris R, Dunham H. *Mental disorders in urban areas*. Chicago: University of Chicago Press; 1939.
- Fatemi SH y Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull* 2009; 35(3): 528-548.
- Fatemi SH. Potential microbial origins of schizophrenia and their treatments. *Drugs Today (Barc)*. 2009; 45(4): 305–318.
- Fauci AS, Clifford H. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados. En: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Larry Jameson J, *et al.* (Eds.) *Harrison: Principios de medicina interna*. 17ª ed. Mexico: Interamericana; 2008;1137-1203.
- Feenstra A, Kirch DG, Bracha HS, Wyatt RJ. Lack of evidence for a role of T-cell-associated retroviruses as an etiology of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1989; 25(4): 421-430.
- Fellerhoff B, Laumbacher B, Mueller N, Gu S, Wank R. Associations between *Chlamydophila* infections, schizophrenia and risk of HLA-A10. *Mol Psychiatry* 2007; 12(3): 264-272.
- Fellerhoff B, Laumbacher B, Wank R. High risk of schizophrenia and other mental disorders associated with chlamydial infections: hypothesis to combine drug treatment and adoptive immunotherapy. *Med Hypotheses* 2005; 65(2): 243-252.
- Fernández F, Gutiérrez J, Linares J, Rojas A, Sorlózano A. A positive association of peripheral arterial occlusive disease (PAD) and *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*. *J Basic Microbiol* 2005; 45(4): 294-300.

Feschotte C. Virology: Bornavirus enters the genome. *Nature* 2010; 463(7277): 39-40.

Fishman J. BK Virus Nephropathy, Polyomavirus Adding Insult to Injury. *N Engl J Med* 2002; 347(7): 527-530.

Folnegovic Z, Folnegovic-Smalc V. Schizophrenia in Croatia: interregional differences in prevalence and a comment on constant incidence. *J Epidemiol Community Health* 1992; 46(3): 248-255.

Frykholm BO. On the question of infectious aetiologies for multiple sclerosis, schizophrenia and the chronic fatigue syndrome and their treatment with antibiotics. *Medical Hypotheses* 2009; 72(6): 736-739.

Fukuda K, Takahashi K, Iwata Y, Mori N, Gonda K, Ogawa T, *et al.* Immunological and PCR analyses for Borna Disease Virus in psychiatric patients and blood donors in Japan. *J Clin Microbiol* 2001; 39(2): 419-429.

Fukuda R, Sasaki T, Kunugi H, Nanko S. No changes in paired viral antibody titers during the course of acute schizophrenia. *Neuropsychobiology* 1999; 40(2): 57-62.

Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human Papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971; 1(7712): 1253-1257.

Gatell JM, Graus F, Miro JM. Complicaciones neurológicas del sida. En: Ferreras P, Rozman C. *Medicina Interna*. 14ª ed. Madrid: Harcourt; 2000.

Gelder M, Mayou R, Geddes J. Esquizofrenia y otros trastornos relacionados. En: *Psychiatry: an Oxford Core Text*. 2ª ed. Madrid: Marban; 1999; 158-183.

Girault JA, Greengard P. The neurobiology of dopamine signaling. *Arch Neurol* 2004; 61(5): 641-644.

-
- Glynn SM, Marder SR, Liberman RP, Blair K, Wirshing WC, Wirshing DA, *et al.* Supplementing clinic-based skills training with manual-based community support sessions: effects on social adjustment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159(5): 829-837.
- Goldberg TE, Burdick KE, McCormack J, Napolitano B, Patel RC, Sevy SM, *et al.* Lack of an inverse relationship between duration of untreated psychosis and cognitive function in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2009; 107(2-3): 262-266.
- Goldner EM, Hsu L, Waraich P, Somers JM. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry* 2002; 47(9): 833-843.
- Gotlieb-Stematsky T, Zonis J, Arlazoroff A, Mozes T, Sigal M, Szekely AG. Antibodies to Epstein-Barr virus, herpes simplex type 1, cytomegalovirus and measles virus in psychiatric patients. *Arch Virol* 1981; 67(4): 333-339.
- Gottesman II, Groome CS. HIV / AIDS risks as a consequence of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997; 23: 675–684.
- Green M, Walker E. Attentional performance in positive- and negative-symptom schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174(4): 208-213.
- Guggenheim FG, Babigian HM. Catatonic schizophrenia: epidemiology and clinical course. *J Nerv Ment Dis* 1974; 158: 291-305.
- Häfner H, Riecher-Rössler A, Hambrecht M, Maurer K, Meissner S, Schmidtke A, *et al.* IRAOS: an instrument for the retrospective assessment of the onset of schizophrenia. *Schizophr Res* 1992; 6(3): 209-223.
- Häfner H. Prodrome, onset and early course of schizophrenia. En: Murray RM, Jones PB. *The epidemiology of schizophrenia*. Cambridge University Press; 2003.

- Haga S, Yoshimura M, Motoi Y, Arima K, Aizawa T, Ikuta K, *et al.* Detection of Borna Disease Virus genome in normal human brain tissue. *Brain Res* 1997; 770(1-2): 307-309.
- Hare EH. Season of birth in schizophrenia and neurosis. *Am J Psychiatry* 1975; 132(11): 1168-1171.
- Harrison G, Glazebrook C, Brewin J, Cantwell R, Dalkin T, Fox R, *et al.* Increased incidence of psychotic disorders in migrants from the Caribbean to the United Kingdom. *Psychol Med* 1997; 27(4): 799-806.
- Harrison PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet* 2003; 361(9355): 417-419.
- Hart DJ, Heath RG, Sautter FJ Jr., Schwartz BD, Garry RF, Choi B, *et al.* Antiretroviral antibodies: implications for schizophrenia, schizophrenia spectrum disorders, and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45(6): 704-714.
- Hatalski CG, Lewis AJ, Lipkin WI. Borna disease. *Emerg Infect Dis* 1997; 3(2): 129-135.
- Hobbs JA. Detection of Adeno-associated Virus 2 and Parvovirus B19 in the human dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurovirol* 2006; 12(3): 190-199.
- Hogarty GE, Flesher S. Practice principles of cognitive enhancement therapy for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25(4): 693-708.
- Horan WP, Kring AM, Blanchard JJ. Anhedonia in schizophrenia: a review of assessment strategies. *Schizophr Bull* 2006; 32(2): 259-273.
- Horie M, Honda T, Suzuki Y, Kobayashi Y, Daito T, Oshida T, *et al.* Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. *Nature* 2010; 463(7277): 84-87.

-
- Huang WJ, Liu ZC, Wei W, Wang GH, Wu JG, Zhu F. Human Endogenous Retroviral pol RNA and protein detected and identified in the blood of individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 83(2-3): 193-199.
- Iwahashi K, Watanabe M, Nakamura K, Suwaki H, Nakaya T, Nakamura Y, *et al.* Clinical investigation of the relationship between Borna Disease Virus (BDV) infection and schizophrenia in 67 patients in Japan. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96(6): 412-415.
- Iwata Y, Takahashi K, Peng X, Fukuda K, Ohno K, Ogawa T, *et al.* Detection and sequence analysis of borna disease virus p24 RNA from peripheral blood mononuclear cells of patients with mood disorders or schizophrenia and of blood donors. *J Virol* 1998; 72(12): 10044-10049.
- Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, *et al.* Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl* 1992; 20: 1-97.
- Jaspers K. *Allgemeine psychochopathologie*. 1ª ed. Auflage. Berlin: Springer; 1911.
- Jones P, Murray R. The genetics of schizophrenia is the genetics of neurodevelopment. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 615-623.
- Jones PB, Rantakallio P, Hartikainen AL, Isohanni M, Sipila P. Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry* 1998; 155(3): 355-364.
- Jones-Brando L, Torrey EF, Yolken R. Drugs used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder inhibit the replication of *Toxoplasma gondii*. *Schizophr Res* 2003; 62(3): 237-244.

- Jones-Brando LV, Buthod JL, Holland LE, Yolken RH, Torrey EF. Metabolites of the antipsychotic agent clozapine inhibit the replication of Human Immunodeficiency Virus type 1. *Schizophr Res* 1997; 25(1): 63-70.
- Kagan J, Zentner M. Early childhood predictors of adult psychopathology. *Harv Rev Psychiatry* 1996; 3(6): 341-350.
- Kaplan M, Kalkan A, Kuk S, Demirdag K, Ozden M, Kilic SS. *Toxocara* seroprevalence in schizophrenic patients in Turkey. *Yonsei Med J* 2008; 49(2): 224-229.
- Karlsson H, Bachmann S, Schroder J, McArthur J, Torrey EF, Yolken RH. Retroviral RNA identified in the cerebrospinal fluids and brains of individuals with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(8): 4634-4639.
- Karlsson H, Schroder J, Bachmann S, Bottmer C, Yolken RH. HERV-W-related RNA detected in plasma from individuals with recent-onset schizophrenia or schizoaffective disorder. *Mol Psychiatry* 2004; 9(1): 12-13.
- Karlsson H. Viruses and schizophrenia, connection or coincidence? *Neuroreport* 2003; 14(4): 535-542.
- Kendell RE, Adams W. Unexplained fluctuations in the risk for schizophrenia by month and year of birth. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 758-763.
- Kendrick T. Primary care options to prevent mental illness. *Ann Med* 1999;31(6):359-363.
- Kern RS, Glynn SM, Horan WP, Marder SR. Psychosocial treatments to promote functional recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009; 35(2): 347-361.
- Kerr JR, Barah F, Chiswick ML, McDonnell GV, Smith J, Chapman MD, *et al.* Evidence for the role of demyelination, HLA-DR alleles, and cytokines in the pathogenesis of Parvovirus B19 meningoencephalitis and its sequelae. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73(6): 739-746.

-
- Keshavan MS. Development, disease and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model. *J Psychiatr Res* 1999; 33(6): 513-521.
- Kim YK, Kim SH, Choi SH, Ko YH, Kim L, Lee MS, *et al.* Failure to demonstrate Borna Disease Virus genome in peripheral blood mononuclear cells from psychiatric patients in Korea. *J Neurovirol* 1999; 5(2): 196-199.
- King DJ, Cooper SJ, Earle JA, Martin SJ, McFerran NV, Rima BK, *et al.* A survey of serum antibodies to eight common viruses in psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1985; 147: 137-144.
- Kishi M, Nakaya T, Nakamura Y, Zhong Q, Ikeda K, Senjo M, *et al.* Demonstration of human Borna Disease Virus RNA in human peripheral blood mononuclear cells. *FEBS Lett* 1995; 364(3): 293-297.
- Konnecke R, Hafner H, Maurer K, Löffler W, Heiden W. Main risk factors for schizophrenia: increased familial loading and pre- and peri-natal complications antagonize the protective effect of oestrogen in women. *Schizophrenia Res* 2000; 44: 81-93.
- Koralnik IJ, Boden D, Mai VX, Lord CI, Letvin NL. JC virus DNA load in patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999; 52(2): 253-260.
- Kozar Z, Dłuzewski L, Dłuzewska A, Jaroszewski Z. Toxoplasmosis and oligophrenia. *Biul Panstw Inst Med Morsk Trop J W Gdansku*. 1953; 5: 164-73.
- Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für studierende und ärzte*. 5^a ed, Auflage. A. Abel, Leipzig; 1896.
- Kubo K, Fujiyoshi T, Yokoyama MM, Kamei K, Richt JA, Kitze B, *et al.* Lack of association of Borna Disease Virus and human T-cell Leukemia Virus type 1 infections with

- psychiatric disorders among Japanese patients. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4(2): 189-194.
- Laurelle M, Abi-Dargham A. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from imaging studies. *J Psychopharmacol* 1999; 13: 358-571.
- Lebain P, Vabret A, Freymuth F, Brazo P, Chabot B, Dollfus S, *et al.* Borna Disease Virus and psychiatric disorders. *Schizophr Res* 2002; 57(2-3): 303-305.
- Leck I. Incidence of malformations following influenza epidemics. *Br J Prev Soc Med* 1963; 17: 70-80.
- Letendre SL, Woods SP, Ellis RJ, Atkinson JH, Masliah E, van den Brande G, *et al.* HNRC Group. Lithium improves HIV-associated neurocognitive impairment. *AIDS* 2006; 20(14): 1885-1888.
- Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: a review of the literatura. *Acta Psychiatr Scand.* 2007a; 116(5): 317-333.
- Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9657): 31-41.
- Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007b; (3): CD003834.
- Levitt P, Ebert P, Mirnics K, Nimgaonkar VL, Lewis DA. Making the case for a candidate vulnerability gene in schizophrenia: convergent evidence for regulator of G-protein signalling 4 (RGS4). *Biol Psychiatry* 2006; 60: 534-537.
- Leweke FM, Gerth CW, Koethe D, Klosterkötter J, Ruslanova I, Krivogorsky B, *et al.* Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254(1): 4-8.

-
- Lewis G, David A, Andreasson S, Allebeck P. Schizophrenia and city life. *Lancet* 1992; 340(8812): 137-140.
- Lieb K, Hallensleben W, Czygan M, Stitz L, Staeheli P. No Borna disease virus-specific RNA detected in blood from psychiatric patients in different regions of Germany. The Bornavirus Study Group. *Lancet* 1997; 350(9083): 1002.
- Lillehoj EP, Ford GM, Bachmann S, Schröder J, Torrey EF, Yolken RH. Serum antibodies reactive with non-human primate retroviruses identified in acute onset schizophrenia. *J Neurovirol* 2000; 6(6): 492-497.
- Lim KO, Sullivan EV, Zipursky RB, Pfefferbaum A. Cortical gray matter volume deficits in schizophrenia: a replication. *Schizophr Res* 1996; 20: 157-164.
- Limosin F, Rouillon F, Payan C, Cohen JM, Strub N. Prenatal exposure to influenza as a risk factor for adult schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107(5): 331-335.
- Longo DL, Fauci AS. Retrovirus humanos. En: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Larry Jameson J, *et al.* (Eds.) *Harrison: Principios de medicina interna*. 17ª ed. México: Interamericana; 2008; 1132-1137.
- Ludwig H, Bode L, Gosztonyi G. Borna disease: a persistent virus infection of the central nervous system. *Prog Med Virol* 1988; 35: 107-151.
- Madigan MT, Martinko JM. *Biología de los microorganismos*. 12ª ed. Madrid: Pearson Addison Wesley; 2009.
- Mak TK, Mangtani P, Leese J, Watson JM, Pfeifer D. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis* 2008; 8(1): 44–52.
- Malaspina D, Harlap S, Fenning S, Heiman D, Nahon D, Feldman D, *et al.* Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 361-367.

- Malm G, Engman ML. Congenital Cytomegalovirus infections. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12(3): 154-159.
- Markowitz JS, Brown CS, Moore TR. Atypical antipsychotics. Part I: Pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. *Ann Pharmacother* 1999; 33(1): 73-85.
- Marrack J. Nature of antibodies. *Nature* 1934; 133: 292-293.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(9): 975-983.
- Mata I, Beperet V. Prevalencia e incidencia de la esquizofrenia en Navarra. *ANALES Sis San Navarra* 2000; 23(supp.1).
- Matas L y Saballs M. Infecciones por Clamidas. En: Ausina Ruiz V, Moreno Guillen S. *Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Madrid: Medica Panamericana; 2005.
- Matas L, Alonso-Tarrés C, Echevarria JM. Diagnóstico de las enfermedades infecciosas. En: Ausina Ruiz V, Moreno Guillen S. *Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Madrid: Médica Panamericana; 2005; 53-70.
- Matsunaga H, Tanaka S, Sasao F, Nishino Y, Takeda M, Tomonaga K, *et al*. Detection by radioligand assay of antibodies against Borna Disease Virus in patients with various psychiatric disorders. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12(5): 671-676.
- McGuffin P, Owen MJ, Farmer AE. Genetic basis of schizophrenia. *Lancet* 1995; 346(8976): 678-682.
- Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(2): 189-192.

-
- Miendje Deyi Y, Goubau P, Bodéus M. False-positive IgM antibody tests for Cytomegalovirus in patients with acute Epstein-Barr Virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19(7): 557-560.
- Miranda HC, Nunes SO, Calvo ES, Suzart S, Itano EN, Watanabe MA. Detection of Borna Disease Virus p24 RNA in peripheral blood cells from Brazilian mood and psychotic disorder patients. *J Affect Disord* 2006; 90(1): 43-47.
- Misra PC, Hay GG. Encephalitis presenting as acute schizophrenia. *Br Med J* 1971; 1: 532-533.
- Miyaoka T, Yasukawa R, Yasuda H, Hayashida M, Inagaki T, Horiguchi J. Possible antipsychotic effects of minocycline in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31(1): 304–307.
- Moises HW, Ruger R, Reynolds GP, Fleckenstein B. Human Cytomegalovirus DNA in the temporal cortex of a schizophrenic patient. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1988; 238(2): 110-113.
- Montané E, Lecumberri J, Pedro-Botet ML. Gripe A, embarazo y antivíricos inhibidores de la neuraminidasa. *Med Clin (Barc)* 2010; [Epub ahead of print].
- Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, *et al.* Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007; 370(9584): 319-328.
- Morel BA. *Traité des Degenerescences Physiques, Intellectuelles et Morales de l'espece Humaine*. Paris, Masson, 1857.
- Morris P, Davies NW, Keir G. A screening assay to detect antigen-specific antibodies within cerebrospinal fluid. *J Immunol Methods* 2006; 311(1-2): 81-86.

Mortensen PB, Norgaard-Pedersen B, Waltoft BL, Sorensen TL, Hougaard D, Torrey EF, *et al.* *Toxoplasma gondii* as a risk factor for early-onset schizophrenia: analysis of filter paper blood samples obtained at birth. *Biol Psychiatry* 2007; 61(5): 688-693.

Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O, *et al.* Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med* 1999; 340(8): 603-608.

Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet* 2004; 363(9426): 2063-2072.

Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich H. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1986; 51: 263-723.

Muro Álvarez A, Martínez Ubeira F, Rodríguez de las Parras E. Otras nematodosis tisulares de origen zoonótico, toxocariasis. En: Ausina Ruiz V, Moreno Guillen S. *Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Madrid: Medica Panamericana; 2005;1147-1149.

Murray P, Rosenthal KS, Pfaller MA. Virus herpes humanos. En: Murray P. *Microbiología Médica*. Madrid. Elsevier; 2006: 541-590.

Murray RM, Grech A, Phillips P, Johnson S. Substance abuse and schizophrenia. En: Murray RM, Jones PB. *The epidemiology of schizophrenia*. Cambridge University Press; 2003.

Murray RM. Neurodevelopmental schizophrenia: the rediscovery of dementia praecox. *Br J Psychiatry* 1994;165(Suppl.25):6-12.

Nahmias AJ, Nahmias SB, Danielsson D. The possible role of transplacentally-acquired antibodies to infectious agents, with molecular mimicry to nervous system sialic

- acid epitopes, as causes of neuromental disorders: Prevention and vaccine implications. *Clin Dev Immunol* 2006; 13(2–4): 167–183.
- Nakamura Y, Takahashi H, Shoya Y, Nakaya T, Watanabe M, Tomonaga K, *et al.* Isolation of Borna Disease Virus from human brain tissue. *J Virol* 2000; 74(10): 4601-4611.
- Nicodemus KK, Marengo S, Batten AJ, Vakkalanka R, Egan MF, Straub RE, *et al.* Serious obstetric complications interact with hypoxia-regulated/vascular-expression genes to influence schizophrenia risk. *Mol Psychiatry* 2008; 13(9): 873-877.
- Nicolle C, Manceaux L. Sur un protozoaire nouveau du gondi. *C R Acad Sci* 1909; 148: 369.
- Niebuhr DW, Millikan AM, Cowan DN, Yolken R, Li Y, Weber NS. Selected infectious agents and risk of schizophrenia among U.S. military personnel. *Am J Psychiatry* 2008a; 165(1): 99-106.
- Niebuhr DW, Millikan AM, Yolken R, Li Y, Weber NS. Results from a hypothesis generating case-control study: Herpes family viruses and schizophrenia among military personnel. *Schizophr Bull* 2008b; 34(6): 1182-1188.
- Nolan RC, Chidlow G, French MA. Parvovirus B19 encephalitis presenting as immune restoration disease after highly active antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(9): 1191-1194.
- Northoff G. What catatonia can tell us about “top down modulation”: a neuropsychiatric hypothesis. *Behav Brain Sci* 2002; 25: 555–604.
- Nuechterlein KH, Dawson ME. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 1984; 10(2): 160-203.

Nunes SO, Itano EN, Amarante MK, Reiche EM, Miranda HC, de Oliveira CE, *et al.* RNA from Borna Disease Virus in patients with schizophrenia, schizoaffective patients, and in their biological relatives. *J Clin Lab Anal* 2008; 22(4): 314-320.

Olin SC, Mednick SA. Risk factors of psychosis: identifying vulnerable populations premorbidly. *Schizophr Bull* 1996; 22(2): 223-240.

Organización Mundial de la Salud (OMS). Cannabis: a health perspective and research agenda. 1997.

Organización Mundial de la Salud (OMS). CIE 10. Trastornos mentales y del comportamiento: descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. 1ª Ed. Madrid. Meditor;1992.

Organización Mundial de la Salud (OMS). Report of the International Pilot Study of Schizophrenia. WHO, Geneva; 1973.

Organización Mundial de la Salud (OMS). Schizophrenia: an international follow-up study. Chichester, UK. Wiley; 1979.

Otowa T, Tochigi M, Rogers M, Umekage T, Kato N, Sasaki T. Insertional polymorphism of Endogenous Retrovirus HERV-K115 in schizophrenia. *Neurosci Lett* 2006; 408(3): 226-229.

Patience C, Wilkinson DA, Weiss RA. Our retroviral heritage. *Trends Genet* 1997; 13(3): 116-120.

Patterson PH. Maternal effects on schizophrenia risk. *Science* 2007; 318(5850): 576–577.

Pelonero AL, Pandurangi AK, Calabrese VP. Serum IgG antibody to herpes viruses in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1990; 33(1): 11-17.

- Perona Garcelan S, Gallah Solano E, Vallina Fernandez O, Santolaya Ochando F. Tratamientos psicológicos y recursos utilizados en la esquizofrenia: Guía breve para profesionales y familiares. Valencia: COPCV - Col·legi Oficial de Psicòlegs de la Comunitat Valenciana; 2004.
- Perron H, Mekaoui L, Bernard C, Veas F, Stefas I, Leboyer M. Endogenous Retrovirus type W GAG and envelope protein antigenemia in serum of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 2008; 64(12): 1019-1023.
- Prasad KM, Shirts BH, Yolken RH, Keshavan MS, Nimgaonkar VL. Brain morphological changes associated with exposure to HSV1 in first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2007; 12(1): 105-113.
- Prats G. Pruebas inmunológicas. En: Prats G. *Microbiología clínica*. Madrid: Médica Panamericana; 2005; 157-185.
- Pujol R. La literatura gris en expansión. *Information World en español* 1995; 33: 14-15.
- Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 434-449.
- Raskin DE, Frank SW. Herpes encephalitis with catatonic stupor. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31: 544-546.
- Raz S, Raz N. Structural brain abnormalities in the major psychoses: a quantitative review of the evidence from computerized imaging. *Psychol Bull* 1990; 108: 93-108.
- Real Academia de la Lengua Española (RAE). *Diccionario de la lengua española*. 22ª ed. Madrid: Espasa-Calpe; 2001.
- Remington G, Kapur S. Atypical antipsychotics: are some more atypical than others? *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 148(1): 3-15.

- Reus VI. Trastornos mentales. En: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Larry Jameson J, *et al.* (Eds.). Harrison: Principios de medicina interna. 17ª ed. México: Interamericana; 2008; 2710-2723.
- Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human Cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(4): 680-715.
- Richt JA, Alexander RC, Herzog S, Hooper DC, Kean R, Spitsin S, *et al.* Failure to detect Borna Disease Virus infection in peripheral blood leukocytes from humans with psychiatric disorders. *J Neurovirol* 1997; 3(2): 174-178.
- Riecher-Rössler A, Häfner H, Stumbaum M, Maurer K, Schmidt R. Can estradiol modulate schizophrenic symptomatology? *Schizophr Bull* 1994; 20(1): 203-214.
- Rimon R, Ahokas A, Palo J. Serum and cerebrospinal fluid antibodies to cytomegalovirus in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73(6): 642-644.
- Robert-Guroff M, Torrey EF, Brown M. Retroviruses and schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1985; 146: 326.
- Robins E, Guze S. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1970; 126(7): 983-987.
- Rodgers-Johnson PE, Hickling FW, Irons A, Johnson BK, Irons-Morgan M, Stone GA, *et al.* Retroviruses and schizophrenia in Jamaica. *Mol Chem Neuropathol* 1996; 28(1-3): 237-243.
- Rodriguez Torres A, Ortiz de Lejarazu, Castrodeza Sanz J. Gripe. En: Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna*. 14ª ed. Madrid, Harcourt; 2000; 2831-2837.
- Rott R, Becht H. Natural and experimental Borna disease in animals. *Curr Top Microbiol Immunol* 1995; 190: 17-30.

-
- Rott R, Herzog S, Fleischer B, Winokur A, Amsterdam J, Dyson W, *et al.* Detection of serum antibodies to Borna Disease Virus in patients with psychiatric disorders. *Science* 1985; 228(4700): 755-756.
- Rund BR, Borg NE. Cognitive deficits and cognitive training in schizophrenic patients: a review. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100(2): 85-95.
- Rybakowsky JK. The effect of lithium on the immune system. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 1999; 14: 345-353.
- Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005; 2(5): e141.
- Sáiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, García-Portilla González MP; Grupo de Trabajo sobre la Salud Física del Paciente con Esquizofrenia. Consensus on physical health of patients with schizophrenia from the Spanish Societies of Psychiatry and Biological Psychiatry. *Actas Esp Psiquiatr* 2008; 36(5): 251-264.
- Salvatore M, Morzunov S, Schwemmle M, Lipkin WI. Borna Disease Virus in brains of North American and European people with schizophrenia and bipolar disorder. Bornavirus Study Group. *Lancet* 1997; 349(9068): 1813-1814.
- Sandin MD. Métodos de estudio y diagnóstico viral. En: Hipertextos del área de la biología. Argentina. <http://www.biologia.edu.ar>. 2008.
- Sartorius N, Henderson AS. The neglect of prevention in psychiatry. *Aust N Z J Psychiatry* 1992; 26(4): 550-553.
- Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G, Anker M, Cooper JE, *et al.* Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. *Psychol Med* 1986; 16(4): 909-928.

- Sauder C, Müller A, Cubitt B, Mayer J, Steinmetz J, Trabert W, *et al.* Detection of Borna Disease Virus (BDV) antibodies and BDV RNA in psychiatric patients: evidence for high sequence conservation and human blood-derived BDV RNA. *J Virol* 1996; 70: 7713-7724.
- Savoie I, Helmer D, Green CJ, Kazanjian A. Beyond Medline: reducing bias through extended systematic review search. *Int J Technol Assess Health Care* 2003; 19(1): 168-178.
- Scharfetter C. Eugen Bleuler's schizoprenias-synthesis of various concepts. *Schweizer archiv fur neurologie und psychiatrie* 2001; 152: 34-37.
- Schmidt-Kastner R, van Os J, Steinbusch HMW, Schmitz C. Gene regulation by hypoxia and the neurodevelopmental origin of schizophrenia. *Schizophr Res* 2006; 84: 253-271.
- Schneider K. *Klinische psychopathologie*. G. Thieme, Stuttgart. 1950.
- Schneider M, Koch M. Chronic pubertal, but not adult chronic cannabinoid treatment impairs sensorimotor gating, recognition memory, and the performance in a progressive ratio task in adult rats. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(10): 1760-1769.
- Scholbach T, Bode L. Borna Disease Virus infection in young children. *APMIS Suppl.* 2008; 124:83-88.
- Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD004028.
- Selten JP, Brown AS, Moons KG, Slaets JP, Susser ES, Kahn RS. Prenatal exposure to the 1957 influenza pandemic and non-affective psychosis in The Netherlands. *Schizophr Res* 1999; 38(2-3): 85-91.

- Selten JP, Slaets JP, Kahn RS. Schizophrenia in Surinamese and Dutch Antillean immigrants to The Netherlands: evidence of an increased incidence. *Psychol Med* 1997; 27(4): 807-811.
- Selten JP, van VK, Pleyte W, Herzog S, Hoek HW, van Loon AM. Borna Disease Virus and schizophrenia in Surinamese immigrants to the Netherlands. *Med Microbiol Immunol* 2000; 189(2): 55-57.
- Sentis C. Retrovirus endógenos humanos: significado biológico e implicaciones evolutivas. *Arbor: Ciencia, Pensamiento y Cultura* 2002; 677: 135-166.
- Sham PC, O'Callaghan E, Takei N, Murray GK, Hare EH, Murray RM. Schizophrenia following pre-natal exposure to influenza epidemics between 1939 and 1960. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 461-466.
- Shirts BH, Prasad KM, Pogue-Geile MF, Dickerson F, Yolken RH, Nimgaonkar VL. Antibodies to cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus 1 associated with cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 106(2-3): 268-274.
- Shrikhande S, Hirsch SR, Coleman JC, Reveley MA, Dayton R. Cytomegalovirus and schizophrenia. A test of a viral hypothesis. *Br J Psychiatry* 1985; 146: 503-506.
- Sierra-Honigmann AM, Carbone KM, Yolken RH. Polymerase chain reaction (PCR) search for viral nucleic acid sequences in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1995; 166(1): 55-60.
- Singer EJ, Valdes-Sueiras M, Commins D, Levine A. Neurologic presentations of AIDS. *Neurol Clin.* 2010; 28(1): 253-275.
- Spaulding WD, Reed D, Sullivan M, Richardson C, Weiler M. Effects of cognitive treatment in psychiatric rehabilitation. *Schizophr Bull* 1999; 25(4): 657-676.

Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research Diagnostic Criteria (RDC) for a selected group of functional disorders. 3^a ed. New York State Psychiatric Institute, New York; 1978.

Stevens JR, Langloss JM, Albrecht P, Yolken R, Wang YN. A search for Cytomegalovirus and herpes viral antigen in brains of schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 1984; 41(8): 795-801.

Strauss JS, Carpenter WT, Bartko JJ. The diagnosis and understanding of schizophrenia: speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. Schizophr Bull 1974; 11: 61-76.

Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. Arch Gen Psychiatry 2003; 60(12): 1187-1192.

Suvisaari J, Mautemps N, Haukka J, Hovi T, Lonnqvist J. Childhood central nervous system viral infections and adult schizophrenia. Am J Psychiatry 2003; 160(6): 1183-1185.

Takahashi H, Nakaya T, Nakamura Y, Asahi S, Onishi Y, Ikebuchi K, *et al.* Higher prevalence of Borna Disease Virus infection in blood donors living near thoroughbred horse farms. J Med Virol 1997; 52(3): 330-335.

Taller AM, Asher DM, Pomeroy KL, Eldadah BA, Godec MS, Falkai PG, *et al.* Search for viral nucleic acid sequences in brain tissues of patients with schizophrenia using nested polymerase chain reaction. Arch Gen Psychiatry 1996; 53(1): 32-40.

Tamer GS, Dundar D, Yalug I, Caliskan S, Yazar S, Aker A. The schizophrenia and *Toxoplasma gondii* connection: infectious, immune or both? Adv Ther 2008; 25(7): 703-709.

Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. Lancet Neurol 2010; 9(4): 425-437.

- Taylor GR, Crow TJ. Viruses in human brains: a search for Cytomegalovirus and Herpes Virus 1 DNA in necropsy tissue from normal and neuropsychiatric cases. *Psychol Med* 1986; 16(2): 289-295.
- Terayama H, Nishino Y, Kishi M, Ikuta K, Itoh M, Iwahashi K. Detection of anti-Borna Disease Virus (BDV) antibodies from patients with schizophrenia and mood disorders in Japan. *Psychiatry Res* 2003; 120(2): 201-206.
- Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD000076.
- Thornicroft G. Cannabis and psychosis. Is there epidemiological evidence for an association? *Br J Psychiatry* 1990; 157: 25-33.
- Tizon JL, Parra B, Artigue J, Pareja F, Pérez C, Ferrando J, et al. Hijos de pacientes con psicosis en el Proyecto SASPE: Investigar para cuidar un futuro comprometido. *Archivos de Psiquiatria* 2006; 69(1): 59-80.
- Tizon JL. Bases para un equipo de atención precoz a los pacientes con psicosis. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 2009; 29(1).
- Tolfvenstam T, Broliden K. Parvovirus B19 infection. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009; 14(4): 218-221.
- Toro C, Soriano V, Grupo Español de Estudio del VIH-2 y HTLV-1/2. Situación actual de la infección por el VIH-2 y el HTLV-1/2 en España: luces y sombras. *Med Clin (Barc)* 2005; 124(16): 616-617.
- Torrey EF, Bartko JJ, Lun RZ, Yolken RH. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2007; 33: 729-736.
- Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. Seasonality of birth in schizophrenia and bipolar disorder: a review. *Schizophr Res* 1997; 28: 1-38.

Torrey EF, Rawlings R, Yolken RH. The antecedents of psychoses: a case-control study of selected risk factors. *Schizophr Res* 2000; 46(1): 17-23.

Torrey EF, Yolken RH, Winfrey CJ. Cytomegalovirus antibody in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients detected by enzyme immunoassay. *Science* 1982; 216(4548): 892-894.

Tsuang M. Schizophrenia: genes and environment. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 210-220.

Vallejo Nubiola J. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. 6ª ed. Barcelona: Masson; 2006.

Villegas E, Sorlózano A, Camacho A, Gutiérrez J. *Chlamydomytila pneumoniae*: from its proteomics to arteriosclerosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26(10): 629-627.

Vlassova N, Angelino AF, Treisman GJ. Update on mental health issues in patients with HIV infection. *Curr Infect Dis Rep* 2009; 11(2): 163-169.

Voisset C, Weiss RA, Griffiths DJ. Human RNA “rumor” viruses: the search for novel human retroviruses in chronic disease. *Microbiol Mol Biol Rev* 2008; 72: 157–196.

Volz A, Khorsand V, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepines for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD006391.

Waltrip RW, Buchanan RW, Carpenter WT Jr., Kirkpatrick B, Summerfelt A, Breier A, *et al.* Borna Disease Virus antibodies and the deficit syndrome of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 23(3): 253-257.

Waltrip RW, Buchanan RW, Summerfelt A, Breier A, Carpenter WT Jr., Bryant NL, *et al.* Borna Disease Virus and schizophrenia. *Psychiatry Res* 1995; 56(1): 33-44.

Webb E, Ashton CH, Kelly P, Kamali F. Alcohol and drug use in UK university students. *Lancet* 1996; 348(9032): 922-925.

-
- Weiss RA. The discovery of endogenous retrovirus. *Retrovirology* 2006; 3:67.
- Wolkowitz OM, Pickar D. Benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: a review and reappraisal. *Am J Psychiatry* 1991; 148(6): 714-726.
- Wolkowitz OM, Turetsky N, Reus VI, Hargreaves WA. Benzodiazepine augmentation of neuroleptics in treatment-resistant schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1992; 28(3): 291-5.
- Wright P, Rakei N, Rifkin L, Murray RM. Maternal influenza, obstetrics complications and schizophrenia. *Am J Psychol* 1995; 152: 1714-1720.
- Yamaguchi K, Sawada T, Naraki T, Igata-Yi R, Shiraki H, Horii Y, *et al.* Detection of Borna Disease Virus-reactive antibodies from patients with psychiatric disorders and from horses by electrochemiluminescence immunoassay. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6(5): 696-700.
- Yolken RH, Bachmann S, Ruslanova I, Lillehoj E, Ford G, Torrey EF, *et al.* Antibodies to *Toxoplasma gondii* in individuals with first-episode schizophrenia. *Clin Infect Dis* 2001; 32(5): 842-844.
- Zammit S, Allebeck P, Dalman C, Lundberg I, Hemmingson T, Owen MJ, *et al.* Paternal age and risk for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2003a;183:405-8.
- Zammit S, Lewis G, Owen MJ. Molecular genetics and epidemiology in schizophrenia: a necessary partnership. En: Murray RM, Jones PB. *The epidemiology of schizophrenia*. Cambridge University Press; 2003b.
- Zipursky RB, Seeman MV, Bury A, Langevin R, Wortzman G, Katz R. Deficits in gray matter volume are present in schizophrenia but not in bipolar disorder. *Schizophr Res* 1997; 26: 85-92.

Zwick W. Bornasche Krankheit und Encephalomyelitis der Tiere. En: Gildenmeister E, Haagen E, Waldmann O. (Eds.). Handbuch der Viruserkrankungen. Gustav Fischer Verlag, Jena; 1939; 252-354.