

VI. La esquizofrenia como ventaja evolutiva ante las amenazas ambientales

GUILLERMO IVÁN LASTRA GARCÍA*

JONATHAN ALEJANDRO GALINDO SOTO**

CARLOS ALBERTO NÚÑEZ-COLÍN***

DOI: <https://doi.org/10.52501/cc.242.06>

In my opinion, the greatest error which I have committed, has not been allowing sufficient weight to the direct action of the environment, i.e. food, climate, etc.

DARWIN (1876/2015)

En la base de toda acción creadora reside siempre la inadaptación.

VYGOTSKY (1930/2011)

Tanto las especies como las culturas “compiten” ante todo con el ambiente físico.

SKINNER (1971/1994)

Resumen

El documento se centra en reevaluar la esquizofrenia desde una perspectiva evolutiva, argumentando que tradicionalmente se ha visto como una con-

* Maestro en Diseño Bioclimático. Candidato a Doctor en Diseño Bioclimático, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Azcapotzalco, Departamento de Medio Ambiente. México. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8801-9613>

** Doctor en Psicología. Profesor de tiempo completo en la Universidad de Guanajuato, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6351-8681>

*** Doctor en Ciencias. Profesor de carrera titular B de la Universidad de Guanajuato, México. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9912-6097>

dición adversa o trastorno neuropsicológico, pero que en realidad podría haber servido como una adaptación beneficiosa en respuesta a desafíos ambientales específicos enfrentados por los ancestros humanos. Se utiliza un enfoque interdisciplinario que incluye genética, psicología clínica y paleoclimatología para explorar cómo ciertos alelos vinculados a la esquizofrenia podrían haber sido seleccionados positivamente para mejorar la supervivencia y el éxito reproductivo en contextos ambientales cambiantes. La hipótesis se apoya en la evidencia de que estos alelos facilitan una mayor plasticidad fenotípica, permitiendo respuestas adaptativas más flexibles a condiciones ambientales variables. La esquizofrenia se presenta, por lo tanto, no como un defecto, sino como una manifestación extrema de la capacidad humana para la innovación y la adaptación cognitiva, potencialmente beneficiosa en determinados contextos evolutivos. Esta reinterpretación desafía la percepción convencional de la esquizofrenia y sugiere que características consideradas patológicas en el contexto moderno pueden haber tenido valor adaptativo en el pasado, aunque en la actualidad, el medioambiente se haya tornado más estático en aras del confort, sobre todo en contextos urbanos y europeos. El estudio destaca la importancia de considerar la interacción entre genética y medioambiente en la comprensión de trastornos neuropsicológicos y ofrece una perspectiva novedosa sobre la evolución de la cognición humana y la diversidad fenotípica.

Palabras clave: *Psicopatología, plasticidad fenotípica, adaptación cognitiva, evolución humana.*

Introducción

El concepto de esquizofrenia ha cumplido ya más de 110 años de haber sido presentado académicamente por Bleuler (1908) y, actualmente, se calcula que alrededor del 0.8% de la población mundial padece este trastorno mental (NIMH, 2014). Sin embargo, la realidad es que aún se conoce muy poco sobre lo que es y, sobre todo, lo que la causa (Tandon & Bruijnzeel, 2017). No es necesario negar de forma tajante su existencia, como lo hace Szasz

(1990), pero sí por lo menos considerar que esa entidad ha resultado elusiva a los investigadores por más de un siglo.

Se puede considerar entonces otra posibilidad poco explorada: que el fenómeno como tal exista, pero que no se trate de una enfermedad mental. Por supuesto, la idea resulta en primera instancia repelente, casi absurda. Pero por un momento hay que dejar de lado la sensación que esto puede provocar para considerar las nuevas evidencias que dentro de los campos de la genética, los estudios sobre la evolución y la paleoclimatología pudieran apoyar esta propuesta. De resultar eficiente la argumentación aquí planteada, quedará demostrado que es posible que la esquizofrenia sea una respuesta de bioplasticidad a nivel de especie a favor del conjunto más que del individuo y que se desencadene, entre otros factores, por demandas ambientales poco publicadas en el campo específico de la psicología. En este mismo sentido, se pueden observar respuestas fenotípicas como la menopausia o la depresión postparto, respuestas sociohormonales a nivel especie en organismos que han tenido que enfrentar cambios drásticos en su ecosistema.

Esquizofrenia y selección natural

Esta aseveración no nace del vacío. En análisis genéticos se ha demostrado que algunos alelos (versiones de un gen) de algunos *loci* (genes) relacionados al trastorno (se mencionan 108 *loci* independientes relacionados directamente a esquizofrenia, de acuerdo con Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014) muestran que pueden tener una tendencia a la selección sexual (Crow, 1995a, 1995b, 1997; Shaner *et al.*, 2004; Del Giudice *et al.*, 2010), lo que implica que, a lo largo de la historia humana, pueden haber representado una característica ventajosa para los que la manifestaban. Lo anterior se explica teóricamente en el sentido de que la selección natural consiste en la selección de las características que elevan las posibilidades de éxito de la progenie mediante la incorporación y la fijación de las características más favorables y la pérdida, incluso la eliminación de las más desfavorables (Darwin, 2015), particularmente, mediante la selección positiva, que tiende a fijar las características *positivas* y eliminar las *negativas*. No obstante, lo que para algunas poblaciones ciertas caracte-

rísticas pueden ser *positivas* para otras pueden no serlo, ya que la interacción del genotipo con el ambiente genera que no todos los genes, o al menos algunas de sus versiones alélicas, se expresen de manera favorable en todos los ambientes (Fisher, 1958).

El acceso a ventajas, como digerir la lactosa (Bersaglieri *et al.*, 2004), tolerar el alcohol (Voight *et al.*, 2006) y metabolizar los alimentos dependiendo del clima (Kuehl *et al.*, 2001; Sellayah *et al.*, 2014) se debe a algunos de los cambios más recientes en el código genético por selección positiva (o direccional), que es un tipo de selección que favorece a algunos alelos o a genotipos específicos (combinación específicas de alelos en un individuo) sobre otros, por lo que su frecuencia en una población va en la misma dirección. Esta selección se debe a que las expresiones de sus portadores indican una ventaja de supervivencia para la descendencia, por lo que los individuos que los presentan serán elegidos sexualmente hasta encontrarse uniformemente distribuidos entre toda la población, fijando dicha característica en dicha población, ya que, de acuerdo con Dobzhansky (1970), la interacción de genotipos en un ambiente determinado con el tiempo genera pequeñas mutaciones para una mejor adaptación, lo que provoca que poblaciones de regiones geográficas y climáticas diferentes presenten cambios a nivel genético.

Ahora bien, para que un rasgo sea sometido a la *selección positiva*, debe contar con dos características básicas: primero, el rasgo debe elevar las probabilidades de adaptación, supervivencia y reproducción; y, segundo, el rasgo debe ser heredable (Schaffner & Sabeti, 2008). A largo plazo, el efecto de la selección positiva es el aumento de esos rasgos más favorables y la disminución, incluso, la eliminación de los más desfavorables, por ejemplo, de los alelos o genotipos que representan una desventaja. Por ello, la presencia de ciertas enfermedades que han mantenido su frecuencia en las poblaciones puede deberse, en realidad, a una ventaja evolutiva que a simple vista parezca lo contrario. Paradójicamente, los alelos asociados a los trastornos psiquiátricos, que desde cierta lógica se piense que debieron haber sido eliminados por estabilización en vista de que son una desventaja, pueden haber sido sometidos a la selección positiva, por lo que no sólo se han mantenido, sino que incluso se han elevado en todas las poblaciones humanas (Amato *et al.*, 2010; Crespi *et al.*, 2007; Ding *et al.*, 2002; Lo *et al.*, 2007; Ogawa y Vallender, 2014; Wang *et al.*, 2002; Xu *et al.*, 2015).

En este escenario, la esquizofrenia podría replantearse como un fenómeno de incompatibilidad ambiental, es decir, no tanto una enfermedad sino una respuesta fuera de contexto. El ambiente cambia y la especie (aleatoriamente o no) se adapta mediante esas modificaciones psicofisiológicas, incluyendo los cambios en expresiones conductuales y cognitivas. O bien puede tratarse de situaciones de expresión genética vista desde la epigenética donde dos genotipos idénticos tienen diferentes expresiones fenotípicas debido al ambiente donde se desarrollan, generando que características que se creían disfuncionales para un ambiente en otro puedan presentar una ventaja.

Convergencia evolutiva y hábitat

Para entender mejor el proceso adaptativo aquí propuesto en las particularidades del *Homo sapiens sapiens*, sin la necesidad de acudir a demasiados textos especializados en el tema, baste reconocer que las adaptaciones humanas aparentemente más básicas como el bipedismo, la pérdida de pelo, la termogénesis y el control del fuego, que surgieron de la interacción con el medioambiente, podría constituir un importante punto de partida para el diseño de un ambiente más compatible con la realidad evolutiva humana, así como una fuente de nuevas posibilidades explicativas para la enorme flexibilidad conductual de las especies que, como los humanos, han hecho frente a las amenazas ambientales mediante diversas estrategias evolutivas, entre las cuales destaca la flexibilidad creativa, que parece estar inevitablemente unida a la predisposición a los trastornos psiquiátricos.

Lo dicho se debe a que, particularmente en nuestra especie, dicha predisposición no se presenta con la misma frecuencia que en el resto de los primates (Xu *et al.*, 2015), lo que sugiere que sus orígenes coinciden con el surgimiento del *Homo sapiens* (Brüne, 2004; Horrobin, 1998) e, incluso, que ésta podría ser el costo de la extraordinaria plasticidad cognitiva humana (Barry & Mattick, 2012; Crespi *et al.*, 2007; Crow, 1996, 1997; Ebstein *et al.*, 1996; Kuttner *et al.*, 1967; Nettle, 2001). Es decir, que el fenómeno evolutivo que permitió el desarrollo cognitivo para modificar el ambiente, descubrir relaciones entre las semillas y las plantas comestibles, los cam-

bios cíclicos en la disposición de esos alimentos con periodos que después se llamarían estaciones del año, entre otros tantos ejemplos —es decir, pensamiento analítico y más aún divergente o creativo—, pudo ser el mismo que provoque en algunos casos una exacerbación al grado de anular en el individuo la adaptación funcional, al punto de encontrar relaciones donde existen, detectar estímulos sin existencia física que el resto de la especie no detecta (alucinaciones), o bien no detectar otros que los demás sí (no sentir frío o dolor).

Por supuesto, los cuadros psiquiátricos no son exclusivos de los *Homo sapiens sapiens* (Birkett & Newton-Fisher, 2011; Ogawa & Vallender, 2014), sino una característica común en situaciones de cautiverio entre las especies animales que, como la humana, han debido hacer frente a la enorme diversidad ambiental mediante grandes adaptaciones al medio durante su historia evolutiva reciente y que, como nuestra especie durante algún tiempo, en la mayor parte de su historia han vivido como especies migratorias, lo que les ha permitido ocupar amplias extensiones territoriales. En otras palabras, las respuestas del origen y el propósito evolutivo de algunos trastornos psiquiátricos podrían encontrarse también en otras especies, muy diferentes en estructura a los humanos, pero muy similares en cuanto a su flexibilidad conductual y, por sus particularidades, ser una consecuencia del cambio en el hábitat.

De ser así, sería un problema de hábitat no exclusivamente humano, sino una entre otras características compartidas por las especies que han debido hacer frente a demandas ambientales similares, es decir, ser parte de una convergencia evolutiva¹ cuyo objetivo es no tanto el dominio de un solo ambiente físico ni de la plasticidad cognitiva en particular, sino el dominio de la flexibilidad integral para enfrentar la diversidad ambiental, lo que exige que su estudio se extienda a un espectro ecológico más amplio. Lo hasta ahora sabido indica que cetáceos y pinnípedos² parecen compartir estrate-

¹ La convergencia es un término utilizado para explicar por qué, independientemente de los antecedentes evolutivos, todos los animales marinos (sin importar si son mamíferos, peces o aves) tienden al desarrollo de aletas; todos los que vuelan, al desarrollo de alas (siendo mamíferos, aves e, incluso, reptiles) y todos los terrestres, al desarrollo de patas.

² Entre los cetáceos se ubican a ballenas, narvales, rorcuales y belugas, entre otros, y los pinnípedos incluyen a lobos marinos, focas y morsas, entre otras especies actuales o ya extintas.

gias adaptativas con nosotros, cuyo origen es la alta variabilidad en su hábitat, como la migración estacional, adaptaciones morfológicas, relación entre grasa y tamaño cerebral, sensibilidad ambiental, interdependencia socio-hormonal, autoconciencia, plasticidad ante la incompatibilidad ambiental e, incluso, hay evidencia de que se comparte una selección positiva de los alelos en los genes asociados a los trastornos psiquiátricos.

Migración estacional

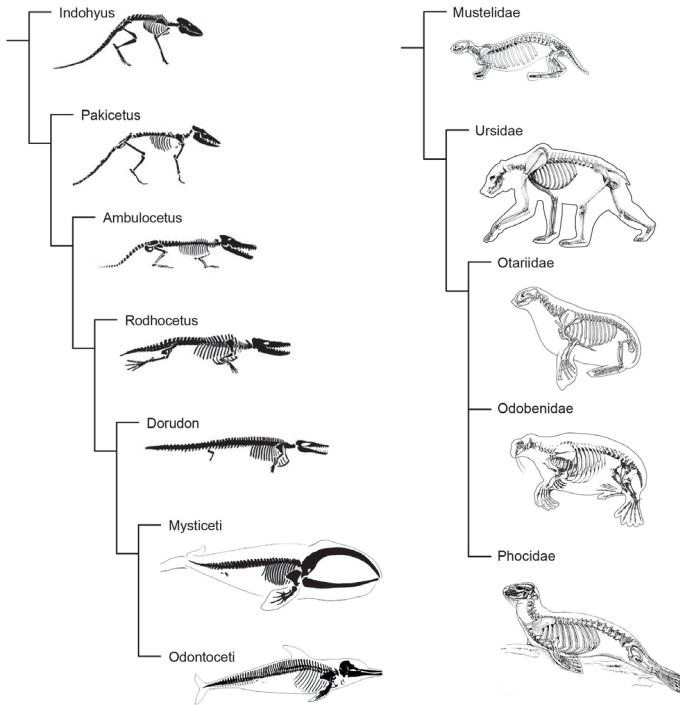
En lo que se refiere a migración, los *Homo sapiens* son los primates con la conducta constructiva más reciente, pues si bien nuestros ancestros compartían la capacidad de los homínidos actuales (gorilas, chimpancés, bonobos y orangutanes) para construir nidos en los árboles (Pi *et al.*, 1997) parecen haberla abandonado desde el momento en el que las especies se separaron hace más de 5 millones de años. Únicamente durante el último 1.5% de la historia de la humanidad se han construido y habitado casas, por lo que las pistas de la interacción entre los humanos y su hábitat físico no debe necesariamente buscarse en la historia humana, sino en otras especies, particularmente en los mamíferos migrantes, entre los cuales el sedentarismo permanente (contrario a la conducta normal de la especie) parece favorecer la expresión de los trastornos psiquiátricos, como se ha observado en otros primates y cetáceos (Birkett & Newton-Fisher, 2011; Rose *et al.*, 2009;).

Adaptaciones morfológicas

Las adaptaciones morfológicas de estos animales elevan la eficiencia locomotriz a un terreno muy diferente al de sus ancestros: en los humanos es la capacidad para erguirse y correr (Bortz, 1984; Carrier, 1984; Lieberman *et al.*, 2006; Wheeler, 1992); y en cetáceos y focas son las aletas para los ambientes acuáticos, diferentes al de sus ancestros terrestres.

Mientras que los delfines descienden de un mamífero artiodáctilo en común con hipopótamos, cerdos y jirafas (Gingerich & Russell, 1981; Thewissen *et al.*, 2007), las focas tienen un ancestro en común con osos,

Figura 1. Formas transicionales en la evolución de cetáceos y focas modernos



Nota: Elaborado a partir de "Marine mammals" por A. Berta, J. L. Sumich & K. M. Kovans, 2015, A. P.; "Walking whit Whales" por C. Muizon, 2001, *Nature*, 43(0857), 259-260; "L'origine et l'histoire évolutive des cétacés" por C. Muizon, 2009, *Nature*, 8(2-3), 295-309.

mapaches y pandas. La divergencia evolutiva de los delfines comenzó hace 60 millones de años y la de las focas hace 50 (Hammond *et al.*, 2012), en contraste con la de los humanos, que inició hace no más de seis.

Relación entre grasa y tamaño cerebral

Ahora bien, en lo que respecta a la relación entre grasa y tamaño cerebral, en la mayor parte de las especies existe una relación inversa entre la capacidad para almacenar grasa y el tamaño cerebral, pero estas dos estrategias pueden combinarse si el almacenamiento no obstaculiza la eficiencia del

aparato locomotor (Navarrete *et al.*, 2011). Esto ocurre precisamente en cetáceos, focas y humanos (Isler, 2011), lo que representa una gran ventaja para los homeotermos, cuyos cerebros tienen su funcionamiento óptimo dentro de un rango térmico muy limitado (~ 37 °C, Morrison *et al.*, 2008), lo cual exige sostener sistemas termorreguladores complejos para generar calor (por termogénesis tiritante y no tiritante: postprandial, ATP y BAT), perder calor (por sudoración y vasodilatación) y aislar (por pelaje y grasa), e implementar adaptaciones estructurales (como la pérdida del pelo en los humanos) y etológicas (como la migración estacional en los tres grupos) que, en conjunto, exigen el acceso a una elevada reserva energética. Esta reserva se favoreció en cetáceos y pinnípedos por la selección positiva del gen *leptin* (Yu *et al.*, 2011) y en humanos por la síntesis nutritiva asociada al control del fuego (Wrangham *et al.*, 1999), que permitió el mantenimiento del demandante tejido cerebral (Aiello & Wheeler, 1995) y el crecimiento de la densidad neuronal en muy poco tiempo (Herculano-Houzel, 2012). Por ello, tanto el crecimiento cerebral como la capacidad para almacenar grasa corresponderían a la misma estrategia de supervivencia (Potts, 2011) que responde a la alta variabilidad de los ambientes en los cuales se desarrollaron los tres grupos, debido a que los ambientes más variables no garantizan la disponibilidad constante al alimento, lo que exige la administración energética que permita el acceso a respuestas más eficaces para hacer frente a las inclemencias.

Sensibilidad ambiental

Además, la capacidad para acumular grasa de las focas, delfines y humanos les ha permitido flexibilizar su aprendizaje incluso en los momentos en los cuales no tienen hambre, lo cual eleva su capacidad de interacción ambiental. Por ello delfines, focas, orcas y humanos son capaces de aprender por condicionamiento operante con un régimen de privación más flexible que otros mamíferos, lo que explica tanto la preferencia de estas especies para su uso en espectáculos de entretenimiento como la tendencia humana a la obesidad.

Y si bien las hipótesis evolutivas que explican el surgimiento de las funciones cognitivas humanas coinciden en atribuir la complejidad cognitiva

al tamaño cerebral (Dunbar, 1998; Potts, 1998a, 1998b), el cerebro de nuestra especie, aunque es notable, no muestra tendencia de crecimiento diferente al del resto de los primates (Herculano-Houzel, 2009; Vallender *et al.*, 2008). Por ello, la explicación del surgimiento de las funciones cognitivas humanas es imposible sin la comprensión de los mecanismos de administración energética (Isler & Van Schaik, 2006; Previc, 1999) y la implementación de los mismos productos de la innovación, como el uso del fuego (Wrangham *et al.*, 1999), la vestimenta y el diseño del hábitat (Naya *et al.*, 2016); que, en suma, permitieron sostener un cerebro muy demandante, cuyo origen se encuentra, precisamente, en la plasticidad cognitiva. Por lo tanto, esta plasticidad debió preceder al proceso de encefalización, como lo sugiere el crecimiento de la densidad neuronal que, si bien se duplicó entre *Homo australopithecus* y *Homo erectus* (de aprox. 31 mil millones a 62 mil millones de neuronas), el proceso tardó alrededor de 4 millones de años, mientras que el crecimiento entre *Homo erectus* y *Homo sapiens* (hasta 90 mil millones) se realizó en sólo 200 mil años a partir del uso del fuego (Herculano-Houzel & Kaas, 2011; Herculano-Houzel, 2012), que es un periodo sorprendentemente corto a escala evolutiva. Por ello, si bien el crecimiento cerebral es importante, no puede explicar por sí solo la innovación, pues ésta parece ser en sí el origen de la encefalización, como lo sugiere el estudio de una nueva especie del género *Homo* descubierta en 2003 en Indonesia, el *Homo floresiensis* (Brown *et al.*, 2004), extinto hace sólo 50 mil años (Sutikna *et al.*, 2016).

Su estudio ha demostrado que, a pesar de haber tenido una capacidad craneal similar al *australopithecus* (~400 cm³, Falk *et al.*, 2009), expresaba procesos cognitivos tan complejos como el *Homo sapiens* (Brumm *et al.*, 2006, 2016), lo que demuestra que la complejidad cognitiva en los homíninos se debe más a la organización neurológica que al tamaño de la masa cerebral per se (Falk *et al.*, 2005).

De hecho, la evidencia indica una relación inversamente proporcional entre tamaño cerebral y tasa de población (Isler & Van Schaik, 2009a, 2009b), por lo que las especies tienen un límite de crecimiento debido al riesgo de extinción que representa la incapacidad para obtener los recursos necesarios para sostener cerebros tan demandantes, lo cual debió exigir en los humanos la implementación de otras formas para elevar la eficiencia cognitiva,

independientemente del tamaño cerebral, como la sensibilidad ambiental (Shumay *et al.*, 2010). Esto explica por qué las diferencias sustanciales en el tamaño del cerebro entre las poblaciones y los sexos no interfieren en la capacidad cognitiva, pero los factores relacionados a la estimulación ambiental, como los asociados a la pobreza y al aislamiento, sí.

Interdependencia “sociohormonal”

Si bien las capacidades de comunicación de cetáceos y *Homo sapiens sapiens* son notables, podrían ser parte de una estrategia mucho más amplia, cuyo objetivo es elevar las posibilidades de supervivencia en los ambientes más adversos gracias a la estructura social, como lo parece sugerir otra característica compartida únicamente entre humanos y cetáceos (*Orcinus orca* y *Globicephala macrorhynchus*), pero ausente en el resto de los mamíferos (Hawkes *et al.*, 1998): la menopausia, cuyo objetivo es elevar las posibilidades de supervivencia de las crías por la reducción de la competencia (Croft *et al.*, 2017). Esto también respaldaría el replanteamiento de la posibilidad de la depresión como una adaptación evolutiva (Andrews & Thomson, 2009; Nesse, 2000) y la ampliaría a un sistema de lectura ambiental y administración de recursos energéticos en momentos de riesgo por escasez, como el invierno, las primeras etapas de la maternidad o la exclusión del grupo. Esto explicaría los síntomas de la depresión, como la anhedonia (para reducir la tasa reproductiva) y el decremento energético (para disminuir el consumo de recursos), así como la mayor susceptibilidad de las poblaciones portadoras del código genético neanderthal (Simonti *et al.*, 2016) desarrollado en territorios donde la lectura ambiental asociada al frío y a la escasez era más importante que para las especies y poblaciones que evolucionaron en climas con mayor posibilidad de acceso a los recursos.³

³ Debido a los objetivos de este texto en particular, no será ampliada en este momento la discusión sobre la depresión como fenómeno de estudio, baste con señalar las implicaciones a diversos procesos ahora conceptualizados como enfermedades de la mente/sistema nervioso.

Selección positiva de los genes asociados a los trastornos psiquiátricos

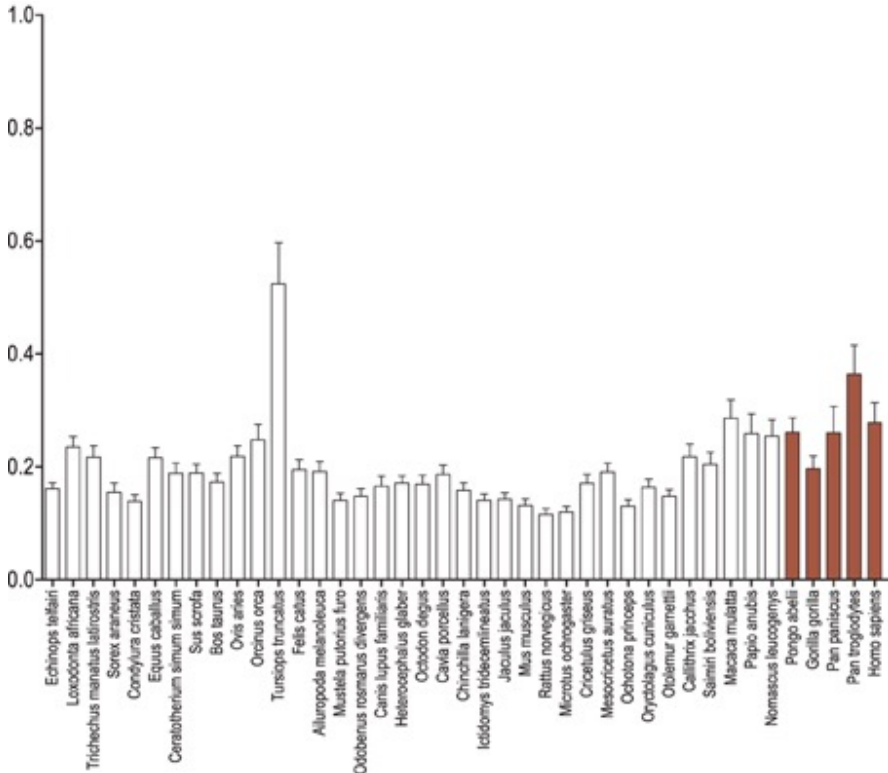
Si se continúa desde esta perspectiva, la selección positiva de los genes —o al menos de ciertos alelos de estos— asociados a las entidades psíquicas nosológicas (trastornos) podría explicar cómo nuestra especie, con un acervo genético tan limitado (Lander *et al.*, 2001) se adapta bien a los entornos estables en el corto plazo, pero podría ser incapaz para responder a cambios ambientales más abruptos (Masel, 2005). Para ello, cuenta con mecanismos genéticos para elevar su desempeño, dentro de los cuales, el más eficaz es la combinación del acervo disponible (Verstrepen *et al.*, 2005), para lo que es necesaria su conservación y enriquecimiento a lo largo de las generaciones mediante la selección positiva, como lo demuestra la evidencia de su alto grado de conservación. Incluso la evidencia de selección de los alelos relacionados a la esquizofrenia en los delfines tiene valores mucho más altos que en los humanos. Entre los primates, los valores más elevados se encuentran en el chimpancé (*Pan troglodytes*) (Ogawa & Vallender, 2014) en los cuales también existe una alta susceptibilidad ambiental (Lea *et al.*, 2016) e interdependencia social de la administración hormonal (Sapolsky & Share, 2004), lo que ayuda a confirmar la importancia de los trastornos psiquiátricos para el grupo.

Autoconciencia

Paralelamente, la correlación entre la eficiencia térmica de los homeotermos y la capacidad cognitiva, también podría estar relacionada con el surgimiento de la conciencia, pues la termorregulación, además de estar estrechamente vinculada con la administración dopaminérgica, coincide con la expresión de características que sugieren su presencia: como la emoción, el placer sensorial y la capacidad de juego (Cabanac *et al.*, 2009), que se encuentran en homeotermos pero no en ectotermos.

En particular la capacidad de juego, que si bien se observa en una amplia variedad de mamíferos terrestres, parece de especial importancia en focas

Figura 2. Promedio de dN/dS a través de los taxones de los genes asociados con los recursos genéticos de la esquizofrenia



Nota: El chimpancé (*Pan troglodytes*), el mono resus (*Macaca mulatta*) y, sobre todo, el delfín nariz de botella (*Tursiops truncatus*) tienen niveles más elevados de conservación genética vinculada a la esquizofrenia que el ser humano. Recuperada de "Evolutionary conservation in genes underlying human psychiatric disorders" por L. M. Ogawa & E. J. Vellender, 2014, *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(283), p. 5 (<http://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00283>)

(Wilson, 1974), delfines (Janik, 2015), ballenas jorobadas (Pitman *et al.*, 2016), orcas (Gaydos *et al.*, 2005) e, incluso, en aves (particularmente en cuervos, Diamon, 2003), lo que sugiere que las capacidades cognitivas más flexibles sólo son posibles en los animales que cuentan con los sistemas de termorregulación necesarios para hacer frente a las amenazas ambientales relacionadas con el clima; es decir, que la conciencia sólo es posible en las especies que cuentan con la capacidad para prosperar en diferentes tipos de hábitat.

De hecho, la autoconciencia parece ser precisamente la base sobre la cual se construye la comunicación característica de cetáceos y humanos,

la cual ha permitido el desarrollo de sistemas de organización más eficaces conforme se suceden las generaciones, para dar paso a complejas estructuras sociales más flexibles, en contraste con las organizaciones más eficaces pero inflexibles de los insectos, es decir, que el objetivo de esas variaciones que solamente se expresan como disfuncionales en un porcentaje reducido de individuos, favorece la plasticidad cerebral en la especie en general. Debido a que el código genético de todos los humanos está enriquecido con los alelos relacionados con los trastornos psiquiátricos, pero solo un pequeño (aunque significativo) porcentaje de la población total los expresa, la forma en la cual se manifiestan sólo puede ser explicada a partir de un proceso de “activación” que, en vista de que el origen de la plasticidad es ambiental, no puede ser más que del mismo tipo, es decir, señales ambientales que indiquen un profundo cambio en el medioambiente y que representen una amenaza para la supervivencia del individuo, y, por extensión, del grupo, como la disponibilidad solar, cambios crónicos en la temperatura ambiente u otras señales de amenaza ambiental relevantes para la evolución humana, ante cuya presencia se activaría el acceso a los alelos asociados a los trastornos y cuyos resultados, a la distancia, podrían corresponder a los mayores logros de la innovación humana.

Considerando entonces que el término plasticidad incluye elementos del comportamiento creativo como la exploración, la innovación y el aprendizaje (Grove, 2014), la explicación de cómo la dinámica ambiental influye en la plasticidad debería contribuir tanto a esclarecer la influencia del medioambiente en la combinación genética como su resultado en fenotipos específicos que contribuyan en la emisión de respuestas innovadoras. Y si bien ningún organismo puede estar adaptado a las condiciones futuras, la versatilidad de adaptación se podría activar gracias a la “memoria” evolutiva generada por el contacto con condiciones ambientales similares a las registradas en el acervo genético (Potts, 1998b).

Dicha activación dependería de mecanismos capaces de procesar la información ambiental, calcular la contingencia temporal y desencadenar las respuestas de innovación. Esto sólo es posible en el individuo utilizando un pronóstico del tiempo (a partir de los sistemas de percepción ambiental) capaz de modificar la expresión genética y cuya posibilidad se encuentra cada vez más documentada en la epigenética, que es el estudio de la modi-

ficación en la expresión genética activada por factores ambientales sin estar asociada a cambios en la secuencia del ADN, sino a la inhibición y activación de alelos preexistentes en dichos genes que dan paso a nuevas combinaciones.

Actualmente, la evidencia de la capacidad de los estímulos ambientales para modificar la expresión genética en la plasticidad en especies vegetales y animales va en ascenso (Michaud *et al.*, 1994; Norouzitallab *et al.*, 2014; Rutherford & Lindquist, 1998). En humanos, cada vez existe más evidencia de que la expresión de los sistemas biológicos no responde a un inflexible dictado genético, ni es una respuesta al medioambiente individual, sino que tiene su origen en señales hormonales y nutritivas de ambientes anteriores, experimentados por los ancestros más cercanos, especialmente por la madre (Kuzawa & Bragg, 2012).

A este fenómeno se le ha llamado la hipótesis del *fenotipo ahorrador* (Barker y Osmond, 1987), que parte de la observación de que ciertas enfermedades crónicas, como la diabetes y las enfermedades coronarias, tenían su origen en las condiciones ambientales a las cuales fueron expuestas las madres, desencadenando una modificación de la expresión genética que representaba una mayor posibilidad de supervivencia en ese ambiente hostil, pero que, en un cambio ambiental más tardío, podría representar una desventaja, que se expresaba como enfermedad crónico-degenerativa.

Aunque actualmente existen varios modelos para explicar el fenotipo ahorrador a partir de la plasticidad en el desarrollo, el más sólido es el modelo de *respuesta adaptativa predictiva* (Bateson *et al.*, 2014), según el cual, los organismos en desarrollo responden a las señales de la calidad del medioambiente para elevar sus posibilidades de éxito, mediante el despliegue de una serie de vías alternativas de acuerdo con las señales experimentadas durante su desarrollo temprano (como sucede con el color o el grosor del pelaje de los ratones de campo, que reflejan las señales de estacionalidad, o el caso del sexo de las tortugas marinas por la temperatura de la arena del nido), lo que interpreta como una predicción del clima en el que deberán de desarrollarse. Particularmente en los mamíferos, el pronóstico es generalmente provisto por la madre (Gluckman & Hanson, 2004a) quien constituye la mejor fuente de información ambiental para preparar al embrión para el clima al cual se deberá de enfrentar (Gluckman *et al.*, 2005). Ahora bien, el éxito de esta estrategia evolutiva depende de la precisión de la predicción

(Wells, 2007); cuando el entorno previsto y el real coinciden, se elevan las probabilidades de la descendencia para prosperar y reproducirse, pero cuando la predicción es errónea, el organismo puede nacer con características inapropiadas, elevando el riesgo de depredación o enfermedad (Gluckman *et al.*, 2005).

Estos errores de predicción pueden surgir, ya sea porque el entorno donde nació la cría ha cambiado o porque el embrión ha recibido información falsa sobre la cual generar su predicción, como podría estar ocurriendo con la leche materna artificial, la iluminación artificial permanente y con la misma intensidad, la exposición a temperaturas reguladas y constantes del ambiente construido, la exposición a sustancias tóxicas o eventos estresores que deberían interpretarse biológicamente como un peligro al que se debe hacer frente o del cual se debe escapar, pero que en los hechos resulta ineludible, como la violencia intrafamiliar ante la que un infante no puede hacer mayor afrontamiento conductual.

Esta tendencia a la desventaja se ha observado experimentalmente en otras especies (Masel, 2005; Masel & Trotter, 2010) y se debe a que los ambientes estables favorecen la especialización, mientras que el acceso a un repertorio de respuestas más amplio resulta favorable en los ambientes novedosos, pero errático en los más estables. Esta es la razón por la cual los individuos que desarrollan adaptaciones específicas a un medioambiente pueden estar en riesgo al ser expuestas a uno diferente (Gluckman & Hanson, 2004b; Gluckman *et al.*, 2005), particularmente en los periodos más tempranos de vida y si han desarrollado estrategias ante señales ambientales falsas.

La respuesta a por qué ciertos individuos presentan esquizofrenia y otros no, se puede encontrar en la divergencia conductual a la que la plasticidad cognitiva da acceso, que podría representar mayores posibilidades de supervivencia para los familiares e, incluso, para toda la especie en un grupo históricamente tan reducido como el humano, para replicar el código genético en común (Hamilton, 1964a, 1964b). En otras palabras, el individuo puede “sacrificarse” para aportar una ventaja al grupo por *selección de parentesco* siempre y cuando cumpla con la *regla de Hamilton*, que explica cómo, evolutivamente, el altruismo en favor del grupo, sobre el beneficio individual, es posible cuando el beneficio es menor al sacrificio.

Las ventajas de los trastornos en la historia evolutiva humana

Ahora bien, si se considera específicamente a nuestra especie, estas adaptaciones o respuestas de plasticidad fenotípica son particularmente sensibles a los cambios en el ambiente en lo que se refiere a plasticidad cerebral en general (Barry & Mattick, 2012) y, en particular, con la integración de los sistemas endocrinos, la comunicación neuronal (Shumay *et al.*, 2010) y el comportamiento (Badyaev, 2005). La alta versatilidad de los homeotermos, en general, se debe a que los organismos que sobreviven a ambientes más fluctuantes tienden a desarrollar mayores niveles de plasticidad en sus repertorios conductuales y están en mejores condiciones para hacer frente a posteriores fluctuaciones más graves (Potts, 1996); por ello, el frecuente contacto con ambientes térmicamente novedosos contribuyó a elevar la complejidad cerebral a través de la selección de las capacidades innovadoras (Grove, 2012).

En este sentido, hoy en día vemos que en las regiones cerca del Ecuador, que son climáticamente más estables, es donde se concentran muchas regiones con carencias económicas, mientras que los polos de desarrollo tecnológico están en zonas más hostiles y menos biodiversas, pudiendo ser esta una de las confirmaciones de que el ser humano ha generado diferencias cognitivas gracias a la necesidad de adaptarse y desarrollar su hábitat de mejor manera.

De tal forma que algunos de los que llamamos ahora trastornos psiquiátricos podrían ser la mejor representación del resultado de esa plasticidad, siendo en realidad una ventaja evolutiva para la especie, debido a que los alelos relacionados con ellos (como todos los seleccionados bajo la presión de la variabilidad climática) mejoran la respuesta a los cambios ambientales, favorecen la capacidad de procesamiento de información compleja y elevan la versatilidad adaptativa por el acceso a una mayor complejidad de respuesta (Potts, 1998b; Vygotsky, 2011).

Aportaciones relativamente recientes en fisiología (Aiello & Wheeler, 1995; Carrier, 1984; Wrangham *et al.*, 1999) y los avances en las técnicas de reconstrucción climática (Berger, 1978; Lisiecki & Raymo, 2005; Petit *et al.*, 1999) han ayudado a comprender mejor el impacto de los cambios climáti-

cos en la historia evolutiva humana. Tal es el caso que la idea de un ambiente casi estático e idéntico a la actual sabana no sería el común en nuestra historia, sino un escenario dinámico, complejo y dependiente de ciclos orbitales a gran escala.

Los efectos de tantos cambios en el ambiente y el clima, originados en el movimiento de la Tierra a lo largo de millones de años, pudieron dar origen a que los primeros homínidos no pudieran estar seguros de que los recursos que necesitaban estarían disponibles (como agua o alimento). Esto pudo derivar en adaptaciones estructurales más favorables que, si bien no han sido tan drásticas en el exterior como en los cetáceos o focas, si pudieron ser de alto impacto en su capacidad de interactuar con el entorno y a la larga, dar paso al género *Homo*.

Plasticidad e incompatibilidad ambiental

Incluso en los últimos 400 mil años, los logros de innovación humana parecen coincidir con los periodos de mayor oscilación, particularmente en la radiación solar, lo que confirma la correlación entre innovación y variabilidad climática. Fue precisamente gracias a la presión ejercida por esa alta variabilidad, que la especie humana desarrolló tanto la forma y el funcionamiento corporal que lo caracteriza, como su enorme flexibilidad cognitiva (Hetherington & Reid, 2010; Kingston, 2004; Kingston *et al.*, 2007; Potts, 1998a, 1998b).

Para centrar la información antes mencionada en el nivel clínico, se puede sintetizar el argumento en que la interacción entre demanda climática y plasticidad podría explicar por qué los pacientes con esquizofrenia presentan respuestas térmicas cualitativamente diferentes (Horvath *et al.*, 2015), por qué la clorpromazina (el primer antipsicótico en 1952) provoca hipotermia (Van Marum *et al.*, 2007) e, incluso, explicar la relación entre los cuadros febriles de la influenza materna con el alza en el nacimiento de individuos que más tarde desarrollarán esquizofrenia (Torrey *et al.*, 1977; Watson *et al.*, 1999), como lo confirma la capacidad de los ambientes térmicos elevados y estables para incrementar la expresión de genes relacionados a la esquizofrenia.

Hay estudios, por ejemplo, en los que a partir de células madre pluri-potentes inducidas (iPSCs) se ha demostrado que la exposición moderada pero estable a una temperatura ambiente de solo 39 °C por un periodo de 24 horas activa genes del sistema GABA, así como receptores de serotonina y dopamina, asociados a un amplio espectro de la esquizofrenia (Lin *et al.*, 2014).

De la misma forma, es viable argumentar que la capacidad de la iluminación para desencadenar la plasticidad cognitiva radique en que la disponibilidad solar constituye un marcador de otros factores ambientales, como la disponibilidad de alimento y la seguridad del medioambiente (Kalbitzer *et al.*, 2013), por lo que, tanto los antidepresivos como la modificación de los ciclos naturales de iluminación simularían una mayor disponibilidad solar, interpretada como el tipo de amenaza que ha desencadenado tanto los eventos moleculares asociados a los trastornos psiquiátricos como los mayores saltos en innovación humana.

Estas posibilidades, así como otras que seguramente se definirán en el futuro en relación con la interacción con señales que transmitan las amenazas ambientales a las que deberán hacer frente el individuo y el grupo, como el repentino cambio de hábitat (Kinney *et al.*, 2009; Magnusson *et al.*, 2012), el estrés por contacto con catástrofes naturales (Kinney *et al.*, 2008; Malaspina *et al.*, 2008;), las características del grupo (como la edad de los padres, Crow, 2000; Gratten *et al.*, 2014; McGrath *et al.*, 2014) o el enriquecimiento genético por el intercambio entre diferentes especies del género *Homo* (McCoy *et al.*, 2017; Simonti *et al.*, 2016) ayudarán a explicar cómo diversos factores ambientales pueden dar paso a la expresión del mismo fenotipo y porqué son parte de una compleja respuesta evolutiva. Dicho marco explicativo también podría ayudar a comprender fenómenos aún no explicados del todo, como la tendencia estacional hacia el invierno de los nacimientos en la esquizofrenia (Huntington, 1938; McGrath & Welham, 1999; Torrey *et al.*, 1977;).

Sugerir que la mayor parte de las respuestas consideradas característicamente humanas (como la inventiva y la creatividad) podrían deberse a estrategias cuyo objetivo es favorecer la supervivencia del grupo, representa un gran reto para las ciencias en su totalidad, pues no sólo exige la reconceptualización de la esquizofrenia (entre otros trastornos psiquiátricos), de

su prevención y tratamiento, sino también de lo que hasta ahora creemos saber respecto a las formas de organización, competencia y cooperación en las sociedades humanas.

También obliga a replantear la importancia del diseño de los ambientes artificiales a partir de las necesidades intrínsecamente humanas, sus orígenes, su relación con las características del medioambiente inmediato y sus posibilidades en un futuro cercano, especialmente en un momento en el que la expansión en ambientes tan alejados como las profundidades del mar, de los polos y de la galaxia, parecen más cercanos, lo que exige el reconocimiento de las características propiamente humanas y del ambiente en el que nacieron.

Negar la íntima correlación que existe entre demanda ambiental y expresión humana podría tener un alto costo para el futuro de la especie, su calidad de vida, supervivencia y posibilidades de expansión.

Conclusiones

Es necesario reevaluar la forma en que entendemos los trastornos neuropsicológicos, particularmente la esquizofrenia, ya que podría haber sido una adaptación evolutiva beneficiosa en respuesta a desafíos ambientales específicos enfrentados por ancestros humanos. Y dado el caso, reconsiderar el estudio epigenético de la misma. Es posible que ciertos alelos asociados con la esquizofrenia fueran seleccionados positivamente para mejorar la supervivencia y el éxito reproductivo bajo condiciones ambientales cambiantes. De tal forma, que deberíamos preocuparnos por el actual intento de aumentar el confort humano y la falta de variación climática en hábitats artificiales, como sucede en las grandes urbes. Este enfoque destaca la importancia de analizar más ampliamente la interacción entre genética y medioambiente para comprender mejor los trastornos neuropsicológicos, ofreciendo nuevas perspectivas sobre la evolución de la cognición humana y la diversidad fenotípica.

Bibliografía

- Aiello, L. C., & Wheeler, P. (1995). The expensive-tissue hypothesis the brain and the digestive evolution. *Current Anthropology*, 36(2), 199-221.
- Amato, R., Pinelli, M., Monticelli, A., Miele, G., & Coccozza, S. (2010). Schizophrenia and vitamin D related genes could have been subject to latitude-driven adaptation. *BMC Evolutionary Biology*, 10(351). <https://doi.org/10.1186/1471-2148-10-351>
- Andrews, P. W., & Thomson, J. A., Jr. (2009). The bright side of being blue: Depression as an adaptation for analyzing complex problems. *Psychological Review*, 116(3), 620-654. <https://doi.org/10.1037/a0016242>
- Badyaev, A. V. (2005). Stress-induced variation in evolution: from behavioural plasticity to genetic assimilation. *Proceedings. Biological Sciences/The Royal Society*, 272(1566), 877-886.
- Barker, D. J., & Osmond, C. (1987). Death rates from stroke in England and Wales predicted from past maternal mortality. *British Medical Journal*, 295(6590), 83-86. <https://doi.org/10.1136/bmj.295.6590.83>
- Barry, G., & Mattick, J. S. (2012). The role of regulatory RNA in cognitive evolution. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(10), 497-503. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.08.007>
- Bateson, P., Gluckman, P., & Hanson, M. (2014). The biology of developmental plasticity and the Predictive Adaptive Response hypothesis. *The Journal of Physiology*, 592(11), 2357-2368. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.271460>
- Berger, A. L. (1978). Long-term variations of daily insolation and quaternary climatic changes. *Journal of the Atmospheric Sciences*, 35(12), 2362-2367.
- Bersaglieri, T., Sabeti, P. C., Patterson, N., Vanderploeg, T., Schaffner, S. F., Drake, J. A., Rhodes, M., Reich, D. E., & Hirschhorn, J. N. (2004). Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene. *American Journal of Human Genetics*, 74(6), 1111-1120. <https://doi.org/10.1086/421051>
- Berta, A., Sumich, J. L., & Kovacs, K. M. (2015). *Marine mammals*. AP.
- Birkett, L. P., & Newton-Fisher, N. E. (2011). How abnormal is the behaviour of captive, zoo-living chimpanzees?. *PloS One*, 6(6), e20101. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020101>
- Bleuler, E. (1908). Die prognose der dementia praecox (schizophreniegruppe). *Allgemeine Zeitschrift Für Psychiatrie Und Psychisch-Gerichtliche Medizin*, 31, 436-480.
- Bortz, W. M. II. (1984). The disuse syndrome. *The Western Journal of Medicine*, 141(5), 691-694.
- Brown, P., Sutikna, T., Morwood, M. J., Soejono, R. P., Jatmiko, Saptomo, E. W., & Due, R. A. (2004). A new small-bodied hominin from the late pleistocene of Flores, Indonesia. *Nature*, 431(7012), 1055-1061.
- Brumm, A., Aziz, F., van den Bergh, G. D., Morwood, M. J., Moore, M. W., Kurniawan, I., Hobbs, D. R., & Fullagar, R. (2006). Early stone technology on Flores and its implications for Homo floresiensis. *Nature*, 441(7093), 624-628. <http://doi.org/10.1038/nature04618>

- Brumm, A., Bergh, G. D. Van Den, Storey, M., Kurniawan, I., Brent, V., Setiyabudi, E., Grün, R., & Mark, W. (2016). Age and context of the oldest known hominin fossils from Flores. *Nature*, 534(7606), 249-253. <http://doi.org/10.1038/nature17663>
- Brüne, M. (2004). Schizophrenia-an evolutionary enigma?. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28(1), 41-53. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.10.002>
- Cabanac, M., Cabanac, A. J., & Parent, A. (2009). The emergence of consciousness in phylogeny. *Behavioural Brain Research*, 198(2), 267-272. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.11.028>
- Carrier, D. R. (1984). The energetic paradox of human running and hominid evolution. *Current Anthropology*, 25(4), 483-495.
- Crespi, B., Summers, K., & Dorus, S. (2007). Adaptive evolution of genes underlying schizophrenia. *Proceedings. Biological Sciences*, 274(1627), 2801-2810. <https://doi.org/10.1098/rspb.2007.0876>
- Croft, D. P., Johnstone, R. A., Ellis, S., Nattrass, S., Franks, D. W., Brent, L. J., Mazzi, S., Balcomb, K. C., Ford, J. K., & Cant, M. A. (2017). Reproductive conflict and the evolution of menopause in killer whales. *Current Biology*, 27(2), 298-304. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.12.015>
- Crow, T. J. (1995a). Brain changes and negative symptoms in schizophrenia. *Psychopathology*, 28(1), 18-21. <https://doi.org/10.1159/000284895>
- . (1995b). Aetiology of schizophrenia: an evolutionary theory. *International Clinical Psychopharmacology*, 10(Sup. 3), 49-56.
- . (1996). Language and psychosis: Common evolutionary origins. *Endeavour*, 20(3), 105-109. [http://doi.org/10.1016/0160-9327\(96\)10023-5](http://doi.org/10.1016/0160-9327(96)10023-5)
- . (1997). Schizophrenia as failure of hemispheric dominance for language. *Trends in Neurosciences*, 20(8), 339-343. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(97\)01071-0](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(97)01071-0)
- . (2000). Schizophrenia as the price that homo sapiens pays for language: a resolution of the central paradox in the origin of the species. *Brain Research Reviews*, 31(2-3), 118-129. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(99\)00029-6](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(99)00029-6)
- Darwin, C. (2015). *Complete works of Charles Darwin*. East Sussex: Delphi Classics.
- De Muizon, C. (2001). Walking with whales. *Nature*, 413(6853), 259-260.
- . (2009). L'origine et l'histoire évolutive des cétacés. *Comptes Rendus Palevol*, 8(2-3), 295-309.
- Del Giudice, M., Angeleri, R., Brizio, A., & Elena, M. R. (2010). The evolution of autistic-like and schizotypal traits: a sexual selection hypothesis. *Frontiers in Psychology*, 1, 41. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2010.00041>
- Diamond, J., Bond, A. B., Diamond, J., & Bond, A. B. (2003). A comparative analysis of social play in birds. *Behaviour*, 140, 1091-1115.
- Ding, Y.-C., Chi, H.-C., Grady, D. L., Morishima, A., Kidd, J. R., Kidd, K. K., Flodman, P., Spence, M. A., Schuck, S., Swanson, S. M., Zhang, Y.-P., & Moyzis, R. K. (2002). Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(1), 309-314.
- Dobzhansky, T. (1970). *Genetics of the Evolutionary Process*. Columbia University Press.

- Dunbar, R. I. M. (1998). The social brain hypothesis. *Evolutionary Anthropology. Issues, News, and Reviews*, 6(5), 178-190.
- Ebstein, R. P., Novick, O., Umansky, R., Priel, B., Osher, Y., Blaine, D., Bennett, E. R., Nemanov, L., Katz, M., & Belmaker, R. H. (1996). Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nature Genetics*, 12(1), 78-80. <https://doi.org/10.1038/ng0196-78>
- Falk, D., Hildebolt, C., Smith, K., Morwood, M. J., Sutikna, T., Brown, P., Jatmiko, Saptomo, E. W., Brunnsden, B., & Prior, F. (2005). The brain of LB1, Homo floresiensis. *Science*, 308(5719), 242-245. <https://doi.org/10.1126/science.1109727>
- Fisher, R. A. (1958) *Genetical theory of natural selection*. Dover Publications Inc.
- Gaydos, J. K., Raverty, S., Baird, R. W., & Osborne, R. W. (2005). Suspected surplus killing of harbor seal pups (*Phoca vitulina*) by killer whales (*Orcinus orca*). *Northwestern Naturalist*, 86(3), 150-154.
- Gingerich, P. D., & Russell, D. E. (1981). *Pakicetus inachus*, a new archaeocete (Mammalia, Cetacea) from the early-middle Eocene Kuldana Formation of Kohat (Pakistan). *Contributions from the Museum of Paleontology, University of Michigan*, 25(11), 235-246.
- Gluckman, P. D., & Hanson, M. A. (2004a). Maternal constraint of fetal growth and its consequences. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 9(5), 419-425. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2004.03.001>
- . (2004b). The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 15(4), 183-187. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2004.03.002>
- Gluckman, P. D., Hanson, M. A., Spencer, H. G., & Bateson, P. (2005). Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies. *Proceedings. Biological Sciences*, 272(1564), 671-677. <https://doi.org/10.1098/rspb.2004.3001>
- Gratten, J., Wray, N. R., Keller, M. C., & Visscher, P. M. (2014). Large-scale genomics unveils the genetic architecture of psychiatric disorders. *Nature Neuroscience*, 17(6), 782-790.
- Grove, M. (2012). Orbital dynamics, environmental heterogeneity, and the evolution of the human brain. *Intelligence*, 40(5), 404-418.
- . (2014). Evolution and dispersal under climatic instability: A simple evolutionary algorithm. *Adaptive Behavior*, 22(4), 235-254. <https://doi.org/10.1177/1059712314533573>
- Hamilton, W. D. (1964a). The genetical evolution of social behaviour. I. *Journal of Theoretical Biology*, 7(1), 1-16. [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(64\)90038-4](https://doi.org/10.1016/0022-5193(64)90038-4)
- . (1964b). The genetical evolution of social behaviour II. *Journal of Theoretical Biology*, 7(1), 17-52.
- Hammond, J. A., Hauton, C., Bennett, K. A., & Hall, A. J. (2012). Phocid seal leptin: tertiary structure and hydrophobic receptor binding site preservation during distinct leptin gene evolution. *PloS One*, 7(4), e35395. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035395>
- Hawkes, K., O'Connell, J. F., Jones, N. G., Alvarez, H., & Charnov, E. L. (1998). Grandmo-

- thering, menopause, and the evolution of human life histories. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(3), 1336-1339. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.3.1336>
- Herculano-Houzel, S. (2009). The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3, 31. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.031.2009>
- . (2012). The remarkable, yet not extraordinary, human brain as a scaled-up primate brain and its associated cost. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(Sup. 1), 10661-10668. <https://doi.org/10.1073/pnas.1201895109>
- Herculano-Houzel, S., & Kaas, J. H. (2011). Gorilla and orangutan brains conform to the primate cellular scaling rules: implications for human evolution. *Brain, Behavior and Evolution*, 77(1), 33-44. <https://doi.org/10.1159/000322729>
- Hetherington, R., & Reid, R. G. (2010). *The climate connection: climate change and modern human evolution*. Cambridge University Press.
- Horrobin, D. F. (1998). Schizophrenia: the illness that made us human. *Medical Hypotheses*, 50(4), 269-288. [https://doi.org/10.1016/s0306-9877\(98\)90000-7](https://doi.org/10.1016/s0306-9877(98)90000-7)
- Horvath, G., Kekesi, G., Petrovszki, Z., & Benedek, G. (2015). Abnormal motor activity and thermoregulation in a schizophrenia rat model for translational science. *PLoS One*, 10(12), e0143751.
- Huntington, E. (1938). *Season of birth. Its relation to human abilities*. John Wiley y Sons, Chapman & Hall, Limited.
- Isler, K. (2011). No need to shrink guts to have a larger brain. *Nature*, 480(7375), 91-94.
- Isler, K., & Van Schaik, C. P. (2006). Metabolic costs of brain size evolution. *Biology Letters*, 2(4), 557-560. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2006.0538>
- . (2009a). The expensive brain: a framework for explaining evolutionary changes in brain size. *Journal of human evolution*, 57(4), 392-400. <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2009.04.009>
- . (2009b). Why are there so few smart mammals (but so many smart birds)? *Biology Letters*, 5(1), 125-129. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2008.0469>
- Janik, V. M. (2015). Play in dolphins. *Current Biology*, 25(1), R7-R8.
- Kalbitzer, J., Kalbitzer, U., Knudsen, G. M., Cumming, P., & Heinz, A. (2013). How the cerebral serotonin homeostasis predicts environmental changes: A model to explain seasonal changes of brain 5-HTT as intermediate phenotype of the 5-HTTLPR. *Psychopharmacology*, 230(3), 333-343.
- Kingston, J. D. (2004). Shifting adaptive landscapes: progress and challenges in reconstructing early hominid environments. *American Journal of Physical Anthropology*, 134(S45), 20-58.
- Kingston, J. D., Deino, A. L., Edgar, R. K., & Hill, A. (2007). Astronomically forced climate change in the Kenyan Rift Valley 2.7-2.55 Ma: implications for the evolution of early hominin ecosystems. *Journal of Human Evolution*, 53(5), 487-503.
- Kinney, D. K., Miller, A. M., Crowley, D. J., Huang, E., & Gerber, E. (2008). Autism prevalence following prenatal exposure to hurricanes and tropical storms in Louisiana.

- Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(3), 481-488. <https://doi.org/10.1007/s10803-007-0414-0>
- Kinney, D. K., Teixeira, P., Hsu, D., Napoleon, S. C., Crowley, D. J., Miller, A., Hyman, W., & Huang, E. (2009). Relation of Schizophrenia prevalence to latitude, climate, fish consumption, infant mortality, and skin color: A role for prenatal vitamin D deficiency and infections?. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 582-595.
- Kuehl, P., Zhang, J., Lin, Y., Lamba, J., Assem, M., Schuetz, J., Watkins, P. B., Daly, A., Wrighton, S. A., Hall, S. D., Maurel, P., Relling, M., Brimer, C., Yasuda, K., Venkataramanan, R., Strom, S., Thummel, K., Boguski, M. S., & Schuetz, E. (2001). Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nature Genetics*, 27(4), 383-391. <https://doi.org/10.1038/86882>
- Kuttner, R. E., Lorincz, A. B., & Swan, D. A. (1967). The schizophrenia gene and social evolution. *Psychological Reports*, 20(2), 407-412. <https://doi.org/10.2466/pr0.1967.20.2.407>
- Kuzawa, C. W., & Bragg, J. M. (2012). Plasticity in human life history strategy. *Current Anthropology*, 53(6), 369-382.
- Lander, E. S., Linton, L. M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M. C., Baldwin, J., Devon, K., Dewar, K., Doyle, M., FitzHugh, W., Funke, R., Gage, D., Harris, K., Heaford, A., Howland, J., Kann, L., Lehoczky, J., LeVine, R., McEwan, P., McKernan, K., ... International Human Genome Sequencing Consortium. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409(6822), 860-921. <https://doi.org/10.1038/35057062>
- Lieberman, D. E., Bramble, D. M., Raichlen, D. A., & Shea, J. J. (2006). Brains, brawn, and the evolution of human endurance running capabilities. En F. E. Grine, J. G. Fleagle & R. E. Leakey. (Eds.). *The first humans-origin and early evolution of the genus Homo* (pp. 77-92). Springer.
- Lin, M., Zhao, D., Hrabovsky, A., Pedrosa, E., Zheng, D., & Lachman, H. M. (2014). Heat shock alters the expression of schizophrenia and autism candidate genes in an induced pluripotent stem cell model of the human telencephalon. *PLoS One*, 9(4), e94968. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094968>
- Lisiecki, L. E., & Raymo, M. E. (2005). A pliocene-pleistocene stack of 57 globally distributed benthic $\delta^{18}O$ records. *Paleoceanography*, 20(1), 1-17.
- Lo, W.-S., Xu, Z., Yu, Z., Pun, F. W., Ng, S.-K., Chen, J., Tong, K.-L., Zhao, C., Xu, X., Tsang, S.-Y., Harano, M., Stober, G., Nimgaonkar, V.L., & Xue, H. (2007). Positive selection within the schizophrenia-associated GABAA Receptor $\beta 2$ Gene. *PLoS ONE*, 2(5). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0000462>
- Magnusson, C., Rai, D., Goodman, A., Lundberg, M., Idring, S., Svensson, A., Koupil, I., Serlachius, E., & Dalman, C. (2012). Migration and autism spectrum disorder: Population-based study. *British Journal of Psychiatry*, 201(2), 109-115. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.095125>
- Malaspina, D., Corcoran, C., Kleinhaus, K. R., Perrin, M. C., Fennig, S., Nahon, D., Friedlander, Y., & Harlap, S. (2008). Acute maternal stress in pregnancy and schizophrenia in offspring: a cohort prospective study. *BMC Psychiatry*, 8. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-8-71>

- Masel, J. (2005). Evolutionary capacitance may be favored by natural selection. *Genetics*, 170(3), 1359-1371. <https://doi.org/10.1534/genetics.105.040493>
- Masel, J., & Trotter, M. V. (2010). Robustness and evolvability. *Trends in Genetics*, 26(9), 406-414. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2010.06.002>
- McCoy, R. C., Wakefield, J., & Akey, J. M. (2017). Impacts of neanderthal-introgressed sequences on the landscape of human gene expression. *Cell*, 168(5), 916-927. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.038>
- McGrath, J. J., & Welham, J. L. (1999). Season of birth and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of data from the Southern Hemisphere. *Schizophrenia Research*, 35(3), 237-242. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(98\)00139-x](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(98)00139-x)
- McGrath, J. J., Petersen, L., Agerbo, E., Mors, O., Mortensen, P. B., & Pedersen, C. B. (2014). A comprehensive assessment of parental age and psychiatric disorders. *JAMA Psychiatry*, 71(3), 301-309. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4081>
- Michaud, E. J., Vugt, M. J. Van, Bultman, S. J., & Sweet, H. O. (1994). Differential expression of a new dominant agouti allele Aiapy is correlated with methylation state and is influenced by parental lineage. *Genes y Development*, 8, 1463-1472.
- Morrison, S. F., Nakamura, K., & Madden, C. J. (2008). Central control of thermogenesis in mammals. *Experimental Physiology*, 93(7), 773-797. <https://doi.org/10.1113/exp-physiol.2007.041848>
- Navarrete, A., Van Schaik, C. P., & Isler, K. (2011). Energetics and the evolution of human brain size. *Nature*, 480(7375), 91-93. <https://doi.org/10.1038/nature10629>
- Naya, D. E., Naya, H., & Lessa, E. P. (2016). Brain size and thermoregulation during the evolution of the genus Homo. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A, Molecular & Integrative Physiology*, 191, 66-73. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2015.09.017>
- Nesse, R. M. (2000). Is depression an adaptation?. *Archives of General Psychiatry*, 57(1), 14-20. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.1.14>
- Nettle, D. (2001). *Strong imagination: madness, creativity and human nature*. Oxford University Press.
- Norouzitallab, P., Baruah, K., Vandegehuchte, M., Van Stappen, G., Catania, F., Vanden Bussche, J., Vanhaecke, L., Sorgeloos, P., & Bossier, P. (2014). Environmental heat stress induces epigenetic transgenerational inheritance of robustness in parthenogenetic Artemia model. *FASEB Journal*, 28(8), 3552-3563.
- Ogawa, L. M., & Vallender, E. J. (2014). Evolutionary conservation in genes underlying human psychiatric disorders. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(283). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00283>
- Petit, J. R., Jouzel, J., Raynaud, D., Barkov, N. I., Barnola, J.M., Basile, I., Bender, M., Chappellaz, J., Davis, M., Delaygue, G., Delmotte, M., Kotlyakov, V.M., Legrand, M., Lipenkov, V. Y., Lorius, C., Pepin, L., Ritz, C., Saltzman, E., & Stievenard, M. (1999). Climate and atmospheric history of the past 420,000 years from the Vostok ice core, Antarctica. *Nature*, 399, 419-436.
- Pi, J. S., Veà, J. J., & Serrallonga, J. (1997). Did the first hominids build nests? *Current Anthropology*, 38(5), 914-915.

- Pitman, R. L., Deecke, V. B., Gabriele, C. M., Srinivasan, M., Black, N., Denking, J., Durban, J. W., Mathews, E. A., Matkin, D. R., Neilson, J. L., Schulman-Janiger, A., Shearwater, D., Stap, P., Ternullo, R. (2016). Humpback whales interfering when mammal-eating killer whales attack other species: Mobbing behavior and interspecific altruism? *Marine Mammal Science*, 33(1), 7-58
- Potts, R. (1996). Evolution and climate variability. *Science*, 273(5277), 922-923.
- . (1998a). Environmental hypotheses of hominin evolution. *American Journal of Physical Anthropology*, (Sup. 27), 93-136. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8644\(1998\)107:27+<93::aid-ajpa5>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8644(1998)107:27+<93::aid-ajpa5>3.0.co;2-x)
- . (1998b). Variability selection in hominid evolution. *Evolutionary Anthropology*, 7(3), 81-96.
- . Potts, R. (2011). Evolution: Big brains explained. *Nature*, 480(7375), 43-44. <http://doi.org/10.1038/480043a>
- Previc, F. H. (1999). Dopamine and the origins of human intelligence. *Brain and Cognition*, 41(3), 299-350. <https://doi.org/10.1006/brcg.1999.1129>
- Rose, N. A., Soller, A. S., & Parsons, E. C. M. (2009). *The case against marine mammals in captivity*. Animal Welfare Institute and World Animal Protection.
- Rutherford, S. L., & Lindquist, S. (1998). Hsp90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature*, 396(6709), 336-342. <https://doi.org/10.1038/24550>
- Sapolsky, R. M., & Share, L. J. (2004). A pacific culture among wild baboons: its emergence and transmission. *PLoS biology*, 2(4), E106. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020106>
- Schaffner, S., & Sabeti, P. (2008). Evolutionary adaptation in the human lineage. *Nature Education*, 1(1), 14.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421-427. doi:10.1038/nature13595.
- Sellayah, D., Cagampang, F. R., & Cox, R. D. (2014). On the evolutionary origins of obesity: A new hypothesis. *Endocrinology*, 155(5), 1573-1588. <http://doi.org/10.1210/en.2013-2103>
- Shaner, A., Miller, G., & Mintz, J. (2004). Schizophrenia as one extreme of a sexually selected fitness indicator. *Schizophrenia Research*, 70(1), 101-109. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.09.014>
- Shumay, E., Fowler, J. S., & Volkow, N. D. (2010). Genomic features of the human dopamine transporter gene and its potential epigenetic states: implications for phenotypic diversity. *PLoS One*, 5(6), e11067. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011067>
- Simonti, C. N., Vernot, B., Bastarache, L., Bottinger, E., Carrell, D. S., Chisholm, R. L., Crosslin, D. R., Hebringer, S. J., Jarvik, G. P., Kullo, I. J., Li, R., Pathak, J., Ritchie, M. D., Roden, D. M., Verma, S. S., Tromp, G., Prato, J. D., Bush, W. S., Akey, J. M., Denny, J. C., ... Capra, J. A. (2016). The phenotypic legacy of admixture between modern humans and Neandertals. *Science*, 351(6274), 737-741. <https://doi.org/10.1126/science.aad2149>

- Sutikna, T., Tocheri, M. W., Morwood, M. J., Saptomo, E. W., Jatmiko, Awe, R. D., Wasisto, S., Westaway, K. E., Aubert, M., Li, B., Zhao, J. X., Storey, M., Alloway, B. V., Morley, M. W., Meijer, H. J., van den Bergh, G. D., Grün, R., Dosseto, A., Brumm, A., Jungers, W. L., ... Roberts, R. G. (2016). Revised stratigraphy and chronology for Homo floresiensis at Liang Bua in Indonesia. *Nature*, 532(7599), 366-369. <https://doi.org/10.1038/nature17179>
- Szasz, T. (1990). *Esquizofrenia. El símbolo sagrado de la psiquiatria*. Premia Editora de Libros.
- Tandon, R., & Bruijnzeel, D. M. (2017). Modelling schizophrenia: opportunities and challenges. *Asian Journal of Psychiatry*, 25(A1).
- Thewissen, J. G., Cooper, L. N., Clementz, M. T., Bajpai, S., & Tiwari, B. N. (2007). Whales originated from aquatic artiodactyls in the Eocene epoch of India. *Nature*, 450(7173), 1190-1194. <https://doi.org/10.1038/nature06343>
- Torrey, E., Torrey, B., & Peterson, M. R. (1977). Seasonality of schizophrenic births in the united states. *Archives of General Psychiatry*, 34(9), 1065-1070.
- Van Marum, R. J., Wegewijs, M. A., Loonen, A. J. M., & Beers, E. (2007). Hypothermia following antipsychotic drug use. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 63(6), 627-631.
- Verstrepen, K. J., Jansen, A., Lewitter, F., & Fink, G. R. (2005). Intragenic tandem repeats generate functional variability. *Nature Genetics*, 37(9), 986-990. <https://doi.org/10.1038/ng1618>
- Voight, B. F., Kudaravalli, S., Wen, X., & Pritchard, J. K. (2006). A map of recent positive selection in the human genome. *PLoS Biology*, 4(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040072>
- Vygotsky, L. S. (2011). *La imaginación y el arte en la infancia*. Ediciones Akal.
- Wang, E., Ding, Y. C., Flodman, P., Kidd, J. R., Kidd, K. K., Grady, D. L., Ryder, O. A., Spence, M. A., Swanson, J. M., & Moyzis, R. K. (2004). The genetic architecture of selection at the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene locus. *American Journal of Human Genetics*, 74(5), 931-944. <https://doi.org/10.1086/420854>
- Watson, J. B., Mednick, S. A., Huttunen, M., & Wang, X. (1999). Prenatal teratogens and the development of adult mental illness. *Development and Psychopathology*, 11(3), 457-66.
- Wells, J. C. (2007). Environmental quality, developmental plasticity and the thrifty phenotype: a review of evolutionary models. *Evolutionary Bioinformatics Online*, 3, 109-120.
- Wheeler, P. E. (1992). The influence of the loss of functional body hair on the water budgets of early hominids. *Journal of Human Evolution*, 23(5), 379-388.
- Wilson, S. (1974). Juvenile play of the common seal phoca vitulina vitulina with comparative notes on the grey seal halichoerus grypus. *Behaviour*, 48(1-2), 37-60. <https://doi.org/10.1163/156853974X00246>
- World Health Organization (8 Junio 2022). *Mental Disorders*. Obtenido de: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders#:~:text=In%202019%2C%201%20in%20every,and%20violations%20of%20human%20rights>

- Wrangham, R. W., Jones, J. H., Laden, G., Pilbeam, D., & Conklin-Brittain, N. (1999). The raw and the stolen. Cooking and the ecology of human origins. *Current Anthropology*, 40(5), 567-594.
- Xu, K., Schadt, E. E., Pollard, K. S., Roussos, P., & Dudley, J. T. (2015). Genomic and network patterns of schizophrenia genetic variation in human evolutionary accelerated regions. *Molecular Biology and Evolution*, 32(5), 1148-1160. <https://doi.org/10.1093/molbev/msv031>
- Yu, L., Jin, W., Zhang, X., Wang, D., Zheng, J. S., Yang, G., Xu, S. X., Cho, S., & Zhang, Y. P. (2011). Evidence for positive selection on the leptin gene in Cetacea and Pinnipedia. *PLoS One*, 6(10), e26579. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026579>