

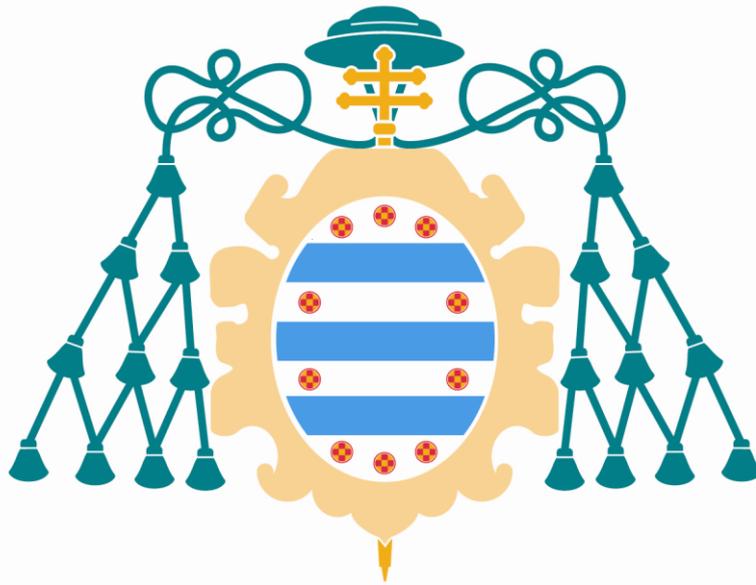


Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: CIENCIAS DE LA SALUD

Biomarcadores diferenciales de la esquizofrenia

Leticia García Álvarez

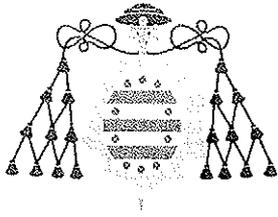


Universidad de Oviedo

PROGRAMA DE DOCTORADO: CIENCIAS DE LA SALUD

Biomarcadores diferenciales de la esquizofrenia

Leticia García Álvarez



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Biomarcadores diferenciales de la esquizofrenia	Inglés: Differential biomarkers of schizophrenia
2.- Autor	
Nombre: Leticia García Álvarez	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Ciencias de la salud	
Órgano responsable: Comisión Académica del Programa de Doctorado Ciencias de la Salud	

RESUMEN (en español)

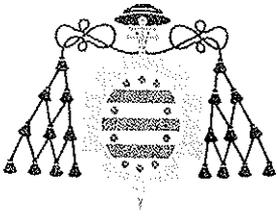
Los dos principales motivos que han llevado a la búsqueda de biomarcadores de la esquizofrenia han sido, no sólo la falta de indicadores objetivos, sino también, la consideración de la misma como un trastorno sistémico (Kirkpatrick, 2009; Kirkpatrick, et al., 2014). Así, se han observado disfunciones inflamatorias, hormonales o metabólicas (Guest, Chan, Gottschalk, & Bahn, 2014). El objetivo principal del trabajo de Tesis Doctoral ha sido la identificación de los potenciales biomarcadores diferenciales de la esquizofrenia, comparada con el trastorno bipolar y controles sanos. Como objetivo secundario, se planteó la determinación de los biomarcadores diferenciales de las dimensiones psicopatológicas (positiva, negativa, depresiva y cognitiva) y de funcionamiento de la esquizofrenia.

Estudio naturalístico, transversal, de una muestra de pacientes con esquizofrenia en tratamiento ambulatorio (n = 123), y sus controles con trastorno bipolar (n = 102) y sanos (n = 80).

Los resultados mostraron que existen biomarcadores diferenciales de la esquizofrenia comparados con el trastorno bipolar y controles sanos en parámetros cardiacos, endorino-metabólicos e inmuno-inflamatorios. Comparado con el trastorno bipolar, la frecuencia cardiaca, la circunferencia abdominal, la prolactina, la subunidad p65 del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NFκB) (p65) y la prostaglandina E2 (PGE2) se han identificado como biomarcadores diferenciales de la esquizofrenia. Comparado con controles sanos, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), los triglicéridos, la insulina, la hormona estimulante de la tiroides (TSH), p65, PGE2 y la isoforma de la enzima ciclooxigenasa-1 (COX-1) se han identificado como biomarcadores diferenciales. Además, se han identificado biomarcadores diferenciales de las diferentes dimensiones psicopatológicas, excepto de la depresiva, y de funcionamiento.

Referencias bibliográficas

- Guest, P. C., Chan, M. K., Gottschalk, M. G., & Bahn, S. (2014). The use of proteomic biomarkers for improved diagnosis and stratification of schizophrenia patients. *Biomark Med*, 8(1), 15-27.
- Kirkpatrick, B. (2009). Schizophrenia as a systemic disease. *Schizophr Bull*, 35(2), 381-382.
- Kirkpatrick, B., Miller, B., García-Rizo, C., & Fernandez-Egea, E. (2014). Schizophrenia: a systemic disorder. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, 8(2), 73-79.



RESUMEN (en Inglés)

The two main reasons that led to the search of biomarkers of schizophrenia have been, not only the lack of objective indicators, but also, the consideration of schizophrenia as a systemic disorder (Kirkpatrick, 2009a; Kirkpatrick, et al., 2014). Thus, there have been identified inflammatory, hormonal or metabolic alterations (Guest, Chan, Gottschalk, & Bahn, 2014). The main aim of this Doctoral Thesis has been the identification of differential biomarkers of schizophrenia compared with bipolar disorder and healthy controls. The second aim was the detection of the differential biomarkers of psychopathological dimensions (positive, negative, depressive and cognitive) and functioning in schizophrenia.

Naturalistic, cross-sectional study of a sample of patients with schizophrenia in outpatient treatment (n = 123), and two types of controls, patients with bipolar disorder (n = 102) and healthy subjects (n = 80).

The results showed that there are differential biomarkers of schizophrenia compared to bipolar disorder and healthy controls in cardiac, endocrine-metabolic and immunoinflammatory parameters. When comparing schizophrenia with bipolar disorder, heart rate, waist circumference, prolactin, p65 subunit of nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B) (p65) and prostaglandin E2 (PGE2) have been identified as differential biomarkers. When comparing schizophrenia with healthy subjects, the differential biomarkers were high-density lipoprotein cholesterol (HDL-cholesterol), triglycerides, insulin, thyroid-stimulating hormone (TSH), p65, PGE2 and isoform 1 of the enzyme cyclooxygenase-1 (COX-1). Furthermore, there are differential biomarkers for each psychopathological dimension in schizophrenia, except for the depressive dimension, and for functioning.

References

- Guest, P. C., Chan, M. K., Gottschalk, M. G., & Bahn, S. (2014). The use of proteomic biomarkers for improved diagnosis and stratification of schizophrenia patients. *Biomark Med*, 8(1), 15-27.
- Kirkpatrick, B. (2009). Schizophrenia as a systemic disease. *Schizophr Bull*, 35(2), 381-382.
- Kirkpatrick, B., Miller, B., García-Rizo, C., & Fernandez-Egea, E. (2014). Schizophrenia: a systemic disorder. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, 8(2), 73-79.

A mi familia

Agradecimientos

Esta Tesis no podría haberse realizado sin la cooperación de personas que confiaron en mí. Agradezco en primer lugar, a mis directores de Tesis, los Dres. María Paz García Portilla y Julio Bobes García, sus sugerencias, correcciones y consejos. Por compartir conmigo su sabiduría y otorgarme el privilegio de poder trabajar con ellos. Muy especialmente a Paz por ser la primera en apoyarme y motivarme para empezar este camino de nuevo. Sin su confianza no hubiera sido posible.

A María José por ser no sólo una parte fundamental en el procesamiento de las muestras, sino también por ser más que una compañera.

A Marisa y Paula encargadas de la extracción de las muestras.

A Juan Carlos Leza y Javier Caso por introducirme en el mundo de la inflamación y estrés oxidativo.

A Terry Goldberg y Jesús Gomar por permitirme ver las cosas desde otra perspectiva, ciertamente ha sido una experiencia inolvidable. Aún echo de menos el tiempo compartido con Jesús en el "Grassroots" y esas largas charlas.

A Pilar, por facilitarme el acceso a sus pacientes, su paciencia y poner el punto de humor a las situaciones más complicadas.

Mención especial a las personas con esquizofrenia y trastorno bipolar que han querido colaborar en el estudio y han hecho posible la elaboración de este trabajo.

A todos los amigos y conocidos que han servido de sujeto control, participando de manera desinteresada.

A todos los compañeros y amigos del CIBER, muy especialmente a Patri, por llevar tantos años formando parte de mi vida, y a otros, que aunque han llegado más tarde, se han convertido en pilares fundamentales.

Y sobre todo, con todo mi cariño, gracias a los míos por estar incondicionalmente conmigo, mamá, papá, Lidia, Mario y Rudi. A mamá, no sólo por el apoyo emocional que me da cada día, sino también por sus conocimientos informáticos. Sí, ya lo sé, he tenido que pasar por dos Tesis para hacerte caso y justificar el texto...

A Mario por estar siempre a mi lado y compartir mis sueños como si fuesen los suyos propios. Por aguardar mis ausencias con una sonrisa. A Lidia y a Rudi por hacer de revisores y "teachers" siempre que los necesito y compartir los momentos de desconexión de la mejor manera posible, sois geniales.

A todos vosotros, sinceramente, muchas gracias.

Índice de contenidos

Abreviaturas y acrónimos	1
1. Introducción	5
1.1. Biomarcadores en esquizofrenia	7
1.2. Biomarcadores diferenciales de las dimensiones psicopatológicas de la esquizofrenia	25
1.3. Biomarcadores diferenciales de funcionamiento en la esquizofrenia	41
2. Objetivos e hipótesis	47
2.1. Objetivos.....	49
2.2. Hipótesis	49
3. Material y método	51
3.1. Diseño del estudio	53
3.2. Sujetos del estudio	53
3.2.1. Criterios de inclusión para pacientes	54
3.2.2. Criterios de inclusión para controles sanos	54
3.2.3. Criterios de exclusión para pacientes y controles sanos	54
3.3. Evaluación	55
3.3.1. Protocolo ad hoc de características demográficas, clínicas y asistenciales	55
3.3.2. Evaluación clínica	55
3.3.2.1. Psicopatología	56
3.3.2.2. Cognición	59
3.3.2.3. Funcionamiento	59
3.3.3. Evaluación biológica	60
3.3.3.1. Parámetros antropométricos y constantes vitales	61
3.3.3.2. Síndrome metabólico	61

3.3.3.3. Determinaciones analíticas	62
3.4. Procedimiento	64
3.5. Análisis estadístico	65
3.5.1. Objetivo 1	66
3.5.2. Objetivos 2 y 3	66
3.6. Aspectos éticos	68
4. Resultados	71
4.1. Descripción general de la muestra de pacientes con esquizofrenia	73
4.2. Potenciales biomarcadores diferenciales de la esquizofrenia	79
4.3. Potenciales biomarcadores diferenciales de las dimensiones psicopatológicas y de funcionamiento de la esquizofrenia	88
4.3.1. Potenciales biomarcadores de las dimensiones psicopatológicas	88
4.3.2. Potenciales biomarcadores de funcionamiento	91
5. Discusión	105
5.1. Objetivo 1	113
5.2. Objetivos 2 y 3	124
5.3. Limitaciones de la investigación	136
5.4. Líneas de investigación futuras	138
6. Conclusiones	139
Conclusions	142
7. Referencias bibliográficas	143
Anexos	175
Anexo I. Hoja de información al paciente y consentimiento informado	177
Anexo II. Protocolo ad hoc de características demográficas, clínicas y asistenciales ..	179
Anexo III. Escala del Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS) ...	181

Anexo IV. Escala de Evaluación de los Síntomas Negativos (NSA -16)	182
Anexo V. Escala de Hamilton para la Depresión (HDRS)	185
Anexo VI. Escala de Impresión Clínica Global para Esquizofrenia, en su versión de Gravedad (CGI-SCH)	187
Anexo VII. <i>Screening</i> para el Deterioro Cognitivo en Psiquiatría (SCIP)	188
Anexo VIII. Escala del Funcionamiento Personal y Social (PSP)	189
Anexo IX. Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG)	191

Índice de tablas

Tabla 1. Composición de la escala negativa de la PANSS y del factor negativo de Marder	57
Tabla 2. Marcadores inmuno-inflamatorios	63
Tabla 3. Características demográficas de los pacientes con esquizofrenia	73
Tabla 4. Consumo actual de tóxicos en pacientes con esquizofrenia	74
Tabla 5. Puntuaciones en las escalas de evaluación clínica en pacientes con esquizofrenia	75
Tabla 6. Parámetros antropométricos y constantes vitales en esquizofrenia (por sexo)	76
Tabla 7. Síndrome metabólico y sus criterios (por sexo)	76
Tabla 8. Determinaciones analíticas en pacientes con esquizofrenia	77
Tabla 9. Frecuencias de algunas determinaciones analíticas	78
Tabla 10. Marcadores inmuno-inflamatorios	78
Tabla 11. Diferencias en parámetros antropométricos y constantes vitales entre esquizofrenia y trastorno bipolar	79
Tabla 12. Diferencias en síndrome metabólico y sus criterios entre esquizofrenia y trastorno bipolar	80
Tabla 13. Comparaciones de las determinaciones analíticas entre grupos ajustados por edad y sexo	82
Tabla 14. Comparaciones de las determinaciones analíticas entre grupos ajustados por edad, sexo, años evolución de la enfermedad, número de cigarrillos/día e IMC	83
Tabla 15. Comparaciones de los marcadores inmuno-inflamatorios entre grupos ajustados por la edad y el sexo	86

Tabla 16. Comparaciones de marcadores inmuno-inflamatorios entre grupos ajustados por edad, sexo, años de evolución de la enfermedad, número de cigarrillos/día e IMC	87
Tabla 17A. Relación entre las variables psicopatológicas de la esquizofrenia y las determinaciones analíticas, ajustado por edad, sexo, años de evolución de la enfermedad, número de cigarrillos/día, número de antipsicóticos e IMC (varones)	93
Tabla 17B. Relación entre las variables psicopatológicas de la esquizofrenia y las determinaciones analíticas, ajustado por edad, sexo, años de evolución de la enfermedad, número de cigarrillos/día, número de antipsicóticos e IMC (mujeres)	95
Tabla 18A. Relación entre las variables psicopatológicas de la esquizofrenia y los marcadores inmuno-inflamatorios, ajustado por edad, sexo, años de evolución de la enfermedad, número de cigarrillos/día, número de antipsicóticos e IMC (varones)	97
Tabla 18B. Relación entre las variables psicopatológicas de la esquizofrenia y los marcadores inmuno-inflamatorios, ajustado por edad, sexo, años de evolución de la enfermedad, número de cigarrillos/día, número de antipsicóticos e IMC (mujeres)	99
Tabla 19A. Modelo de regresión lineal para las dimensiones psicopatológicas y de funcionamiento (método de pasos sucesivos) (varones)	101
Tabla 19B. Modelo de regresión lineal para las dimensiones psicopatológicas y de funcionamiento (método de pasos sucesivos) (mujeres)	103

Índice de figuras

Figura 1. Alteración inflamatoria en las células sanguíneas mononucleares periféricas y en plasma de pacientes con PEP. (Tomada de García-Bueno <i>et al.</i> 2013)	22
Figura 2. Mecanismos inflamatorios. (Tomada de Juan Carlos Leza y Javier Caso)	63

Abreviaturas y acrónimos

- Ac anti TPO: Anticuerpos antitiroideos (anti-tiroperoxidasa).
- Ac HBc: Anticuerpo contra el núcleo de la hepatitis B.
- Ac HBs: Anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis B.
- Ac VHC: Anticuerpo contra el virus de la hepatitis C.
- Ac VIH: Anticuerpo contra el virus de la inmunodeficiencia humana.
- CDS: Escala de Depresión de Calgary.
- CGI-G: Escala de Impresión Clínica Global para Esquizofrenia - dimensión global.
- CGI-SCH: Escala de Impresión Clínica Global para Esquizofrenia, versión Gravedad.
- Colesterol LDL: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad.
- Colesterol HDL: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad.
- COX-1: Isoforma de la enzima ciclooxigenasa-1.
- COX-2: Isoforma de la enzima ciclooxigenasa-2.
- EEAG: Escala de Evaluación de la Actividad Global.
- FA: Fosfatasa alcalina.
- FC: Frecuencia cardiaca.
- GGT: Gamma glutamil transpeptidasa.
- Hb: Hemoglobina.
- HbA1c: Hemoglobina glicosilada.
- HBs Ag: Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.
- HDRS-T: Escala de Hamilton para la Depresión - puntuación total.
- I κ B α : Inhibidor del factor nuclear kB.
- IL: Interleuquina.
- IL-1-RA: receptor antagonista de la interleuquina-1.
- sIL-2R: receptor soluble de la interleuquina-2.
- IMC: Índice de masa corporal.
- iNOS: Óxido nítrico sintetasa inducible.

- MATRICS: *The Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*.
- MDA: Malondialdehído.
- NIMH: *The National Institute of Mental Health*.
- NLRP3: Inflasoma NLRP3.
- NRF2: Factor de transcripción NRF2.
- NSA-T: Escala de Evaluación de los Síntomas Negativos - puntuación total.
- PA: Perímetro abdominal.
- PANSS-T: Escala del Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia - puntuación total.
- PBMc: Células mononucleares de sangre periférica.
- PCR: Proteína C reactiva.
- PEP: Primer episodio psicótico.
- PGE2: Prostaglandina E2.
- PGJ2: Prostaglandina J2.
- PPARs: receptores activados por el factor proliferador de peroxisomas.
- PPAR γ : Receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma.
- PRL: Prolactina.
- PSP-T: Escala de Funcionamiento Personal y Social - puntuación total.
- PUFA: Ácido graso poliinsaturado.
- p65: Subunidad p65 del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF κ B).
- SCIP-T: *Screening* para el Deterioro Cognitivo en Psiquiatría - puntuación total.
- SNC: Sistema Nervioso Central.
- TAD: Tensión arterial diastólica.
- TAS: Tensión arterial sistólica.
- TBARS: sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico.
- TGF- β : Factor de crecimiento transformante.
- TGO: Transaminasa glutámico oxalacética.

- TGP: Transaminasa glutámico pirúvica.
- TNF- α : Factor de necrosis tumoral α .
- TSH: Hormona estimulante de la tiroides.
- T3 libre: Triyodotironina.
- T4 libre: Tetrayodotironina.
- 15d-PGJ₂: Prostaglandina 15-deoxy-PGJ₂.

Introducción

1. Introducción

1.1. Biomarcadores en esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno mental grave, complejo y multifactorial caracterizado por una amplia variación fenotípica, etiología heterogénea y evolución fluctuante, cuya edad de inicio es la adolescencia tardía o la adultez temprana y que incluye síntomas positivos, negativos, afectivos y cognitivos, y, afecta al menos al 0.7% de la población (van Os & Kapur, 2009; Wittchen et al., 2011). Además, causa un deterioro significativo del funcionamiento personal, social y ocupacional, siendo una de las mayores causas de discapacidad, especialmente en la población joven. De hecho, en los países occidentales, representa la 3ª causa de discapacidad en jóvenes (entre 15 y 44 años) (WHO, 2011), causando un gran impacto socioeconómico, principalmente en términos de costes indirectos por pérdida de empleo y necesidad de recursos sociales. Además, estos déficits son patentes desde los primeros momentos, la mayor parte de los pacientes con esquizofrenia tienen dificultades a nivel de funcionamiento desde el primer episodio psicótico (PEP), y no sólo eso, sino que un tratamiento exitoso para los síntomas psicóticos no garantiza la recuperación a nivel funcional (Harvey, 2014). Se ha estimado que las tasas de funcionamiento social y ocupacional adecuado en pacientes con PEP son inferiores al 15% a los cinco años (Robinson, Woerner, McMeniman, Mendelowitz, & Bilder, 2004).

En los últimos años, se ha reconceptualizado el concepto de esquizofrenia, planteando una hipótesis, según la cual, la esquizofrenia podría considerarse no sólo como una enfermedad mental, sino como un trastorno heterogéneo con impacto multisistémico (Kirkpatrick, 2009a, 2009b; Kirkpatrick, Miller, Garcia-Rizo, & Fernandez-Egea,

2014). Considerada como enfermedad multisistémica, la esquizofrenia, no solo afectaría a la mente, sino que tendría un impacto en todo el organismo. Esta hipótesis estaría apoyada por las altas tasas de comorbilidad somática y mortalidad prematura (Bobes, Arango, Garcia-Garcia, & Rejas, 2010; S. Brown, 1997; S. Brown, Kim, Mitchell, & Inskip, 2010; Healy et al., 2012; Kelly et al., 2011; Leucht, Burkard, Henderson, Maj, & Sartorius, 2007; Munk-Jorgensen, 2010; Osby, Correia, Brandt, & Ekblom, 2000; Schoepf, Uppal, Potluri, & Heun, 2014; Tiihonen et al., 2009). Los índices de mortalidad en la población afectada de esquizofrenia son dos o tres veces mayores que en la población general y mueren aproximadamente 10-30 años antes (S. Brown, Inskip, & Barraclough, 2000; Bushe, Taylor, & Haukka, 2010; Colton & Manderscheid, 2006; Healy et al., 2012; Hiroeh, Appleby, Mortensen, & Dunn, 2001; Morgan et al., 2003; Saha, Chant, & McGrath, 2007). Según este nuevo planteamiento, existiría una neuroprogresión y una somatoprogresión, lo cual obligaría a los clínicos a considerar los aspectos mentales y somáticos durante los procesos diagnósticos y terapéuticos. Desde un punto de vista etiopatogénico, la esquizofrenia se considera una enfermedad genética compleja en la que están envueltos factores genéticos y ambientales (consumo de cannabis, complicaciones en el embarazo y parto, padres de edad avanzada etc.), así como la interacción entre ambos (Pickard, 2011; Rujescu, Genius, Benninghoff, & Giegling, 2012; Sullivan, Kendler, & Neale, 2003).

En cuanto al diagnóstico de la esquizofrenia, cabría decir, que está basado en una serie de síntomas establecidos por consenso. Esta sintomatología es heterogénea, no existiendo ningún síntoma patognomónico de la misma. La sintomatología negativa ha ido adquiriendo en los últimos años mayor interés, debido al reto diagnóstico y terapéutico que supone (García-Portilla & Bobes, 2013). Sin embargo, el

reconocimiento, evaluación y registro de los mismos es inferior al de los síntomas positivos, en parte debido a las limitaciones de las herramientas de evaluación (García-Portilla & Bobes, 2013; García-Portilla et al., 2015).

Los manuales diagnósticos, como el DSM-V han recibido numerosas críticas. Una de las principales tiene que ver con que el diagnóstico y tratamiento se basa en la información proporcionada por los propios pacientes, la observación conductual o la habilidad del clínico para hacer inferencias sobre las verdaderas experiencias internas de los pacientes, en vez de marcadores, como las pruebas de laboratorio o de neuroimagen. Por ello, la investigación actual está centrada en la búsqueda de esos marcadores que permitan una evaluación de los resultados más sensible y precisa que la obtenida con escalas clínicas basada en el relato de los pacientes. Así, se han investigado tanto marcadores biológicos, como neuropsicológicos o del fenotipo psiquiátrico. El NIMH (*the National Institute of Mental Health*), por su parte, ha puesto en marcha el RDoC (*Research Domain Criteria Project*) (Insel, 2014), cuyo objetivo es aumentar el conocimiento sobre las relaciones cerebro-conducta, e infundir este conocimiento sobre la disfunción neural en la práctica clínica para poder desarrollar tratamientos más efectivos.

Estudios recientes han comparado los mismos biomarcadores inmunitarios en plasma y en tejido cerebral postmortem en sujetos control y pacientes con esquizofrenia, validando la idea de que la esquizofrenia puede ser estudiada a través de biomarcadores sistemáticos (Harris et al., 2012).

Podría decirse, a modo de resumen, que los dos principales motivos que han llevado a la búsqueda de marcadores objetivos de la esquizofrenia han sido, no sólo la falta de indicadores objetivos, sino también, la consideración de la enfermedad mental, y concretamente de la esquizofrenia, como un trastorno sistémico (Kirkpatrick, 2009a, 2009b; Kirkpatrick et al., 2014). Así, se han observado disfunciones inflamatorias, hormonales o metabólicas (Guest, Chan, Gottschalk, & Bahn, 2014) y se ha intentado establecer los marcadores biológicos (biomarcadores) responsables de esas disfunciones. Los biomarcadores son definidos como signos moleculares, funcionales, anatómicos o fisiológicos que pueden emplearse para predecir o confirmar un diagnóstico particular, o para sugerir o monitorizar una estrategia de tratamiento particular (Pickard, 2015). Según la FDA son “una característica que se mide objetivamente y que se evalúa como un indicador de procesos biológicos, patogénicos, o de respuesta farmacológica a una intervención terapéutica”. Podría ser cualquier característica biológica de los seres humanos que tiene el potencial de ser un indicador de riesgo, ocurrencia o progresión de la esquizofrenia. En un sentido estricto, un biomarcador se refiere a un cambio molecular en los tejidos y fluidos que puede ser usado como indicador clínico (Weickert, Weickert, Pillai, & Buckley, 2013). Estos biomarcadores podrían ser empleados para el diagnóstico, el pronóstico o la predicción de la respuesta al tratamiento (Weickert et al., 2013). Además, permitirían una mejor estratificación de los pacientes con esquizofrenia (Breier, 2005).

En la esquizofrenia, se han investigado diferentes tipos de biomarcadores: periféricos (S. F. Chen et al., 2014; Schwarz, Guest, Rahmoune, et al., 2012; Schwarz et al., 2010), de genética molecular (Gareeva, Zakirov, Valinurov, & Khusnutdinova, 2013), neurofisiológicos (Light & Swerdlow, 2014), de neuroimagen (tanto a nivel estructural

como funcional) (Kambeitz et al., 2015), etc. A nivel periférico, se han identificado una serie de biomarcadores en sangre (proteínas y pequeñas moléculas relacionadas con el metabolismo lipídico, la función endocrina y la inflamación) con alta especificidad y sensibilidad a la hora de distinguir pacientes con esquizofrenia de controles (Schwarz, Guest, Rahmoune, et al., 2012; Schwarz et al., 2010). A nivel sub-celular y de tejidos se han realizado estudios de transcriptómica (estudio de los cambios en la expresión génica asociados con la esquizofrenia) (C. Chen et al., 2012; Mistry, Gillis, & Pavlidis, 2013; Sun et al., 2015; Takahashi et al., 2010; Wang, Wang, Yang, & Huang, 2014), proteómicos (Ding, Guo, Hu, Jiang, & Wang, 2015), metabolómicos (la variación genómica, la regulación de la transcriptómica y la influencia ambiental producirían cambios en el perfil metabolómico) (He et al., 2012; Kaddurah-Daouk et al., 2012; M. L. Liu et al., 2014; Yang et al., 2013), inmunológicos y epigenéticos (estudio de la modificación del ADN que está influenciado por el ambiente y se manifiesta como cambios en la expresión de los genes, es decir, el estudio de las interacciones entre genes y ambiente que se producen en los organismos) (Melas et al., 2013; Nishioka et al., 2013; Wockner et al., 2014). Con respecto a los estudios sobre transcriptómica no se han encontrado consistentemente biomarcadores específicos para la esquizofrenia, y los que se han observado, son más descriptivos que diagnósticos. Además, los análisis del conjunto completo de genes significativos indica que la clave de la patología es la respuesta metabólica e inmune (Pickard, 2015). Los estudios epigenéticos por su parte, tampoco muestran resultados definitivos.

En pacientes con esquizofrenia comparados con controles sanos se han observado niveles más elevados de colesterol total (Miller, Culpepper, & Rapaport, 2014; Saari, Jokelainen, et al., 2004) y alta prevalencia del síndrome metabólico (Bobes et al., 2007;

De Hert et al., 2010; Godin et al., 2015; Mitchell, Vancampfort, Sweers, et al., 2013; Vancampfort et al., 2013). El síndrome metabólico está constituido por varios factores de riesgo que aumentan la probabilidad de sufrir enfermedades cardiovasculares. Supone la presencia de tres o más de los siguientes cinco criterios: PA elevado, hipertrigliceridemia, bajo nivel de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), alta tensión arterial y elevados niveles de glucosa (Alberti, Zimmet, & Shaw, 2006). Se han intentado establecer las diferencias en síndrome metabólico entre pacientes con trastorno mental (esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor u otros) y pacientes de medicina interna, encontrándose que las características específicas de los pacientes con trastorno mental vienen representadas por una edad temprana de inicio, hiperinsulinemia, adiposidad abdominal incrementada, y bajo colesterol HDL, cuyo denominador común puede ser la resistencia insulínica (Margari et al., 2013). El síndrome metabólico se ha atribuido al tratamiento (Chiliza et al., 2015; Kagal, Torgal, Patil, & Malleshappa, 2012; Misiak, Frydecka, Laczanski, Slezak, & Kiejna, 2014; Mitchell, Vancampfort, Sweers, et al., 2013), a factores genéticos (van Winkel, Moons, et al., 2010; van Winkel, Rutten, et al., 2010), limitado acceso a los servicios de salud (De Hert, Cohen, et al., 2011), un estilo de vida poco saludable incluyendo la inactividad física (Vancampfort et al., 2011), dieta pobre (Strassnig, Brar, & Ganguli, 2003) o altas tasas de consumo de tabaco (Bobes et al., 2010). Sin embargo, Bly y cols. (2014) no observaron diferencias en la dieta o en el ejercicio entre pacientes con síndrome metabólico y sin él.

En cuanto a los mejores predictores del síndrome metabólico los datos no son consistentes, así se ha planteado el índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 23 (Nurjono & Lee, 2013), la hipertriglicemia (Koponen et al., 2010), el PA incrementado

(Cerit, Ozten, & Yildiz, 2008) o el bajo nivel de colesterol HDL (Cerit et al., 2008; Koponen et al., 2010). Grover, Aggarwal y cols. (2012) encontraron como predictores del síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia edad superior a 35 años, sexo femenino, ámbito urbano, estar empleado e IMC superior a 25. Además, se ha considerado el IMC como un indicador metabólico de la gravedad de la psicosis (S. F. Chen et al., 2014) y de la recurrencia de síntomas psicóticos (Schwarz, Guest, Steiner, Bogerts, & Bahn, 2012).

Los pacientes con esquizofrenia también muestran mayores niveles de glucosa e insulina (Wysokinski, 2014; X. Y. Zhang et al., 2015) y una alta incidencia de diabetes (van Winkel et al., 2006), incluso previa al tratamiento antipsicótico y que parece independiente de los hábitos de salud (Kirkpatrick, Miller, Garcia-Rizo, Fernandez-Egea, & Bernardo, 2012). Los antipsicóticos, como la clozapina, parecen producir cambios en la glucosa (Baymiller, Ball, McMahon, & Buchanan, 2003; Wysokinski, 2014). Sin embargo, otros solo observan un efecto sutil de los antipsicóticos en el metabolismo de la glucosa (Liu et al., 2015). Además, se han observado alteraciones ya en pacientes con esquizofrenia con PEP y sin tratamiento farmacológico. Estos pacientes muestran una tolerancia a la glucosa alterada, son más resistentes a la insulina y tienen niveles superiores de glucosa en plasma a las dos horas de ayuno comparados con los controles sanos (Fernandez-Egea et al., 2009; Spelman, Walsh, Sharifi, Collins, & Thakore, 2007). Se ha sugerido que una alteración en el metabolismo de la glucosa podría estar implicada en el inicio de la esquizofrenia, lo cual permitiría contribuir al desarrollo de una herramienta para el diagnóstico de este trastorno (Liu et al., 2015; X. Y. Zhang et al., 2015).

Recientemente ha crecido el interés en la conexión entre inmunología y esquizofrenia, incluyendo áreas como el estrés, neuroplasticidad, genética o las citoquinas (Altamura, Pozzoli, Fiorentini, & Dell'Osso, 2013). Podría decirse que la inflamación en el Sistema Nervioso Central (SNC) está muy relacionada con la neurodegeneración (Na, Jung, & Kim, 2012) y con la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos (Dean, 2011). Un número creciente de estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales han mostrado asociaciones entre la esquizofrenia y disfunciones inmunológicas o condiciones inflamatorias (Feigenson, Kusnecov, & Silverstein, 2014; Michel, Schmidt, & Mirnics, 2013; Müller & Schwarz, 2008). Se observa una respuesta inmune elevada en pacientes con esquizofrenia (Boyajyan, Khoyetsyan, Tsakanova, & Sim, 2008) y se sugiere el papel del sistema inmune en la patogénesis (Cazzullo et al., 2001). Desde esta perspectiva, los marcadores inflamatorios serían factores etiológicos de los trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia (Na et al., 2012). Algunos estudios incluyen una amplia asociación genómica que implica genes inmuno- o inflamatorios como factores de riesgo de estos trastornos (Shi et al., 2009). Los marcadores de inflamación en combinación con la vulnerabilidad genética y los neurotransmisores de glutamato podrían, por tanto, inducir esquizofrenia (Na et al., 2012). Además, el incremento en las respuestas inmunes o en los marcadores inflamatorios podría estar asociado con una patología más grave (Hope et al., 2013). Asimismo, algunos metaanálisis han encontrado efectos favorables de los fármacos antiinflamatorios en los síntomas globales, positivos y negativos de la esquizofrenia (Meyer, Schwarz, & Müller, 2011; Sommer, de Witte, Begemann, & Kahn, 2012). Distintos estudios observan sutiles alteraciones en los mediadores inflamatorios/inmunes y en el estrés oxidativo/nitrosativo ya al comienzo de la enfermedad (Borovcanin et al., 2012; Martinez-Cengotitabengoa et al., 2012). Se ha observado en estudios de neuroimagen

una neuroinflamación en los estadios iniciales de la esquizofrenia (Pasternak et al., 2012).

Muchos de los datos que sustentan esta hipótesis proceden de estudios sobre las proteínas relacionadas con la inflamación, las citoquinas proinflamatorias, las cuáles, tienen un papel infeccioso e inflamatorio y median la conexión entre el cerebro y el sistema inmune (Altamura et al., 2013; Dean, 2011; Monji, Kato, & Kanba, 2009; Na et al., 2012). Sin embargo, no sólo se han observado diferencias en citoquinas, sino también, en marcadores de estrés oxidativo entre pacientes con esquizofrenia y controles (Francesconi et al., 2011; Kunz et al., 2011; Pedrini et al., 2012). Según Pickard (2015), la esquizofrenia tiene un perfil de biomarcadores que no solo impacta en el metabolismo, sino que está asociada con una disfunción en el sistema inmune innato y en los procesos de estrés oxidativo.

Con respecto al factor de necrosis tumoral α (TNF- α), se había propuesto como marcador de rasgo, al hallar que persistía elevada en los pacientes tras el tratamiento y la remisión sintomatológica. Sin embargo, los resultados en los diferentes estudios, con PEP, pacientes crónicos, pacientes en remisión y pacientes con reagudizaciones sintomáticas son inconsistente (Drexhage et al., 2010; Dunjic-Kostic et al., 2013; Francesconi et al., 2011; Girgis, Kumar, & Brown, 2014; Kunz et al., 2011; Miller, Buckley, Seabolt, Mellor, & Kirkpatrick, 2011; Pedrini et al., 2012; Xiong et al., 2014). Unos niveles superiores de interleuquina-6 (IL-6) en la infancia se han asociado con un incremento del riesgo de desarrollar depresión y psicosis en la adultez temprana (Khandaker, Pearson, Zammit, Lewis, & Jones, 2014). La IL-6, a diferencia del TNF- α , se había propuesto como marcador de estado en la esquizofrenia, al detectarse un

aumento de sus niveles en PEP (Drexhage et al., 2010) y recaídas agudas, con posterior normalización tras el tratamiento antipsicótico (Miller et al., 2011). Recientemente, Stojanovic y cols. (2014) amplían esta hipótesis al detectar que no sólo pacientes en estadios tempranos de psicosis sino aquellos con estado mental de alto riesgo, previo a la transición a psicosis, presentaban niveles más elevados de IL-6, pudiendo ser un posible marcador de esta transición y de estadios tempranos de psicosis. A pesar de que los datos recogidos sobre esta citoquina son más consistentes en lo referente a que los individuos con esquizofrenia presentan niveles más elevados, algunos estudios no encuentran diferencias en estos niveles entre fases de exacerbación de la enfermedad y remisión (Dunjic-Kostic et al., 2013). En un trabajo reciente en el que se estudiaban las citoquinas en 180 pacientes con un PEP sin tratamiento antipsicótico previo y 350 controles sanos se observó niveles incrementados del receptor antagonista de la interleuquina-1 (IL-1-RA), IL-10 y IL-15 en los pacientes (De Witte et al., 2014). En un metaanálisis realizado en 2008 se observó un incremento de los niveles del IL-1RA, del receptor soluble de la interleuquina-2 (sIL-2R) y de la IL-6, junto con un descenso de la IL-2 en pacientes con esquizofrenia frente a los controles sanos (Potvin et al., 2008). El metaanálisis realizado por Miller y cols. (2011) en pacientes con PEP y pacientes en fase aguda, confirmó niveles incrementados de IL-1 β , IL-6 y del factor de crecimiento transformante (TGF- β) en ambos grupos y niveles normalizados con el tratamiento antipsicótico, lo cual indicaría que son marcadores de estado. Por otro lado, la IL-12, el interferon- γ (IFN- γ), el TNF- α y el sIL-2R mostraron niveles incrementados tanto en las exacerbaciones sintomáticas agudas como después del tratamiento antipsicótico, lo cual indicaría que son marcadores de rasgo. No observaron diferencias en los niveles de IL-6 entre pacientes estables medicados y sujetos controles. Finalmente, la IL-1 β estuvo reducida en pacientes con esquizofrenia versus controles.

La proteína C reactiva (PCR) es un biomarcador periférico de la inflamación sistémica de origen hepático que se ha relacionado con enfermedades metabólicas y cardiovasculares y mortalidad en población general. En pacientes con esquizofrenia, los niveles elevados de PCR se han asociado con enfermedades cardiovasculares y con alto riesgo de tener una enfermedad cardiovascular a los 10 años, sugiriendo que puede ser un marcador de enfermedades cardiovasculares en este trastorno psiquiátrico (Sicras-Mainar, Rejas-Gutierrez, Navarro-Artieda, & Blanca-Tamayo, 2013), particularmente en pacientes tratados con la segunda generación de antipsicóticos (Dieset et al., 2012).

Se han descrito mayores niveles de PCR en pacientes con esquizofrenia comparados con controles sanos (Fawzi, Fawzi, & Said, 2011; Fernandes et al., 2015; Joseph et al., 2015; Lin, Chang, Liu, & Huang, 2013; Miller et al., 2014; Singh & Chaudhuri, 2014), incluso en pacientes sin tratamiento antipsicótico (Fawzi et al., 2011). Se ha planteado que posiblemente sea un marcador de estado al objetivar que los niveles se normalizan tras remitir la sintomatología psicótica (Ohaeri, Hedo, & Lagundoye, 1993), sin embargo, los resultados al respecto son inconsistentes. Además, un estudio reciente no observa diferencias en los niveles de PCR entre pacientes con esquizofrenia, depresión unipolar, depresión bipolar y manía bipolar (Wysokiński, Margulska, Strzelecki, & Kłoszewska, 2015).

Asimismo, estos niveles incrementados en pacientes con esquizofrenia se han asociado con el sexo femenino (Dickerson, Stallings, Origoni, Vaughan, Khushalani, Yang, et al., 2013; Joseph et al., 2015; Stubbs et al., 2015), más síntomas negativos (Joseph et al., 2015), mayor comorbilidad somática (Joseph et al., 2015) y peores factores de riesgo metabólico, incluyendo mayor IMC (Dickerson, Stallings, Origoni, Vaughan,

Khushalani, Yang, et al., 2013; Fernandes et al., 2015; Joseph et al., 2015), glucosa alta (Joseph et al., 2015), PA (Fawzi et al., 2011; Miller, Mellor, & Buckley, 2013; Stubbs et al., 2015) niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) (Joseph et al., 2015) y mayores niveles de triglicéridos (Miller et al., 2013). Además, unos mayores niveles de PCR en pacientes con esquizofrenia se han asociado con el comportamiento sedentario, después de controlar variables confusoras, pudiendo los incrementos de la actividad física reducir los niveles de PCR (Stubbs et al., 2015).

En el metaanálisis reciente de Fernandes y cols. (2015) observaron como los niveles incrementados de PCR en personas con esquizofrenia eran independientes del uso de antipsicóticos (típicos u atípicos) y que no diferían entre pacientes con un PEP y pacientes en fases más avanzadas de la enfermedad concluyendo que su estudio proporciona más evidencia acerca de la hipótesis inflamatoria en esquizofrenia. Sin embargo, consideran que se necesita estudiar más en profundidad si existe una relación causal entre los niveles elevados de PCR y el desarrollo de la esquizofrenia o el empeoramiento de los síntomas psicóticos (Fernandes et al., 2015).

Por otro lado, la homocisteína se ha señalado como indicador de estrés oxidativo, al objetivarse en algunos estudios su asociación con otros marcadores de daño oxidativo en pacientes con esquizofrenia. Se han observado niveles elevados de homocisteína en varios subgrupos de pacientes con esquizofrenia (A. Dietrich-Muszalska, Olas, Glowacki, & Bald, 2009; Muntjewerff, Kahn, Blom, & den Heijer, 2006; Nishi et al., 2014), y tanto en varones como en mujeres (Ma et al., 2009), comparados con controlres sanos (Bouaziz et al., 2010; A. Dietrich-Muszalska et al., 2012). Los niveles elevados de homocisteína en estos pacientes pueden estimular el estrés oxidativo (A.

Dietrich-Muszalska et al., 2012) y se han relacionado con diversas enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares. Además, diversos autores han sugerido que la asociación de este parámetro con la esquizofrenia podría implicar al sistema glutamatérgico, de forma que la homocisteína puede actuar como agonista o antagonista del receptor de NMDA en función de los niveles de glicina (Moore et al., 2001). García-Bueno y cols. (2013) hallaron niveles más elevados de homocisteína junto con otros marcadores oxidativos en pacientes con PEP respecto a controles sanos, identificando este parámetro como uno de los factores de riesgo potenciales. Parece existir una relación inversa entre los niveles de homocisteína y los niveles de folato y vitamina B12 (Bouaziz et al., 2010; Yoshino et al., 2010). Así, se han observado niveles de folato significativamente inferiores en PEP comparados con controles sanos (Misiak, Frydecka, Laczmanski, et al., 2014).

Se ha observado que existe una compleja asociación entre la PCR y la homocisteína con componentes específicos del síndrome metabólico. En el estudio de Vuksan-Cusa y cols. (2013) observan como en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar, la homocisteína se asocia con el PA, la tensión arterial sistólica y diastólica, los triglicéridos y la glucosa, mientras que la PCR se asocia con el PA y la tensión arterial diastólica. Además, los pacientes con homocisteína elevada tienen más posibilidad de cumplir los criterios de síndrome metabólico. Sin embargo, la PCR elevada no parece ser un predictor significativo del mismo (Vuksan-Cusa et al., 2011; Vuksan-Cusa et al., 2013). No obstante, otros estudios si encuentran la PCR como predictora del síndrome metabólico (Miller et al., 2013).

La mayoría de los estudios se han centrado en los mecanismos proinflamatorios y se ha prestado menos atención a los mecanismos antiinflamatorios (García-Bueno, Caso, & Leza, 2008), sin embargo, ciertos datos apoyan la idea de una descompensación en algunos mediadores tanto proinflamatorios como antiinflamatorios en pacientes con esquizofrenia (Martínez-Gras et al., 2011). Una de las principales vías proinflamatorias, y que ha sido incluida en este trabajo de investigación, es la desencadenada por la activación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NFκB) (Madrigal et al., 2001), un maestro regulador del estado inflamatorio y óxido/nitrosativo (I&ON) de la célula. El NFκB activa secuencias específicas de DNA que codifican enzimas proinflamatorias, óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) y la isoforma de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2). La sobreactivación de esas enzimas puede producir daño celular, ya que produce un aumento de los mediadores oxidativos y nitrosativos (por ejemplo. metabolitos estables de NO o prostaglandinas como la PGE₂), lo cual puede producir el agotamiento de las defensas antioxidantes endógenas y el ataque de los fosfolípidos de la membrana, causando daño celular por peroxidación lipídica (García-Bueno et al., 2008). Los mecanismos endógenos de contrabalanceo se activan cuando aparece un estímulo inflamatorio o inmune. Uno de estos mecanismos son los receptores activados por el factor proliferador de peroxisomas (PPARs), principalmente los receptores con la isoforma gamma (PPARγ) (Heneka & Landreth, 2007), que actúan como factores de transcripción dependientes de la presencia de ligando, disminuyendo la expresión de los genes proinflamatorios. La prostaglandina 15-deoxy-PGJ₂ (15d-PGJ₂), un producto derivado de la COX actúa como agente endógeno antiinflamatorio orientando el PPARγ (García-Bueno et al., 2005). García-Bueno y cols. (2013) han observado un desequilibrio inflamatorio en las células sanguíneas periféricas mononucleares de pacientes con un PEP comparados con

controles sanos. Por un lado, han encontrado niveles incrementados de ciertos componentes intracelulares de la principal vía proinflamatoria (incremento de la actividad transcripcional del NFκB y de la expresión de dos de las principales enzimas inflamatorias y oxido/nitrosativas iNOS y COX2, mediadores inflamatorios a nivel intracelular). Además, han observado una disminución en varios componentes de las vías antiinflamatorias (disminución en la producción de 15d-PGJ, en la actividad transcripcional de PPARγ y en la expresión de la subunidad inhibitoria de NFκB, IκBα) (García-Bueno et al., 2013) (figura 1). Estos datos son indicativos de una respuesta inflamatoria activa en este tipo de pacientes.

En el estudio de seguimiento al año (García-Bueno et al., 2014) sugieren una disregulación más grave pro/antiinflamatoria que en los iniciales, porque no solo estaban incrementados los componentes intracelulares de la respuesta inflamatoria, sino también la mayoría de los elementos solubles, como la PGE, las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) o el 15d-PGJ2. Los marcadores de daño oxidativo/nitrosativo que resultaron más fiables como factores de riesgo potenciales fueron COX-2 y NO⁻₂, mientras que el 15d-PGJ2 puede ser considerado como factor protector potencial para un PEP. El 15d-PGJ2 podría ser usado como biomarcador plasmático soluble y ha sido propuesto como marcador terapéutico en los trastornos psiquiátricos en los que está implicada la inflamación (García-Bueno et al., 2014). En el estudio de seguimiento, por tanto, se observan factores de riesgo (COX2) y protectores potenciales (15d-PGJ2) comunes tanto en la etapa basal como en las visitas de seguimiento. Sin embargo, otros biomarcadores plausibles han perdido su validez en el seguimiento, como el inhibidor del factor nuclear κB (IκBα). Todo ello apoya la idea de que existen unos biomarcadores de estado, que pueden ser útiles en determinadas fases

de la enfermedad, y otros más generales, que serían marcadores de rasgo, tal y como se ha observado en las citoquinas (Miller et al., 2011).

Estudios en tejido cerebral postmortem de sujetos con esquizofrenia también han observado niveles incrementados de algunos marcadores pro/antiinflamatorios y de estrés oxidativo (NFκB, COX2, TBARS) (J. S. Rao, Kim, Harry, Rapoport, & Reese, 2013).

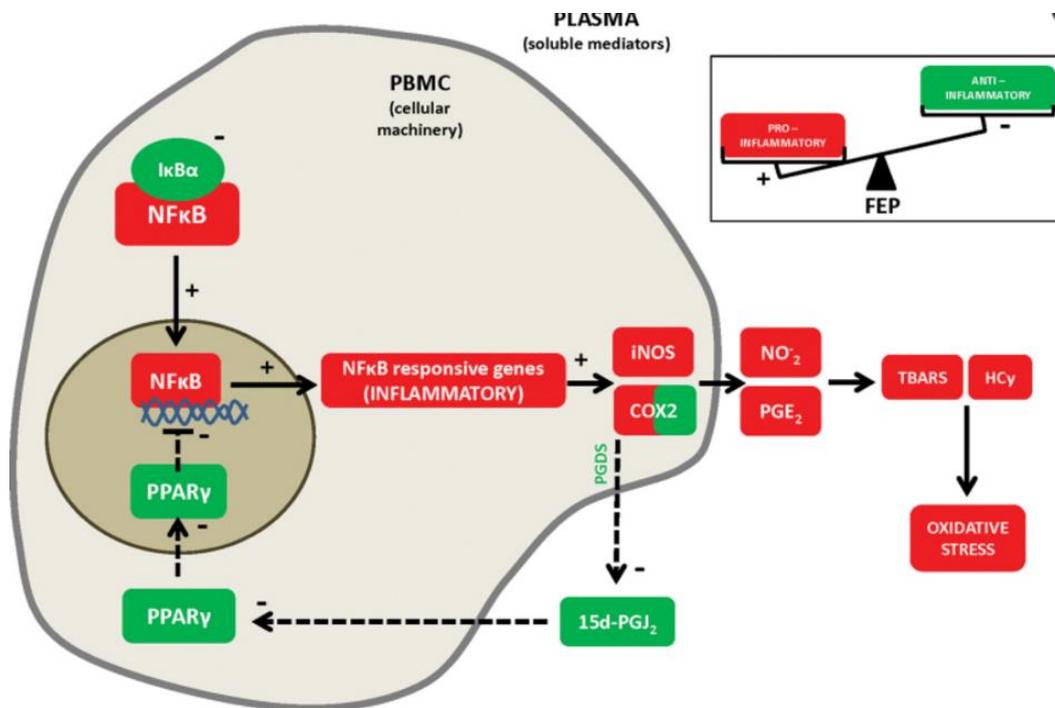


Figura 1. Alteración inflamatoria en las células sanguíneas mononucleares periféricas y en plasma de pacientes con PEP. (Tomada de García-Bueno *et al.* 2013).

El estrés oxidativo se ha identificado como posible mecanismo implicado en la neuropatología de la esquizofrenia (Pedrini et al., 2012; Riegel et al., 2010), y está intensamente relacionado con los procesos inflamatorios. Así, un elevado estrés oxidativo neuronal puede provocar alteraciones en la transducción de señal, en la

plasticidad estructural y en la resiliencia celular, principalmente debido a la peroxidación lipídica de membranas y el efecto dañino sobre proteínas y genes (Gamma, Angst, Ajdacic, Eich, & W., 2007). Los productos de peroxidación lipídica, se utilizan como indicador de este daño oxidativo y existen evidencias de que se encuentran elevados en los pacientes con esquizofrenia (M. Zhang, Zhao, He, & Wan, 2010) junto con un descenso de algunos enzimas antioxidantes que contrarrestan este daño (Kunz et al., 2008). No obstante, también existen datos inconsistentes y contradictorios referentes a los marcadores de este desequilibrio oxidativo ya que unos trabajos encuentran niveles bajos, mientras que otros encuentran niveles normales o elevados de diferentes enzimas antioxidantes (Bitanihirwe & Woo, 2011). Así, se ha estudiado el ácido úrico, ya que es uno de los mayores agentes antioxidantes que protege las células del daño oxidativo. Los niveles de ácido úrico en plasma parecen correlacionar de manera significativa e inversa con la psicosis, es decir, se han observado niveles de ácido úrico más bajos en pacientes con recaídas comparados con los pacientes clínicamente estables, apoyando la hipótesis de que el estrés oxidativo en esquizofrenia puede ser debido a un fallo en el sistema de defensa antioxidante (Yao, Reddy, & van Kammen, 1998). Por el contrario, también se ha observado niveles elevados de ácido úrico en pacientes con trastorno bipolar (Albert et al., 2015) y pacientes con esquizofrenia (Chiu et al., 2012). La hiperuricemia se ha sugerido como factor de riesgo independiente del síndrome metabólico y de otras comorbilidades somáticas (Aribas et al., 2014; Xu et al., 2013) y de todas las causas de mortalidad (S. H. Park et al., 2011; Xu et al., 2013). Sin embargo, no está claro si los niveles de ácido úrico elevados en esquizofrenia pueden ser considerados como biomarcador de un mecanismo protector anti-oxidativo que ocurre durante las enfermedades psiquiátricas (Pingmuangkaew, Tangvarasittichai, & Tangvarasittichai, 2015) o si puede ser un

marcador de riesgo cardiovascular en esquizofrenia (Godin et al., 2015). Wysokinski y Kloszewska observaron relación entre el ácido úrico y el peso, el IMC, la circunferencia abdominal y de cintura, los niveles de insulina y la resistencia insulínica en pacientes con esquizofrenia, apoyando el papel del ácido úrico como importante factor de riesgo cardiovascular (Wysokinski & Kloszewska, 2015). En el estudio de Chiu y cols. (2012), realizado con pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, las concentraciones superiores de ácido úrico se asociaron con hipertriglicemia, bajo colesterol HDL y mayor tensión arterial en varones, y con hipertriglicemia en mujeres, por tanto, concluyen que las bajas concentraciones de ácido úrico en pacientes varones estarían asociados con un menor riesgo de síndrome metabólico.

Schwarz y cols. (2010) describieron un test compuesto por 51 parámetros inmunes con una sensibilidad y especificidad del 83% para distinguir entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos y así poder confirmar el diagnóstico de esquizofrenia. Sin embargo, los propios autores reconocen la necesidad de desarrollar un test que pueda diferenciar varios trastornos mentales, como la esquizofrenia, el trastorno bipolar o el trastorno depresivo mayor.

A pesar de la existencia de multitud de estudios, pocos de esos marcadores han sido categorizados de utilidad clínica debido a la heterogeneidad de las muestras y la variabilidad en los diseños de investigación (transversales vs longitudinales) (Kapur, Phillips, & Insel, 2012; Weickert et al., 2013). Podría decirse que hasta la fecha, los diferentes estudios han ayudado a mejorar la comprensión de los procesos patológicos asociados con la esquizofrenia, sin embargo, no han proporcionado biomarcadores robustos (Pickard, 2015), es decir, no hay actualmente ningún biomarcador para la

esquizofrenia (Weickert et al., 2013). Por ello, es importante que los resultados sobre biomarcadores sean verificados y que se busquen biomarcadores que permitan un tratamiento individualizado. Quizá la combinación de los biomarcadores más potentes podría servir para dilucidar si las alteraciones en esos biomarcadores protectores y de riesgo pueden tener, no sólo utilidad para el diagnóstico y para monitorizar la evolución de la enfermedad, sino también relevancia etiológica (Bergink, Gibney, & Drexhage, 2013). Sin embargo, se necesita mucha más investigación clínica antes de obtener algún biomarcador bien establecido, válido y efectivo, que pueda ser usado de manera rutinaria para la esquizofrenia.

1.2. Biomarcadores diferenciales de las dimensiones psicopatológicas de la esquizofrenia

La sintomatología de la esquizofrenia es heterogénea, no existiendo ningún síntoma patognomónico de la misma. En los últimos años los datos procedentes de la investigación han puesto en entredicho el modelo categorial de la esquizofrenia (Heckers, 2008), planteando un enfoque dimensional en el que existiría una continuidad de los síntomas. Desde este enfoque, se han propuesto modelos de dos (Andreasen & Olsen, 1982; Crow, 1980), tres (Andreasen et al., 1994; Kulhara & Chandiramani, 1990; Liddle & Morris, 1991) cuatro (J. Addington & Addington, 1991; Kay & Sevy, 1990; Peralta & Cuesta, 1994b) o incluso cinco (Lindenmayer, Bernstein-Hyman, Grochowski, & Bark, 1995; Salokangas, 1997) dimensiones. Siendo, hasta el momento, lo más habitual agrupar los síntomas en 5 dimensiones: positiva, negativa, desorganizada, cognitiva y afectiva (van Os & Kapur, 2009). Sin embargo, más

recientemente, el DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) ha propuesto una evaluación dimensional de las psicosis formada por 8 dimensiones: alucinaciones, delirios, lenguaje desorganizado, comportamiento psicomotor anormal, síntomas negativos, deterioro cognitivo, depresión y manía (Heckers et al., 2013). El DSM-5 trata de capturar la estructura dimensional que subyace a la psicosis, a través de dominios (alucinaciones, delirios, síntomas negativos, lenguaje desorganizado y comportamiento psicomotor anormal o desorganizado), gradientes (definen la gravedad del trastorno en base al nivel, el número y a la duración de los síntomas y signos) y dimensiones (se corresponden con los cinco dominios más la función cognitiva, la depresión y la manía) (Barch et al., 2013; Heckers et al., 2013). La visión del síndrome psicótico propuesta desde el DMS-5 supone un giro en su conceptualización desplazándose hacia un modelo mixto o híbrido que trata de integrar los enfoques categorial y dimensional.

En este estudio plantearemos un modelo de cuatro dimensiones: positiva, negativa, cognitiva y depresiva. Se ha tenido especial cuidado, a diferencia de otros estudios realizados hasta ahora, en utilizar los instrumentos más adecuados para la evaluación de cada dimensión. En este sentido, la comprensión y análisis de las dimensiones del fenotipo psicótico se encuentran íntimamente ligados a los instrumentos de medida utilizados, así como al propio proceso de medición, evaluación e intervención. Sin una evaluación adecuada no sería posible realizar un diagnóstico preciso, y sin un diagnóstico acertado no se podrá llevar a cabo una intervención eficaz (Fonseca-Pedrero et al., 2015).

Respecto a la dimensión positiva de la esquizofrenia, su evaluación no plantea problemas ya que los instrumentos utilizados tradicionalmente la miden adecuadamente.

Las dos escalas más ampliamente utilizadas y que se han empleado para su evaluación tanto en investigación como en la práctica clínica han sido la *Scale for the Assessment of Positive Symptoms* (SAPS) (Andreasen, 1984) y la *Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia* (PANSS) (Kay, Fiszbein, & Opler, 1987; Peralta & Cuesta, 1994a, 1994b).

En cuanto a la dimensión negativa de la esquizofrenia, se ha medido tradicionalmente con la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) (Overall & Gorham, 1962), *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS) (Andreasen, 1983) y *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) (Andreasen, 1983; Kay et al., 1987). Además, Marder y cols. (1997) establecieron, mediante análisis factorial, el factor negativo de Marder (PANSS-FN). Sin embargo, la PANSS e incluso el factor negativo obtenido por Marder, Davis y Chouinard (1997) (PANSS-FN) presentan limitaciones psicométricas y conceptuales importantes (García-Portilla & Bobes, 2013). En general, esta primera generación de instrumentos de evaluación del síndrome negativo de la esquizofrenia presenta problemas de validez de contenido, no reflejando de manera adecuada el síndrome negativo, bien porque no incluyen todos los síntomas (asociabilidad, abulia y anhedonia) y signos negativos (embotamiento afectivo y alogia), o porque incluyen síntomas de otras dimensiones, principalmente de la dimensión cognitiva. Además, emplean referentes comportamentales en lugar de experiencias internas, lo cual puede conducir a la evaluación del funcionamiento, en lugar de los síntomas negativos (García-Portilla et al., 2015).

Por otro lado, la dimensión negativa ha ido adquiriendo en los últimos años mayor interés, debido al reto diagnóstico y terapéutico que supone, y al gran impacto que

provoca, junto con los síntomas cognitivos, sobre el funcionamiento de las personas que padecen esquizofrenia (García-Portilla & Bobes, 2013). Los síntomas negativos muestran una mínima respuesta a la medicación antipsicótica y por ello son un blanco atractivo para el desarrollo de nuevos tratamientos. Una revisión de clinicaltrials.gov realizada en 2013, encontró más de 30 ensayos clínicos en los que el objetivo principal era la mejora de estos síntomas (Marder & Kirkpatrick, 2013). Sin embargo, ningún antipsicótico utilizado hasta el momento ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de los mismos (Rabinowitz et al., 2013), permaneciendo al menos uno de estos síntomas deficitarios en casi el 60% de los pacientes en tratamiento. Además, el reconocimiento, evaluación y registro de los síntomas negativos es inferior al de los síntomas positivos a pesar de su persistencia e impacto, en parte debido a las limitaciones de las herramientas de evaluación. Sin embargo, gracias a la iniciativa del NIMH, la evaluación psicométrica está experimentando un gran desarrollo y refinamiento metodológico (García-Portilla & Bobes, 2013). El consenso NIMH-MATRICES sobre síntomas negativos publicado en abril de 2006 en *Schizophrenia Bulletin* identifica 5 síntomas y signos de la dimensión negativa de la esquizofrenia: (1) aplanamiento afectivo, caracterizado por una reducción de la intensidad y variedad de la expresión emocional manifestada por una comunicación verbal y no verbal que incluye entonación, expresión facial, gestos y movimientos corporales; (2) alogia, descrita como una disminución de la cantidad del habla, discurso espontáneo reducido y pérdida de fluidez; (3) asociabilidad, explicada por una disminución del interés y motivación para las interacciones sociales con otros, familia y amigos; (4) anhedonia, definida como una capacidad reducida para experimentar y anticipar el placer; y (5) avolición, entendida como un déficit en la iniciación y mantenimiento de comportamientos dirigidos hacia un fin en diferentes áreas, relacionado con apatía y anergia (Kirkpatrick, Fenton, Carpenter, & Marder,

2006). Estos dos últimos síntomas descritos son los que parecen tener más relevancia en el deterioro funcional ocupacional, familiar y social (Foussias & Remington, 2010; Gard, Kring, Germans, Horan, & Green, 2007). Las recomendaciones del consenso NIMH-MATRICES sobre síntomas negativos incluían el desarrollo de un nuevo instrumento que evaluase los cinco dominios del síndrome negativo y que se crease un grupo de trabajo para alcanzar dicho objetivo. Siguiendo esas recomendaciones, el grupo de trabajo CANSAS (*the Collaboration to Advance Negative Symptom Assessment of Schizophrenia*) creó la CAINS (*the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms*) (Kring, Gur, Blanchard, Horan, & Reise, 2013). Además, Kirkpatrick y cols. (2011), cumpliendo con ese mismo consenso, desarrollaron otro instrumento, the *Brief Negative Symptom Scale* (BNSS).

En estos momentos, podría considerarse la existencia de dos generaciones de instrumentos de evaluación de la sintomatología negativa y un período de transición entre ambos (Blanchard, Kring, Horan, & Gur, 2011; Garcia-Portilla et al., 2015). A medio camino entre esa primera generación de instrumentos (BPRS, SANS, SENS y PANSS) y la segunda (BNSS y CAINS), se encuentra la *Negative Symptom Assessment* (NSA) (Alphs, Summerfelt, Lann, & Muller, 1989). La versión de la NSA más ampliamente utilizada ha sido la versión breve de 16 ítems desarrollada por Axerold, Goldman y Alphs en 1993, con una estructura similar a la del instrumento original y que será el instrumento empleado en este trabajo de investigación para evaluar la dimensión negativa. La elección de este instrumento se realizó en base a que era el que estaba vigente en el momento de iniciar este estudio.

Con respecto a la dimensión afectiva de la esquizofrenia, los síntomas depresivos son comunes y suponen un componente central de la misma (Zisook et al., 2006). Además, se asocian con alta tasa de recaídas, ideación suicida, aumento de la mortalidad, reducido ajuste social y pobre calidad de vida (Fialko et al., 2006; Jones et al., 1994; Rocca et al., 2005). El nivel de depresión se ha evaluado tanto con escalas específicas para esta población, como por ejemplo la Escala de Depresión de Calgary (CDS) (D. Addington, Addington, & Schissel, 1990), como con escalas generales empleadas en pacientes con trastornos depresivos, como la Escala de Hamilton para la Depresión (HDRS) (Hamilton, 1960), siendo esta última la empleada en este estudio.

Finalmente, los fallos neurocognitivos han sido también ampliamente documentados y se han considerado una característica central de la esquizofrenia (Dickinson, Iannone, Wilk, & Gold, 2004; Elvevag & Goldberg, 2000; Green, Kern, Braff, & Mintz, 2000; Green, Kern, & Heaton, 2004; Heinrichs & Zakzanis, 1998). Estos fallos serían relativamente independientes de los síntomas psicóticos (Lewis, 2004; Rund et al., 2007) y detectables antes de cualquier signo de la enfermedad (Cornblatt, Lenzenweger, Dworkin, & Erlenmeyer-Kimling, 1992; Harvey, 2009). Además, el deterioro cognitivo mostrado por los pacientes durante un episodio psicótico es similar al observado en esos mismos pacientes cuando los síntomas están bajo control o cuando hay una completa remisión (Finkelstein, Cannon, Gur, Gur, & Moberg, 1997). Por ello, las correlaciones entre la gravedad de los síntomas psicóticos y medidas de evaluación cognitiva observadas son normalmente cero (Bilder et al., 2000; Goldberg et al., 1993). Por otro lado, un subgrupo de familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia sin evidencia de síntomas psicóticos han mostrado un patrón de alteraciones cognitivas similares a la encontradas en pacientes con esquizofrenia (Asarnow et al., 2002; Cannon

et al., 1994), sugiriendo que ciertas alteraciones cognitivas podrían ser componentes de una vulnerabilidad genética para la esquizofrenia.

Los fallos cognitivos más frecuentes incluyen déficits en la atención, memoria (episódica y de trabajo), coordinación visoespacial y funciones ejecutivas (Achim & Lepage, 2005; Barch & Smith, 2008; Fioravanti, Carlone, Vitale, Cinti, & Clare, 2005; Laws, 1999; Lee & Park, 2005; Ranganath, Minzenberg, & Ragland, 2008). Los datos muestran una fuerte conexión entre esos fallos y el grado de funcionamiento en pacientes con esquizofrenia (Green et al., 2004; Keefe & Fenton, 2007). Por tanto, la presencia y la gravedad de los síntomas cognitivos deber ser considerado un factor importante para determinar la evolución de la enfermedad (Fogelson, Nuechterlein, Asarnow, Payne, & Subotnik, 2004; Tandon, Keshavan, & Nasrallah, 2008), ya que están asociados con un curso de la enfermedad más grave y uso frecuente de los servicios psiquiátricos (Harvey & Sharma, 2002).

El incremento del conocimiento sobre los fallos neurocognitivos y su impacto en el funcionamiento, ha hecho que exista un mayor interés por las posibles intervenciones que podrían aliviar estos déficits y por la creación de baterías estandarizadas que permitan medir la neurocognición. Por ese motivo, el NIMH planteó la iniciativa MATRICS (*the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*), siendo uno de sus objetivos la creación por consenso de una batería cognitiva que permitiera evaluar la dimensión cognitiva en ensayos clínicos sobre esquizofrenia (Nuechterlein et al., 2008). El desarrollo de esa batería permitiría evaluar los efectos de los tratamientos farmacológicos en el desempeño cognitivo de estos pacientes (Green et al., 2004; Nuechterlein et al., 2008). Finalmente, se incluyeron por

consenso siete dominios cognitivos: velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje verbal, aprendizaje visual, razonamiento y solución de problemas, y, cognición social, que dieron lugar a la Batería Cognitiva por Consenso MATRICS. Esta batería está formada por 10 test neuropsicológicos y su uso está siendo ampliamente aceptado. Además de la MATRICS, existen otras baterías neuropsicológicas disponibles para la esquizofrenia y otras psicosis, como la Cognistat (Kiernan, Mueller, Langston, & Van Dyke, 1987), la *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status* (RBANS) (Randolph, Tierney, Mohr, & Chase, 1998) o la *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* (BACS) (Keefe et al., 2004). Sin embargo, a pesar de que, estas baterías tienen excelentes propiedades psicométricas, su administración requiere demasiado tiempo, disminuyendo su utilidad en la práctica clínica. Por esta razón, el desarrollo de instrumentos cognitivos breves específicos para la esquizofrenia es de suma importancia (Cuesta et al., 2011).

Entre las herramientas de screening que han sido desarrolladas en los últimos años para evaluar la cognición en muestras con trastorno mental se encuentra the *Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry* (SCIP) (Purdon, 2005). Se trata de un instrumento simple y fácil de administrar que requiere equipamiento adicional mínimo y que ha mostrado buenas propiedades psicométricas (Hurford, Marder, Keefe, Reise, & Bilder, 2009; Pino et al., 2008; Purdon, 2005; Rojo et al., 2010; Velligan et al., 2004).

En cuanto a los biomarcadores diferenciales de las diferentes dimensiones de la esquizofrenia, no hay datos concluyentes al respecto. Si bien los estudios son escasos. Con respecto a la dimensión positiva, se ha observado una relación significativa entre los niveles de triglicéridos en suero y los síntomas positivos evaluados con la escala

positiva de la PANSS (Solberg, Bentsen, Refsum, & Andreassen, 2015). Además, se ha observado una relación negativa estadísticamente significativa entre los niveles de glucosa en plasma y los síntomas positivos valorados con la PANSS, sugiriendo que el metabolismo de la glucosa alterado podría estar asociado con la patogénesis y la sintomatología de la esquizofrenia en fases tempranas de la enfermedad (X. Y. Zhang et al., 2015). Asimismo, estos autores concluyen que los factores que mejor predicen los niveles de glucosa en pacientes con esquizofrenia son la resistencia insulínica, la insulina y la puntuación en sintomatología positiva de la PANSS (X. Y. Zhang et al., 2015). El aumento de peso durante el tratamiento antipsicótico, por su parte, predice una mejoría en el síndrome psicótico y en la sintomatología positiva (Meltzer, Perry, & Jayathilake, 2003).

Además, se han observado alteraciones en varios parámetros inflamatorios, la IL-1 β parece aumentar sus niveles en episodios agudos (Miller et al., 2011) y en fases iniciales de la enfermedad (Drexhage et al., 2010), el TGF β y la IL-6 también muestran aumento de sus niveles en episodios agudos (Miller et al., 2011). Una mayor sintomatología positiva (alucinaciones y delirios) parece relacionada con la expresión de interleuquinas en los pacientes con esquizofrenia (Kurian et al., 2011), así por ejemplo Dimitrov y cols. (2013) encontraron una asociación positiva entre los niveles de IL-6 y la sintomatología positiva evaluada mediante la PANSS. El TNF- α también se ha relacionado con la gravedad de la dimensión positiva (Erbagci, Herken, Koyluoglu, Yilmaz, & Tarakcioglu, 2001), así como con el número de hospitalizaciones y episodios de descompensación que reflejan una mayor gravedad (Hope et al., 2013), apuntando la posibilidad de que sea un biomarcador específico de esta dimensión. Todos estos datos sugieren la existencia de marcadores específicos de estado, es decir, durante los PEP y

durante las reagudizaciones se producirían una serie de procesos inflamatorios e inmunes relacionados (Miller et al., 2011; Takahashi et al., 2010). Finalmente, también se ha observado relación positiva entre los niveles periféricos de PCR y la gravedad de los síntomas positivos (Fernandes et al., 2015).

En segundo lugar, con respecto a la dimensión negativa, se ha observado en estudios postmortem del cerebro y del líquido cefalorraquídeo de pacientes con esquizofrenia con síntomas negativos una reducción en la actividad dopaminérgica, noradrenérgica y serotoninérgica (M. L. Rao & Kolsch, 2003). El ensanchamiento ventricular está asociado con la gravedad de los síntomas negativos, la baja actividad de las monoaminas y un metabolismo cerebral de la glucosa reducido (M. L. Rao & Kolsch, 2003). Además, una mejora en la transmisión glutamatérgica se ha asociado con una reducción en la sintomatología negativa (M. L. Rao & Kolsch, 2003). El estradiol, la más potente hormona femenina, influye no solo en los caracteres sexuales primarios y secundarios, sino también en el crecimiento embrionario y fetal y en el desarrollo de redes aminérgicas cerebrales, implicadas en la esquizofrenia. El estradiol presentaría propiedades neuroprotectoras que podrían ser relevantes para el curso de la esquizofrenia y que podrían explicar la diferencias de género que existen con respecto a la progresión, los síntomas negativos y la respuesta terapéutica en los pacientes con esquizofrenia (M. L. Rao & Kolsch, 2003). Según Kaneda y Ohmori (2005) las concentraciones de estradiol serían un posible biomarcador de la sintomatología negativa en varones (Kaneda & Ohmori, 2005). También se han planteado los niveles de S100B (proteína producida por las astroglias que regula el balance entre la proliferación y diferenciación de neuronas y células gliales) en suero como posible

biomarcador de los síntomas negativos en esquizofrenia (Rothermundt, Ponath, Glaser, Hetzel, & Arolt, 2004).

El ácido araquidónico (AA), un ácido graso poliinsaturado (PUFA) omega-6, y el ácido docosahexaenoico (DHA), un PUFA omega-3, se encuentran negativamente correlacionados con el síndrome negativo en pacientes con esquizofrenia y el tratamiento antipsicótico parece aumentar esos niveles (Sethom et al., 2010). Según S.F. Chen y cols. (2014) los triglicéridos y el colesterol HDL son posiblemente los dos principales componentes lipídicos implicados en el desarrollo de la esquizofrenia y del síndrome negativo, observándose una relación negativa entre la sintomatología negativa y los triglicéridos, y una relación positiva, con el colesterol HDL (S. F. Chen et al., 2014). En otro estudio, se ha observado como niveles elevados de triglicéridos y colesterol total se asocian con una disminución en la sintomatología negativa (Procyshyn et al., 2007). Además, los síntomas negativos correlacionan de manera negativa con el IMC (S. F. Chen et al., 2014). Asimismo, se ha observado una mayor prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia con sintomatología negativa (Sicras-Mainar, Maurino, Ruiz-Beato, & Navarro-Artieda, 2015).

Algunos estudios han observado otras anomalías metabólicas, como la diabetes, en pacientes con esquizofrenia. El riesgo incrementado de la misma parece independiente del uso de antipsicóticos (Ryan, Collins, & Thakore, 2003; Spelman et al., 2007) o de unos pobres hábitos de salud, y además, se observa un riesgo incrementado incluso en los familiares de estos pacientes (Spelman et al., 2007). Sin embargo, un estudio reciente, observa un estado glicérico comparable entre pacientes con esquizofrenia sin tratamiento antipsicótico y controles sanos, siendo posteriormente el tratamiento

antipsicótico el que estuvo asociado con una alteración en la regulación de la glucosa (Wani et al., 2015). En un estudio en el que se compararon tres grupos: pacientes con psicosis no afectivas con síndrome deficitario, es decir, con síntomas negativos primarios y falta de malestar o disforia; pacientes con psicosis sin este síndrome, ambos recientemente diagnosticados y por tanto sin tratamiento antipsicótico previo; y sujetos control, se observaron concentraciones de glucosa significativamente superiores en pacientes con psicosis sin síndrome deficitario comparados con los pacientes con síndrome deficitario, y estos últimos, a su vez, presentaban niveles significativamente superiores que los sujetos controles. Sin embargo, tal y como concluyen estos autores, los resultados no son consistentes con una interpretación según la cual el grupo con síndrome deficitario tendría una forma más grave de la misma disfunción, es decir, un metabolismo de la glucosa anómalo. Aunque, demostrarían que las diferencias entre síndrome deficitario versus no síndrome deficitario se extienden más allá de la psicopatología (Kirkpatrick, Fernandez-Egea, Garcia-Rizo, & Bernardo, 2009). Por otro lado, se ha planteado la implicación del gen PPAR γ en la alteración de los niveles de glucosa, sin embargo, no se sabe si este gen podría modificar el riesgo de anomalías metabólicas o de psicosis, o, causar anomalías metabólicas que conduzcan a la psicosis (Y. R. Liu et al., 2014).

Los niveles de prolactina (PRL) en pacientes con esquizofrenia también se han asociado con mayor sintomatología negativa (Akhondzadeh et al., 2006; Jose et al., 2015; Newcomer, Riney, Vinogradov, & Csernansky, 1992), pero no con la positiva o la psicopatología general (Jose et al., 2015).

Con respecto a los parámetros inmuno-inflamatorios, las IL-1 y IL-6 y el TNF- α se han asociado con los síntomas negativos (García-Rizo, Fernández-Egea, Oliveira, Justicia, Bernardo, et al., 2012; Meyer et al., 2011). Además, los mayores niveles de PCR en pacientes con esquizofrenia (Miller et al., 2014; Singh & Chaudhuri, 2014) se han relacionado con una mayor gravedad psicopatológica reflejada en la puntuación total de la PANSS (Fan et al., 2007; Fawzi et al., 2011), en la subescala negativa (Fan et al., 2007; Fawzi et al., 2011) y en la subescala general (Fan et al., 2007). Sin embargo, no se ha observado con la subescala positiva en algunos estudios (Fan et al., 2007; Fawzi et al., 2011), aunque no en todos (Fernandes et al., 2015).

En cuanto a la dimensión depresiva, según Chiappelli y cols. (2015) no hay ningún biomarcador para la depresión en esquizofrenia, aunque proponen como uno de los potenciales biomarcadores neuroquímicos la concentración cerebral reducida de mioinositol. El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), por su parte, se han relacionado de manera positiva con los síntomas depresivos en esquizofrenia (Noto et al., 2011).

También, los bajos niveles de colesterol han sido asociados con la depresión, y los trastornos afectivos, ya que pueden disminuir la expresión de los receptores serotoninérgicos y causar una reducción en la actividad serotoninérgica (S. Shrivastava, Pucadyil, Paila, Ganguly, & Chattopadhyay, 2010). Sin embargo, en los últimos años esta relación se ha puesto en duda ya que algunos autores no han observado relación entre el nivel de colesterol y los trastornos psiquiátricos (Ergün et al., 2004). El síndrome metabólico se ha relacionado con la depresión en esquizofrenia, en concreto

con el humor deprimido, el insomnio medio y el retardo o inhibición (Suttajit & Pilakanta, 2013).

En cuanto a los marcadores inmuno-inflamatorios, los mayores niveles de PCR se han relacionado con la depresión tanto en pacientes no psicóticos (Ford & Erlinger, 2004), como en pacientes con esquizofrenia (Fawzi et al., 2011). Wen y cols. (2012) observaron niveles bajos de ácido úrico, potencial agente antioxidante, en la depresión, pero no en otros trastornos como la esquizofrenia, sin embargo, no hay estudios que se centren en evaluarlos en pacientes con esquizofrenia con predominio de sintomatología depresiva.

Finalmente, los déficits cognitivos son una característica central de la esquizofrenia que afectan significativamente al funcionamiento social de los pacientes (Keefe, Poe, Walker, Kang, & Harvey, 2006). En estudios postmortem del cerebro y del líquido cefalorraquídeo de pacientes con esquizofrenia la actividad serotoninérgica parece reducida, no sólo en pacientes con sintomatología negativa, sino también en pacientes con daños en la función cognitiva (M. L. Rao & Kolsch, 2003). Además, una mayor actividad hipocampal es una característica de la esquizofrenia que se ha encontrado ampliamente asociada con la disfunción cognitiva, por lo que se plantea como biomarcador candidato para el desarrollo terapéutico (Tregellas et al., 2014).

En cuanto a las determinaciones analíticas, Krakowski y Czobor (2011) observaron una relación positiva entre los niveles de colesterol y la cognición en pacientes con esquizofrenia, esta asociación fue especialmente marcada con la memoria verbal. Además, no observaron interacción entre la medicación, en los distintos grupos de

pacientes (clozapina, olanzapina o haloperidol), y el nivel de colesterol, es decir, la relación positiva era independientemente de la medicación. Algunas de las explicaciones que se han dado a estos hallazgos es que las concentraciones de colesterol en suero pueden influir en la neurotransmisión serotoninérgica y colinérgica, o que correlacionan con los PUFAs (Hibbeln et al., 2000; Krakowski & Czobor, 2011). El colesterol podría ser un marcador de los PUFAs, los cuales están implicados en la composición de la membrana neuronal y en la síntesis de neurotransmisores colinérgicos y serotoninérgicos. Sin embargo, en pacientes con trastorno bipolar eutímicos, se ha observado que aquellos que presentan obesidad tienen un peor desempeño cognitivo comparado con pacientes con trastorno bipolar y controles sanos con peso normal (Lackner et al., 2015). Estos autores plantean que hay varios factores que pueden moderar la asociación entre obesidad y cognición en trastorno bipolar, como datos antropométricos o lipometrías, que pueden mediar el impacto de la distribución de la grasa corporal en la cognición (Lackner et al., 2015).

En relación a la glucosa, se ha observado que los niveles disminuidos de la misma tienen un efecto de facilitación en pacientes con esquizofrenia durante tareas de auto-control cognitivo, pero no durante tareas de autocontrol físico (Leung, Stone, Lee, Seidman, & Chen, 2014).

Recientemente, se han relacionado los marcadores inflamatorios con la función cognitiva en esquizofrenia, sugiriendo una asociación entre la presencia de inflamación y un peor desempeño cognitivo (Ribeiro-Santos, Lucio Teixeira, & Salgado, 2014). En PEP se ha observado también una relación entre los déficits cognitivos y el estrés oxidativo (Martinez-Cengotitabengoa et al., 2012). Los pacientes con un PEP tienen

niveles inferiores de antioxidantes, catalasa y glutathion peroxidasa comparados con los controles sanos. Los niveles de la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) se asocian negativamente con el aprendizaje y la memoria (verbal y de trabajo), mientras que los niveles de nitrito se asocian negativamente con la función ejecutiva. Finalmente, los niveles de glutathion se asocian positivamente con la función ejecutiva (Martinez-Cengotitabengoa et al., 2012). La homocisteína, otro marcador oxidativo, que se encuentra elevado en pacientes con esquizofrenia (Muntjewerff et al., 2006; Nishi et al., 2014), parece tener un papel importante en los procesos cognitivos tal y como se ha observado en estudios que miden los niveles de homocisteína en sujetos ancianos sanos (Hooshmand et al., 2012; Prins et al., 2002). Partiendo de esos datos, se ha planteado que niveles elevados de homocisteína podrían contribuir al daño cognitivo observado en pacientes con esquizofrenia (Levine et al., 2006; Moustafa, Hewedi, Eissa, Frydecka, & Misiak, 2014). Sin embargo, en algunos estudios con PEP no se ha observado asociación entre los niveles de homocisteína y cognición, sugiriendo que los niveles de homocisteína pueden variar con el estado clínico, produciéndose niveles más elevados en las fases más avanzadas de la enfermedad (Ayesa-Arriola et al., 2012; Cabrera, Bioque, Penadés, Leza, & Bernardo).

Las citoquinas podrían tener también un papel central en funciones complejas del SNC como la cognición. Así las IL-1, IL-6 y el TNF- α se han asociado con el deterioro cognitivo (Meyer et al., 2011). El papel proinflamatorio de las citoquinas está mediado por las prostaglandinas y la COX-2. Se ha sugerido que la COX-2 está implicada en la función cognitiva, ya que modelos animales han observado que tiene un papel inhibitorio en la fuerza de la conectividad sináptica, crítica para el aprendizaje y la consolidación de la memoria (Murray & O'Connor, 2003). Además, Muller, Riedel,

Schwarz y Engel (2005) observaron un efecto positivo en pensamiento conceptual y pensamiento abstracto con la inhibición farmacológica de la COX-2, sugiriendo que la inhibición de la COX2 probablemente influye en diferentes aspectos de la cognición, específicamente aquellos relacionados con el cortex prefrontal. X.Y. Zhang y cols. (2013) observaron relación entre el índice visoespacial/construccional y la IL-18. Los modelos animales sugieren el papel neuroprotector de las prostaglandinas en el SNC (Toyomoto et al., 2004). Un estudio reciente llevado a cabo con PEP observa relación entre la atención sostenida y el 15d-PGJ2 después de controlar posibles factores de confusión (edad, sexo, años de educación, IMC, cannabis, tabaco y el nivel de antipsicóticos), un mejor desempeño en tareas de atención sostenida se asociaron con unos niveles más elevados de expresión antiinflamatoria (15d-PGJ2), por lo que plantean la posibilidad de considerarlo como un factor protector para la cognición (Cabrera et al.). Finalmente, los niveles elevados de PCR en suero se han asociado con la gravedad del daño cognitivo en pacientes con esquizofrenia (Dickerson, Stallings, Origoni, Boronow, & Yolken, 2007; Fan et al., 2007; Schwarz, Guest, Rahmoune, et al., 2012; Schwarz et al., 2010) y en pacientes con trastorno bipolar (Dickerson, Stallings, Origoni, Vaughan, Khushalani, & Yolken, 2013). Además, un estudio reciente observó la asociación entre niveles incrementados de PCR y alteraciones sensoriales (supresión alterada de la P50) en pacientes con esquizofrenia (Micoulaud-Franchi et al., 2015).

1.3. Biomarcadores diferenciales de funcionamiento en la esquizofrenia

Según la OMS, la esquizofrenia es un trastorno mental crónico e incapacitante que con frecuencia conduce a déficits en el funcionamiento personal, social y ocupacional.

Ocupando el séptimo lugar en la lista de condiciones de salud que producen discapacidad entre moderada y grave, en personas menores de 60 años, y el tercer lugar entre jóvenes de 15 a 44 años (WHO, 2011). Durante el PEP, la mayoría de la personas con esquizofrenia son funcionalmente discapacitados, y un tratamiento exitoso para los síntomas psicóticos no garantiza o predice la recuperación funcional (Harvey, 2014). Se han estimado unas tasas de funcionamiento adecuado inferiores al 15% a los 5 años en pacientes con un PEP (Robinson et al., 2004).

Se ha establecido la diferencia entre el “funcionamiento en el mundo real” (*real-world functioning*), lo que el paciente es capaz de hacer en condiciones normales de vida, y, la “capacidad funcional” (*functional capacity*), es decir, la consecución de actividades en condiciones ideales. Dicho de otro modo, no es lo mismo lo que una persona realmente hace en su vida cotidiana, que lo que es capaz de hacer, es decir, las posibilidades de desempeñar una tarea en condiciones ideales. El funcionamiento en el mundo real, estaría formado por aquellas funciones básicas de la vida diaria para las que las personas con trastorno mental grave son muchas veces dependientes de otros al no haber podido alcanzar los hitos de desarrollo e independencia indispensables para una vida adulta integrada en la comunidad (Ho et al., 2013). Entre las funciones básicas de la vida diaria se incluyen: el manejo de la medicación, el autocuidado, la higiene, el manejo del dinero, el transporte, la capacidad de interaccionar socialmente y, de participar y contribuir, a la sociedad (Patterson, Goldman, McKibbin, Hughs, & Jeste, 2001). Algunos de los instrumentos más empleados para evaluar el funcionamiento en el mundo real en pacientes con esquizofrenia son la Escala de Funcionamiento Personal y Social (*Personal and Social Performance Scale, PSP*) (García-Portilla et al., 2011; Morosini, Magliano, Brambilla, Ugolini, & Pioli, 2000) y la Escala de Evaluación de la

Actividad Global (EEAG) (*Global Assessment of Functioning*, GAF) (American Psychiatric Association, 1987; Lehman, 1983), mientras que la Escala de Evaluación de las Habilidades Basadas en la Ejecución de la UCSD (Sp-UPSA) (*University of California Performance Skills Assessment*, UPSA) evalúa la capacidad funcional (García-Portilla et al., 2013; Patterson et al., 2001).

Recientemente, el modelo de Harvey & Strassnig (2012) plantea una serie de factores determinantes del funcionamiento en el mundo real en pacientes con esquizofrenia, como son el funcionamiento cognitivo, la capacidad funcional, la cognición social, los síntomas, los factores ambientales y el estado de salud (Harvey & Strassnig, 2012). Aunque, hasta el momento, los diferentes estudios han observado como las alteraciones cognitivas y los síntomas negativos (sobre todo dos experienciales, la avolición y la anhedonia) son los predictores más consistentes de la discapacidad en la esquizofrenia (Bae, Lee, Park, Hyun, & Yoon, 2010; Bowie et al., 2010; Bowie et al., 2008; Harvey, 2014; Harvey & Strassnig, 2012; Leifker, Bowie, & Harvey, 2009; Rocca et al., 2014; Twamley et al., 2002; Ventura, Helleman, Thames, Koellner, & Nuechterlein, 2009). Sin embargo, la salud física nunca ha sido cuantificada de la misma forma que la cognición y la capacidad funcional (Harvey & Strassnig, 2012) y la mayoría de los estudios que evalúan los determinantes del funcionamiento no suelen incluirla como variable.

Podría decirse que hasta el momento, no se han establecido biomarcadores diferenciales del funcionamiento en pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, existen algunos estudios en los que se relaciona la dependencia funcional y ciertos parámetros biológicos. Así, se ha observado una relación significativa entre los niveles de

triglicéridos en suero y el nivel de colesterol HDL con el nivel de funcionamiento, evaluado con la EEAG (Solberg et al., 2015). Con respecto al síndrome metabólico, aunque el porcentaje de personas inactivas con síndrome metabólico parece superior al de personas sin él, no se ha observado asociación entre el síndrome metabólico y un empeoramiento en el funcionamiento en pacientes con esquizofrenia (Medeiros-Ferreira, Obiols, Navarro-Pastor, & Zúñiga-Lagares, 2013). Sin embargo, una pobre salud física, especialmente derivada de la obesidad y de las comorbilidades asociadas, en conjunción con los factores del estilo de vida, son una fuente de discapacidad que reduce los niveles de funcionamiento diario en personas con esquizofrenia (Harvey & Strassnig, 2012). Grados más graves de obesidad, interfieren en la movilidad y la flexibilidad dificultando las actividades de la vida diaria (vestirse, caminar, subir escaleras, hacer las tareas del hogar) (Alley & Chang, 2007). Contrariamente, Salokangas, Honkonen, Stengård y Hietala (2007) observaron solo en varones, pero no en mujeres con esquizofrenia, como un bajo IMC estaba asociado a un pobre funcionamiento. Para estos autores, estas diferencias de género podrían indicar un déficit en el funcionamiento de los varones a la hora de llevar a cabo una alimentación regular y nutritiva, las mujeres por el contrario serían más capaces de cocinar y comer regularmente. Por tanto, aunque el aumento de peso en esquizofrenia a largo plazo es una característica general, la propia enfermedad puede impedir que una pequeña proporción de pacientes varones aumente de peso o que incluso tengan desnutrición (Salokangas et al., 2007).

Además, existen algunos estudios en los que se relaciona la dependencia funcional y ciertos biomarcadores de inflamación en ancianos sin patología mental (D. de Gonzalo-Calvo et al., 2012; D. de Gonzalo-Calvo et al., 2012). Así, se ha observado, mayores

niveles de IL-6, del receptor-I soluble TNF (sTNF-RI) y de la amplitud de la distribución eritrocitaria (RDW) (D. de Gonzalo-Calvo et al., 2012), además, de un aumento en la circulación de la proteína carbonilo y de estrés oxidativo (daños en las proteínas) (D. de Gonzalo-Calvo et al., 2012) asociados con una mayor dependencia funcional (dificultades para las actividades de la vida diaria) en ancianos. Aunque la población estudiada en estas investigaciones es diferente a la de pacientes con esquizofrenia, existe un paralelismo, puesto que los pacientes con esquizofrenia muestran un organismo envejecido (Kirkpatrick, Messias, Harvey, Fernandez-Egea, & Bowie, 2008; Okusaga, 2013; Papanastasiou, Gaughran, & Smith, 2011). Este es el motivo por el que nos planteamos también la relación que podría haber entre biomarcadores de inflamación y funcionamiento en este tipo de pacientes.

García-Bueno y cols. (2014) observaron una relación inversa entre la escala de funcionamiento EEAG y la peroxidación lipídica, determinada por las TBARS, proporcionando evidencia científica del papel directo del daño celular por estrés oxidativo/nitroxativo en la sintomatología de PEP y posiblemente de otros trastornos con síntomas psicóticos. Además, en otro estudio reciente, los niveles de homocisteína elevados mostraron una asociación significativa positiva con los años de evolución de la enfermedad y negativa con el funcionamiento, es decir, se producía en pacientes con un pobre funcionamiento después de varios años de evolución de la enfermedad, sugiriendo que podría representar un efecto de un estilo de vida alterado debido a la psicosis, pero no un marcador específico para la esquizofrenia (Di Lorenzo et al., 2015).

La heterogeneidad de la esquizofrenia podría dar como resultado la existencia de múltiples biomarcadores que subyazcan a los múltiples procesos patofisiológicos que

están implicados en la misma (Weickert et al., 2013). Sería interesante poder establecer el grupo de biomarcadores que predicen un grupo homogéneo de pacientes con esquizofrenia y que permitan el tratamiento individualizado. Por eso, en este estudio, además de plantear como objetivo principal el grupo de biomarcadores diferenciales de la esquizofrenia, se ha planteado como segundo y tercer objetivo, el estudio de los biomarcadores diferenciales de las diferentes dimensiones de la esquizofrenia y del nivel de funcionamiento. La búsqueda de biomarcadores generales de la esquizofrenia, podría inducir a errores, debido a que este grupo es muy heterogéneo y presentan diferentes características que pueden actuar como factores confusores, debido a que muchas de ellas pueden estar presentes en otros trastornos.

Objetivos e hipótesis

2. Objetivos e hipótesis

2.1. Objetivos

- 1) Identificación de los potenciales biomarcadores diferenciales de la esquizofrenia, comparada con el trastorno bipolar y controles sanos.

- 2) Determinar los potenciales biomarcadores diferenciales de las dimensiones psicopatológicas (positiva, negativa, depresiva y cognitiva) de la esquizofrenia.

- 3) Identificar los potenciales biomarcadores diferenciales de funcionamiento en los pacientes con esquizofrenia.

2.2. Hipótesis

- 1) Existe un perfil específico de biomarcadores diferenciales de la esquizofrenia.

- 2) Las dimensiones de la esquizofrenia (positiva, negativa, depresiva y cognitiva) tienen un perfil diferencial de biomarcadores.

- 3) Al igual que en otras condiciones, el nivel de funcionamiento de los pacientes con esquizofrenia se asocia a un perfil específico de biomarcadores.

Material y método

3. Material y método

3.1. Diseño del estudio

Estudio naturalístico, transversal, de una cohorte de pacientes con esquizofrenia en tratamiento ambulatorio en dos centros de salud mental de Oviedo (Corredoria y Ería), y sus controles con trastorno bipolar y sanos.

3.2. Sujetos del estudio

La muestra estuvo formada por 305 sujetos, 123 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, 102 pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar (grupo control 1) y 80 controles sanos (grupo control 2).

La selección de los pacientes y del grupo control 1 se realizó reclutando pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno bipolar atendidos consecutivamente en los distintos centros participantes en el estudio, que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

El grupo control 2 estuvo formado por personas sanas que aceptaban voluntariamente participar en el estudio y cumplían los criterios.

3.2.1. Criterios de inclusión para pacientes

- Diagnóstico de esquizofrenia o trastorno bipolar (que actúan como grupo control 1), según criterios DSM-5, en seguimiento ambulatorio en el centro de reclutamiento (bien en tratamiento farmacológico, psicológico, ambos, o solo seguimiento sin tratamiento).
- Edad mayor o igual a 18 años.
- Consentimiento informado firmado.

3.2.2. Criterios de inclusión para controles sanos

- No historia actual o pasada de trastorno mental (criterios DSM-V).
- Consentimiento informado firmado.

3.2.3. Criterios de exclusión para pacientes y controles sanos

- No consentimiento.
- Comorbilidad somática que puede interferir con el estado de los biomarcadores inmuno-inflamatorios del estudio (infección aguda, fiebre, alergias agudas, cáncer o enfermedades autoinmunes).
- Tratamiento con fármacos inmunosupresores o vacunas en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio, o tratamiento con antiinflamatorios en los dos días previos a la extracción de sangre.

3.3. Evaluación

Las variables e instrumentos de evaluación fueron los siguientes:

3.3.1. Protocolo ad hoc de características demográficas, clínicas y asistenciales

En el caso de los pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar, en este protocolo se recogieron datos demográficos como la edad, sexo, estado civil, número de años que estudió, número de cursos repetidos, nivel de estudios, personas con las que convive, situación laboral actual y autonomía económica. Además, se evaluaron características clínicas como el tiempo de evolución de la enfermedad (en años), el número de ingresos, el número de intentos de suicidio, la comorbilidad con otros trastornos mentales, el consumo de tóxicos legales e ilegales (nicotina, alcohol, cannabis etc.) o los tratamientos farmacológicos (tanto psicofármacos como de otro tipo) (ver anexo II).

En el caso de los controles únicamente se recogió la edad y sexo.

3.3.2. Evaluación clínica

La evaluación se realizó a los pacientes con esquizofrenia utilizando las versiones en español de los siguientes instrumentos de evaluación:

3.3.2.1. Psicopatología

- Escala del Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS) (Kay et al., 1987; Peralta & Cuesta, 1994a) (anexo III). Es una escala que evalúa el síndrome positivo, negativo y la psicopatología general de la esquizofrenia desde un punto de vista dimensional (gravedad del cuadro) y categorial (clasifica la esquizofrenia en positiva, negativa o mixta). La forma de administración es heteroaplicada mediante una entrevista semiestructurada. Consta de 30 ítems que se puntúan mediante una escala tipo Likert de 7 grados de intensidad o gravedad (1, ausencia del síntoma; 7, presencia con una gravedad extrema). Está formada por 3 escalas: positiva, negativa y psicopatología general. Proporciona una puntuación total (30 - 210) y una para cada una de las escalas (7 - 49 para la positiva y negativa, y, 16 - 112 para la psicopatología general), a mayor puntuación, mayor gravedad del cuadro.

Dadas las críticas a la validez de contenido de la escala negativa de la PANSS, ya que únicamente evalúa dos de los cinco síntomas y signos del síndrome negativo de la esquizofrenia, Marder y cols. (1997) establecieron, mediante análisis factorial, el factor negativo de Marder (PANSS-FN) para intentar remediar esta dificultad. El PANSS-FN incluye 7 ítems, 5 de la escala negativa y 2 de la escala de psicopatología general (tabla 1) . Sin embargo, los problemas de validez de contenido persisten en este factor, ya que los dos síntomas fundamentales del síndrome negativo, la abulia y la anhedonia, siguen sin poder ser evaluados cuando se utiliza la escala PANSS.

Tabla 1. Composición de la escala negativa de la PANSS y del factor negativo de Marder.

Ítems de la PANSS	Escala negativa	Factor negativo de Marder
N1 Embotamiento afectivo	X	X
N2 Retraimiento emocional	X	X
N3 Contacto pobre	X	X
N4 Retraimiento social	X	X
N5 Pensamiento abstracto	X	
N6 Fluidez en la conversación	X	X
N7 Pensamiento estereotipado	X	
PG7 Enlentecimiento motor		X
PG16 Evitación social activa		X

N: ítems de la escala negativa de la PANSS; PG: ítems de la escala de psicopatología general de la PANSS.

- Escala de Evaluación de los Síntomas Negativos (NSA-16) (Axerold et al., 1993) (anexo IV). Es una escala que evalúa la presencia, gravedad y rango de los síntomas negativos que se asocian con la esquizofrenia. La forma de administración es heteroaplicada mediante una entrevista semiestructurada. Consta de 16 ítems que se puntúan mediante una escala tipo Likert de 6 grados de intensidad o gravedad (1, no reducción respecto a los comportamientos normales asociados con el ítem; 6, reducción grave o ausencia del comportamiento, con deterioro marcado). Presenta las siguientes dimensiones: comunicación, emoción/afecto, implicación social, motivación y retardo motor. Proporciona una puntuación total (16 - 96, a mayor puntuación mayor gravedad) y una puntuación global (oscila entre 1, no hay evidencia de síntomas negativos, y 7, síntomas muy graves que impactan en el sujeto).

- Escala de Hamilton para la Depresión (HDRS) (Bobes et al., 2003; Hamilton, 1960; Ramos-Brieva & Cordero Villafáfila, 1986) (anexo V). Es una escala que evalúa el perfil sintomatológico y la gravedad del cuadro depresivo. La forma de administración es heteroaplicada mediante una entrevista semiestructurada. Consta de 17 ítems que se puntúan mediante criterios operativos que proporciona la escala de rango variable, desde 0 a 2 o 4. Presenta los siguientes cuatro índices: melancolía, ansiedad, sueño y vitalidad. Proporciona una puntuación global (0 - 52) y una puntuación en cada uno de los índices (melancolía 0-22, ansiedad 0-10, sueño 0-6 y vitalidad 0-15). A mayor puntuación, mayor gravedad del cuadro.
- Escala de Impresión Clínica Global para Esquizofrenia, en su versión de Gravedad (CGI-SCH) (Guy, 1976; Haro et al., 2003) (anexo VI). Existen dos escalas, una de gravedad y otra de cambio, aunque en este estudio, solo usamos la de gravedad. Esta escala evalúa la gravedad de las principales dimensiones sintomatológicas de la esquizofrenia (positiva, negativa, depresiva y cognitiva) y la gravedad global del cuadro clínico. La forma de administración es heteroaplicada y está basada en la experiencia clínica del evaluador. Proporciona una puntuación en cada una de las 4 dimensiones y la gravedad global (oscila entre 1, normal, no enfermo, y 7, entre los más gravemente enfermos).

3.3.2.2. Cognición

- *Screening* para el Deterioro Cognitivo en Psiquiatría (SCIP) (Purdon, 2005) (anexo VII). Es una prueba de *screening* cognitivo específicamente desarrollada para cuantificar la naturaleza y gravedad del deterioro cognitivo en determinados trastornos psicóticos y afectivos, aunque también puede utilizarse para evaluar el estado cognitivo de adultos sin enfermedad mental. La forma de administración es heteroaplicada. Esta prueba está formada por las siguientes 5 áreas cognitivas: aprendizaje audioverbal inmediato, memoria de trabajo, fluidez verbal, recuerdo diferido del aprendizaje audioverbal inmediato y velocidad psicomotriz. Proporciona una puntuación global de deterioro cognitivo (oscila entre 0 normalidad, y 5, deterioro cognitivo severo) y puntuaciones en cada una de las 5 áreas (0, normalidad; 1, probable deterioro). Muestra adecuada fiabilidad, validez concurrente y valor predictivo para el deterioro cognitivo (Cuesta et al., 2011) distinguiendo adecuadamente personas con la cognición preservada de aquellas otras con alteración cognitiva (Rojo et al., 2010).

3.3.2.3. Funcionamiento

- Escala del Funcionamiento Personal y Social (PSP) (García-Portilla et al., 2011; Morosini et al., 2000) (anexo VIII). Es una escala que evalúa el nivel de funcionamiento personal y social global, y, en las siguientes 4 áreas de la vida: autocuidado, actividades sociales habituales incluyendo trabajo y estudio, relaciones personales y sociales, y, comportamientos perturbadores y agresivos. La forma de

administración es heteroaplicada mediante una entrevista estructurada. El funcionamiento en cada área se puntúa mediante una escala tipo Likert de 6 grados de intensidad (1, ausente; 6, muy grave) con criterios operativos claramente definidos. La puntuación global se obtiene aplicando el algoritmo que proporciona la propia escala a las puntuaciones en las 4 áreas de funcionamiento evaluadas. Oscila entre 1, el funcionamiento del paciente es tan pobre que necesita apoyo o supervisión intensiva, y 100, funcionamiento excelente.

- Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG) (American Psychiatric Association, 1987) (anexo IX). Es una escala que evalúa el funcionamiento general de los pacientes psiquiátricos, a lo largo de un hipotético *continuum* de salud-enfermedad. La forma de administración es heteroaplicada. Consta de un único ítem, el de la actividad global del paciente, que se puntúa mediante una escala de intensidad o gravedad (1, expectativa manifiesta de muerte; 100, actividad satisfactoria en una amplia gama de actividades, nunca parece superado por los problemas de su vida, es valorado por los demás a causa de sus abundantes cualidades positivas). Proporciona una puntuación única sobre la actividad del paciente que viene reflejada por la puntuación en ese ítem, a mayor puntuación mejor actividad global.

3.3.3. Evaluación biológica

La evaluación biológica se realizó completa a los pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar (grupo control 1), mientras que a los controles sanos (grupo control 2)

únicamente se realizaron las determinaciones analíticas. Los parámetros evaluados fueron los que se detallan a continuación.

3.3.3.1. Parámetros antropométricos y constantes vitales

Los parámetros recogidos fueron: altura, peso, IMC, PA, frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica y diastólica.

3.3.3.2. Síndrome metabólico

Fue estimado mediante los criterios del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) (Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001), requiriendo la presencia de al menos 3 de los siguientes 5 componentes:

- PA superior a 102 cm en hombres y a 88 cm en mujeres.
- Tensión arterial sistólica y diastólica superior o igual a 130 mmHg y 85 mmHg, respectivamente.
- Colesterol HDL inferior a 40 mg/dl en hombres o 50 mg/dl en mujeres.
- Triglicéridos superior o igual a 150 mg/dl.
- Glucosa superior o igual a 110 mg/dl.

3.3.3.3. Determinaciones analíticas

Las determinaciones analíticas fueron las siguientes:

- Hematimetría: hematíes, Hb, leucocitos, plaquetas.
- Bioquímica: perfil lipídico (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos), perfil glucémico (glucosa, insulina y HbA1c), pruebas hepáticas (TGO, TGP, FA, GGT y bilirrubina), pruebas renales (urea, creatinina), ácido úrico, calcio, fósforo, hierro.
- Hormonas: TSH, T3 libre, T4 libre, PRL.
- Ac anti TPO (anti-tiroperoxidasa).
- Serología: HBs Ag, Ac HBc, Ac HBs, Ac VHC, Ac VIH, sífilis.
- Marcadores inmuno-inflamatorios: se presentan en la tabla 2 y en la figura 2.

Tabla 2. Marcadores inmuno-inflamatorios.

Proinflamatorios

- Óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS)
- Isoforma de la enzima ciclooxigenasa-1 (COX-1)
- Isoforma de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2)
- Subunidad p65 del NFκB
- Prostaglandina E2 (PGE2)
- Inflasoma NLRP3
- Proteína C reactiva (PCR)

Antiinflamatorios

- Receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma (PPARγ)
- Prostaglandina J2 (PGJ2)
- Inhibidor del factor nuclear kB (IκBα)

Oxidantes

- Malondialdehído (MDA)
- Homocisteína

Antioxidantes

- Factor de transcripción Nrf2

NFκB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.

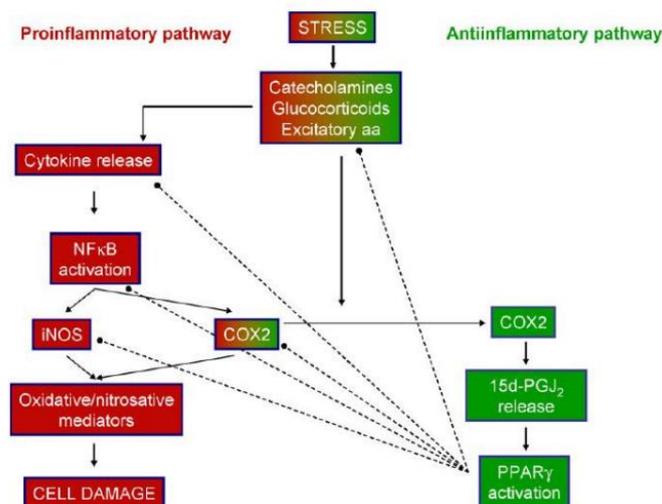


Figura 2. Mecanismos inflamatorios. (Tomada de Juan Carlos Leza y Javier Caso).

3.4. Procedimiento

Una vez que el paciente, después de explicarle la naturaleza del estudio, accedía a participar y firmaba el consentimiento informado (ver anexo I), se le citaba para llevar a cabo la evaluación clínica individualizada. Los participantes fueron evaluados en una única ocasión, o dos en caso de que las circunstancias no lo permitiesen. La evaluación clínica la llevó a cabo una psicóloga (Leticia García Álvarez) y las medidas biológicas una enfermera. Las extracciones de sangre fueron realizadas en los Centros de Salud Mental a las 8.15 am, después de un ayuno de 8 horas. Una parte de las muestras fueron enviadas al Hospital Central de Asturias (HUCA) para su procesamiento, mientras que las muestras para los marcadores inmuno-inflamatorios (a excepción de la PCR y homocisteína que también fueron procesadas en el HUCA) fueron procesadas en un primer momento, por una bióloga, en el Área de Psiquiatría de la Facultad de Medicina. Ahí se aplicó el protocolo para la obtención de plasma y de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) en gradiente de densidad. Se congelaron cuatro tubos ependorf con plasma a -20°C y un tubo ependorf con linfocitos a -80°C por persona. Posteriormente, esas muestras congeladas fueron analizadas por el departamento de farmacología de la Universidad Complutense de Madrid.

En cuanto a las determinaciones bioquímicas en plasma, las prostaglandinas, PGE2 y PGJ2, fueron determinadas por inmunoensayo enzimático (*Cayman Chemicals* y Kit ELISA, *DRG Diagnostics*, respectivamente).

Con respecto a las determinaciones bioquímicas en PBMC, las muestras de PBMC fueron primero fraccionadas en extractos citosólicos y nucleares. Las determinaciones

de la p65 y del PPAR γ se llevaron a cabo en los extractos nucleares de las PBMC. La actividad del PPAR γ fue determinada con kits ELISA (*Cayman Chemicals*).

Además, se realizaron análisis *Western-Blot* (WB) para determinar los niveles de proteínas I κ B α , COX1, COX2, iNOS, NLRP3, Nrf2 y PPAR γ . Finalmente, con un kit de medición de los TBARS se determinó la peroxidación lipídica (MDA) (*Cayman Chemicals*).

3.5. Análisis estadístico

El análisis de datos se realizó mediante el SPSS para Windows, versión 15. Para los análisis descriptivos se calculó la media y la desviación estándar, en el caso de variables continuas, y la distribución de frecuencias en las variables cualitativas. En cuanto a los análisis univariados, para el estudio de diferencias entre pacientes y controles en frecuencias y porcentajes en las variables no continuas, se utilizó la prueba chi-cuadrado, mientras que para el análisis de las diferencias de medias cuando las variables eran continuas se procedió mediante la prueba de *t* de *Student* para muestras independientes.

Mediante diagrama de cajas (*boxplot*) se han determinado los outliers de los marcadores inmuno-inflamatorios y se han eliminado antes de la realización de cualquier análisis estadístico con los mismos.

3.5.1. Objetivo 1

Para identificar los potenciales biomarcadores diferenciales de la esquizofrenia, comparada con el trastorno bipolar y controles sanos se ha realizado el análisis de covarianza (ANCOVA) cuando se cumplían los supuestos, mientras que en caso contrario, se ha aplicado el test Quade (Quade, 1967), alternativa no paramétrica al ANCOVA. Se han empleado como covariables la edad y el sexo al comparar los tres grupos y, además, se han incluido como covariables los años de evolución de la enfermedad, el número de cigarrillos al día y el IMC al comparar los pacientes con esquizofrenia y los pacientes con trastorno bipolar. Además, se han aplicado pruebas post hoc, mediante el test de Bonferroni, para determinar entre qué grupos se producen esas diferencias.

3.5.2. Objetivos 2 y 3

Con el objetivo de determinar los potenciales biomarcadores diferenciales de las dimensiones psicopatológicas (positiva, negativa, depresiva y cognitiva) de la esquizofrenia y de observar los potenciales biomarcadores diferenciales de funcionamiento en los pacientes con esquizofrenia se han realizado correlaciones parciales, ya que permiten estudiar la relación entre dos variables cuantitativas controlando el posible efecto de otras variables extrañas, en este caso la edad, los años de evolución de la enfermedad, el número de cigarrillos al día, el número de antipsicóticos y el IMC. Además, para controlar la variable sexo se han realizado esas mismas correlaciones parciales, en varones y mujeres por separado.

Posteriormente, se han llevado a cabo análisis de regresión lineal multivariante por pasos para identificar las variables predictoras de las diferentes dimensiones psicopatológicas y de funcionamiento. En los análisis se incluyeron todas aquellas variables que hubieran estado significativamente asociadas en el análisis univariante. Las variables independientes incluidas en cada una de las dimensiones, en el caso de los varones, se reflejan a continuación:

- Dimensión positiva: PPAR γ .
- Dimensión negativa:
 - PANSS negativa: urea, creatinina y homocisteína.
 - PANSS factor negativo de Marder: creatinina, TSH y homocisteína.
 - NSA global: homocisteína.
 - NSA total: TSH y homocisteína.
- Dimensión depresiva: triglicéridos y calcio
- Dimensión cognitiva: Hb, urea y PPAR γ .
- Funcionamiento: no se ha realizado la regresión porque no había ninguna variable asociada de manera significativa en el análisis univariante.

Las variables independientes incluidas en cada una de las dimensiones, en el caso de las mujeres, han sido las siguientes:

- Dimensión positiva: creatinina, TSH y homocisteína.

- Dimensión negativa:
 - PANSS negativa: no se ha realizado la regresión porque no había ninguna variable asociada de manera significativa en el análisis univariante.
 - PANSS factor negativo de Marder: colesterol LDL.
 - NSA global: colesterol total y colesterol LDL.
 - NSA total: colesterol total y colesterol LDL.
- Dimensión depresiva: TSH.
- Dimensión cognitiva: insulina y PPAR γ .
- Funcionamiento: colesterol total y colesterol LDL.

3.6. Aspectos éticos

Los investigadores se comprometieron a respetar todos los aspectos establecidos en la legislación vigente en materia de investigación clínica establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, en la Declaración Universal de la UNESCO sobre los derechos humanos, así como cumplir los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, con la Ley 14/2007, de julio, de Investigación biomédica y los demás requisitos establecidos por la legislación española al respecto.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Central de Asturias. El equipo de investigación dio prioridad al mantenimiento de la privacidad, confidencialidad y anonimato de los participantes, informando en todo momento de la confidencialidad de las respuestas, así como del carácter voluntario de la participación. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito para la participación en el estudio de todos los participantes y/o de sus representantes legales antes de la inclusión en el estudio.

Resultados

4. Resultados

4.1. Descripción general de la muestra de pacientes con esquizofrenia

La edad media es de 40.75 (DE=10.37). La mayoría son varones, permanecen solteros, conviven con su familia de origen, tienen estudios primarios o secundarios y se encuentran inactivos laboralmente, tal y como se puede observar en la tabla 3.

Tabla 3. Características demográficas de los pacientes con esquizofrenia.

	n (%)
Edad [media (DE)]	40.75 (10.37)
Sexo, hombres	83 (67.5)
Estado civil	
Nunca casado	82 (66.7)
Casado o viviendo en pareja	29 (23.6)
Viudo o separado	12 (9.8)
Convivencia	
Solo	19 (15.4)
Familia de origen	69 (56.1)
Familia propia	31 (25.2)
Institucionalizado	2 (1.6)
Otro	2 (1.6)
Nivel educativo	
Nunca escolarizado o primaria	45 (36.6)
Secundaria	54 (43.9)
Universidad	24 (19.5)
Años de educación [media (DE)]	13.02 (4.81)
Número de cursos repetidos [media (DE)]	0.88 (1.01)
Situación laboral actual	
Activo	9 (7.3)
Inactivo*	104 (84.6)
Amo de casa o estudiante	10 (8.1)

DE: desviación estándar; *Inactivo incluye incapacidad permanente, incapacidad temporal, jubilación y paro.

Con respecto a las características clínicas, la media de años de evolución de la enfermedad es de 13.85 (DE = 10.88). El porcentaje de pacientes que presentan más de

10 años de evolución de la enfermedad es del 56.1%. El tratamiento con antipsicóticos está presente en un 98.4%. Un 23.6% toman antidepresivos y un 48.8% benzodiacepinas. La media de fármacos por paciente es de 2.77 (DE = 1.46) y, específicamente, de antipsicóticos 1.65 (DE = 0.84). El porcentaje de pacientes con cada uno de los antipsicóticos es el siguiente: 47.2% paliperidona, 31.7% risperidona, 25.2% olanzapina, 15.5% aripiprazol, 13.8% típicos, 12.2% quetiapina, 8.9% clozapina, 4.9% ziprasidona y 4.9% amisulpride. El porcentaje de personas con intentos autolíticos es 28.5% y la media de intentos 3.17 (DE = 2.90). Ha ingresado alguna vez el 73.8% de las personas y la media de ingresos de los pacientes que han ingresado es 3.87 (DE = 4.98).

La tabla 4 muestra el consumo actual de los tóxicos más habituales en la muestra (alcohol, tabaco y marihuana). Además, en el último año, 7 pacientes con esquizofrenia (5.7%) han consumido de manera esporádica cocaína, y, 2 (1.6%) han consumido heroína. Sin embargo, no ha habido consumo de estimulantes ni de alucinógenos en el último año.

Tabla 4. Consumo actual de tóxicos en pacientes con esquizofrenia.

	n (%)
Alcohol	
Consumo	31 (25.2)
UBEs/semana [media (DE)]	7.61 (10.48)
Tabaco	
Consumo	65 (52.8)
Cigarrillos/día [media (DE)]	22.68 (12.67)
Marihuana	
Consumo	5 (4.1)
Días/último mes [media (DE)]	19 (15.10)
Meses/último año [media (DE)]	10.60 (3.13)

DE: desviación estándar.

Las puntuaciones medias en las escalas de evaluación clínica se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Puntuaciones en las escalas de evaluación clínica en pacientes con esquizofrenia.

	Media (DE)
Psicopatología	
PANSS-T	65.56 (15.66)
Positiva	13.50 (5.42)
Negativa	18.93 (5.07)
Factor negativo de Marder	17.78 (5.85)
Psicopatología general	32.96 (8.56)
NSA-T	42.96 (12.16)
Comunicación	6.70 (3.15)
Emoción/afecto	9.38 (3.13)
Implicación social	9.24 (3.12)
Motivación	13.11 (4.70)
Retardo motor	4.52 (2.29)
Global	3.75 (1.23)
CGI-G	4.20 (1.03)
Positiva	3.12 (1.41)
Negativa	3.81 (1.17)
Depresiva	2.55 (1.31)
Cognitiva	3.33 (1.81)
HDRS-T	9.30 (7.15)
Cognición	
SCIP-T	2.87 (1.78)
Funcionalidad	
PSP-T	49.13 (16.23)
EEAG	50.53 (14.67)

CGI-G: Escala de Impresión Clínica Global para Esquizofrenia - dimensión global; DE: desviación estándar; EEAG: Escala de Evaluación de la Actividad Global; HDRS-T: Escala de Hamilton para la Depresión - puntuación total; NSA-T: Escala de Evaluación de los Síntomas Negativos - puntuación total; PANSS-T: Escala del Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia - puntuación total; PSP-T: Escala de Funcionamiento Personal y Social - puntuación total; SCIP-T: *Screening* para el Deterioro Cognitivo en Psiquiatría - puntuación total.

Los parámetros antropométricos y constantes vitales para varones y mujeres se presentan en la tabla 6.

Tabla 6. Parámetros antropométricos y constantes vitales en esquizofrenia (por sexo).

	Total	Varones	Mujeres	Estadístico, <i>p</i>
IMC [media (DE)]	29.39 (6.03)	29.24 (5.28)	29.71 (7.43)	-0.398 ^a , 0.691
Normalidad [n (%)]	32 (26.0)	19 (22.9)	13 (32.5)	1.295 (1) ^b , 0.255
Sobrepeso [n (%)]	42 (34.1)	32 (38.6)	10 (25.0)	2.205 (1) ^b , 0.138
Obesidad [n (%)]	49 (39.8)	32 (38.6)	17 (42.5)	0.175 (1) ^b , 0.675
TAS [media (DE)]	115.45 (13.81)	116.94 (14.08)	112.40 (12.88)	1.718 ^a , 0.088
TAD [media (DE)]	78.30 (10.83)	78.54 (10.65)	77.83 (11.32)	0.339 ^a , 0.735
FC [media (DE)]	83.26 (15.94)	83.51 (15.97)	82.75 (16.07)	0.247 ^a , 0.805

DE: desviación estándar; FC: Frecuencia cardíaca; IMC: Índice de masa corporal; TAD: Tensión arterial diastólica; TAS: Tensión arterial sistólica. a. Prueba *t* de Student. b. χ^2 (gl).

La tabla 7 muestra las diferencias entre varones y mujeres en el síndrome metabólico y en los diferentes criterios del mismo.

Tabla 7. Síndrome metabólico y sus criterios (por sexo).

	Total n (%)	Varones n (%)	Mujeres n (%)	χ^2 (gl), <i>p</i>
Síndrome metabólico	17 (14.5)	11 (14.1)	6 (15.4)	0.034 (1), 0.853
1. PA elevado	70 (57.4)	39 (47.6)	31 (77.5)	9.854 (1), 0.002
2. Tensión arterial alta	14 (11.5)	10 (12.2)	4 (10.0)	0.128 (1), 0.721
3. Colesterol HDL bajo	27 (22.5)	17 (21.3)	10 (25.0)	0.215 (1), 0.643
4. Triglicéridos altos	31 (25.8)	22 (27.5)	9 (22.5)	0.348 (1), 0.555
5. Glucosa alta	12 (10.2)	11 (13.9)	1 (2.6)	3.688 (1), 0.055

Colesterol HDL: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad; PA: Perímetro abdominal.

Los estadísticos descriptivos de las determinaciones analíticas (excepto de los marcadores inmuno-inflamatorios) se muestran en la tabla 8.

Tabla 8. Determinaciones analíticas en pacientes con esquizofrenia.

	Media (DE)
Hematimetría	
Hematíes	4.79 (0.45)
Hb	14.78 (1.35)
Leucocitos	7.69 (4.11)
Plaquetas	225.68 (50.53)
Bioquímica	
Perfil lipídico	
Colesterol total	197.55 (37.99)
Colesterol LDL	119.48 (34.87)
Colesterol HDL	48.63 (12.61)
Triglicéridos	150.74 (149.07)
Perfil glucémico	
Glucosa	95.24 (19.02)
Insulina	17.74 (20.85)
HbA1c	5.42 (0.57)
Pruebas hepáticas	
TGP	26.70 (21.71)
FA	71.98 (20.83)
Pruebas renales	
Urea	30.91 (8.25)
Creatinina	0.78 (0.14)
Otros	
Ácido úrico	5.45 (1.30)
Calcio	9.39 (0.34)
Fósforo	3.46 (0.54)
Hierro	94.73 (36.86)
Hormonas	
TSH	2.70 (2.35)
PRL	45.75 (42.30)

Colesterol HDL: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad; Colesterol LDL: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad; FA: Fosfatasa alcalina; Hb: Hemoglobina; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; PRL: Prolactina; TGP: Transaminasa glutámico pirúvica; TSH: Hormona estimulante de la tiroides. Los valores de los parámetros: TGO, GGT, bilirubina, T3 libre y T4 libre no aparecen reflejados en la tabla, ya que el laboratorio no los proporciona de rutina salvo que estén alterados.

La tabla 9 muestra la frecuencia de otras determinaciones analíticas y de los datos de la serología.

Tabla 9. Frecuencias de algunas determinaciones analíticas.

	n (%)
Pruebas hepáticas	
TGO alta	6 (5.25)
GGT alta	12 (10.1)
Bilirrubina alta	2 (1.7)
Hormonas	
T3 libre alterada	0 (0)
T4 libre alterada	1 (0.8)
Ac anti TPO	6 (5.3)
Serología	
HBs Ag	1 (0.9)
Ac VHC	4 (3.5)
Ac VIH	1 (0.9)
Sífilis	0 (0)

Ac anti TPO: Anticuerpos antitiroideos (anti-tiroperoxidasa); Ac VHC: Anticuerpo contra el virus de la hepatitis C; Ac VIH: Anticuerpo contra el virus de la inmunodeficiencia humana; GGT: Gamma glutamil transpeptidasa; HBs Ag: Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; TGO: Transaminasa glutámico oxalacética; T3 libre: Triyodotironina; T4 libre: Tetrayodotironina.

Tabla 10. Marcadores inmuno-inflamatorios.

	Media (DE)
Proinflamatorios	
iNOS	114.25 (58.33)
COX-1	128.28 (45.70)
COX-2	112.74 (55.05)
p65	129.70 (60.57)
PGE2	605.13 (478.15)
NLRP3	121.27 (66.91)
PCR	0.46 (0.66)
Antiinflamatorios	
PPAR γ	109.20 (51.44)
PGJ2	47.95 (116.33)
I κ B α	94.99 (52.40)
Oxidantes	
MDA	92.40 (77.59)
Homocisteína	13.90 (4.71)
Antioxidantes	
NRf2	135.91 (77.93)

COX-1: Isoforma de la enzima ciclooxigenasa-1; COX-2: Isoforma de la enzima ciclooxigenasa-2; I κ B α : Inhibidor del factor nuclear κ B; iNOS: Óxido nítrico sintetasa inducible; MDA: Malondialdehído; NLRP3: Inflasoma NLRP3; NRf2: Factor de transcripción NRf2; PCR: Proteína C reactiva; PGE2: Prostaglandina E2; PGJ2: Prostaglandina J2; PPAR γ : Receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma; p65: Subunidad p65 del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF κ B).

Finalmente, la tabla 10 muestra los estadísticos descriptivos de los marcadores inmuno-inflamatorios (inflamatorios, antiinflamatorios, oxidantes y antioxidantes).

4.2. Potenciales biomarcadores diferenciales de la esquizofrenia

El objetivo 1 de esta tesis era identificar los potenciales biomarcadores diferenciales de la esquizofrenia, comparada con el trastorno bipolar y controles sanos.

Las diferencias en parámetros antropométricos y constantes vitales entre esquizofrenia y trastorno bipolar se presentan en la tabla 11. Únicamente hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia cardíaca. Esta es más alta en los pacientes con esquizofrenia comparada con los pacientes con trastorno bipolar ($p = 0.006$).

Tabla 11. Diferencias en parámetros antropométricos y constantes vitales entre esquizofrenia y trastorno bipolar.

	Esquizofrenia	Trastorno bipolar	Estadístico, p
IMC [media (DE)]	29.39 (6.03)	28.98 (4.95)	0.549 ^a , 0.584
Normalidad [n (%)]	32 (26.0)	21 (21.9)	0.504 (1) ^b , 0.478
Sobrepeso [n (%)]	42 (34.1)	39 (40.6)	0.971 (1) ^b , 0.324
Obesidad [n (%)]	49 (39.8)	36 (37.5)	0.124 (1) ^b , 0.725
TAS [media (DE)]	115.45 (13.81)	117.82 (16.80)	-1.126 ^a , 0.261
TAD [media (DE)]	78.30 (10.83)	77.67 (10.59)	0.427 ^a , 0.670
FC [media (DE)]	83.26 (15.94)	77.39 (14.41)	2.761 ^a , 0.006

DE: desviación estándar; FC: Frecuencia cardíaca; IMC: Índice de masa corporal; TAD: Tensión arterial diastólica; TAS: Tensión arterial sistólica. a. Prueba t de Student. b. χ^2 (gl).

La tabla 12 muestra las diferencias en el síndrome metabólico y sus criterios entre esquizofrenia y trastorno bipolar. Hay un menor porcentaje de pacientes con esquizofrenia con PA elevado comparado con el trastorno bipolar ($p = 0.035$).

Tabla 12. Diferencias en síndrome metabólico y sus criterios entre esquizofrenia y trastorno bipolar.

	Esquizofrenia n (%)	Trastorno bipolar n (%)	χ^2 (gl), p
Síndrome metabólico	17 (14.5)	20 (23.8)	2.803 (1), 0.094
1. PA elevado	70 (57.4)	65 (71.4)	4.434 (1), 0.035
2. Tensión arterial alta	14 (11.5)	13 (14.9)	0.543 (1), 0.461
3. Colesterol HDL bajo	27 (22.5)	21 (21.0)	0.072 (1), 0.789
4. Triglicéridos altos	31 (25.8)	37 (36.3)	2.829 (1), 0.093
5. Glucosa alta	12 (10.2)	14 (13.7)	0.664 (1), 0.415

Colesterol HDL: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad; PA: Perímetro abdominal.

La tabla 13 muestra las comparaciones de las determinaciones analíticas en esquizofrenia, trastorno bipolar y controles sanos ajustados por edad y sexo. Tal como puede observarse existen diferencias significativas en algunos parámetros. Tanto los pacientes con esquizofrenia como los pacientes con trastorno bipolar tienen niveles más bajos de colesterol HDL que los controles sanos ($p = 0.045$; $p = 0.004$). Además, tanto los pacientes con esquizofrenia como los pacientes con trastorno bipolar tienen niveles más altos de triglicéridos ($p = 0.008$; $p < 0.0001$), insulina ($p < 0.0001$; $p < 0.0001$) y TSH ($p = 0.024$; $p = 0.029$) que los controles sanos. Finalmente, los niveles de FA son más altos en los pacientes con esquizofrenia que en los controles sanos ($p = 0.005$). Las comparaciones de las determinaciones analíticas en la esquizofrenia y el trastorno bipolar ajustados por edad, sexo, años de evolución de la enfermedad, número de cigarrillos al día e IMC se muestran en la tabla 14. Al controlar esos nuevos parámetros,

únicamente se observan niveles más elevados de PRL en pacientes con esquizofrenia comparados con pacientes con trastorno bipolar ($p < 0.0001$).

Tabla 13. Comparaciones de las determinaciones analíticas entre grupos ajustados por edad y sexo.

	ESQ (Medi a)	TBP (Medi a)	Ctrl (Media)	Estadístico, p	η^2	ESQ-TBP	ESQ-Ctrl	TBP- Ctrl
Hematíes	4.69	4.61	4.61	1.468 (2) ² , 0.232				
Hb	14.46	14.20	14.16	2.185 ¹ , 0.114	0.015			
Leucocitos	7.59	7.35	6.65	2.059 ¹ , 0.129	0.014			
Plaquetas	231.48	229.27	226.16	0.195 ¹ , 0.823	0.001			
Colesterol total	199.20	194.98	190.62	1.044 (2) ² , 0.353				
Colesterol LDL	120.35	110.62	110.57	2.414 (2) ² , 0.091				
Colesterol HDL	50.63	52.04	60.11	11.012 ¹ , <0.0001	0.070	0.795	0.045	0.004
Triglicéridos	144.32	162.41	102.61	9.102 (2) ² , <0.0001		3.254 (1), 0.073	7.160 (1), 0.008	20.351 (1), <0.0001
Glucosa	94.94	94.43	91.74	1.497 (2) ² , 0.225				
Insulina	17.03	15.39	10.00	10.465 (2) ² , <0.0001		0.046 (1), 0.831	15.572 (1), <0.0001	17.751 (1), <0.0001
HbA1C	5.41	5.40	5.35	0.942 (2) ² , 0.391				
TGP	25.13	22.80	22.10	0.400 (2) ² , 0.670				
FA	71.28	67.71	61.83	5.123 ¹ , 0.006	0.034	0.612	0.005	0.194
Urea	31.13	33.70	32.26	2.153 ¹ , 0.118	0.014			
Creatinina	0.75	0.79	0.78	2.478 ¹ , 0.086	0.016			
Ácido úrico	5.22	5.27	4.92	2.389 (2) ² , 0.093				
Calcio	9.36	9.28	9.34	0.164 (2) ² , 0.849				
Fósforo	3.49	3.55	3.67	2.317 ¹ , 0.100	0.016			
Hierro	92.73	89.17	89.05	0.361 ¹ , 0.697	0.003			
TSH	2.83	2.88	2.04	4.418 ¹ , 0.013	0.029	1.000	0.024	0.029
PRL	45.75	25.79	19.91	2.164 (2) ² , 0.117				

Ctrl: control sano; Colesterol HDL: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad; Colesterol LDL: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad; ESQ: esquizofrenia; FA: Fosfatasa alcalina; Hb: Hemoglobina; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; PRL: Prolactina; TBP: trastorno bipolar; TGP: Transaminasa glutámico pirúvica; TSH: Hormona estimulante de la tiroides. Los datos han sido calculados mediante la prueba ANCOVA¹ y el test Quade². Covariables: edad y sexo.

Tabla 14. Comparaciones de las determinaciones analíticas entre grupos ajustados por edad, sexo, años de evolución de la enfermedad, número de cigarrillos/día e IMC.

	ESQ (Media)	TBP (Media)	Estadístico, p	η^2
Hematíes	4.71	4.62	2.854 ¹ , 0.093	0.014
Hb	14.51	14.30	1.582 ¹ , 0.210	0.008
Leucocitos	7.561	7.541	0.002 ¹ , 0.968	0.000
Plaquetas	230.73	226.81	0.211 ¹ , 0.646	0.001
Colesterol total	199.98	199.14	0.019 ¹ , 0.891	0.000
Colesterol LDL	121.14	113.50	1.780 ¹ , 0.184	0.009
Colesterol HDL	50.86	50.70	0.007 ¹ , 0.931	0.000
Triglicéridos	143.02	176.01	2.930 ¹ , 0.088	0.014
Glucosa	95.86	96.61	0.052 ¹ , 0.820	0.000
Insulina	16.62	16.75	0.003 ¹ , 0.957	0.000
HbA1c	5.45	5.46	0.015 ¹ , 0.904	0.000
TGP	25.34	23.38	0.477 (1) ² , 0.491	
FA	72.47	67.92	2.388 ¹ , 0.124	0.012
Urea	31.67	33.47	0.022 ¹ , 0.882	0.000
Creatinina	0.77	0.78	0.844 ¹ , 0.359	0.004
Ácido úrico	5.26	5.35	0.225 ¹ , 0.636	0.001
Calcio	9.34	9.28	0.001 (1) ² , 0.972	
Fósforo	3.46	3.51	0.397 ¹ , 0.530	0.002
Hierro	92.40	87.98	0.000 (1) ² , 0.989	
TSH	2.87	2.86	0.002 ¹ , 0.966	0.000
PRL	50.07	20.38	27.971 ¹ , <0.0001	0.125

Colesterol HDL: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad; Colesterol LDL: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad; ESQ: esquizofrenia; FA: Fosfatasa alcalina; Hb: Hemoglobina; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; PRL: Prolactina; TBP: trastorno bipolar; TGP: Transaminasa glutámico pirúvica; TSH: Hormona estimulante de la tiroides. Los datos han sido calculados mediante la prueba ANCOVA¹ y el test Quade². Covariables: edad, sexo, años de evolución de la enfermedad, número de cigarrillos/día e IMC.

Con respecto a los marcadores inmuno-inflamatorios, la tabla 15 muestra las comparaciones entre los tres grupos ajustados por la edad y el sexo. Tal como puede observarse existen diferencias en los siguientes parámetros:

- COX-1: no existen diferencias significativas entre esquizofrenia y trastorno bipolar. Sin embargo, en ambos trastornos está significativamente elevado con respecto a los controles sanos ($p < 0.0001$; $p < 0.0001$). Por tanto, podría considerarse un marcador de trastorno mental grave.
- p65 y PGE2: los pacientes con esquizofrenia muestran niveles significativamente más elevados que los pacientes con trastorno bipolar ($p = 0.001$; $p < 0.0001$) y controles sanos ($p = 0.003$; $p < 0.0001$). No existen diferencias significativas entre trastorno bipolar y controles sanos. Por tanto, podrían considerarse marcadores de esquizofrenia.
- PPAR γ y PGJ2: los pacientes con trastorno bipolar muestran un perfil significativamente distinto (PPAR γ más bajo y PGJ2 más alto) que los pacientes con esquizofrenia ($p = 0.005$; $p = 0.008$) y que los controles sanos ($p = 0.001$; $p = 0.001$). No existen diferencias entre los pacientes con esquizofrenia y los controles sanos. Por tanto, podrían considerarse marcadores de trastorno bipolar.
- NLRP3: los pacientes con trastorno bipolar muestran niveles significativamente más elevados que los controles sanos ($p = 0.005$).
- PCR: existe un gradiente diferencial entre los tres grupos, de tal manera que es significativamente más elevado en la esquizofrenia que en el trastorno bipolar ($p = 0.031$) y, en este a su vez, es significativamente más elevado que en los controles sanos ($p = 0.048$).

Las comparaciones en marcadores inmuno-inflamatorios entre pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar ajustados por edad, sexo, años de evolución de la enfermedad, número de cigarrillos al día e IMC se muestran en la tabla 16. Tal y como se observa, se mantiene la significación para los marcadores de esquizofrenia (p65, $p = 0.001$; PGE2, $p < 0.0001$) y para los marcadores de trastorno bipolar (PPAR γ , $p = 0.041$; PGJ2, $p = 0.028$). Además, al controlar estas nuevas variables, la iNOS y la COX-2 se encuentran significativamente más altas en la esquizofrenia que en el trastorno bipolar ($p = 0.019$; $p = 0.040$). Sin embargo, la diferencia hallada entre pacientes con esquizofrenia y pacientes con trastorno bipolar en la proteína C reactiva desaparece al controlar estas variables.

Tabla 15. Comparaciones de los marcadores inmuno-inflamatorios entre grupos ajustados por la edad y el sexo.

	ESQ (Media)	TBP (Media)	Ctrl (Media)	Estadístico, p	η^2	ESQ-TBP	ESQ-Ctrl	TBP- Ctrl
Proinflamatorios								
iNOS	113.54	92.37	93.96	2.164 (2) ² , 0.117				
Cox1	129.56	116.35	97.54	14.941 (2) ² , <0.0001		0.130	<0.0001	<0.0001
Cox2	113.02	94.90	91.98	2.502 (2) ² , 0.084				
p65	130.44	93.37	98.33	7.850 (2) ² , 0.001		0.001	0.003	0.444
PGE2	620.23	278.20	249.71	21.514 (2) ² , <0.0001		<0.0001	<0.0001	0.467
NLRP3	121.55	127.50	98.37	3.370 (2) ² , 0.036		0.229	0.135	0.005
PCR	0.47	0.30	0.20	8.855 (2) ² , <0.0001		4.705 (1), 0.031	18.396 (1), <0.0001	3.984 (1), 0.048
Antiinflamatorios								
PPAR γ	109.68	79.29	100.15	6.156 (2) ² , 0.002		0.005	0.916	0.001
PGJ2	48.58	171.85	6.07	6.781 (2) ² , 0.001		0.008	0.289	0.001
IkB α	95.33	96.82	95.24	0.140 (2) ² , 0.869				
Oxidantes								
MDA	93.65	91.62	87.51	0.158 ¹ , 0.854	0.001			
Homocisteína	13.47	13.08	12.65	0.693 ¹ , 0.501	0.005			
Antioxidantes								
NRF2	135.62	106.29	97.99	2.641 (2) ² , 0.074				

COX-1: Isoforma de la enzima ciclooxigenasa-1; COX-2: Isoforma de la enzima ciclooxigenasa-2; Ctrl: control sano; ESQ: esquizofrenia; IkB α : Inhibidor del factor nuclear kB; iNOS: Óxido nítrico sintetasa inducible; MDA: Malondialdehído; NLRP3: Inflasoma NLRP3; NRF2: Factor de transcripción NRF2; PCR: Proteína C reactiva; PGE2: Prostaglandina E2; PGJ2: Prostaglandina J2; PPAR γ : Receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma; p65: Subunidad p65 del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF κ B); TBP: trastorno bipolar. Los datos han sido calculados mediante la prueba ANCOVA¹ y el test Quade². Covariables: edad y sexo.

Tabla 16. Comparaciones de marcadores inmuno-inflamatorios entre grupos ajustados por edad, sexo, años de evolución de la enfermedad, número de cigarrillos/día e IMC.

	Esquizofrenia (Media)	Trastorno bipolar (Media)	Estadístico, p	η^2
Proinflamatorios				
iNOS	114.71	87.49	5.579 (1) ² , 0.019	
Cox1	131.25	112.87	3.432 (1) ² , 0.065	
Cox2	115.06	89.74	4.306 (1) ² , 0.040	
p65	129.65	94.24	12.660 ¹ , 0.001	0.089
PGE2	615.51	267.14	18.754 (1) ² , <0.0001	
NLRP3	122.39	125.43	0.088 ¹ , 0.767	0.000
PCR	0.46	0.32	2.611 ¹ , 0.108	0.013
Antiinflamatorios				
PPAR γ	108.42	83.58	4.262 (1) ² , 0.041	
PGJ2	43.07	154.16	4.894 (1) ² , 0.028	
I κ B α	94.81	93.52	0.024 ¹ , 0.877	0.000
Oxidantes				
MDA	93.14	90.19	0.057 ¹ , 0.811	0.000
Homocisteína	13.61	13.30	0.171 ¹ , 0.679	0.001
Antioxidantes				
NRF2	136.18	107.77	2.182 (1) ² , 0.142	

COX-1: Isoforma de la enzima ciclooxigenasa-1; COX-2: Isoforma de la enzima ciclooxigenasa-2; ESQ: esquizofrenia; I κ B α : Inhibidor del factor nuclear κ B; iNOS: Óxido nítrico sintetasa inducible; MDA: Malondialdehído; NLRP3: Inflasoma NLRP3; NRF2: Factor de transcripción Nrf2; PCR: Proteína C reactiva; PGE2: Prostaglandina E2; PGJ2: Prostaglandina J2; PPAR γ : Receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma; p65: Subunidad p65 del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF κ B); TBP: trastorno bipolar. Los datos han sido calculados mediante la prueba ANCOVA¹ y el test Quade². Covariables: edad, sexo, años de evolución de la enfermedad, número de cigarrillos/día e IMC.

4.3. Potenciales biomarcadores diferenciales de las dimensiones psicopatológicas y de funcionamiento de la esquizofrenia

Los objetivos 2 y 3 de la tesis planteaban determinar los potenciales biomarcadores diferenciales de las dimensiones psicopatológicas y de funcionamiento de la esquizofrenia.

Las correlaciones parciales entre las dimensiones psicopatológicas y de funcionamiento y todos los posibles biomarcadores, controlando la edad, los años de evolución de la enfermedad, el número de cigarrillos al día, el número de antipsicóticos y el IMC se muestran en las tablas 17A y -18A para varones y en las tablas 17B y 18B para mujeres.

Los modelos de regresión lineal para las dimensiones psicopatológicas y de funcionamiento, mediante el método de pasos sucesivos, con las variables que salieron significativas en el análisis univariante se muestran en la tabla 19A para varones y en la 19B para mujeres.

4.3.1. Potenciales biomarcadores de las dimensiones psicopatológicas

La mayor parte de las correlaciones observadas en varones entre los diferentes biomarcadores y las dimensiones psicopatológicas no fueron significativas y las que lo fueron mostraron una correlación más bien baja. La dimensión positiva se relacionó de manera positiva baja con el PPAR γ ($r = 0.27, p < 0.05$) (tabla 18A).

La dimensión negativa, medida con la PANSS negativa, mostró una correlación positiva baja con la urea y la creatinina ($r = 0.25$ y $r = 0.27$, $p < 0.05$). Con el factor negativo de Marder se relacionó también de manera positiva y baja la creatinina ($r = 0.24$, $p < 0.05$), pero además la TSH ($r = 0.25$, $p < 0.05$). Este último parámetro correlacionó, a su vez, de manera positiva y baja con la NSA total ($r = 0.24$, $p < 0.05$) (tabla 17A). Las cuatro medidas de la dimensión negativa correlacionaron con la homocisteína, uno de los parámetros inmuno-inflamatorios, de manera positiva, y moderada, en tres de ellos (PANSS negativa $r = 0.34$, $p < 0.01$; PANSS factor negativo de Marder $r = 0.38$, $p < 0.01$; NSA global $r = 0.27$, $p < 0.05$; NSA total $r = 0.38$, $p < 0.01$) (tabla 18A).

En cuanto a la dimensión depresiva, en varones, estuvo asociada de manera positiva y baja con los triglicéridos y el calcio ($r = 0.26$ y $r = 0.28$, $p < 0.05$) (tabla 18A).

Finalmente, la dimensión cognitiva, en varones, se relacionó de manera negativa y baja con la Hb ($r = -0.24$, $p < 0.05$) y de manera positiva con la urea ($r = 0.29$, $p < 0.05$). Además, de los parámetros inmuno-inflamatorios, el PPAR γ , se relacionó de manera negativa con la dimensión cognitiva ($r = -0.30$, $p < 0.05$) (tabla 18A).

Por otro lado, en el caso de las mujeres, la dimensión positiva se relacionó de manera positiva y moderada con la creatinina ($r = 0.44$, $p < 0.01$) y con un parámetro inmuno-inflamatorio, la homocisteína ($r = 0.44$, $p < 0.05$), y de manera negativa y moderada con la TSH ($r = -0.44$, $p < 0.01$) (tablas 17B y 18B).

El colesterol total y el colesterol LDL correlacionaron de manera significativa con varias medidas de la dimensión negativa. Así, el colesterol total se relacionó de manera positiva y moderada con la NSA global y total ($r = 0.36$ y $r = 0.35$, $p < 0.05$), mientras

que el colesterol LDL se relacionó de manera moderada y positiva, no solo con esas dos medidas ($r = 0.37$ y $r = 0.36$, $p < 0.05$), sino también con el factor negativo de Marder de la PANSS ($r = 0.34$, $p < 0.05$). Sin embargo, ningún parámetro se asoció con la PANSS negativa.

La TSH también se relacionó a su vez con la dimensión depresiva de manera moderada y negativa ($r = -0.37$, $p < 0.01$).

Finalmente, la dimensión cognitiva se relacionó de manera positiva y moderada con la insulina ($r = 0.42$, $p < 0.05$) (tabla 17B). Además, al igual que en el caso de los varones, en mujeres, la dimensión cognitiva se relacionó de manera negativa con el parámetro inmuno-inflamatorio PPAR γ ($r = -0.44$, $p < 0.05$) (tabla 18B).

Con respecto a las regresiones, en el caso de los varones, en la dimensión negativa, las variables que se asociaban de forma independiente a las puntuaciones en la escala negativa de la PANSS fueron la homocisteína y la urea. El porcentaje de varianza explicado por el modelo fue del 20.3%. Para las otras tres medidas de la dimensión negativa (el factor negativo de Marder de la PANSS, NSA global y NSA total) los modelos incluían únicamente la homocisteína y explicaban entre el 7% y el 12.6%.

En cuanto a la dimensión cognitiva, las variables que se asociaban de forma independiente a las puntuaciones en la SCIP fueron la urea y el PPAR γ , siendo el porcentaje de varianza explicado por el modelo del 15% (tabla 19A). Sin embargo, no hay modelos de regresión para la dimensión positiva (escala positiva de la PANSS), ni para la dimensión depresiva (HDRS).

En cuanto a las mujeres, en la dimensión positiva, las variables que se asociaban de forma independiente a las puntuaciones de la escala positiva de la PANSS, fueron la homocisteína, TSH y creatinina. El porcentaje de la varianza explicado por el modelo fue del 43.7%. La única variable que se asoció de forma independiente a las puntuaciones en la NSA global y NSA total fue el colesterol LDL. El porcentaje de varianza explicado por el primer modelo fue de 13.9% y de 11.9% en el segundo. En el caso de la dimensión cognitiva, las variables que se asociaban de forma independiente a las puntuaciones en la SCIP fueron la insulina y el PPAR γ siendo el porcentaje de varianza explicado por el modelo del 41.1% (tabla 19B). Sin embargo, no hay modelos de regresión para el factor negativo de Marder de la PANSS, ni para la dimensión depresiva (HDRS).

4.3.2. Potenciales biomarcadores de funcionamiento

En varones, ningún parámetro se asoció de manera significativa con el funcionamiento (tablas 17A y 18A). En el caso de las mujeres, el funcionamiento mostró una correlación negativa moderada con el colesterol total y con el colesterol LDL ($r = -0.47$ y $r = -0.48$, $p < 0.01$) (tabla 17B).

Con respecto a las regresiones, en las mujeres, la única variable que se asociaba de forma independiente a las puntuaciones en la PSP fue el colesterol LDL. El porcentaje de varianza explicado por el modelo fue del 20.5% (tabla 19B).

Tabla 17A. Relación entre las variables psicopatológicas de la esquizofrenia y las determinaciones analíticas, ajustado por edad, sexo, años de evolución de la enfermedad, número de cigarrillos/día, número de antipsicóticos e IMC (varones).

	PANSS positiva	PANSS negativa	PANSS factor negativo Marder	NSA global	NSA total	HDRS total	SCIP total	PSP total
Hematíes	-0.14	-0.05	-0.04	0.00	-0.03	0.14	-0.11	-0.01
Hb	-0.16	-0.01	0.06	0.04	0.08	-0.01	-0.24*	-0.06
Leucocitos	-0.07	-0.12	-0.14	-0.16	-0.18	-0.14	-0.23	0.20
Plaquetas	-0.12	0.13	0.07	0.13	0.05	0.18	0.08	-0.11
Colesterol total	-0.05	0.02	0.02	0.07	0.06	-0.05	-0.03	-0.14
Colesterol LDL	-0.07	0.01	-0.05	-0.03	-0.01	-0.17	-0.05	-0.02
Colesterol HDL	-0.01	-0.04	-0.11	-0.08	-0.06	-0.12	-0.13	0.02
Triglicéridos	-0.00	-0.01	0.09	0.18	0.14	0.26*	0.11	-0.19
Glucosa	0.00	0.06	-0.04	0.04	0.02	-0.08	0.01	-0.05
Insulina	0.03	-0.22	-0.23	-0.21	-0.20	-0.15	-0.13	0.13
HbA1c	-0.15	-0.09	-0.15	0.04	0.02	0.04	0.02	-0.06
TGP	-0.18	-0.01	0.04	0.08	0.04	-0.14	0.07	0.03
FA	0.02	0.17	0.08	0.02	-0.04	-0.04	-0.02	-0.02
Urea	0.15	0.25*	0.17	0.11	0.16	0.02	0.29*	-0.01
Creatinina	0.02	0.27*	0.24*	0.20	0.20	0.08	-0.06	-0.14
Ácido úrico	-0.06	0.07	0.11	0.12	0.10	-0.05	-0.06	0.02
Calcio	-0.05	-0.02	0.00	0.14	0.09	0.28*	-0.03	-0.12
Fósforo	0.15	-0.01	0.07	0.10	0.13	0.15	-0.02	-0.05
Hierro	-0.17	0.12	0.16	0.13	0.16	0.14	-0.08	-0.13
TSH	-0.08	0.20	0.25*	0.23	0.24*	-0.05	0.06	-0.20
PRL	0.11	0.00	0.08	0.13	0.15	0.04	-0.06	-0.18

Colesterol HDL: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad; Colesterol LDL: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad; FA: Fosfatasa alcalina; Hb: Hemoglobina; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; HDRS: Escala de Hamilton para la Depresión; NSA: Escala de Evaluación de los Síntomas Negativos; PANSS: Escala del Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia; PRL: Prolactina; PSP: Escala de Funcionamiento Personal y Social; SCIP: *Screening* para el Deterioro Cognitivo en Psiquiatría; TGP: Transaminasa glutámico pirúvica; TSH: Hormona estimulante de la tiroides. Los valores son correlaciones parciales ajustadas por edad, sexo, años de evolución de la enfermedad, número de cigarrillos/día, número de antipsicóticos e IMC. * <0.05 ; ** <0.01 .

Tabla 17B. Relación entre las variables psicopatológicas de la esquizofrenia y las determinaciones analíticas, ajustado por edad, sexo, años de evolución de la enfermedad, número de cigarrillos/día, número de antipsicóticos e IMC (mujeres).

	PANSS positiva	PANSS negativa	PANSS factor negativo Marder	NSA global	NSA total	HDRS total	SCIP total	PSP total
Hematíes	0.16	-0.08	-0.01	0.03	-0.04	0.09	-0.14	-0.08
Hb	0.17	-0.31	-0.24	-0.23	-0.24	0.06	-0.02	0.03
Leucocitos	0.13	-0.10	-0.12	0.04	-0.02	0.14	-0.24	0.02
Plaquetas	0.01	0.15	0.13	0.23	0.20	0.15	-0.10	-0.03
Colesterol total	0.10	0.27	0.32	0.36*	0.35*	0.18	0.10	-0.47**
Colesterol LDL	0.12	0.28	0.34*	0.37*	0.36*	0.14	0.07	-0.48**
Colesterol HDL	0.11	0.13	0.19	0.10	0.07	-0.14	-0.00	-0.09
Triglicéridos	-0.18	-0.15	-0.21	-0.12	-0.07	0.24	0.10	0.08
Glucosa	-0.05	0.25	0.22	0.25	0.18	0.06	0.11	-0.24
Insulina	-0.10	-0.00	-0.04	0.07	0.01	0.14	0.42*	-0.20
HbA1c	-0.11	0.18	0.17	0.18	0.20	0.09	-0.11	-0.01
TGP	0.08	0.06	-0.04	-0.01	0.08	0.29	0.06	-0.15
FA	-0.14	-0.03	-0.00	0.16	0.18	-0.00	-0.14	0.00
Urea	0.29	0.07	0.08	0.02	0.07	0.33	0.14	-0.11
Creatinina	0.44**	-0.12	0.02	-0.03	-0.09	-0.12	-0.04	-0.12
Ácido úrico	-0.09	0.08	0.15	0.11	0.16	0.05	0.25	-0.15
Calcio	0.22	-0.09	-0.10	0.02	-0.04	-0.11	0.13	-0.16
Fósforo	0.25	-0.09	-0.05	-0.16	-0.19	0.07	-0.10	0.13
Hierro	0.27	-0.15	0.01	-0.15	-0.10	0.01	0.04	0.04
TSH	-0.44**	-0.07	-0.13	-0.08	-0.13	-0.37*	0.16	0.11
PRL	0.08	0.10	0.12	0.12	0.18	0.11	0.00	-0.02

Colesterol HDL: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad; Colesterol LDL: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad; FA: Fosfatasa alcalina; Hb: Hemoglobina; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; HDRS: Escala de Hamilton para la Depresión; NSA: Escala de Evaluación de los Síntomas Negativos; PANSS: Escala del Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia; PRL: Prolactina; PSP: Escala de Funcionamiento Personal y Social; SCIP: *Screening* para el Deterioro Cognitivo en Psiquiatría; TGP: Transaminasa glutámico pirúvica; TSH: Hormona estimulante de la tiroides. Los valores son correlaciones parciales ajustadas por edad, sexo, años de evolución de la enfermedad, número de cigarrillos/día, número de antipsicóticos e IMC. * <0.05 ; ** <0.01 .

Tabla 18A. Relación entre las variables psicopatológicas de la esquizofrenia y los marcadores inmuno-inflamatorios, ajustado por edad, sexo, años de evolución de la enfermedad, número de cigarrillos/día, número de antipsicóticos e IMC (varones).

	PANSS positiva	PANSS negativa	PANSS factor negativo Marder	NSA global	NSA total	HDRS total	SCIP total	PSP total
Proinflamatorios								
iNOS	-0.10	0.19	0.12	0.26	0.25	0.03	0.07	-0.27
COX-1	-0.09	0.04	0.04	0.05	0.01	-0.08	0.07	0.09
COX-2	-0.16	0.04	0.03	0.09	0.00	0.05	0.14	0.03
p65	0.07	-0.07	-0.12	-0.05	-0.15	0.05	-0.06	-0.10
PGE2	0.01	0.08	0.13	0.07	0.06	0.02	0.18	-0.07
NLRP3	-0.07	0.17	0.11	0.10	0.05	0.18	0.19	-0.17
PCR	0.01	-0.13	-0.17	0.04	0.00	-0.03	0.04	-0.02
Antiinflamatorios								
PPAR γ	0.27*	-0.23	-0.20	-0.24	-0.17	-0.09	-0.30*	0.08
PGJ2	-0.15	-0.06	-0.07	-0.22	-0.14	0.00	-0.18	0.10
I κ B α	0.11	0.06	-0.00	0.01	0.02	0.16	0.04	-0.13
Oxidantes								
MDA	0.01	0.02	-0.00	0.05	0.05	0.11	0.10	-0.07
Homocisteína	-0.09	0.34**	0.38**	0.27*	0.38**	-0.07	0.09	-0.19
Antioxidantes								
Nrf2	0.13	-0.14	-0.17	-0.07	-0.09	-0.13	-0.26	-0.02

COX-1: Isoforma de la enzima ciclooxigenasa-1; COX-2: Isoforma de la enzima ciclooxigenasa-2; HDRS: Escala de Hamilton para la Depresión; I κ B α : Inhibidor del factor nuclear κ B; iNOS: Óxido nítrico sintetasa inducible; MDA: Malondialdehído; NLRP3: Inflasoma NLRP3; Nrf2: Factor de transcripción Nrf2; NSA: Escala de Evaluación de los Síntomas Negativos; PANSS: Escala del Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia; PCR: Proteína C reactiva; PGE2: Prostaglandina E2; PGJ2: Prostaglandina J2; PPAR γ : Receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma; PSP: Escala de Funcionamiento Personal y Social; p65: Subunidad p65 del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF κ B); SCIP: *Screening* para el Deterioro Cognitivo en Psiquiatría. Los valores son correlaciones parciales ajustadas por edad, sexo, años de evolución de la enfermedad, número de cigarrillos/día, número de antipsicóticos e IMC. * <0.05 ; ** <0.01 .

Tabla 18B. Relación entre las variables psicopatológicas de la esquizofrenia y los marcadores inmuno-inflamatorios, ajustado por edad, sexo, años de evolución de la enfermedad, número de cigarrillos/día, número de antipsicóticos e IMC (mujeres).

	PANSS positiva	PANSS negativa	PANSS factor negativo Marder	NSA global	NSA total	HDRS total	SCIP total	PSP total
Proinflamatorios								
iNOS	-0.00	0.03	0.13	-0.12	-0.08	0.21	0.17	-0.06
COX-1	0.07	-0.25	-0.20	-0.29	-0.34	-0.06	0.13	-0.04
COX-2	0.39	-0.25	-0.18	-0.08	-0.14	-0.10	0.07	-0.20
p65	0.41	0.07	0.17	0.03	0.01	0.20	-0.42	-0.14
PGE2	-0.08	0.22	0.17	0.31	0.31	-0.02	0.33	-0.30
NLRP3	0.16	0.07	0.01	0.12	0.08	0.27	0.12	-0.29
PCR	0.15	-0.05	-0.00	0.13	0.10	0.06	0.04	-0.05
Antiinflamatorios								
PPAR γ	0.06	-0.12	-0.13	-0.08	-0.14	-0.34	-0.44*	0.23
PGJ2	-0.05	-0.09	-0.10	-0.14	-0.17	0.05	0.21	0.08
I κ B α	0.16	-0.13	-0.12	-0.18	-0.18	-0.07	0.05	-0.02
Oxidantes								
MDA	0.27	-0.08	0.03	0.10	0.06	-0.01	-0.01	-0.06
Homocisteína	0.44*	-0.03	0.03	-0.07	-0.02	0.14	0.12	-0.12
Antioxidantes								
Nrf2	0.46	-0.09	0.02	-0.02	-0.04	0.12	-0.03	-0.04

COX-1: Isoforma de la enzima ciclooxigenasa-1; COX-2: Isoforma de la enzima ciclooxigenasa-2; HDRS: Escala de Hamilton para la Depresión; IκBα: Inhibidor del factor nuclear κB; iNOS: Óxido nítrico sintetasa inducible; MDA: Malondialdehído; NLRP3: Inflasoma NLRP3; NRF2: Factor de transcripción NRF2; NSA: Escala de Evaluación de los Síntomas Negativos; PANSS: Escala del Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia; PCR: Proteína C reactiva; PGE2: Prostaglandina E2; PGJ2: Prostaglandina J2; PPARγ: Receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma; PSP: Escala de Funcionamiento Personal y Social; p65: Subunidad p65 del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NFκB); SCIP: *Screening* para el Deterioro Cognitivo en Psiquiatría. Los valores son correlaciones parciales ajustadas por edad, sexo, años de evolución de la enfermedad, número de cigarrillos/día, número de antipsicóticos e IMC. * <0.05 ; ** <0.01 .

Tabla 19A. Modelo de regresión lineal para las dimensiones psicopatológicas y de funcionamiento (método de pasos sucesivos) (varones).

	R^2	gl	F	p	B	$Beta$	95% IC	t	p
PANSS negativa									
Modelo	0.203	2	9.440	<0.0001	--		--	--	--
Constante	--	--	--	--	9.099		3.984 - 14.213	3.545	0.001
Homocisteína					0.343	0.341	0.135 - 0.551	3.288	0.002
Urea	--	--	--	--	0.188	0.303	0.060 - 0.316	2.923	0.005
PANSS factor negativo Marder									
Modelo	0.098	1	8.027	0.006	--		--	--	--
Constante	--	--	--	--	13.433		9.429 - 17.436	6.685	<0.0001
Homocisteína	--	--	--	--	0.369	0.313	0.109 - 0.628	2.833	0.006
NSA global									
Modelo	0.070	1	5.633	0.020	--		--	--	--
Constante	--	--	--	--	2.970		2.138 - 3.802	7.111	<0.0001
Homocisteína	--	--	--	--	0.064	0.264	0.010 - 0.119	2.373	0.020
NSA total									
Modelo	0.126	1	10.627	0.002	--		--	--	--
Constante	--	--	--	--	31.925		23.707 - 40.144	7.740	<0.0001
Homocisteína	--	--	--	--	0.871	0.354	0.339 - 1.403	3.260	0.002
SCIP total									
Modelo	0.150	2	5.188	0.008	--		--	--	--
Constante	--	--	--	--	2.064		0.260 - 3.868	2.290	0.026
Urea	--	--	--	--	0.058	0.280	0.008 - 0.108	2.327	0.023
PPAR γ	--	--	--	--	-0.007	-0.244	-0.014 - 0.000	-2.027	0.047

NSA: Escala de Evaluación de los Síntomas Negativos; PANSS: Escala del Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia; PPAR γ : Receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma; SCIP: *Screening* para el Deterioro Cognitivo en Psiquiatría.

Tabla 19B. Modelo de regresión lineal para las dimensiones psicopatológicas y de funcionamiento (método de pasos sucesivos) (mujeres).

	R^2	gl	F	p	B	$Beta$	95% IC	t	p
PANSS positiva									
Modelo	0.437	3	8.790	<0.0001	--		--	--	--
Constante	-	--	--	--	-0.829		-7.272 - 5.614	-0.261	0.795
Homocisteína	--	--	--	--	0.399	0.364	0.073 - 0.725	2.487	0.018
TSH	--	--	--	--	-0.471	-0.393	-0.801 - -0.140	-2.893	0.007
Creatinina	--	--	--	--	13.311	0.383	2.474 - 24.148	2.496	0.018
NSA global									
Modelo	0.139	1	6.129	0.018	--		--	--	--
Constante	--	--	--	--	1.833		0.534 - 3.131	2.857	0.007
Colesterol LDL					0.013	0.373	0.002 - 0.023	2.476	0.018
NSA total									
Modelo	0.119	1	5.125	0.029	--		--	--	--
Constante	--	--	--	--	25.805		13.386 - 38.223	4.207	<0.0001
Colesterol LDL	--	--	--	--	0.112	0.345	0.012 - 0.213	2.264	0.029
SCIP total									
Modelo	0.411	2	8.365	0.002	--		--	--	--
Constante	--	--	--	--	3.417		2.146 - 4.688	5.548	<0.0001
Insulina	--	--	--	--	0.060	0.476	0.019 - 0.101	3.038	0.006
PPAR γ	--	--	--	--	-0.012	-0.446	-0.021 - -0.003	-2.847	0.009
PSP total									
Modelo	0.205	1	9.788	0.003	--		--	--	--
Constante	--	--	--	--	81.345		63.166 - 99.523	9.059	<0.0001
Colesterol LDL	--	--	--	--	-0.227	-0.453	-0.374 - -0.080	-3.129	0.003

Colesterol LDL: Colesterol de lipoproteínas de baja densidad; NSA: Escala de Evaluación de los Síntomas Negativos; PANSS: Escala del Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia; PPAR γ : Receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma; PSP: Escala de Funcionamiento Personal y Social; SCIP: *Screening* para el Deterioro Cognitivo en Psiquiatría; TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

Discusión

5. Discusión

Este estudio muestra que existen perfiles diferenciales de biomarcadores en esquizofrenia y trastorno bipolar. Además, tanto para varones como para mujeres se observan biomarcadores específicos para la dimensión negativa y cognitiva de la esquizofrenia.

Con respecto al consumo de sustancias, el tabaco es la sustancia más consumida en esta muestra de pacientes, 52.8%. En estudios previos, se ha estimado la prevalencia de consumo de tabaco en pacientes con esquizofrenia entre 50-80% (De Hert, Correll, Bobes, & al., 2011). Sin embargo, en España, se observa una prevalencia del 53.7% en esquizofrenia (Bobes et al., 2007) y del 51% en trastorno bipolar (Garcia-Portilla et al., 2010), por tanto los datos observados en este estudio se encuentran dentro de lo esperable. Además, estas tasas de consumo en pacientes con esquizofrenia no han disminuido a pesar de las estrategias de salud pública, de las campañas realizadas en medios de comunicación o del incrementos en el precio del tabaco que se han llevado a cabo en los últimos años, ya que no parecen ser tan eficaces en personas con enfermedad mental, como en la población general (Ashton, Rigby, & Galletly, 2014 868). Por otra parte, estas elevadas tasas de consumo de tabaco han demostrado estar asociadas con las mayores tasas de morbilidad médica y la reducida esperanza de vida en esta población (Bobes et al., 2010; Kelly et al., 2011; Ziedonis et al., 2008).

El riesgo de suicidio a lo largo de la vida en pacientes con esquizofrenia se estima en torno al 5% (Hor & Taylor, 2010; Palmer, Pankratz, & Bostwick, 2005), los consensos previos que establecían el riesgo en el 10% parecían sobrestimar este riesgo. Sin

embargo, el porcentaje de intentos de suicidio a lo largo de la vida es superior, en torno al 50-60% (Bertelsen et al., 2007; Mauri, Paletta, Maffini, Moliterno, & Altamura, 2013; Perenyi & Forlano, 2005), aunque en este estudio, el porcentaje de personas con intentos de suicidio a lo largo de la vida fue inferior, 28.5%. El riesgo de suicidio en los años siguientes al primer episodio de esquizofrenia es mayor que en los pacientes crónicos (Crumlish et al., 2005; Melle & Barrett, 2012). Además, se ha estimado que antes del primer ingreso un 16.5% de los pacientes han llevado a cabo algún intento de suicidio (Togay, Noyan, Tasdelen, & Uçok, 2015).

Dadas las características de la muestra, es decir, son pacientes con una edad media en torno a los 41 y con varios años de evolución de la enfermedad, media en torno a los 14 años, cabe esperar que presenten una mayor sintomatología negativa y un peor funcionamiento. Las puntuaciones en la PANSS reflejan mayor sintomatología negativa que positiva. Además, la puntuación global en la NSA muestra una evidencia moderada de síntomas negativos. Los síntomas negativos son más difíciles de tratar y a menudo persisten mucho tiempo después de que los positivos hayan mejorado o incluso desaparecido. Además, son mejores predictores del funcionamiento que los positivos (Breier, Schreiber, Dyer, & Pickar, 1991; Milev, Ho, Arndt, & Andreasen, 2005; Mueser, Bellack, Morrison, & Wixted, 1990).

La puntuación media en la PSP (49.13) describe una población con un grado manifiesto de discapacidad, lo cual es consistente con la mayoría de los estudios en este tipo de población (Rocca et al., 2014). En pacientes estables se han encontrado niveles que oscilan entre 55.5 y 61.9 (Al-Halabí et al., 2015; Garcia-Portilla et al., 2013; Garcia-

Portilla et al., 2011; Menéndez-Miranda et al., 2015; Rocca et al., 2014), mientras que en pacientes inestables entre 43.4 y 52.7 (Apiquian et al., 2009; Garcia-Portilla et al., 2011; Patrick et al., 2009). Las variables pragmáticas de funcionamiento, es decir, el estado civil, la convivencia, el nivel educativo y la situación laboral apoyan lo demostrado en la psicometría. En estas áreas se observan claros déficits en esta muestra, ya que la mayoría son solteros, conviven con su familia de origen, no tienen estudios superiores y se encuentran inactivos laboralmente.

En cuanto al porcentaje de pacientes con esquizofrenia que presentan síndrome metabólico, 14.5%, es inferior al encontrado en otros estudios previos. Esos estudios observan una prevalencia del 24-34% (De Hert et al., 2010; Godin et al., 2015; Mitchell, Vancampfort, Sweers, et al., 2013). En España, se ha observado una prevalencia del 24.6% (Bobes et al., 2007). Sin embargo, en PEP es inferior, está en torno al 10%, y en pacientes que nunca han estado a tratamiento farmacológico en torno al 15.9% (Vancampfort et al., 2013). La diferencia entre la tasa observada en este estudio y la reportada para España puede estar relacionada con que los pacientes incluidos en este estudio, a diferencia de los del estudio de Bobes y col. (2007), pertenecen todos al mismo área geográfica y, por tanto, se trata de un grupo más homogéneo en cuanto a factores de índole genético y cultural nutricional. Además, otro de los factores que pueden estar influyendo, es que casi la mitad de los pacientes, tienen menos de 10 años de evolución de la enfermedad. Por otra parte, algunos estudios observan una mayor prevalencia de síndrome metabólico en mujeres con esquizofrenia que en varones (Bener, Al-Hamaq, & Dafeeah, 2014; Marthoenis, Aichberger, Puteh, Syahrial, & Schouler-Ocak, 2015; Y. Zhang et al., 2014), aunque estas diferencias, al igual que en este trabajo, no siempre han resultado estadísticamente significativas (Bobes et al.,

2007; Hägg, Lindblom, Mjörndal, & Adolfsson, 2006). Sin embargo, otros estudios observan una ligera predominancia del sexo masculino o ninguna diferencia estadísticamente significativa (Heiskanen, Niskanen, Lyytikainen, Saarinen, & Hintikka, 2003; Koponen et al., 2010; Kraemer, Minarzyk, Hundemer, Forst, & Kopf, 2010; Sugawara et al., 2010).

Dentro de los criterios del síndrome metabólico, en este estudio, la glucosa alta fue la anomalía menos común (10.2%), lo cual es consistente con estudios previos (Bobes et al., 2007; Godin et al., 2015; Grover, Aggarwal, et al., 2012). La anomalía más común fue, al igual que en el estudio de Grover y cols., el PA elevado. Sin embargo, otros estudios encuentran la tensión arterial elevada (Bobes et al., 2007) o el colesterol HDL bajo (Godin et al., 2015). Se han planteado que el PA incrementado y el nivel bajo de HDL son probablemente los mejores predictores del síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia (Cerit et al., 2008).

Las altas tasas de síndrome metabólico observadas en pacientes con esquizofrenia estarían relacionadas, en parte, con el tratamiento farmacológico. Sin embargo, en este estudio, los pacientes están tomando de media solo 2.77 fármacos, siendo la media de antipsicóticos 1.65, lo cual podría explicar la baja prevalencia del síndrome metabólico. Existe evidencia que sugiere el papel de los antipsicóticos en el síndrome metabólico, elevación de los niveles de glucosa, triglicéridos (Lu et al., 2014), colesterol (Lu et al., 2014), riesgo de diabetes (Henderson et al., 2000), aumento de peso (Henderson et al., 2000), disminución en el colesterol HDL (Watanabe et al., 2012) o anomalías en el perfil lipídico (Henderson et al., 2000). A los dos meses de tratamiento con antipsicóticos atípicos ya se observan alteraciones metabólicas (Hussein et al., 2015).

Además, se ha observado que el porcentaje de síndrome metabólico varía en función del tratamiento farmacológico de los pacientes: 51.9% clozapina, 28.2% olanzapina y 27.9% risperidona (Mitchell, Vancampfort, Sweers, et al., 2013). En este estudio, un 47.2% de los pacientes está con paliperidona, 31.7% risperidona, 25.2% olanzapina, 15.5% aripiprazol, 13.8% antipsicóticos típicos, 12.2% quetiapina, 8.9% clozapina, 4.9% ziprasidona y 4.9% amisulpride.

Asimismo, los riesgos de ganancia de peso y síndrome metabólico asociados con el tratamiento antipsicótico en PEP no están restringidos a la segunda generación de antipsicóticos (Fernandez-Egea, Miller, Garcia-Rizo, Bernardo, & Kirkpatrick, 2011; Kagal et al., 2012; Misiak, Frydecka, Laczanski, et al., 2014), sino que también ocurre en la primera (Chiliza et al., 2015). Sin embargo, se ha planteado una hipótesis según la cual las alteraciones metabólicas en personas con esquizofrenia existen como parte del síndrome, ya que se observa que muestran un alto riesgo de presentar síndrome metabólico (Enez Darcin, Yalcin Cavus, Dilbaz, Kaya, & Dogan, 2015) o síndrome metabólico subsindrómico (Grover, Nebhinani, Chakrabarti, Parakh, & Ghormode, 2012) incluso en pacientes sin tratamiento antipsicótico. Se ha sugerido una alteración en el metabolismo de la glucosa implicada en el inicio de la esquizofrenia que podría contribuir al desarrollo de una herramienta para el diagnóstico de este trastorno (Liu et al., 2015). Parece, sin embargo, que los mecanismos patofisiológicos que subyacen a la patogénesis del síndrome metabólico en esquizofrenia no están del todo claros (Mitchell, Vancampfort, De Herdt, Yu, & De Hert, 2013).

También resulta llamativo en este estudio el hecho de que no se observen altas tasas de ciertas enfermedades (hepatitis B, hepatitis C, VIH o sífilis), ya que las personas con

esquizofrenia frecuentemente presentan comorbilidades somáticas (Smith, Langan, McLean, Guthrie, & Mercer, 2013) y muestran tasas de VIH, hepatitis etc. superiores a las observadas en la población general (Cournos, McKinnon, & Sullivan, 2005; Leucht et al., 2007; Smith et al., 2013). Sin embargo, la mayoría de estos datos proceden de la cultura anglosajona, no habiendo datos sólidos en nuestro país. Además, las condiciones en las que viven los pacientes con esquizofrenia en países anglosajones difieren a las de España, y sobre todo de una ciudad pequeña como Oviedo, donde la mayoría de los pacientes conviven con sus familiares, siendo sin duda una fuente valiosísima de apoyo práctico y emocional, a la vez, que un factor protector. Sin embargo, en países como Estados Unidos el diagnóstico de esquizofrenia es altamente prevalente en personas "sin techo" (North, Thompson, Pollio, Ricci, & Smith, 1997), superior a otros países europeos (Toro, Hobden, Wyszacki Durham, Oko-Riebau, & Bokszczanin, 2014). Por otro lado, algunos han planteado que la esquizofrenia no se encuentra asociada a un mayor riesgo de VIH en personas que no tienen trastornos por abuso de sustancias (Helleberg, Pedersen, Pedersen, Mortensen, & Obel, 2015). En nuestro estudio, la mayoría no presentan comorbilidades con trastornos por uso de sustancias.

Las razones por las que en esta muestra la prevalencia de síndrome metabólico, consumo de tabaco, intentos autolíticos y enfermedades como el VIH o hepatitis, son inferiores a las observadas en otros estudios, podría estar relacionado con que son pacientes que se encuentran en tratamiento ambulatorio estables, son pacientes moderadamente enfermos, tal y como refleja la puntuación media en la CGI-G, en lugar de pacientes gravemente enfermos como los que se podrían encontrar en una unidades de internamiento.

5.1. Objetivo 1

La falta de marcadores objetivos en la esquizofrenia, junto su consideración como trastorno sistémico (Kirkpatrick, 2009a, 2009b) ha llevado a la búsqueda de biomarcadores periféricos (S. F. Chen et al., 2014; Schwarz, Guest, Rahmoune, et al., 2012; Schwarz et al., 2010) que permitan contribuir al diagnóstico, al pronóstico, a la predicción de la respuesta al tratamiento o a la patofisiología y tratamiento de estos pacientes (Weickert et al., 2013). En este sentido, el principal interrogante que se formulaba en esta tesis era si existen biomarcadores diferenciales de la esquizofrenia, comparada con el trastorno bipolar y/o controles sanos. La hipótesis que se planteaba es que ciertamente existe un perfil específico de biomarcadores diferenciales de la esquizofrenia teniendo en cuenta la literatura reciente. Así, se han identificado una serie de biomarcadores en sangre, como proteínas y pequeñas moléculas relacionadas con el metabolismo, la función endocrina y la inflamación, con alta especificidad y sensibilidad a la hora de distinguir pacientes con esquizofrenia de controles (Schwarz, Guest, Rahmoune, et al., 2012; Schwarz et al., 2010). En esta tesis, se han encontrado biomarcadores a nivel cardiaco, endocrino metabólico e inmuno-inflamatorio.

A nivel cardiaco, la frecuencia cardiaca es más alta en esquizofrenia que en el trastorno bipolar. A nivel endocrino metabólico, los pacientes con esquizofrenia muestran menos frecuentemente un PA elevado, pero muestran un nivel mayor de PRL en sangre que los pacientes con trastorno bipolar. Además, tienen un peor perfil lipídico (menos colesterol HDL, más triglicéridos), más insulina y mayor TSH que los controles sanos. Finalmente, desde el punto de vista inmuno-inflamatorio, los resultados de este estudio

avalan la existencia de biomarcadores en trastorno mental grave (COX-1), esquizofrenia (p65 y PGE2) y trastorno bipolar (PPAR γ y PGJ2).

Los pacientes con psicosis muestran el doble de riesgo de hipertensión comparados con la población general y se ha planteado como la presión sanguínea elevada es el único factor de riesgo metabólico que tiene impacto en la calidad de vida relacionada con la salud (Foldemo et al., 2014). Sin embargo, no hay estudios que se centren en la frecuencia cardíaca y menos que establezcan diferencias entre pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar en la misma.

En cuanto al síndrome metabólico, al igual que en el estudio de Bly y cols. (2014), no se observan diferencias en el porcentaje de pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar que lo presentan. Tanto los pacientes con esquizofrenia como con trastorno bipolar muestran altos porcentajes de sobrepeso y obesidad, sin embargo los pacientes bipolares más frecuentemente muestran un PA elevado (71.4%) que los pacientes con esquizofrenia (57.4%). La obesidad abdominal, definida por un elevado PA e hipertriglicemia, es altamente prevalente en pacientes con esquizofrenia (Godin et al., 2015) y trastorno bipolar (McElroy et al., 2015). Además, la obesidad abdominal, la manifestación más prevalente del síndrome metabólico, es un marcador de tejido adiposo disfuncional de importancia central en el diagnóstico clínico del riesgo de enfermedad cardiovascular (Despres & Lemieux, 2006). El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo cardiovascular modificables que son altamente prevalentes y que han recibido poca atención en los trastornos mentales graves (Newcomer & Hennekens, 2007).

En este estudio se ha observado que los pacientes con esquizofrenia muestran un PA más bajo que los pacientes con trastorno bipolar. En un estudio reciente, la obesidad abdominal, en pacientes bipolares, se ha asociado con una menor mejoría global y en los síntomas del estado de ánimo, suicidio, funcionamiento y satisfacción vital a los 6 meses de tratamiento (McElroy et al., 2015). Sin embargo, no hay estudios que establezcan claras diferencias en ese parámetro entre ambos grupo de pacientes.

Los pacientes con esquizofrenia muestran niveles incrementados de PRL en suero comparados con los controles sanos (Jose et al., 2015). En este estudio, al comparar los tres grupos ajustados por edad y sexo, no se observan diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, al comparar pacientes con esquizofrenia y pacientes con trastorno bipolar ajustado por edad, sexo, años de evolución de la enfermedad, número de cigarrillos al día e IMC, se observan diferencias entre ambos grupos, siendo la media en esquizofrenia muy superior (50.07 vs 20.38). Los diferentes estudios han encontrado datos contradictorios con respecto a los niveles de PRL en pacientes con esquizofrenia sin tratamiento antipsicótico. Algunos observan niveles de PRL normales o más bajos en pacientes con esquizofrenia que nunca han estado a tratamiento farmacológico, aumentando con la disminución de la sintomatología positiva debido al tratamiento con antipsicóticos (X. Y. Zhang et al., 2005; X. Y. Zhang et al., 2002). Los antipsicóticos típicos de alta potencia están asociadas con la hiperprolactilemia, en un 20-90% de los casos (Kinon, Gilmore, Liu, & Halbreich, 2003; Wieck & Haddad, 2003), aunque los atípicos, como la clozapina, olanzapina, quetiapina, ziprasidona o aripiprazol no se cree que tengan demasiado efecto, a excepción de la risperidona que se ha observado que produce un gran incremento en las concentraciones de PRL en suero (Kearns, Goff, Hayden, & Daniels, 2000; Molitch, 2005). Sin embargo, otros estudios han observado

niveles incrementados de PRL en PEP con esquizofrenia sin tratamiento antipsicótico (Albayrak, Beyazyuz, Beyazyuz, & Kuloglu, 2014; Aston et al., 2010; Garcia-Rizo, Fernandez-Egea, Oliveira, Justicia, Parellada, et al., 2012; Riecher-Rossler et al., 2013; A. Shrivastava, Johnston, Bureau, & Shah, 2012; A. Shrivastava & Tamhane, 2000) y en pacientes con estados mentales de alto riesgo (Aston et al., 2010). Estos resultados ponen de relieve que, en algunos casos, la hiperprolactinemia no se debe al bloqueo dopaminérgico generado por parte de los antipsicóticos, sino que podría reflejar un estado de estrés generado por los síntomas prodrómicos o psicóticos, ya que la PRL es una hormona que puede aumentar con el estrés (Lennartsson & Jonsdottir, 2011), por ello, se ha planteado la PRL como predictor de la transición a la psicosis (Labad et al., 2015).

Según Rajkumar (2014), unos niveles de PRL basales aumentados estarían inversamente relacionados con la gravedad de la sintomatología en el momento basal en pacientes con esquizofrenia que nunca han estado a tratamiento (Rajkumar, 2014). Los niveles de PRL se observan asociados con mayor sintomatología negativa (Akhondzadeh et al., 2006; Jose et al., 2015; Newcomer et al., 1992), pero no con la positiva o la psicopatología general (Jose et al., 2015).

En pacientes con trastorno bipolar, existen pocos estudios que examinen los niveles de PRL. En general no se objetivan valores elevados de PRL, sin embargo podrían reaccionar a los antipsicóticos de la misma manera que los pacientes con esquizofrenia (Walters & Jones, 2008).

Gran parte de la hiperprolactinemia observada en este estudio vendría explicada por los antipsicóticos, ya que la causa más común de PRL incrementada en población psiquiátrica es la medicación antipsicótica (Walters & Jones, 2008). Sin embargo, puesto que solo un 13.8% está con antipsicóticos típicos y un 25.2% con risperidona, habría otros factores explicativos, como el estrés o factores intrínsecos a la propia esquizofrenia.

Los pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar muestran un peor perfil lipídico (menos colesterol HDL, más triglicéridos), glucémico y niveles superiores de insulina que los controles sanos, lo cual es consistente con otros estudios. En el estudio de Solberg y cols. (2015) los pacientes con esquizofrenia mostraban mayores niveles de triglicéridos y menores de colesterol HDL que los controles sanos. Además, el colesterol HDL fue también inferior en el subgrupo de pacientes que no recibía medicación antipsicótica, lo cual sugiere, según estos autores, una asociación entre el perfil lipídico y las características clínicas, pudiendo indicar el papel de los lípidos en la patofisiología de la esquizofrenia. En el estudio de Wu y cols. (2013), los pacientes con PEP que nunca habían estado a tratamiento farmacológico pareados por edad, sexo y etnia con controles sanos, mostraban mayores niveles de insulina, resistencia a la insulina y niveles c-peptido, y un menor nivel de colesterol total, colesterol HDL y apolipoproteínaA1, sugiriendo que difieren de los controles sanos. Sin embargo, no siempre se han observado diferencias en el perfil lipídico entre pacientes que nunca han estado a tratamiento farmacológico y controles sanos (Kirkpatrick, Garcia-Rizo, Tang, Fernandez-Egea, & Bernardo, 2010). En otro estudio, también con pacientes con psicosis que nunca habían recibido tratamiento farmacológico, pareados con controles sanos por edad, sexo e IMC, se observaron niveles similares de colesterol total,

triglicéridos y glucosa, mientras que los niveles de insulina y c-peptido fueron mayores, y, los niveles de colesterol HDL inferiores en el grupo de pacientes. Además, los pacientes fueron más insulina resistentes (HOMA-R) que los controles sanos (Petrikis et al., 2015).

Las alteraciones en estos aspectos están, en parte, relacionadas con la medicación antipsicótica, ya que produce incrementos significativos en el peso y alteraciones en los niveles de lípidos en suero. Dos meses con tratamiento antipsicótico atípico ya parece producir alteraciones metabólicas en estos pacientes (Hussein et al., 2015). Sin embargo, los pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos atípicos se pueden beneficiar de las medicaciones que reducen el nivel de lípidos de la misma manera que la población general (Vincenzi et al., 2013).

El colesterol se ha intentado establecer como posible biomarcador en psiquiatría (Woods et al., 2012). Diferentes estudios han intentado confirmar la asociación entre una baja concentración de colesterol y el riesgo incrementado de comportamiento suicida en pacientes con trastornos psiquiátricos (Ainiyet & Rybakowski, 2014; Atmaca, Kuloglu, Tezcan, & Ustundag, 2003; Guillem, Pelissolo, Notides, & Lepine, 2002; Marcinko, Martinac, Karlovic, & Loncar, 2004; Marcinko et al., 2008; Vuksan-Cusa, Marcinko, Nad, & Jakovljevic, 2009), principalmente suicidios violentos (Marcinko et al., 2005). Esos niveles de colesterol en suero serían inferiores en pacientes suicidas con primer episodio que en controles sanos (Marcinko et al., 2007). Sin embargo, no todos los estudios apoyan esa relación (S. Park, Yi, Na, Lim, & Hong, 2013), e incluso un estudio reciente observa asociación entre mayores niveles de colesterol total e ideación suicida en mujeres con PEP (Misiak, Kiejna, & Frydecka, 2015). También se ha planteado que

puede haber una asociación entre depresión y bajo colesterol debido a la alteración de las funciones serotoninérgicas centrales, aunque algunos no han observado relación significativa entre un bajo perfil lipídico y diferentes trastornos psiquiátricos (John, Dharwadkar, & Motagi, 2014). Por tanto, debido a que los datos no son consistentes, no se ha podido establecer como biomarcador firme.

A diferencia de otros estudios (Albert et al., 2015; Chiu et al., 2012), no se han observado diferencias en los niveles de ácido úrico entre los tres grupos, ni relación con la psicopatología y el funcionamiento en esquizofrenia.

Por otro lado, en este estudio los pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar muestran niveles superiores de TSH que los controles sanos. En este sentido, las investigaciones se centran en la relación entre síntomas depresivos y los niveles de TSH. La relación entre la función tiroidea y la depresión es ampliamente aceptada. Los niveles de TSH se relacionan con la gravedad de la depresión (Bauer, Goetz, Glenn, & Whybrow, 2008). Los pacientes con alteraciones del tiroides tienen más posibilidades de desarrollar síntomas depresivos y, al mismo tiempo, la depresión puede estar acompañada de varias alteraciones tiroideas sutiles (Hage & Azar, 2012; Stipcevic, Pivac, Kozaric-Kovacic, & Muck-Seler, 2008). Se ha observado una relación en forma de U entre la función tiroidea y los síntomas depresivos, es decir, niveles bajos o altos de función tiroidea se relacionan con mayor sintomatología depresiva (Delitala et al., 2016). Una función tiroidea subóptima incrementa la vulnerabilidad de ocurrencia de síntomas depresivos y representa un factor de riesgo modificable para la depresión en mujeres (Kim et al., 2015). Además, el hipotiroidismo no tratado se ha asociado, no solo con depresión, sino también con ansiedad (Ittermann, Volzke, Baumeister, Appel, &

Grabe, 2015; Kathol & Delahunt, 1986). Por el contrario, se ha observado que el hipertiroidismo puede incrementar el riesgo de desarrollar trastorno bipolar (Hu et al., 2013).

Las alteraciones tiroideas, por tanto, están presentes en diferentes trastornos mentales, como la esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión unipolar. Wysokinski investigó las diferencias en el nivel de TSH en pacientes con esquizofrenia en fase aguda, depresión unipolar, depresión bipolar y manía y concluyó que hay una mayor prevalencia de disfunciones tiroideas en pacientes con trastornos del estado de ánimo (tanto unipolar como bipolar). Los pacientes bipolares con depresión mostraban los niveles más altos de TSH, mientras que los niveles más bajos se observaron en pacientes bipolares en estado maníaco (Wysokinski & Kloszewska, 2014). El hipotiroidismo subclínico se ha observado incluso en pacientes con esquizofrenia que nunca han estado a tratamiento con antipsicóticos, pudiendo incrementar el tratamiento los niveles basales de TSH (Martinos et al., 1986). Algunos no han observado diferencias entre pacientes con esquizofrenia a tratamiento y pacientes sin él (M. L. Rao et al., 1990).

La alta prevalencia de trastornos psiquiátricos en pacientes con enfermedades del tiroides comparados con la población general, sugiere que la coocurrencia de trastornos psiquiátricos y enfermedades del tiroides puede ser el resultado de anomalías bioquímicas comunes (Placidi et al., 1998). Sin embargo, también el tratamiento con diferentes fármacos como el litio, los antidepresivos o los antipsicóticos pueden afectar a los niveles de hormonas tiroideas (Eker et al., 2008; Magliozzi, Mungas, Laubly, & Blunden, 1989; Rinieris, Christodoulou, Souvatzoglou, Koutras, & Stefanis, 1980). Por ello, los niveles superiores de TSH observados en este estudio en esquizofrenia y

trastorno bipolar vendrían explicados por una mayor sintomatología depresiva y ansiosa presente en estos pacientes a diferencia de los controles sanos, pero también por el tratamiento farmacológico y anomalías bioquímicas comunes a los trastornos psiquiátricos y a las alteraciones tiroideas.

Estudios recientes sugieren que los cambios relacionados con la inflamación están presentes en el SNC de los sujetos con trastornos mentales y que, por tanto, las vías relacionadas con inflamación están implicadas en la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos (Dean, 2011). Los resultados de este estudio avalan esta idea, ya que se han observado niveles superiores de la COX-1, parámetro proinflamatorio, tanto en pacientes con esquizofrenia como con trastorno bipolar.

Según la hipótesis inflamatoria de la esquizofrenia, los procesos inflamatorios e interacciones neuro-inmunes estarían implicados en la patogénesis y podrían explicar algunos de los correlatos neurobiológicos, ya que la esquizofrenia no solo repercute a nivel mental, sino que también muestra comorbilidades somáticas significativas. La mayoría de los estudios se han centrado en los mecanismos proinflamatorios, prestando menos atención a los mecanismos antiinflamatorios (García-Bueno et al., 2008), sin embargo, puesto que ciertos datos apoyan la idea de una descompensación en algunos mediadores pro/antiinflamatorios (Martínez-Gras et al., 2011), se han incluido ambos tipos de parámetros en este estudio.

Se observan niveles superiores de dos parámetros proinflamatorios, p65 y PGE2, en pacientes con esquizofrenia a diferencia de los pacientes con trastorno bipolar y de los controles sanos, por lo que se podrían considerar biomarcadores inmuno-inflamatorios

de este trastorno. Además, al controlar otras variables confusoras, como son la edad, sexo, años de evolución de la enfermedad, número de cigarrillos al día e IMC, los pacientes con esquizofrenia muestran también niveles superiores con respecto a los pacientes con trastorno bipolar de otros dos parámetros proinflamatorios, iNOS y COX-2. Por tanto, parece que los pacientes con esquizofrenia tendrían un mayor nivel de activación proinflamatoria. Por otro lado, en los pacientes con trastorno bipolar, dos parámetros antiinflamatorios, PPAR γ y PGJ2, muestran diferencias significativas con respecto a los pacientes con esquizofrenia y controles sanos. En el caso de PPAR γ , los pacientes con trastorno bipolar muestran niveles inferiores a los pacientes con esquizofrenia y controles sanos, lo cual es razonable si tenemos en cuenta que este parámetro trata de compensar el parámetro proinflamatorio p65, que no se encontraba especialmente elevado en el trastorno bipolar. Por el contrario, la PGJ2 muestra niveles superiores en pacientes con trastorno bipolar comparados con pacientes con esquizofrenia y controles sanos. Este parámetro trataría de compensar al parámetro proinflamatorio PGE2, parecería por tanto, que en el caso de los pacientes con trastorno bipolar todavía habría un mecanismo que intentaría compensar esa inflamación generada por PGE2, mientras que en pacientes con esquizofrenia los parámetros antiinflamatorios habrían dejado de luchar y, de ahí, que la inflamación generada por la PGE2 sea tan elevada comparada con los otros dos grupos.

La PCR es usada como biomarcador periférico de la inflamación sistémica. En este estudio, muestra un gradiente diferencial entre los tres grupos, más elevada en esquizofrenia que en trastorno bipolar y, en éste, superior a los controles sanos. Lo cual está en consonancia con los estudios que observan niveles más elevados en esquizofrenia que en controles sanos (Fawzi et al., 2011; Fernandes et al., 2015; Joseph

et al., 2015; Lin et al., 2013; Miller et al., 2014; Singh & Chaudhuri, 2014), incluso en pacientes sin tratamiento antipsicótico (Fawzi et al., 2011). Sin embargo, algún estudio no observa diferencias estadísticamente significativas en el valor medio de la PCR entre pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar (Vuksan-Cusa, Sagud, & Jakovljević, 2010), al igual que sucede en este estudio al controlar una serie de variables confusoras, como son la edad, sexo, años de evolución de la enfermedad, número de cigarrillos al día e IMC, lo cual avalaría la hipótesis de una inflamación para los trastornos mentales graves, no específica de la esquizofrenia.

En el metaanálisis de Fernandes y cols. (2015) observaron niveles incrementados de PCR en pacientes con esquizofrenia comparados con controles sanos. Además, los niveles de PCR se relacionaron con un incremento en el IMC. Por el contrario, una mayor edad correlacionaba con una menor diferencia en los niveles de PCR entre las personas con esquizofrenia y los controles sanos. Finalmente, un dato interesante que observaron es que los niveles de PCR no aumentaron después del inicio de la medicación antipsicótica independientemente de si se trataba antipsicóticos típicos o atípicos, por tanto, estas alteraciones inflamatorias parecerían intrínsecas a la propia enfermedad.

Podría decirse que este estudio proporciona una prueba más de la hipótesis inflamatoria en el trastorno mental grave en general, y específicamente, en la esquizofrenia y en el trastorno bipolar. Sin embargo, debe ser clarificado si hay una relación causal entre los niveles proinflamatorios y antiinflamatorios y el desarrollo de los trastornos mentales graves, como la esquizofrenia y el trastorno bipolar, o si solo son un marcador de inflamación sistémica de bajo grado.

5.2. Objetivos 2 y 3

Los objetivos 2 y 3 planteaban la búsqueda de biomarcadores específicos de las dimensiones psicopatológicas y de funcionamiento.

Respecto a los biomarcadores de las dimensiones psicopatológicas, en la dimensión positiva de la esquizofrenia tan solo se obtuvo un modelo en mujeres, en el que se incluyó la homocisteína, la TSH y la creatinina. Respecto a la dimensión negativa, en varones, las cuatro medidas coinciden en incluir la homocisteína, siendo el único parámetro incluido en tres de ellas. En las mujeres también de forma unánime el colesterol LDL es el biomarcador de la dimensión negativa. No ha habido modelos para la dimensión depresiva ni en varones ni en mujeres. En la dimensión cognitiva, tanto en varones como en mujeres, el PPAR γ se ha identificado como uno de los biomarcadores junto con la urea en varones y la insulina en mujeres.

Finalmente, en el funcionamiento tan solo se obtuvo un modelo en mujeres que retuvo el colesterol LDL.

En cuanto a la dimensión positiva, se obtuvo un modelo en mujeres, en el que se incluyó la homocisteína, la TSH y la creatinina. Aunque la homocisteína se ha implicado ampliamente en la etiología de varias alteraciones físicas, especialmente, enfermedades cardiovasculares, la evidencia indica que la homocisteína está también implicada en la patofisiología de la esquizofrenia y de los trastornos afectivos (Moustafa et al., 2014). La homocisteína se ha señalado como indicador de estrés oxidativo, al objetivarse en algunos estudios su asociación con otros marcadores de daño oxidativo en pacientes con esquizofrenia (A. Dietrich-Muszalska et al., 2012). Se han observado niveles elevados de homocisteína en varios subgrupos de pacientes con esquizofrenia

(Muntjewerff et al., 2006; Nishi et al., 2014), y tanto en varones como en mujeres (Ma et al., 2009), comparados con controles sanos (Bouaziz et al., 2010; A. Dietrich-Muszalska et al., 2012). Además, García-Bueno y cols. (2013) hallaron también niveles más elevados de homocisteína junto con otros marcadores oxidativos en pacientes con PEP respecto a controles sanos. Estos datos con primeros episodios sin tratamiento se han observado también en otros estudios (Ayesa-Arriola et al., 2012; Kale et al., 2010; Misiak, Frydecka, Slezak, Piotrowski, & Kiejna, 2014; Song et al., 2014), por lo que se sugiere que los niveles elevados de homocisteína son un factor de riesgo para la esquizofrenia (García-Bueno et al., 2013; Geller, Friger, Sela, & Levine, 2013; Nishi et al., 2014; Vuksan-Cusa et al., 2011), planteando una relación causal entre el nivel en plasma de homocisteína y la esquizofrenia (Numata et al., 2015). Además, se observan niveles superiores de homocisteína en hermanos de pacientes con esquizofrenia (Geller et al., 2013) y en pacientes con esquizofrenia con historia familiar de esquizofrenia en familiares de primer y segundo grado comparados con aquellos sin historia familiar de esquizofrenia (Misiak, Frydecka, Slezak, et al., 2014). Sin embargo, algunos autores no observan diferencias significativas en los niveles de homocisteína entre sujetos con esquizofrenia y controles sanos (Di Lorenzo et al., 2015; Wysokinski & Kloszewska, 2013).

El mecanismo neuronal y conductual exacto de la acción de la homocisteína es desconocido. Se ha sugerido que la asociación de este parámetro con la esquizofrenia podría implicar al sistema glutamatérgico, de forma que la homocisteína puede actuar como agonista o antagonista del receptor de NMDA en función de los niveles de glicina (Moore et al., 2001). También, se ha sugerido que la homocisteína podría regular la función de otros neuromoduladores, como la acetilcolina, la dopamina o la serotonina

(C. S. Chen et al., 2011; Gao et al., 2012). Otros mecanismos de la toxicidad de la homocisteína podrían ser que inicia el estrés oxidativo, induce la apoptosis, desencadena la disfunción mitocondrial, puede producir daño vascular a través del daño oxidativo reduciendo la habilidad del óxido nítrico que es un vasodilatador muy potente, o, finalmente, puede producir metilaciones del DNA (A. S. Brown et al., 2007; A. Dietrich-Muszalska et al., 2012; Kinoshita et al., 2013; Perna, Ingrosso, & De Santo, 2003; Wang, Bai, Chen, Zhao, & Liu, 2012).

Existe una relación inversa entre los niveles de homocisteína y los niveles de folato y vitamina B12 (Bouaziz et al., 2010; Yoshino et al., 2010), parece que los niveles elevados de homocisteína en esquizofrenia están relacionados con la deficiencia en la vitamina B12, causado por una falta de proteínas animales en la dieta (Bouaziz et al., 2010), por lo que los suplementos de vitaminas B y ácido fólico pueden ser efectivos en la disminución de los niveles de homocisteína.

Por otro lado se han estudiado las relaciones entre los niveles elevados de homocisteína y las variables clínicas en esquizofrenia. Los niveles elevados de homocisteína influyen en la duración de la psicosis y la gravedad de la psicopatología (Misiak, Frydecka, Slezak, et al., 2014; Narayan, Verman, Kattimani, Ananthanarayanan, & Adithan, 2014). Así, se ha observado una relación positiva significativa entre los niveles en suero de homocisteína y las puntuaciones en la PANSS total (Song et al., 2014). El estudio de Petronijevic y cols. (2008) se planteó evaluar la influencia de la enfermedad en los niveles de homocisteína en plasma en pacientes varones con esquizofrenia. Observándose que durante la fase aguda (admisión hospital) los niveles de homocisteína fueron significativamente superiores tanto en pacientes con esquizofrenia con

predominio del síndrome positivo como con pacientes con esquizofrenia con predominio del síndrome negativo. No hubo diferencias en las concentraciones de homocisteína en ambos grupos de pacientes. Asimismo, se observaron correlaciones positivas entre los niveles de homocisteína en plasma y la puntuación en síntomas negativos en ambos grupos de pacientes. Además, todos los pacientes mostraron disminución de los niveles de homocisteína, pero no de los niveles de ácido fólico y vitamina B12 en la fase de remisión de la enfermedad, pudiendo indicar la influencia del metabolismo de la homocisteína en los procesos patogenéticos de la esquizofrenia. Ma y cols. (2009), por su parte, no observan relación entre los niveles de homocisteína y ciertas variables clínicas (duración de la enfermedad, síntomas clínicos o edad de inicio de la enfermedad). Sin embargo, la mayoría de los estudios observan una relación más consistente con los síntomas negativos, en vez de con los positivos. En nuestro caso, los niveles de homocisteína se han relacionado con la dimensión positiva en mujeres y con la negativa en varones, estos datos son de difícil explicación, por lo que sería importante investigar más este aspecto, teniendo en cuenta las características diferenciales que pueden presentar ambos grupos de pacientes.

De todas formas, los datos observados este estudio en relación a la homocisteína en el caso de las mujeres irían en consonancia con los que observan relación entre un mayor nivel de parámetros inmuno-inflamatorios, como las interleuquinas o la PCR, y sintomatología positiva (Dimitrov et al., 2013; Fernandes et al., 2015; Kurian et al., 2011) o fases agudas de la enfermedad (Miller et al., 2011), aunque en este caso solo se ha observado relación con la homocisteína y no con otros parámetros.

Con respecto a la TSH, en este estudio niveles más bajos de la misma predecirían una mayor sintomatología positiva. Como se ha planteado antes, la mayoría de los estudios se han centrado en la relación entre síntomas depresivos y los niveles de TSH. Sin embargo, no hay estudios que relacionen los síntomas positivos con los niveles de TSH en pacientes con esquizofrenia. Aunque, los niveles más bajos de TSH se observan en pacientes bipolares en estado maníaco (Wysokinski & Kloszewska, 2014) y estos estados pueden estar acompañados por síntomas psicóticos pudiendo haber anomalías bioquímicas compartidas.

Finalmente, en cuanto a la creatinina, marcador de la función renal, este estudio es el único que ha reportado estos datos, por lo que podría considerarse un hallazgo casual.

En cuanto a la dimensión negativa, en varones, las cuatro medidas de la dimensión negativa coinciden en incluir la homocisteína, siendo el único parámetro incluido en tres de ellas. En las mujeres también de forma unánime el colesterol LDL es el biomarcador de la dimensión negativa. Varios estudios han mostrado una correlación positiva entre los niveles de homocisteína y la gravedad de los síntomas negativos en esquizofrenia (Bouaziz et al., 2010; Misiak, Frydecka, Slezak, et al., 2014; Petronijevic et al., 2008). En el estudio de Bouaziz y cols. (2010) los niveles de homocisteína correlacionaron con la subescala de anhedonia-asociabilidad de la *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS). En el estudio de Misiak, Frydecka, Slezak y cols. (2014) los niveles de homocisteína correlacionaron negativamente con la DUP y de manera positiva con la gravedad de la sintomatología negativa y de la psicopatología general (medida con la PANSS). Los síntomas negativos son junto con los cognitivos los mayores determinantes del funcionamiento. En un estudio reciente se ha observado una

asociación positiva entre la homocisteína con los años de evolución de la enfermedad y negativa con el funcionamiento, es decir, se producía en pacientes con un pobre funcionamiento después de varios años de evolución de la enfermedad, sugiriendo, los autores, que podría representar un efecto de un estilo de vida alterado debido a la psicosis, pero no un marcador específico para la esquizofrenia (Di Lorenzo et al., 2015). Quizá los pacientes con síntomas negativos ingieren menos folato y vitamina B12 debido a patrones dietéticos idiosincráticos, produciendo niveles incrementados de homocisteína, siendo por tanto, los bajos niveles de folato y de vitamina B12 el resultado, en vez de la causa, de los síntomas negativos.

Los niveles incrementados de PCR se han relacionado con la gravedad de la sintomatología negativa (Fawzi et al., 2011; Joseph et al., 2015). Sin embargo, estos datos no han sido replicados por este estudio.

En mujeres, en este estudio, al igual que en el de S. F. Chen y cols. (2014), no observan rasgos metabólicos diferenciales correlacionados con la sintomatología positiva de la PANSS, sino que parecen más relacionados con la sintomatología negativa. Además, estos autores tampoco observan relación con la psicopatología general. Sin embargo, observan como la sintomatología negativa se relaciona negativamente con los triglicéridos y positivamente con el colesterol HDL, mientras que en esta Tesis se observa una correlación positiva tanto con el colesterol total como con el colesterol LDL, aunque finalmente en el modelo de regresión solo se incluye el colesterol LDL. La explicación que dan Chen y cols. a estos resultados es que un mayor nivel de colesterol HDL en pacientes con esquizofrenia con sintomatología negativa más grave, podría reflejar un fenómeno compensatorio en las lipoproteínas. Se ha planteado que la

homeostasis de los lípidos en el SNC probablemente no esté regulada directamente por la dieta o los componentes de la sangre, sino más bien por células gliales, defectos en esos mecanismos podrían producir cambios patológicos en las neuronas (S. F. Chen et al., 2014). En otro estudio, se ha observado como unos niveles más elevados de triglicéridos en la evaluación basal se asocian con un descenso en la puntuación total en la PANSS, mientras que niveles elevados de triglicéridos y colesterol total se asocian con una disminución en la sintomatología negativa (Procyszyn et al., 2007). Los síntomas negativos parecen correlacionar de manera negativa con el IMC y de manera positiva con el colesterol HDL en una muestra de 372 pacientes crónicos bajo tratamiento con antipsicóticos durante más de dos años (S. F. Chen et al., 2014). Sin embargo, no todos los estudios van en esta línea, ya que también se ha observado como los pacientes con esquizofrenia de inicio temprano parecen mostrar mayores niveles de triglicéridos que aquellos otros con un inicio de la enfermedad más tardío (Saari, Lindeman, Koponen, Jokelainen, & Isohanni, 2004) y se ha planteado que quizá pueda ser debido a que un inicio más temprana está asociado con un síndrome negativo más grave (Kao & Liu, 2010), lo cual podría implicar un menor interés por el autocuidado. En el estudio de Solberg y cols. (2015) los PUFA de cadena larga se han asociado con los síntomas negativos, medidos con la escala negativa de la PANSS. Además, se ha observado una mayor prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia con sintomatología negativa (Sicras-Mainar et al., 2015). La relación observada entre el síndrome metabólico o las alteraciones metabólicas y la sintomatología negativa podría explicarse aludiendo a factores intrínsecos o extrínsecos. La mayor parte de la evidencia ha enfatizado la importancia de los factores extrínsecos, como la ingesta calórica, el estilo de vida o la medicación antipsicótica. Para algunos, el estilo de vida sedentario y la falta de ejercicio físico debido a la disminución de la

espontaneidad y la energía, junto con otros síntomas negativos, podrían contribuir a la alta prevalencia del síndrome metabólico (Sicras-Mainar et al., 2015). Además, la presencia de sintomatología negativa podría reducir la búsqueda de ayuda y los controles médicos (Sicras-Mainar et al., 2015), a pesar de ser en estos pacientes con mayor presencia de síntomas negativos más elevada la prevalencia de enfermedades. Por otro lado, también se ha planteado la importancia de los factores genéticos (Papanastasiou, 2013). Asimismo, se ha sugerido que los pacientes con síndrome negativo podrían tener una patofisiología lipídica diferente a aquellos con menor gravedad en este aspecto (S. F. Chen et al., 2014).

No ha habido modelos para la dimensión depresiva ni en varones ni en mujeres. Según Chiappelli y cols. (2015) la depresión es altamente prevalente en pacientes con esquizofrenia y está asociada con consecuencias clínicas significativas, pero no hay ningún biomarcador para la depresión en esquizofrenia.

En cuanto a la dimensión cognitiva, tanto en varones como en mujeres, el PPAR γ se ha identificado como uno de los biomarcadores junto con la urea en varones y la insulina en mujeres. El PPAR γ es un marcador antiinflamatorio, unos niveles superiores de PPAR γ estarían relacionados con una menor puntuación en la SCIP, es decir, niveles superiores antiinflamatorios se relacionarían con un menor deterioro cognitivo. Estos resultados estarían en consonancia con los que observan relación entre la presencia de inflamación y un peor desempeño cognitivo (Ribeiro-Santos et al., 2014), así las IL-1 y IL-6 (Meyer et al., 2011), el TNF- α (Meyer et al., 2011) y los niveles elevados de PCR en suero (Dickerson et al., 2007; Fan et al., 2007; Schwarz, Guest, Rahmoune, et al., 2012; Schwarz et al., 2010) se han asociado con el deterioro cognitivo en esquizofrenia.

Sin embargo, no está claro si la inflamación es producto de la patofisiología de la esquizofrenia o si directamente contribuye a las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia. Por otro lado, en este estudio podríamos decir que en estos pacientes los mecanismos endógenos de contrabalanceo estarían activos, compensando la inflamación y por eso todavía no habría un deterioro cognitivo evidente. Los receptores activados por el PPARs, principalmente los PPAR γ (Heneka & Landreth, 2007), son uno de estos mecanismos que actúan como factores de transcripción dependientes de la presencia de ligando, disminuyendo la expresión de los genes proinflamatorios. El 15d-PGJ2, un producto derivado de la COX actúa como agente endógeno antiinflamatorio orientando el PPAR γ (García-Bueno et al., 2005). En pacientes con PEP se ha observado un mejor desempeño en tareas de atención sostenida asociados con unos niveles más elevados de expresión antiinflamatoria (15d-PGJ2), después de controlar posibles factores de confusión (edad, sexo, años de educación, IMC, cannabis, tabaco y nivel de antipsicóticos) (Cabrera et al.), por lo que plantean la posibilidad de considerarlo como un factor protector para la cognición. Además, Martínez-Cengotitabengoa y cols. (2012) han observado también una relación entre los déficits cognitivos y el estrés oxidativo.

En la dimensión cognitiva, también se han identificado como biomarcadores la urea en varones y la insulina en mujeres, mayores niveles de urea en varones y de insulina en mujeres predecirían un peor rendimiento cognitivo. Con respecto a la urea, no hay estudios que relacionen la urea y la cognición, por lo que estos datos son de difícil explicación, necesitándose más estudios para ver si se replican estos resultados.

Con respecto a la insulina, su papel en la cognición, atención o memoria no está del todo claro, sin embargo se están llevando a cabo estudios a nivel básico, con animales

invertebrados para mejorar la comprensión sobre el papel jugado por la insulina como mediador de las funciones cognitivas (Kojima et al., 2015). La insulina es una hormona que regula la homeostasis de la glucosa. El cerebro es muy susceptible a las variaciones en los niveles de glucosa y tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia pueden ser negativas. Los pacientes con esquizofrenia muestran mayores niveles de glucosa en plasma y de insulina (X. Y. Zhang et al., 2015). Se ha sugerido que la resistencia insulínica y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa pueden afectar a la cognición. La resistencia insulínica está asociada con un metabolismo cerebral de la glucosa más bajo, lo que a su vez puede predecir un peor rendimiento en la memoria (Willette et al., 2015). Así, se ha intentado establecer un nexo de unión entre la diabetes (hiperglicemia) y la demencia (Gonzalez-Reyes, Aliev, Avila-Rodrigues, & Barreto, 2016). Los pacientes con diabetes podrían tener un riesgo incrementado de desarrollar alzheimer comparado con los individuos sanos (Bedse, Di Domenico, Serviddio, & Cassano, 2015).

En este trabajo la insulina como biomarcador de la cognición se ha observado solo en mujeres, pero no en varones. Sin embargo, en un estudio reciente en el que se estudiaban las diferencias de género en los déficits cognitivos en pacientes con esquizofrenia con y sin diabetes, observaron como los pacientes varones con esquizofrenia realizaban peor las tareas cognitivas, especialmente en atención, independientemente de que tuvieran o no diabetes. Además, dentro de los pacientes con esquizofrenia con diabetes, los varones realizaron peor todos los dominios cognitivos que las mujeres (B. H. Zhang et al., 2015). Por lo que se necesitarían más estudios que intentaran establecer las diferencias de género en este aspecto.

En adultos jóvenes obesos sin enfermedad comparados con sus pares de peso normal, los niveles elevados de glucosa se han asociado con un peor desempeño cognitivo en test de control inhibitorio, especialmente en personas con niveles de prediabetes (Hawkins, Gunstad, Calvo, & Spitznagel, 2016). Por otro lado, se ha observado que los niveles disminuidos de glucosa tienen un efecto de facilitación en pacientes con esquizofrenia durante tareas de auto-control cognitivo, pero no durante tareas de autocontrol físico (Leung et al., 2014). Sin embargo, la glucosa también puede mejorar la cognición de manera temporal, mayores niveles de glucosa circulante se relacionan con una mejora en varios aspectos de la memoria de trabajo visoespacial (Stollery & Christian, 2016).

En este estudio, a diferencia del de Dickerson y cols. (2007) no se ha observado relación entre la dimensión cognitiva y la PCR.

Finalmente, con respecto al funcionamiento, tan solo se obtuvo un modelo en mujeres que incluye el colesterol LDL. Un peor funcionamiento estaría relacionado con un nivel más alto de colesterol LDL. Estos datos son coherentes ya que el funcionamiento está determinado principalmente por los síntomas negativos y cognitivos (Harvey, 2014; Twamley et al., 2002; Ventura et al., 2009). Por eso concuerda con lo encontrado en la dimensión negativa en mujeres, es decir, tiene sentido que el funcionamiento incluya el colesterol LDL. Sin embargo, el hecho que no concuerde con lo cognitivo vendría explicado porque la prueba empleada en este estudio, la SCIP, no realiza una medida tan precisa de la cognición. Aunque su uso esté justificado por su buena validez, fiabilidad y relación coste-eficacia para la práctica clínica diaria, hay que tener presente que esta

prueba no puede remplazar baterías cognitivas como la MATRICS, cuya evaluación requiere 60-90 minutos.

En el estudio de Solberg y cols. (2015) observaron como los PUFAs de cadena larga se asociaban con los síntomas negativos y con el funcionamiento. El funcionamiento está constituido por una serie de áreas entre las que se encuentra el autocuidado. El autocuidado, por su parte, tiene que ver, entre otras cosas, con la capacidad de llevar unos hábitos alimenticios adecuados. Los déficits en el autocuidado y en concreto con la alimentación son patentes en estos pacientes, además muestran un estilo de vida sedentario, por lo que no es de extrañar que muestren niveles más elevados de colesterol y que el colesterol esté relacionado con el funcionamiento. Sin embargo, también podría ocurrir que las alteraciones lipídicas reflejen una patología más grave, con alteraciones multisistémicas y mayor carga somática por lo que el deterioro en el funcionamiento sea más acusado.

Teóricamente, cualquier molécula intracelular o extracelular del cuerpo puede ser un candidato a biomarcador si sus niveles varían con esa enfermedad o trastorno. Muchos investigadores reconocen como biomarcadores las moléculas, pero los biomarcadores pueden ser otras características. Los datos encontrados en este estudio son simplemente una parte del conocimiento sobre biomarcadores en trastornos mentales graves y, especialmente, en esquizofrenia. Los investigadores deberían ser capaces de identificar que biomarcador o biomarcadores son los más fiables para el diagnóstico, para el pronóstico y para el seguimiento de la enfermedad (en fases presintomáticas, medias y avanzadas).

Este estudio provee de cierta evidencia sobre marcadores en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar. Sin embargo, la evaluación de estos biomarcadores en personas con esquizofrenia o trastorno bipolar debe hacerse como parte de la investigación, no como parte de la práctica clínica, ya que se necesita más investigación longitudinal con muestras más amplias. Existe cierta incertidumbre sobre si los cambios encontrados en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar son causa o consecuencia de los mismos. Por ejemplo, un estado crónico inflamatorio en un paciente con esquizofrenia podría ser la causa de la enfermedad o consecuencia de la misma. Además, sería interesante comprobar si estos biomarcadores están presentes en personas de alto riesgo para la esquizofrenia.

5.3. Limitaciones de la investigación

El presente estudio presenta ciertas limitaciones que deberían ser tomadas en consideración. Una de ellas es que el estudio se ha llevado a cabo de manera transversal, en vez de longitudinal, por tanto, es difícil sacar conclusiones firmes en cuanto a la naturaleza causal de las asociaciones observadas. Se necesitan estudios longitudinales para conseguir este propósito y mucha más investigación clínica antes de obtener algún biomarcador bien establecido, válido y efectivo, que pueda ser usado de manera rutinaria para la esquizofrenia y el seguimiento de los pacientes.

La representatividad de la muestra es otra de las limitaciones. Probablemente esta muestra no es representativa de todos los pacientes con esquizofrenia, sobre todo de pacientes institucionalizados, hospitalizados o pacientes muy deteriorados, ya que no

fueron incluidos en el estudio. Esto puede llevar a una infraestimación de la prevalencia del síndrome metabólico, obesidad abdominal u alteraciones en otros biomarcadores. A este respecto, no haber evaluado en los controles sanos los parámetros antropométricos, constantes vitales y consumo de tabaco, es otro de los puntos débiles del estudio.

Otra de las limitaciones tiene que ver con los antipsicóticos como posible factor confusor, ya que existe evidencia del efecto antiinflamatorio que producen (MacDowell et al., 2013; Miller et al., 2011), principalmente los atípicos, en los pacientes. Además, pueden producir alteraciones en el peso y en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos. En este sentido, hemos controlado el número de antipsicóticos que toma cada paciente para evitar, en parte, ese efecto confusor, ya que el diseño del estudio no permite controlar ni por tipo de antipsicótico ni por dosis equivalente de haloperidol dado el diferente perfil de los antipsicóticos sobre los biomarcadores endocrinometabólicos e inmuno-inflamatorios.

Además, no se ha controlado el impacto diferencial de otros tratamientos psicofarmacológicos en la salud física de esos pacientes.

Finalmente, la evaluación de las dimensiones de la esquizofrenia no ha sido todo lo precisa que debiera, principalmente en lo que respecta a la dimensión cognitiva y depresiva. La cognición se ha valorado con una prueba de screening, la SCIP, en lugar de una batería cognitiva más potente. Además, la depresiva, se ha valorado con la HDRS, que es una escala que incluye también sintomatología ansiosa, lo cual hace que se pueda sobreestimar la sintomatología depresiva al incluir esos otros ítems.

5.4. Líneas de investigación futuras

Una de las principales líneas de investigación que se podrían desarrollar en un futuro cercano es llevar a cabo estudios longitudinales, ya que podrían confirmar el valor pronóstico de los biomarcadores. Además, emplear muestras más amplias, incluyendo pacientes más graves, desestabilizados etc.

Evaluar en los controles sanos los parámetros antropométricos, constantes vitales y consumo de tabaco.

Incluir pacientes *naive*, para evitar el efecto confusor de los antipsicóticos y de otros psicofármacos.

Realizar una evaluación cognitiva más compleja con pruebas como la MATRICS y una evaluación de la dimensión depresiva con pruebas más precisas como la CDS. Finalmente, la evaluación de la dimensión negativa también podría mejorarse con pruebas más actuales como la Escala Breve para Síntomas Negativos (BNSS), ya que evalúa los 5 dominios negativos que se han establecido por consenso.

Conclusiones

6. Conclusiones

1. Existen biomarcadores diferenciales de la esquizofrenia respecto al trastorno bipolar y controles sanos a nivel cardiaco, endocrino-metabólico e inmuno-inflamatorio.

1.1. Con respecto al trastorno bipolar, la frecuencia cardiaca, el PA, la PRL, la p65 y la PGE2 se han identificado como biomarcadores diferenciales de la esquizofrenia.

1.2. Con respecto a los los controles sanos, los biomarcadores diferenciales han sido el colesterol HDL, los triglicéridos, la insulina, la TSH, la p65, la PGE2 y la COX-1.

2. Existen biomarcadores diferenciales para cada una de las dimensiones psicopatológicas de la esquizofrenia, excepto para la dimensión depresiva.

2.1. En la dimensión positiva, tan solo se obtuvo un modelo en mujeres en el que se incluyó la homocisteína, la TSH y la creatinina.

2.2. En cuanto a la dimensión negativa, la homocisteína fue el biomarcador diferencial en varones, mientras que en mujeres lo fue el colesterol LDL.

2.3. Con respecto a la dimensión cognitiva, tanto en varones como en mujeres, el PPAR γ se ha identificado como uno de los biomarcadores junto con la urea en varones y la insulina en mujeres.

3. Respecto al funcionamiento, únicamente se ha obtenido el colesterol LDL como biomarcador diferencial en el caso de las mujeres.

Conclusions

1. There are differential biomarkers of schizophrenia compared to bipolar disorder and healthy controls in cardiac, endocrine-metabolic and immuno-inflammatory parameters.

1.1. When comparing schizophrenia with bipolar disorder, heart rate, waist circumference, prolactin, p65 and PGE2 have been identified as differential biomarkers.

1.2. When comparing schizophrenia with healthy subjects, the differential biomarkers were HDL-cholesterol, triglycerides, insulin, TSH, p65, PGE2 and COX-1.

2. There are differential biomarkers for each psychopathological dimension in schizophrenia, except for the depressive dimension.

2.1. Regarding the positive dimension, the model for females includes homocysteine, TSH and creatinine. However, there was not any model for males.

2.2. Concerning negative dimension, in males the model includes only homocysteine, while in females the model includes LDL-cholesterol.

2.3. Regarding cognitive dimension, the PPAR γ is a biomarker in males and females, while urea is specific for males and insulin for females.

3. As for functioning, there is a biomarker solely in females, LDL-cholesterol.

Referencias bibliográficas

7. Referencias bibliográficas

- Achim, A. M., & Lepage, M. (2005). Episodic memory-related activation in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, *187*, 500-509.
- Addington, D., Addington, J., & Schissel, B. (1990). A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr res*, *3*(4), 247-251.
- Addington, J., & Addington, D. (1991). Positive and negative symptoms of schizophrenia. Their course and relationship over time. *Schizophr res*, *5*(1), 51-59.
- Ainiyet, B., & Rybakowski, J. K. (2014). Suicidal behavior in schizophrenia may be related to low lipid levels. *Med Sci Monit*, *20*, 1486-1490.
- Akhondzadeh, S., Rezaei, F., Larijani, B., Nejatisafa, A. A., Kashani, L., & Abbasi, S. H. (2006). Correlation between testosterone, gonadotropins and prolactin and severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia. *Schizophr res*, *84*(2-3), 405-410.
- Al-Halabí, S., Saiz, P. A., Garrido, M., Galván, G., Casares, M. J., Bobes-Bascarán, M. T., . . . Bobes, J. (2015). Psychometric properties of a Spanish-version of the Schizophrenia Objective Functioning Instrument (Sp-SOFI) in patients with schizophrenia disorder. *Int J Clin Health Psychol*, *16*(1), 58-75.
- Albayrak, Y., Beyazyuz, M., Beyazyuz, E., & Kuloglu, M. (2014). Increased serum prolactin levels in drug-naive first-episode male patients with schizophrenia. *Nord J Psychiatry*, *68*(5), 341-346.
- Albert, U., De Cori, D., Aguglia, A., Barbaro, F., Bogetto, F., & Maina, G. (2015). Increased uric acid levels in bipolar disorder subjects during different phases of illness. *J Affect Disord*, *173*, 170-175.
- Alberti, K. G., Zimmet, P., & Shaw, J. (2006). Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*, *23*(5), 469-480.
- Alphs, L. D., Summerfelt, A., Lann, H., & Muller, R. J. (1989). The negative symptom assessment: a new instrument to assess negative symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*, *25*(2), 159-163.
- Altamura, A. C., Pozzoli, S., Fiorentini, A., & Dell'Osso, B. (2013). Neurodevelopment and inflammatory patterns in schizophrenia in relation to pathophysiology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *42*, 63-70.
- Alley, D. E., & Chang, V. W. (2007). The changing relationship of obesity and disability, 1988-2004. *JAMA*, *298*(17), 2020-2027.
- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, third ed. text rev.* Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; DSM-e – 5th ed.* Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Andreasen, N. C. (1983). *Scale for the Assessment of Negative Symptoms*. Iowa City, IA: University of Iowa.
- Andreasen, N. C. (1984). *Scale for the Assessment of Positive Symptoms*. Iowa City, IA: University of Iowa.

- Andreasen, N. C., Nopoulos, P., Schultz, S., Miller, D., Gupta, S., Swayze, V., & Flaum, M. (1994). Positive and negative symptoms of schizophrenia: past, present, and future. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 384, 51-59.
- Andreasen, N. C., & Olsen, S. (1982). Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry*, 39(7), 789-794.
- Apiquian, R., Elena Ulloa, R., Herrera-Estrella, M., Moreno-Gomez, A., Erosa, S., Contreras, V., & Nicolini, H. (2009). Validity of the Spanish version of the Personal and Social Performance scale in schizophrenia. *Schizophr res*, 112(1-3), 181-186.
- Aribas, A., Kayrak, M., Ulucan, S., Keser, A., Demir, K., Alibasic, H., . . . Kanbay, M. (2014). The relationship between uric acid and erectile dysfunction in hypertensive subjects. *Blood Press*, 23(6), 370-376.
- Asarnow, R. F., Nuechterlein, K. H., Subotnik, K. L., Fogelson, D. L., Torquato, R. D., Payne, D. L., . . . Guthrie, D. (2002). Neurocognitive impairments in nonpsychotic parents of children with schizophrenia and attention-deficit/hyperactivity disorder: the University of California, Los Angeles Family Study. *Arch Gen Psychiatry*, 59(11), 1053-1060.
- Ashton, M., Rigby, A., & Galletly, C. (2014). Do population-wide tobacco control approaches help smokers with mental illness? *Aust N Z J Psychiatry*, 48(2), 121-123.
- Aston, J., Rechsteiner, E., Bull, N., Borgwardt, S., Gschwandtner, U., & Riecher-Rössler, A. (2010). Hyperprolactinaemia in early psychosis-not only due to antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34(7), 1342-1344.
- Atmaca, M., Kuloglu, M., Tezcan, E., & Ustundag, B. (2003). Serum leptin and cholesterol levels in schizophrenic patients with and without suicide attempts. *Acta Psychiatr Scand*, 108(3), 208-214.
- Axerold, B. N., Goldman, R. S., & Alphas, L. D. (1993). Validation of the 16-item negative symptom assessment. *J Psychiatr Res*, 27, 253-258.
- Ayasa-Arriola, R., Perez-Iglesias, R., Rodriguez-Sanchez, J. M., Mata, I., Gomez-Ruiz, E., Garcia-Unzueta, M., . . . Crespo-Facorro, B. (2012). Homocysteine and cognition in first-episode psychosis patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 262, 557-564.
- Bae, S. M., Lee, S. H., Park, Y. M., Hyun, M. H., & Yoon, H. (2010). Predictive factors of social functioning in patients with schizophrenia: exploration for the best combination of variables using data mining. *Psychiatry Investig*, 7(2), 93-101.
- Barch, D. M., Bustillo, J., Gaebel, W., Gur, R., Heckers, S., Malaspina, D., . . . Carpenter, W. (2013). Logic and justification for dimensional assessment of symptoms and related clinical phenomena in psychosis: relevance to DSM-5. *Schizophr res*, 150(1), 15-20.
- Barch, D. M., & Smith, E. (2008). The cognitive neuroscience of working memory: relevance to CNTRICS and schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 64(1), 11-17.
- Bauer, M., Goetz, T., Glenn, T., & Whybrow, P. C. (2008). The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J Neuroendocrinol*, 20(10), 1101-1114.
- Baymiller, S. P., Ball, P., McMahon, R. P., & Buchanan, R. W. (2003). Serum glucose and lipid changes during the course of clozapine treatment: the effect of concurrent beta-adrenergic antagonist treatment. *Schizophr res*, 59(1), 49-57.

- Bedse, G., Di Domenico, F., Serviddio, G., & Cassano, T. (2015). Aberrant insulin signaling in Alzheimer's disease: current knowledge. *Front Neurosci*, *9*, 204.
- Bener, A., Al-Hamaq, A. O., & Dafeeah, E. E. (2014). A two fold risk of metabolic syndrome in a sample of patients with schizophrenia: do consanguinity and family history increase risk? *Diabetes Metab Syndr*, *8*(1), 24-29.
- Bergink, V., Gibney, S. M., & Drexhage, H. A. (2013). Autoimmunity, inflammation and psychosis: a search for peripheral markers. *Biol Psychiatry*, *75*(4), 324-331.
- Bertelsen, M., Jeppesen, P., Petersen, L., Thorup, A., Ohlenschlaeger, J., le Quach, P., . . . Nordentoft, M. (2007). Suicidal behaviour and mortality in first-episode psychosis: the OPUS trial. *Br J Psychiatry*, *191*(Suppl 51), 140-146.
- Bilder, R. M., Goldman, R. S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J. A., . . . Lieberman, J. A. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry*, *157*(4), 549-559.
- Bitanhirwe, B. K., & Woo, T. U. (2011). Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. *Neurosci Biobehav Rev*, *35*(3), 878-893.
- Blanchard, J. J., Kring, A. M., Horan, W. P., & Gur, R. (2011). Toward the Next Generation of Negative Symptom Assessments: The Collaboration to Advance Negative Symptom Assessment in Schizophrenia. *Schizophr Bull*, *37*(2), 291-299.
- Bly, M. J., Taylor, S. F., Dalack, G., Pop-Busui, R., Burghardt, K. J., Evans, S. J., . . . Ellingrod, V. L. (2014). Metabolic syndrome in bipolar disorder and schizophrenia: dietary and lifestyle factors compared to the general population. *Bipolar Disord*, *16*(3), 277-288.
- Bobes, J., Arango, C., Aranda, P., Carmena, R., Garcia-Garcia, M., & Rejas, J. (2007). Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. *Schizophr res*, *90*(1-3), 162-173.
- Bobes, J., Arango, C., Garcia-Garcia, M., & Rejas, J. (2010). Healthy lifestyle habits and 10-year cardiovascular risk in schizophrenia spectrum disorders: an analysis of the impact of smoking tobacco in the CLAMORS schizophrenia cohort. *Schizophr res*, *119*(1-3), 101-109.
- Bobes, J., Bulbena, A., Luque, A., Dal-Re, R., Ballesteros, J., Ibarra, N., & Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas. (2003). Evaluación psicométrica comparativa de las versiones en español de 6, 17 y 21 ítems de la Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión. *Med Clin (Barc)*, *120*, 693-700.
- Borovcanin, M., Jovanovic, I., Radosavljevic, G., Djukic Dejanovic, S., Bankovic, D., Arsenijevic, N., & Lukic, M. L. (2012). Elevated serum level of type-2 cytokine and low IL-17 in first episode psychosis and schizophrenia in relapse. *J Psychiatr Res*, *46*(11), 1421-1426.
- Bouaziz, N., Ayedi, I., Sidhom, O., Kallel, A., Rafrafi, R., Jomaa, R., . . . El Hechmi, Z. (2010). Plasma homocysteine in schizophrenia: determinants and clinical correlations in Tunisian patients free from antipsychotics. *Psychiatry Res*, *179*(1), 24-29.
- Bowie, C. R., Depp, C., McGrath, J. A., Wolyniec, P., Mausbach, B. T., Thornquist, M. H., . . . Pulver, A. E. (2010). Prediction of real-world functional disability in chronic mental disorders: a comparison of schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, *167*(9), 1116-1124.

- Bowie, C. R., Leung, W. W., Reichenberg, A., McClure, M. M., Patterson, T. L., Heaton, R. K., & Harvey, P. D. (2008). Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biol Psychiatry*, *63*(5), 505-511.
- Boyajyan, A., Khoyetsyan, A., Tsakanova, G., & Sim, R. B. (2008). Cryoglobulins as indicators of upregulated immune response in schizophrenia. *Clin Biochem*, *41*(6), 355-360.
- Breier, A. (2005). Developing drugs for cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophr Bull*, *31*(4), 816-822.
- Breier, A., Schreiber, J. L., Dyer, J., & Pickar, D. (1991). National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia. Prognosis and predictors of outcome. *Arch Gen Psychiatry*, *48*, 239-246.
- Brown, A. S., Bottiglieri, T., Schaefer, C. A., Quesenberry, C. P., Jr., Liu, L., Bresnahan, M., & Susser, E. S. (2007). Elevated prenatal homocysteine levels as a risk factor for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *64*(1), 31-39.
- Brown, S. (1997). Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*, *171*, 502-508.
- Brown, S., Inskip, H., & Barraclough, B. (2000). Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, *177*, 212-217.
- Brown, S., Kim, M., Mitchell, C., & Inskip, H. (2010). Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry*, *196*, 116-121.
- Bushe, C. J., Taylor, M., & Haukka, J. (2010). Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint. *J Psychopharmacol*, *24*, 17-25.
- Cabrera, B., Bioque, M., Penadés, R., Leza, J. C., & Bernardo, M. Cognition and psychopathology in first episode of psychosis: are they related to nflammatory dysregulation? *In preparation*.
- Cannon, T. D., Zorrilla, L. E., Shtasel, D., Gur, R. E., Gur, R. C., Marco, E. J., . . . Price, R. A. (1994). Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*, *51*(8), 651-661.
- Cazzullo, C. L., Sacchetti, E., Galluzzo, A., Panariello, A., Colombo, F., & Zagliani, A. (2001). Cytokine profiles in drug-naive schizophrenic patients. *Schizophr res*, *47*(2-3), 293-298.
- Cerit, C., Ozten, E., & Yildiz, M. (2008). [The prevalence of metabolic syndrome and related factors in patients with schizophrenia]. *Turk Psikiyatri Derg*, *19*(2), 124-132.
- Colton, C. W., & Manderscheid, R. W. (2006). Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states. *Prev Chronic Dis*, *3*(2), A42.
- Cornblatt, B. A., Lenzenweger, M. F., Dworkin, R. H., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1992). Childhood attentional dysfunctions predict social deficits in unaffected adults at risk for schizophrenia. *Br J Psychiatry*, *161*(Suppl 18), 59-64.
- Cournos, F., McKinnon, K., & Sullivan, G. (2005). Schizophrenia and comorbid human immunodeficiency virus or hepatitis C virus. *J Clin Psychiatry*, *66*(Suppl 6), 27-33.
- Crow, T. J. (1980). Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br J Psychiatry*, *137*, 383-386.
- Crumlish, N., Whitty, P., Kamali, M., Clarke, M., Browne, S., McTigue, O., . . . O'Callaghan, E. (2005). Early insight predicts depression and attempted suicide

- after 4 years in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 112(6), 449-455.
- Cuesta, M. J., Pino, O., Guilera, G., Rojo, J. E., Gomez-Benito, J., Purdon, S. E., . . . Rejas, J. (2011). Brief cognitive assessment instruments in schizophrenia and bipolar patients, and healthy control subjects: a comparison study between the Brief Cognitive Assessment Tool for Schizophrenia (B-CATS) and the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP). *Schizophr res*, 130(1-3), 137-142.
- Chen, C., Cheng, L., Grennan, K., Pibiri, F., Zhang, C., Badner, J. A., . . . Liu, C. (2012). Two gene co-expression modules differentiate psychotics and controls. *Mol Psychiatry*, 18(12), 1308-1314.
- Chen, C. S., Kuo, Y. T., Tsai, H. Y., Li, C. W., Lee, C. C., Yen, C. F., . . . Liu, G. C. (2011). Brain biochemical correlates of the plasma homocysteine level: a proton magnetic resonance spectroscopy study in the elderly subjects. *Am J Geriatr Psychiatry*, 19(7), 618-626.
- Chen, S. F., Hu, T. M., Lan, T. H., Chiu, H. J., Sheen, L. Y., & Loh, E. W. (2014). Severity of psychosis syndrome and change of metabolic abnormality in chronic schizophrenia patients: severe negative syndrome may be related to a distinct lipid pathophysiology. *Eur Psychiatry*, 29(3), 167-171.
- Chiappelli, J., Rowland, L. M., Wijtenburg, S. A., Muellerklein, F., Tagamets, M., McMahon, R. P., . . . Hong, L. E. (2015). Evaluation of Myo-Inositol as a Potential Biomarker for Depression in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 40(9), 2157-2164.
- Chiliza, B., Asmal, L., Oosthuizen, P., van Niekerk, E., Erasmus, R., Kidd, M., . . . Emsley, R. (2015). Changes in body mass and metabolic profiles in patients with first-episode schizophrenia treated for 12 months with a first-generation antipsychotic. *Eur Psychiatry*, 30(2), 277-283.
- Chiu, C. C., Chen, C. H., Huang, M. C., Chen, P. Y., Tsai, C. J., & Lu, M. L. (2012). The relationship between serum uric acid concentration and metabolic syndrome in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 32(5), 585-592.
- de Gonzalo-Calvo, D., de Luxan-Delgado, B., Rodriguez-Gonzalez, S., Garcia-Macia, M., Suarez, F. M., Solano, J. J., . . . Coto-Montes, A. (2012). Interleukin 6, soluble tumor necrosis factor receptor I and red blood cell distribution width as biological markers of functional dependence in an elderly population: a translational approach. *Cytokine*, 58(2), 193-198.
- de Gonzalo-Calvo, D., de Luxán-Delgado, B., Rodríguez-González, S., García-Macia, M., Suárez, F. M., Solano, J. J., . . . Coto-Montes, A. (2012). Oxidative protein damage is associated with severe functional dependence among the elderly population: a principal component analysis approach. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 67(6), 663-670.
- De Hert, M., Cohen, D., Bobes, J., Cetkovich-Bakmas, M., Cohen, D., Asai, I., . . . Leucht, S. (2011). Physical illness in patients with severe mental disorders. II. Barriers to care, monitoring and treatment guidelines, and recommendations at the system and individual levels. *World Psychiatry*, 10, 138-151.
- De Hert, M., Correll, C. U., Bobes, J., & al., e. (2011). Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*, 10, 52-77.

- De Hert, M., Mauri, M., Shaw, K., Wetterling, T., Doble, A., Giudicelli, A., & Falissard, B. (2010). TheMETEOR study of diabetes and other metabolic disorders in patients with schizophrenia treated with antipsychotic drugs. I. Methodology. *Int J Methods Psychiatr Res*, 19(4), 195-210.
- De Witte, L., Tomasik, J., Schwarz, E., Guest, P. C., Rahmoune, H., Kahn, R. S., & Bahn, S. (2014). Cytokine alterations in first-episode schizophrenia patients before and after antipsychotic treatment. *Schizophr res*, 154(1-3), 23-29.
- Dean, B. (2011). Understanding the role of inflammatory-related pathways in the pathophysiology and treatment of psychiatric disorders: evidence from human peripheral studies and CNS studies. *Int J Neuropsychopharmacol*, 14(7), 997-1012.
- Delitala, A. P., Terracciano, A., Fiorillo, E., Orru, V., Schlessinger, D., & Cucca, F. (2016). Depressive symptoms, thyroid hormone and autoimmunity in a population-based cohort from Sardinia. *J Affect Disord*, 191, 82-87.
- Despres, J. P., & Lemieux, I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 444(7121), 881-887.
- Di Lorenzo, R., Amoretti, A., Baldini, S., Soli, M., Landi, G., Pollutri, G., . . . Ferri, P. (2015). Homocysteine levels in schizophrenia patients newly admitted to an acute psychiatric ward. *Acta Neuropsychiatr*, 27(6), 336-344.
- Dickerson, F., Stallings, C., Origoni, A., Boronow, J., & Yolken, R. (2007). C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr res*, 93(1-3), 261-265.
- Dickerson, F., Stallings, C., Origoni, A., Vaughan, C., Khushalani, S., Yang, S., & Yolken, R. (2013). C-reactive protein is elevated in schizophrenia. *Schizophr res*, 143(1), 198-202.
- Dickerson, F., Stallings, C., Origoni, A., Vaughan, C., Khushalani, S., & Yolken, R. (2013). Elevated C-reactive protein and cognitive deficits in individuals with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 150(2), 456-459.
- Dickinson, D., Iannone, V. N., Wilk, C. M., & Gold, J. M. (2004). General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 55(8), 826-833.
- Dieset, I., Hope, S., Ueland, T., Bjella, T., Agartz, I., Melle, I., . . . Andreassen, O. A. (2012). Cardiovascular risk factors during second generation antipsychotic treatment are associated with increased C-reactive protein. *Schizophr res*, 140(1-3), 169-174.
- Dietrich-Muszalska, A., Malinowska, J., Olas, B., Głowacki, R., Bald, E., Wachowicz, B., & Rabe-Jabłońska, J. (2012). The oxidative stress may be induced by the elevated homocysteine in schizophrenic patients. *Neurochem Res*, 37(5), 1057-1062.
- Dietrich-Muszalska, A., Olas, B., Glowacki, R., & Bald, E. (2009). Oxidative/nitrative modifications of plasma proteins and thiols from patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 59(1), 1-7.
- Dimitrov, D. H., Lee, S., Yantis, J., Valdez, C., Paredes, R. M., Braid, N., . . . Walss-Bass, C. (2013). Differential correlations between inflammatory cytokines and psychopathology in veterans with schizophrenia: potential role for IL-17 pathway. *Schizophr res*, 151(1-3), 29-35.

- Ding, Y. H., Guo, J. H., Hu, Q. Y., Jiang, W., & Wang, K. Z. (2015). Protein Biomarkers in Serum of Patients with Schizophrenia. *Cell Biochem Biophys*, 72, 799-805.
- Drexhage, R. C., van der Heul-Nieuwenhuijsen, L., Padmos, R. C., van Beveren, N., Cohen, D., Versnel, M. A., . . . Drexhage, H. A. (2010). Inflammatory gene expression in monocytes of patients with schizophrenia: overlap and difference with bipolar disorder. A study in naturalistically treated patients. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13, 1369–1381.
- Dunjic-Kostic, B., Jasovic-Gasic, M., Ivkovic, M., Radonjic, N. V., Pantovic, M., Damjanovic, A., . . . Petronijevic, N. D. (2013). Serum levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in exacerbation and remission phase of schizophrenia. *Psychiatr Danub*, 25(1), 55-61.
- Eker, S. S., Akkaya, C., Sarandol, A., Cangur, S., Sarandol, E., & Kirli, S. (2008). Effects of various antidepressants on serum thyroid hormone levels in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32(4), 955-961.
- Elvevag, B., & Goldberg, T. E. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Crit Rev Neurobiol*, 14(1), 1-21.
- Enez Darcin, A., Yalcin Cavus, S., Dilbaz, N., Kaya, H., & Dogan, E. (2015). Metabolic syndrome in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia and in their siblings. *Schizophr res*, 166(1-3), 201-206.
- Erbagci, A. B., Herken, H., Koyluoglu, O., Yilmaz, N., & Tarakcioglu, M. (2001). Serum IL-1beta, sIL-2R, IL-6, IL-8 and TNF-alpha in schizophrenic patients, relation with symptomatology and responsiveness to risperidone treatment. *Mediators Inflamm*, 10(3), 109-115.
- Ergün, U. G. O., Uguz, S., Bozdemir, N., Güzel, R., Burgut, R., Saatçi, E., & Akpınar, E. (2004). The relationship between cholesterol levels and depression in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*, 19(3), 291-296.
- Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (2001). Executive summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285 (19), 2486-2497.
- Fan, X., Pristach, C., Liu, E. Y., Freudenreich, O., Henderson, D. C., & Goff, D. C. (2007). Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with more severe psychopathology in a subgroup of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 149(1-3), 267-271.
- Fawzi, M. H., Fawzi, M. M., & Said, N. S. (2011). C-reactive protein serum level in drug-free male Egyptian patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 190(1), 91-97.
- Feigenson, K. A., Kusnecov, A. W., & Silverstein, S. M. (2014). Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*, 38, 72-93.
- Fernandes, B. S., Steiner, J., Bernstein, H. G., Dodd, S., Pasco, J. A., Dean, O. M., . . . Berk, M. (2015). C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol Psychiatry*. doi: 10.1038/mp.2015.87

- Fernandez-Egea, E., Bernardo, M., Donner, T., Conget, I., Parellada, E., Justicia, A., . . . Kirkpatrick, B. (2009). Metabolic profile of antipsychotic-naive individuals with non-affective psychosis. *Br J Psychiatry*, *194*, 434-438.
- Fernandez-Egea, E., Miller, B., Garcia-Rizo, C., Bernardo, M., & Kirkpatrick, B. (2011). Metabolic effects of olanzapine in patients with newly diagnosed psychosis. *J Clin Psychopharmacol*, *31*(2), 154-159.
- Fialko, L., Freeman, D., Bebbington, P. E., Kuipers, E., Garety, P. A., Dunn, G., & Fowler, D. (2006). Understanding suicidal ideation in psychosis: findings from the Psychological Prevention of Relapse in Psychosis (PRP) trial. *Acta Psychiatr Scand*, *114*(3), 177-186.
- Finkelstein, J. R., Cannon, T. D., Gur, R. E., Gur, R. C., & Moberg, P. (1997). Attentional dysfunctions in neuroleptic-naive and neuroleptic-withdrawn schizophrenic patients and their siblings. *J Abnorm Psychol*, *106*(2), 203-212.
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E., & Clare, L. (2005). A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol Rev*, *15*(2), 73-95.
- Fogelson, D. L., Nuechterlein, K. H., Asarnow, R. F., Payne, D. L., & Subotnik, K. L. (2004). Validity of the family history method for diagnosing schizophrenia, schizophrenia-related psychoses, and schizophrenia-spectrum personality disorders in first-degree relatives of schizophrenia probands. *Schizophr res*, *68*(2-3), 309-317.
- Foldemo, A., Wardig, R., Bachrach-Lindstrom, M., Edman, G., Holmberg, T., Lindstrom, T., . . . Osby, U. (2014). Health-related quality of life and metabolic risk in patients with psychosis. *Schizophr res*, *152*(1), 295-299.
- Fonseca-Pedrero, E., Inchausti, F., Ortuño-Sierra, J., Gutiérrez, C., Gooding, D. C., & Paino, M. (2015). Avances en la evaluación de los síntomas negativos en el síndrome psicótico. *Papeles del Psicólogo*, *36*(1), 33-45.
- Ford, D. E., & Erlinger, T. P. (2004). Depression and C-reactive protein in US adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*, *164*(9), 1010-1014.
- Foussias, G., & Remington, G. (2010). Negative symptoms in schizophrenia: avolition and Occam's razor. *Schizophr Bull*, *36*, 359-6910.
- Francesconi, L. P., Ceresér, K. M., Mascarenhas, R., Stertz, L., Gama, C. S., & Belmonte-de-Abreu, P. (2011). Increased annexin-V and decreased TNF-alpha serum levels in chronicmedicated patients with schizophrenia. *Neurosci Lett*, *502*(3), 143-146.
- Gamma, A., Angst, J., Ajdacic, V., Eich, D., & W., R. (2007). The spectra of neurasthenia and depression: course, stability and transitions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *257*(2), 120-127.
- Gao, L., Zeng, X. N., Guo, H. M., Wu, X. M., Chen, H. J., Di, R. K., & Wu, Y. (2012). Cognitive and neurochemical alterations in hyperhomocysteinemic rat. *Neurol Sci*, *33*(1), 39-43.
- García-Bueno, B., Bioque, M., Mac-Dowell, K. S., Barcones, M. F., Martínez-Cengotitabengoa, M., Pina-Camacho, L., . . . Leza, J. C. (2013). Pro-/anti-inflammatory dysregulation in patients with first episode of psychosis: toward an integrative inflammatory hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull*, *40*(2), 376-387.

- García-Bueno, B., Bioque, M., MacDowell, K. S., Santabarbara, J., Martínez-Cengotitabengoa, M., Moreno, C., . . . Leza, J. C. (2014). Pro-/antiinflammatory dysregulation in early psychosis: results from a 1-year follow-up study. *Int J Neuropsychopharmacol*, *18*(2), pyu037.
- García-Bueno, B., Caso, J. R., & Leza, J. C. (2008). Stress as a neuroinflammatory condition in brain: damaging and protective mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *32*, 1136–1151.
- García-Bueno, B., Madrigal, J. L., Lizasoain, I., Moro, M. A., Lorenzo, P., & Leza, J. C. (2005). Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation decreases neuroinflammation in brain after stress in rats. *Biol Psychiatry*, *57*, 885–894.
- García-Portilla, M. P., & Bobes, J. (2013). The new challenge in identifying the negative syndrome of schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment*, *6*(4), 141-143.
- García-Portilla, M. P., García, L., Saiz, P. A., Al-Halabi, S., Bobes-Bascaran, T., Bascaran, M. T., . . . Bobes, J. (2015). Psychometric evaluation of the negative syndrome of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *265*(7), 559-566.
- García-Portilla, M. P., Gomar, J. J., Bobes-Bascaran, M. T., Menendez-Miranda, I., Saiz, P. A., Muniz, J., . . . Goldberg, T. E. (2013). Validation of a European Spanish-version of the University of California performance Skills Assessment (Sp-UPSA) in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr res*, *150*(2-3), 421-426.
- García-Portilla, M. P., Saiz, P. A., Benabarre, A., Florez, G., Bascaran, M. T., Diaz, E. M., . . . Bobes, J. (2010). Impact of substance use on the physical health of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, *21*(6), 437-445.
- García-Portilla, M. P., Saiz, P. A., Bousono, M., Bascaran, M. T., Guzman-Quilo, C., & Bobes, J. (2011). Validation of the Spanish Personal and Social Performance scale (PSP) in outpatients with stable and unstable schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment*, *4*(1), 9-18.
- García-Rizo, C., Fernández-Egea, E., Oliveira, C., Justicia, A., Bernardo, M., & Kirkpatrick, B. (2012). Inflammatory markers in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis and deficit vs. nondeficit features. *Psychiatry Res*, *198*(2), 212-215.
- García-Rizo, C., Fernández-Egea, E., Oliveira, C., Justicia, A., Parellada, E., Bernardo, M., & Kirkpatrick, B. (2012). Prolactin concentrations in newly diagnosed, antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. *Schizophr res*, *134*(1), 16-19.
- Gard, D. E., Kring, A. M., Germans, G. M., Horan, W. P., & Green, M. F. (2007). Anhedonia in schizophrenia: distinction between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr res*, *93*, 253–260.
- Gareeva, A. E., Zakirov, D. F., Valinurov, R. G., & Khusnutdinova, E. K. (2013). [Polymorphism of RGS2 gene: genetic markers of risk for schizophrenia and pharmacogenetic markers of typical neuroleptics efficiency]. *Mol Biol (Mosk)*, *47*(6), 934-941.
- Geller, V., Friger, M., Sela, B. A., & Levine, J. (2013). Elevated homocysteine level in siblings of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, *210*(3), 769-772.
- Girgis, R. R., Kumar, S. S., & Brown, A. S. (2014). The cytokine model of schizophrenia: emerging therapeutic strategies. *Biol Psychiatry*, *75*, 292-299.

- Godin, O., Leboyer, M., Gaman, A., Aouizerate, B., Berna, F., Brunel, L., . . . Fond, G. (2015). Metabolic syndrome, abdominal obesity and hyperuricemia in schizophrenia: Results from the FACE-SZ cohort. *Schizophr res*, 168(1-2), 388-394.
- Goldberg, T. E., Gold, J. M., Greenberg, R., Griffin, S., Schulz, S. C., Pickar, D., . . . Weinberger, D. R. (1993). Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *Am J Psychiatry*, 150(9), 1355-1362.
- Gonzalez-Reyes, R. E., Aliev, G., Avila-Rodrigues, M., & Barreto, G. E. (2016). Alterations in glucose metabolism on cognition: a possible link between diabetes and dementia. *Curr Pharm Des*, 22(7), 812-818.
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*, 26(1), 119-136.
- Green, M. F., Kern, R. S., & Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr res*, 72(1), 41-51.
- Grover, S., Aggarwal, M., Dutt, A., Chakrabarti, S., Avasthi, A., Kulhara, P., . . . Chauhan, N. (2012). Prevalence of metabolic syndrome in patients with schizophrenia in India. *Psychiatry Res*, 200(2-3), 1035-1037.
- Grover, S., Nebhinani, N., Chakrabarti, S., Parakh, P., & Ghormode, D. (2012). Metabolic syndrome in antipsychotic naive patients diagnosed with schizophrenia. *Early Interv Psychiatry*, 6(3), 326-331.
- Guest, P. C., Chan, M. K., Gottschalk, M. G., & Bahn, S. (2014). The use of proteomic biomarkers for improved diagnosis and stratification of schizophrenia patients. *Biomark Med*, 8(1), 15-27.
- Guillem, E., Pelissolo, A., Notides, C., & Lepine, J. P. (2002). Relationship between attempted suicide, serum cholesterol level and novelty seeking in psychiatric inpatients. *Psychiatry Res*, 112(1), 83-88.
- Guy, W. (1976). *Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) Assessment Manual*. Rockville: National Institute of Mental Health.
- Hage, M. P., & Azar, S. T. (2012). The link between thyroid function and depression. *J Thyroid Res*, 2012, 590648.
- Hägg, S., Lindblom, Y., Mjörndal, T., & Adolfsson, R. (2006). High prevalence of the metabolic syndrome among a Swedish cohort of patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*, 21(2), 93-98.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.
- Haro, J. M., Kamath, S. A., Ochoa, S., Novick, D., Rele, K., Fargas, A., . . . Jones, P. B. (2003). The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 416, 16-23.
- Harris, L. W., Pietsch, S., Cheng, T. M., Schwarz, E., Guest, P. C., & Bahn, S. (2012). Comparison of peripheral and central schizophrenia biomarker profiles. *PLoS One*, 7(10), e46368.
- Harvey, P. D. (2009). When does cognitive decline occur in the period prior to the first episode of schizophrenia? *Psychiatry (Edgmont)*, 6(7), 12-14.

- Harvey, P. D. (2014). Disability in schizophrenia: contributing factors and validated assessments. *J Clin Psychiatry, 75*(4), 15-20.
- Harvey, P. D., & Sharma, T. (2002). *Understanding and Treating Cognition in Schizophrenia. A Clinician's Handbook*. London: Martin Dunitz.
- Harvey, P. D., & Strassnig, M. (2012). Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status. *World Psychiatry, 11*(2), 73-79.
- Hawkins, M. A., Gunstad, J., Calvo, D., & Spitznagel, M. B. (2016). Higher fasting glucose is associated with poorer cognition among healthy young adults. *Health Psychol, 35*(2), 199-202.
- He, Y., Yu, Z., Giegling, I., Xie, L., Hartmann, A. M., Prehn, C., . . . Rujescu, D. (2012). Schizophrenia shows a unique metabolomics signature in plasma. *Transl Psychiatry, 2*, e149.
- Healy, D., Le Noury, J., Harris, M., Butt, M., Linden, S., Whitaker, C., . . . Roberts, A. P. (2012). Mortality in schizophrenia and related psychoses: data from two cohorts, 1875-1924 and 1994-2010. *BMJ Open, 2*(5). doi: 10.1136/bmjopen-2012-001810. Print 2012.
- Heckers, S. (2008). Making progress in schizophrenia research. *Schizophr Bull, 34*(4), 591-594.
- Heckers, S., Barch, D. M., Bustillo, J., Gaebel, W., Gur, R., Malaspina, D., . . . Carpenter, W. (2013). Structure of the psychotic disorders classification in DSM-5. *Schizophr res, 150*(1), 11-14.
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology, 12*(3), 426-445.
- Heiskanen, T., Niskanen, L., Lyytikäinen, R., Saarinen, P. I., & Hintikka, J. (2003). Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry, 64*(5), 575-579.
- Helleberg, M., Pedersen, M. G., Pedersen, C. B., Mortensen, P. B., & Obel, N. (2015). Associations between HIV and schizophrenia and their effect on HIV treatment outcomes: a nationwide population-based cohort study in Denmark. *Lancet HIV, 2*(8), e344-350.
- Henderson, D. C., Cagliero, E., Gray, C., Nasrallah, R. A., Hayden, D. L., Schoenfeld, D. A., & Goff, D. C. (2000). Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry, 157*(6), 975-981.
- Heneka, M. T., & Landreth, G. E. (2007). PPARs in the brain. *Biochim Biophys Acta, 1771*, 1031-1045.
- Hibbeln, J. R., Umhau, J. C., George, D. T., Shoaf, S. E., Linnoila, M., & Salem, N. (2000). Plasma total cholesterol do not predicts CSF neurotransmitter metabolites. *Am J Clin Nutr, 71*(Suppl 1), 331-338.
- Hiroeh, U., Appleby, L., Mortensen, P. B., & Dunn, G. (2001). Death by homicide, suicide, and other unnatural causes in people with mental illness: a population-based study. *Lancet, 358*(9299), 2110-2112.
- Ho, J. S., Moore, R. C., Davine, T., Cardenas, V., Bowie, C. R., Patterson, T. L., & Mausbach, B. T. (2013). Direct and mediated effects of cognitive function with multidimensional outcome measures in schizophrenia: the role of functional capacity. *J Clin and Exp Neuropsych, 35*(8), 882-895.
- Hooshmand, B., Solomon, A., Kareholt, I., Rusanen, M., Hanninen, T., Leiviska, J., . . . Kivipelto, M. (2012). Associations between serum homocysteine,

- holotranscobalamin, folate and cognition in the elderly: a longitudinal study. *J Intern Med*, 271(2), 204-212.
- Hope, S., Ueland, T., Steen, N. E., Dieset, I., Lorentzen, S., Berg, A. O., . . . Andreassen, O. A. (2013). Interleukin 1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor 1 are associated with general severity and psychotic symptoms in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr res*, 145(1-3), 36-42.
- Hor, K., & Taylor, M. (2010). Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol*, 24(Suppl 4), 81-90.
- Hu, L. Y., Shen, C. C., Hu, Y. W., Chen, M. H., Tsai, C. F., Chiang, H. L., . . . Liu, C. J. (2013). Hyperthyroidism and risk for bipolar disorders: a nationwide population-based study. *PLoS One*, 8(8), e73057.
- Hurford, I. M., Marder, S. R., Keefe, R. S., Reise, S. P., & Bilder, R. M. (2009). A brief cognitive assessment tool for schizophrenia: construction of a tool for clinicians. *Schizophr Bull*, 37(3), 538-545.
- Hussein, O., Izikson, L., Bathish, Y., Dabur, E., Hanna, A., & Zidan, J. (2015). Anti-atherogenic properties of high-density lipoproteins in psychiatric patients before and after two months of atypical anti-psychotic therapy. *J Psychopharmacol*, 29(12), 1262-1270.
- Insel, T. R. (2014). The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: precision medicine for psychiatry. *Am J Psychiatry*, 171(4), 395-397.
- Ittermann, T., Volzke, H., Baumeister, S. E., Appel, K., & Grabe, H. J. (2015). Diagnosed thyroid disorders are associated with depression and anxiety. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 50(9), 1417-1425.
- John, S., Dharwadkar, K., & Motagi, M. V. (2014). Study on association between lipid profile values and psychiatric disorders. *J Clin Diagn Res*, 8(12), WC04-06.
- Jones, J. S., Stein, D. J., Stanley, B., Guido, J. R., Winchel, R., & Stanley, M. (1994). Negative and depressive symptoms in suicidal schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand*, 89(2), 81-87.
- Jose, J., Nandeesh, H., Kattimani, S., Meiyappan, K., Sarkar, S., & Sivasankar, D. (2015). Association between prolactin and thyroid hormones with severity of psychopathology and suicide risk in drug free male schizophrenia. *Clin Chim Acta*, 444, 78-80.
- Joseph, J., Depp, C., Martin, A. S., Daly, R. E., Glorioso, D. K., Palmer, B. W., & Jeste, D. V. (2015). Associations of high sensitivity C-reactive protein levels in schizophrenia and comparison groups. *Schizophr res*, 168(1-2), 456-460.
- Kaddurah-Daouk, R., McEvoy, J., Baillie, R., Zhu, H., J, K. Y., Nimgaonkar, V. L., . . . Nasrallah, H. A. (2012). Impaired plasmalogens in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 198(3), 347-352.
- Kagal, U. A., Torgal, S. S., Patil, N. M., & Malleshappa, A. (2012). Prevalence of the metabolic syndrome in schizophrenic patients receiving second-generation antipsychotic agents--a cross-sectional study. *J Pharm Pract*, 25(3), 368-373.
- Kale, A., Naphade, N., Sapkale, S., Kamaraju, M., Pillai, A., Joshi, S., & Mahadik, S. (2010). Reduced folic acid, vitamin B12 and docosahexaenoic acid and increased homocysteine and cortisol in never-medicated schizophrenia patients: implications for altered one-carbon metabolism. *Psychiatry Res*, 175(1-2), 47-53.
- Kambeitz, J., Kambeitz-Ilankovic, L., Leucht, S., Wood, S., Davatzikos, C., Malchow, B., . . . Koutsouleris, N. (2015). Detecting neuroimaging biomarkers for

- schizophrenia: a meta-analysis of multivariate pattern recognition studies. *Neuropsychopharmacol*, 40(7), 1742-1751.
- Kaneda, Y., & Ohmori, T. (2005). Relation between estradiol and negative symptoms in men with schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 17(2), 239-242.
- Kao, Y. C., & Liu, Y. P. (2010). Effects of age of onset on clinical characteristics in schizophrenia spectrum disorders. *BMC Psychiatry*, 10, 63.
- Kapur, S., Phillips, A. G., & Insel, T. R. (2012). Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry*, 17(12), 1174-1179.
- Kathol, R. G., & Delahunt, J. W. (1986). The relationship of anxiety and depression to symptoms of hyperthyroidism using operational criteria. *Gen Hosp Psychiatry*, 8(1), 23-28.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13(2), 261-276.
- Kay, S. R., & Sevy, S. (1990). Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 16(3), 537-545.
- Kearns, A. E., Goff, D. C., Hayden, D. L., & Daniels, G. H. (2000). Risperidone-associated hyperprolactinemia. *Endocr Pract*, 6(6), 425-429.
- Keefe, R. S., & Fenton, W. S. (2007). How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull*, 33(4), 912-920.
- Keefe, R. S., Goldberg, T. E., Harvey, P. D., Gold, J. M., Poe, M. P., & Coughenour, L. (2004). The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr res*, 68(2-3), 283-297.
- Keefe, R. S., Poe, M., Walker, T. M., Kang, J. W., & Harvey, P. D. (2006). The Schizophrenia Cognition Rating Scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. *Am J Psychiatry*, 163(3), 426-432.
- Kelly, D. L., McMahon, R. P., Wehring, H. J., Liu, F., Mackowick, K. M., Boggs, D. L., . . . Dixon, L. (2011). Cigarette smoking and mortality risk in people with schizophrenia. *Schizophr Bull*, 37(4), 832-838.
- Khandaker, G. M., Pearson, R. M., Zammit, S., Lewis, G., & Jones, P. B. (2014). Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry*, 71(10), 1121-1128.
- Kiernan, R. J., Mueller, J., Langston, J. W., & Van Dyke, C. (1987). The Neurobehavioral Cognitive Status Examination: a brief but quantitative approach to cognitive assessment. *Ann Intern Med*, 107(4), 481-485.
- Kim, E. Y., Kim, S. H., Rhee, S. J., Huh, I., Ha, K., Kim, J., . . . Ahn, Y. M. (2015). Relationship between thyroid-stimulating hormone levels and risk of depression among the general population with normal free T4 levels. *Psychoneuroendocrinology*, 58, 114-119.
- Kinon, B. J., Gilmore, J. A., Liu, H., & Halbreich, U. M. (2003). Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology*, 28(Suppl 2), 55-68.

- Kinoshita, M., Numata, S., Tajima, A., Shimodera, S., Imoto, I., & Ohmori, T. (2013). Plasma total homocysteine is associated with DNA methylation in patients with schizophrenia. *Epigenetics*, 8(6), 584-590.
- Kirkpatrick, B. (2009a). The concept of schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment*, 2, 105-107.
- Kirkpatrick, B. (2009b). Schizophrenia as a systemic disease. *Schizophr Bull*, 35(2), 381-382.
- Kirkpatrick, B., Fenton, W., Carpenter, W., & Marder, S. R. (2006). The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull*, 32, 296-303.
- Kirkpatrick, B., Fernandez-Egea, E., Garcia-Rizo, C., & Bernardo, M. (2009). Differences in glucose tolerance between deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr res*, 107(2-3), 122-127.
- Kirkpatrick, B., Garcia-Rizo, C., Tang, K., Fernandez-Egea, E., & Bernardo, M. (2010). Cholesterol and triglycerides in antipsychotic-naive patients with nonaffective psychosis. *Psychiatry Res*, 178(3), 559-561.
- Kirkpatrick, B., Messias, E., Harvey, P. D., Fernandez-Egea, E., & Bowie, C. R. (2008). Is schizophrenia a syndrome of accelerated aging? *Schizophr Bull*, 34(6), 1024-1032.
- Kirkpatrick, B., Miller, B., Garcia-Rizo, C., & Fernandez-Egea, E. (2014). Schizophrenia: a systemic disorder. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, 8(2), 73-79.
- Kirkpatrick, B., Miller, B. J., Garcia-Rizo, C., Fernandez-Egea, E., & Bernardo, M. (2012). Is abnormal glucose tolerance in antipsychotic-naive patients with nonaffective psychosis confounded by poor health habits? *Schizophr Bull*, 38(2), 280-284.
- Kirkpatrick, B., Strauss, G. P., Nguyen, L., Fischer, B. A., Daniel, D. G., Cienfuegos, A., & Marder, S. R. (2011). The brief negative symptom scale: psychometric properties. *Schizophr Bull*, 37(2), 300-305.
- Kojima, S., Sunada, H., Mita, K., Sakakibara, M., Lukowiak, K., & Ito, E. (2015). Function of insulin in snail brain in associative learning. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol*, 201(10), 969-981.
- Koponen, H. J., Hakko, H. H., Saari, K. M., Lindeman, S. M., Karvonen, K. M., Isohanni, M. K., . . . Jarvelin, M. R. (2010). The prevalence and predictive value of individual criteria for metabolic syndrome in schizophrenia: a Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *World J Biol Psychiatry*, 11(2 Pt 2), 262-267.
- Kraemer, S., Minarzyk, A., Hundemer, H., Forst, T., & Kopf, D. (2010). Sex-specific differences in the prevalence of metabolic syndrome components in patients with schizophrenia - results from a German observational study. *J Psychopharmacol*, 24, A45
- Krakowski, M., & Czobor, P. (2011). Cholesterol and cognition in schizophrenia: a double-blind study of patients randomized to clozapine, olanzapine and haloperidol. *Schizophr res*, 130(1-3), 27-33.
- Kring, A. M., Gur, R. E., Blanchard, J. J., Horan, W. P., & Reise, S. P. (2013). The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): final development and validation. *Am J Psychiatry*, 170, 165-172.
- Kulhara, P., & Chandiramani, K. (1990). Positive and negative subtypes of schizophrenia. A follow-up study from India. *Schizophr res*, 3(2), 107-116.

- Kunz, M., Ceresér, K. M., Goi, P. D., Fries, G. R., Teixeira, A. L., Fernandes, B. S., & al., e. (2011). Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance. *Rev Bras Psiquiatr*, 33(3), 268-274.
- Kunz, M., Gama, C. S., Andreazza, A. C., Salvador, M., Ceresér, K. M., Gomes, F. A., . . . Kapczinski, F. (2008). Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32(7), 1677-1681.
- Kurian, S. M., Le-Niculescu, H., Patel, S. D., Bertram, D., Davis, J., Dike, C., . . . Niculescu, A. B. (2011). Identification of blood biomarkers for psychosis using convergent functional genomics. *Mol Psychiatry*, 16(1), 37-58.
- Labad, J., Stojanovic-Perez, A., Montalvo, I., Sole, M., Cabezas, A., Ortega, L., . . . Gutierrez-Zotes, A. (2015). Stress biomarkers as predictors of transition to psychosis in at-risk mental states: roles for cortisol, prolactin and albumin. *J Psychiatr Res*, 60, 163-169.
- Lackner, N., Bengesser, S. A., Birner, A., Painold, A., Fellendorf, F. T., Platzer, M., . . . Reininghaus, E. Z. (2015). Abdominal obesity is associated with impaired cognitive function in euthymic bipolar individuals. *World J Biol Psychiatry*, 1-12.
- Laws, K. R. (1999). A meta-analytic review of Wisconsin Card Sort studies in schizophrenia: general intellectual deficit in disguise? *Cogn Neuropsychiatry*, 4(1), 1-30.
- Lee, J., & Park, S. (2005). Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol*, 114(4), 599-611.
- Lehman, A. F. (1983). The effects of psychiatric symptoms on quality of life assessments among the chronic mentally ill. *Eval. Prog. Plan.*, 6, 143-151.
- Leifker, F. R., Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2009). Determinants of everyday outcomes in schizophrenia: the influences of cognitive impairment, functional capacity, and symptoms. *Schizophr res*, 115(1), 82-87.
- Lennartsson, A. K., & Jonsdottir, I. H. (2011). Prolactin in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 36(10), 1530-1539.
- Leucht, S., Burkard, T., Henderson, J., Maj, M., & Sartorius, N. (2007). Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand*, 116(5), 317-333.
- Leung, C. M., Stone, W. S., Lee, E. H., Seidman, L. J., & Chen, E. Y. (2014). Impaired facilitation of self-control cognition by glucose in patients with schizophrenia: a randomized controlled study. *Schizophr res*, 156(1), 38-45.
- Levine, J., Stahl, Z., Sela, B. A., Ruderman, V., Shumaico, O., Babushkin, I., . . . Belmaker, R. H. (2006). Homocysteine-reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia. *Biol Psychiatry*, 60, 265-269.
- Lewis, R. (2004). Should cognitive deficit be a diagnostic criterion for schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci*, 29(2), 102-113.
- Liddle, P. F., & Morris, D. L. (1991). Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *Br J Psychiatry*, 158, 340-345.

- Light, G. A., & Swerdlow, N. R. (2014). Neurophysiological biomarkers informing the clinical neuroscience of schizophrenia: mismatch negativity and prepulse inhibition of startle. *Curr Top Behav Neurosci*, *21*, 293-314.
- Lin, C. C., Chang, C. M., Liu, C. Y., & Huang, T. L. (2013). Increased high-sensitivity C-reactive protein levels in Taiwanese schizophrenic patients. *Asia Pac Psychiatry*, *5*(2), E58-63.
- Lindenmayer, J. P., Bernstein-Hyman, R., Grochowski, S., & Bark, N. (1995). Psychopathology of Schizophrenia: initial validation of a 5-factor model. *Psychopathology*, *28*(1), 22-31.
- Liu, M. L., Zhang, X. T., Du, X. Y., Fang, Z., Liu, Z., Xu, Y., . . . Xie, P. (2015). Severe disturbance of glucose metabolism in peripheral blood mononuclear cells of schizophrenia patients: a targeted metabolomic study. *J Transl Med*, *13*, 226.
- Liu, M. L., Zheng, P., Liu, Z., Xu, Y., Mu, J., Guo, J., . . . Xie, P. (2014). GC-MS based metabolomics identification of possible novel biomarkers for schizophrenia in peripheral blood mononuclear cells. *Mol Biosyst*, *10*(9), 2398-2406.
- Liu, Y. R., Hu, T. M., Lan, T. H., Chiu, H. J., Chang, Y. H., Chen, S. F., . . . Loh el, W. (2014). Association of the PPAR-gamma Gene with Altered Glucose Levels and Psychosis Profile in Schizophrenia Patients Exposed to Antipsychotics. *Psychiatry Investig*, *11*(2), 179-185.
- Lu, M. L., Wang, T. N., Lin, T. Y., Shao, W. C., Chang, S. H., Chou, J. Y., . . . Chen, V. C. (2014). Differential effects of olanzapine and clozapine on plasma levels of adipocytokines and total ghrelin. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *58*, 47-50.
- Ma, Y. Y., Shek, C. C., Wong, M. C., Yip, K. C., Ng, R. M., Nguyen, D. G., & Poon, T. K. (2009). Homocysteine level in schizophrenia patients. *Aust N Z J Psychiatry*, *43*(8), 760-765.
- MacDowell, K. S., Garcia-Bueno, B., Madrigal, J. L., Parellada, M., Arango, C., Mico, J. A., & Leza, J. C. (2013). Risperidone normalizes increased inflammatory parameters and restores anti-inflammatory pathways in a model of neuroinflammation. *Int J Neuropsychopharmacol*, *16*(1), 121-135.
- Madrigal, J. L., Moro, M. A., Lizasoain, I., Lorenzo, P., Castrillo, A., Bosca, L., & Leza, J. C. (2001). Inducible nitric oxide synthase expression in brain cortex after acute restraint stress is regulated by nuclear factor kappaB-mediated mechanisms. *J Neurochem*, *76*, 532-538.
- Magliozzi, J. R., Mungas, D., Laubly, J. N., & Blunden, D. (1989). Effect of haloperidol on a symbol digit substitution task in normal adult males. *Neuropsychopharmacol*, *2*(1), 29-37.
- Marcinko, D., Martinac, M., Karlovic, D., Filipic, I., Loncar, C., Pivac, N., & Jakovljevic, M. (2005). Are there differences in serum cholesterol and cortisol concentrations between violent and non-violent schizophrenic male suicide attempters? *Coll Antropol*, *29*(1), 153-157.
- Marcinko, D., Martinac, M., Karlovic, D., & Loncar, C. (2004). Cholesterol serum levels in violent and non-violent young male schizophrenic suicide attempters. *Psychiatr Danub*, *16*(3), 161-164.
- Marcinko, D., Pivac, N., Martinac, M., Jakovljevic, M., Mihaljevic-Peles, A., & Muck-Seler, D. (2007). Platelet serotonin and serum cholesterol concentrations in suicidal and non-suicidal male patients with a first episode of psychosis. *Psychiatry Res*, *150*(1), 105-108.

- Marcinko, D., Popovic-Knapic, V., Franic, T., Karlovic, D., Martinac, M., Brataljenovic, T., & Jakovljevic, M. (2008). Association of cholesterol and socio-demographic parameters with suicidality in the male patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub*, *20*(3), 390-395.
- Marder, S. R., Davis, J. M., & Chouinard, G. (1997). The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry*, *58*, 538-546.
- Marder, S. R., & Kirkpatrick, B. (2013). Defining and measuring negative symptoms of schizophrenia in clinical trials. *Eur Neuropsychopharmacol*, *24*(5), 737-743.
- Margari, F., Lozupone, M., Pisani, R., Pastore, A., Todarello, O., Zagaria, G., . . . Palmieri, V. (2013). Metabolic syndrome: differences between psychiatric and internal medicine patients. *Int J Psychiatry Med*, *45*(3), 203-226.
- Marthoenis, M., Aichberger, M. C., Puteh, I., Syahrial, S., & Schouler-Ocak, M. (2015). Metabolic syndrome among psychiatric inpatients with schizophrenia in Indonesia. *Asian J Psychiatr*, *15*, 10-14.
- Martinez-Cengotitabengoa, M., Mac-Dowell, K. S., Leza, J. C., Mico, J. A., Fernandez, M., Echevarria, E., . . . Gonzalez-Pinto, A. (2012). Cognitive impairment is related to oxidative stress and chemokine levels in first psychotic episodes. *Schizophr res*, *137*, 66-72.
- Martínez-Gras, I., Pérez-Nievas, B. G., García-Bueno, B., Madrigal, J. L. M., Andrés-Esteban, E., Rodríguez-Jiménez, R., . . . Leza, J. C. (2011). The anti-inflammatory prostaglandin 15d-PGJ2 and its nuclear receptor PPARgamma are decreased in schizophrenia. *Schizophr res*, *128*, 15-22.
- Martinos, A., Rinieris, P., Papachristou, D. N., Souvatzoglou, A., Koutras, D. A., & Stefanis, C. (1986). Effects of six weeks' neuroleptic treatment on the pituitary-thyroid axis in schizophrenic patients. *Neuropsychobiology*, *16*(2-3), 72-77.
- Mauri, M. C., Paletta, S., Maffini, M., Moliterno, D., & Altamura, A. C. (2013). Suicide attempts in schizophrenic patients: clinical variables. *Asian J Psychiatr*, *6*(5), 421-427.
- McElroy, S. L., Kemp, D. E., Friedman, E. S., Reilly-Harrington, N. A., Sylvia, L. G., Calabrese, J. R., . . . Shelton, R. C. (2015). Obesity, but not metabolic syndrome, negatively affects outcome in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. doi: 10.1111/acps.12460
- Medeiros-Ferreira, L., Obiols, J. E., Navarro-Pastor, J. B., & Zúñiga-Lagares, A. (2013). Metabolic syndrome and health-related quality of life in patients with schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr*, *41*(1), 17-26.
- Melas, P. A., Rogdaki, M., Osby, U., Schalling, M., Lavebratt, C., & Ekstrom, T. J. (2013). Epigenetic aberrations in leukocytes of patients with schizophrenia: association of global DNA methylation with antipsychotic drug treatment and disease onset. *Faseb J*, *26*(6), 2712-2718.
- Meltzer, H. Y., Perry, E., & Jayathilake, K. (2003). Clozapine-induced weight gain predicts improvement in psychopathology. *Schizophr res*, *59*(1), 19-27.
- Melle, I., & Barrett, E. A. (2012). Insight and suicidal behavior in first-episode schizophrenia. *Expert Rev Neurother*, *12*(3), 353-359.
- Menéndez-Miranda, I., García-Portilla, M. P., Garcia-Alvarez, L., Arrojo, M., Sanchez, P., Sarramea, F., . . . Bobes, J. (2015). Predictive factors of functional capacity and real-world functioning in patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry*, *30*, 622-627.

- Meyer, U., Schwarz, M. J., & Müller, N. (2011). Inflammatory processes in schizophrenia: a promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. *Pharmacol Ther*, *132*, 96–110.
- Micoulaud-Franchi, J. A., Faugere, M., Boyer, L., Fond, G., Richieri, R., Faget, C., . . . Lancon, C. (2015). Elevated C-reactive protein is associated with sensory gating deficit in schizophrenia. *Schizophr res*, *165*(1), 94-96.
- Michel, M., Schmidt, M. J., & Mirnics, K. (2013). Immune system gene dysregulation in autism and schizophrenia. *Dev Neurobiol*, *72*, 1277–1287.
- Milev, P., Ho, B. C., Arndt, S., & Andreasen, N. C. (2005). Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry*, *162*, 495-506.
- Miller, B. J., Buckley, P., Seabolt, W., Mellor, A., & Kirkpatrick, B. (2011). Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatr*, *70*(7), 663-671.
- Miller, B. J., Culpepper, N., & Rapaport, M. H. (2014). C-reactive protein levels in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, *7*(4), 223-230.
- Miller, B. J., Mellor, A., & Buckley, P. (2013). Total and differential white blood cell counts, high-sensitivity C-reactive protein, and the metabolic syndrome in non-affective psychoses. *Brain Behav Immun*, *31*, 82-89.
- Misiak, B., Frydecka, D., Laczmanski, L., Slezak, R., & Kiejna, A. (2014). Effects of second-generation antipsychotics on selected markers of one-carbon metabolism and metabolic syndrome components in first-episode schizophrenia patients. *Eur J Clin Pharmacol*, *70*(12), 1433-1441.
- Misiak, B., Frydecka, D., Slezak, R., Piotrowski, P., & Kiejna, A. (2014). Elevated homocysteine level in first-episode schizophrenia patients--the relevance of family history of schizophrenia and lifetime diagnosis of cannabis abuse. *Metab Brain Dis*, *29*(3), 661-670.
- Misiak, B., Kiejna, A., & Frydecka, D. (2015). Higher total cholesterol level is associated with suicidal ideation in first-episode schizophrenia females. *Psychiatry Res*, *226*(1), 383-388.
- Mistry, M., Gillis, J., & Pavlidis, P. (2013). Meta-analysis of gene coexpression networks in the post-mortem prefrontal cortex of patients with schizophrenia and unaffected controls. *BMC Neurosci*, *14*, 105.
- Mitchell, A. J., Vancampfort, D., De Herdt, A., Yu, W., & De Hert, M. (2013). Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. *Schizophr Bull*, *39*, 295-305.
- Mitchell, A. J., Vancampfort, D., Sweers, K., vanWinkel, R., Yu, W., & De Hert, M. (2013). Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders-a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*, *39*(2), 306-318.
- Molitch, M. E. (2005). Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc*, *80*(8), 1050-1057.
- Monji, A., Kato, T., & Kanba, S. (2009). Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, *63*(3), 257-265.

- Moore, P., El-sherbeny, A., Roon, P., Schoenlein, P. V., Ganapathy, V., & Smith, S. B. (2001). Apoptotic cell death in the mouse retinal ganglion cell layer is induced in vivo by the excitatory amino acid homocysteine. *Exp Eye Res*, 73(1), 45-57.
- Morgan, M. G., Scully, P. J., Youssef, H. A., Kinsella, A., Owens, J. M., & Waddington, J. L. (2003). Prospective analysis of premature mortality in schizophrenia in relation to health service engagement: a 7.5-year study within an epidemiologically complete, homogeneous population in rural Ireland. *Psychiatry Res*, 117(2), 127-135.
- Morosini, P. L., Magliano, L., Brambilla, L., Ugolini, S., & Pioli, R. (2000). Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand*, 101(4), 323-329.
- Moustafa, A. A., Hewedi, D. H., Eissa, A. M., Frydecka, D., & Misiak, B. (2014). Homocysteine levels in schizophrenia and affective disorders-focus on cognition. *Front Behav Neurosci*, 8, 343.
- Mueser, K. T., Bellack, A. S., Morrison, R. L., & Wixted, J. T. (1990). Social competence in schizophrenia: premorbid adjustment, social skill, and domains of functioning. *J Psychiatr Res*, 24, 51-63.
- Muller, N., Riedel, M., Schwarz, M. J., & Engel, R. R. (2005). Clinical effects of COX-2 inhibitors on cognition in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 255(2), 149-151.
- Müller, N., & Schwarz, M. J. (2008). A psychoneuroimmunological perspective to Emil Kraepelin's dichotomy: schizophrenia and major depression as inflammatory CNS disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 258(Suppl 2), 97-106.
- Munk-Jorgensen, P. (2010). Physical illness in persons with schizophrenia - time for action. *Indian J Med Res*, 132, 353-355.
- Muntjewerff, J. W., Kahn, R. S., Blom, H. J., & den Heijer, M. (2006). Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 11(2), 143-149.
- Murray, H. J., & O'Connor, J. J. (2003). A role for COX-2 and p38 mitogen activated protein kinase in long-term depression in the rat dentate gyrus in vitro. *Neuropharmacology*, 44, 374-380.
- Na, K.-S., Jung, H.-Y., & Kim, Y.-K. (2012). The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 48, 277-286.
- Narayan, S. K., Verman, A., Kattimani, S., Ananthanarayanan, P. H., & Adithan, C. (2014). Plasma homocysteine levels in depression and schizophrenia in South Indian Tamilian population. *Indian J Psychiatry*, 56(1), 46-53.
- Newcomer, J. W., & Hennekens, C. H. (2007). Severe mental illness and risk of cardiovascular disease. *JAMA*, 298(15), 1794-1796.
- Newcomer, J. W., Riney, S. J., Vinogradov, S., & Csernansky, J. G. (1992). Plasma prolactin and homovanillic acid as markers for psychopathology and abnormal movements during maintenance haloperidol treatment in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 41(3), 191-202.
- Nishi, A., Numata, S., Tajima, A., Kinoshita, M., Kikuchi, K., Shimodera, S., . . . Ohmori, T. (2014). Meta-analyses of blood homocysteine levels for gender and genetic association studies of the MTHFR C677T polymorphism in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 40(5), 1154-1163.

- Nishioka, M., Bundo, M., Koike, S., Takizawa, R., Kakiuchi, C., Araki, T., . . . Iwamoto, K. (2013). Comprehensive DNA methylation analysis of peripheral blood cells derived from patients with first-episode schizophrenia. *J Hum Genet*, 58(2), 91-97.
- North, C. S., Thompson, S. J., Pollio, D. E., Ricci, D. A., & Smith, E. M. (1997). A diagnostic comparison of homeless and nonhomeless patients in an urban mental health clinic. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 32(4), 236-240.
- Noto, C. S., Gadelha, A., Belangero, S. I., Smith, M. A., de Aguiar, B. W., Panizzuti, B., . . . Brietzke, E. (2011). Association of biomarkers and depressive symptoms in schizophrenia. *Neurosci Lett*, 505(3), 282-285.
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., . . . Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry*, 165(2), 203-213.
- Numata, S., Kinoshita, M., Tajima, A., Nishi, A., Imoto, I., & Ohmori, T. (2015). Evaluation of an association between plasma total homocysteine and schizophrenia by a Mendelian randomization analysis. *BMC Med Genet*, 16, 54.
- Nurjono, M., & Lee, J. (2013). Predictive utility of blood pressure, waist circumference and body mass index for metabolic syndrome in patients with schizophrenia in Singapore. *Early Interv Psychiatry*, 7(2), 205-209.
- Ohaeri, J. U., Hedo, C. C., & Lagundoye, O. O. (1993). The profile of C-reactive proteins in functional psychotic states in a cohort in Nigeria. *Acta Psychiatr Scand*, 88(4), 252-255.
- Okusaga, O. O. (2013). Accelerated aging in schizophrenia patients: the potential role of oxidative stress. *Aging Dis*, 5(4), 256-262.
- Osby, U., Correia, N., Brandt, L., & Ekblom, A. (2000). Time trends in schizophrenia mortality in Stockholm county, Sweden: cohort study. *BMJ*, 321, 483-484.
- Overall, J. E., & Gorham, D. R. (1962). The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep*, 10, 790-812.
- Palmer, B. A., Pankratz, V. S., & Bostwick, J. M. (2005). The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry*, 62(3), 247-253.
- Papanastasiou, E. (2013). The prevalence and mechanisms of metabolic syndrome in schizophrenia: a review. *Ther Adv Psychopharmacol*, 3(1), 33-51.
- Papanastasiou, E., Gaughran, F., & Smith, S. (2011). Schizophrenia as segmental progeria. *J R Soc Med*, 104(11), 475-484.
- Park, S., Yi, K. K., Na, R., Lim, A., & Hong, J. P. (2013). No association between serum cholesterol and death by suicide in patients with schizophrenia, bipolar affective disorder, or major depressive disorder. *Behav Brain Funct*, 9, 45.
- Park, S. H., Shin, W. Y., Lee, E. Y., Gil, H. W., Lee, S. W., Lee, S. J., . . . Hong, S. Y. (2011). The impact of hyperuricemia on in-hospital mortality and incidence of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ J*, 75(3), 692-697.
- Pasternak, O., Westin, C. F., Bouix, S., Seidman, L. J., Goldstein, J. M., Woo, T. U., . . . Kubicki, M. (2012). Excessive extracellular volume reveals a neurodegenerative pattern in schizophrenia onset. *J Neurosci*, 32, 17365-17372.
- Patrick, D. L., Burns, T., Morosini, P. L., Rothman, M., Gagnon, D. D., Wild, D., & Adriaenssen, I. (2009). Reliability, validity and ability to detect change of the clinician-rated Personal and Social Performance scale in patients with acute symptoms of schizophrenia. *Curr Med Res Opin*, 25(2), 325-338.

- Patterson, T. L., Goldman, S., McKibbin, C. L., Hughs, T., & Jeste, D. V. (2001). UCSD Performance-based Skills Assessment: development of a new measure of everyday functioning for severely mentally ill adults. *Schizophr Bull*, 27(2), 235-245.
- Pedrini, M., Massuda, R., Fries, G. R., Bittencourt Pasquali, M. A., Schnorr, C. E., Moreira, J. C. F., . . . Gama, C. S. (2012). Similarities in serum oxidative stress markers and inflammatory cytokines in patients with overt schizophrenia at early and late stages of chronicity. *J Psychiatr Res*, 46, 819-824.
- Peralta, V., & Cuesta, M. J. (1994a). Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 53(1), 31-40.
- Peralta, V., & Cuesta, M. J. (1994b). Validación de la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr*, 22(4), 171-177.
- Perenyi, A., & Forlano, R. (2005). Suicide in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Hung*, 7(3), 107-117.
- Perna, A. F., Ingrosso, D., & De Santo, N. G. (2003). Homocysteine and oxidative stress. *Amino Acids*, 25(3-4), 409-417.
- Petrikis, P., Tigas, S., Tzallas, A. T., Papadopoulos, I., Skapinakis, P., & Mavreas, V. (2015). Parameters of glucose and lipid metabolism at the fasted state in drug-naive first-episode patients with psychosis: Evidence for insulin resistance. *Psychiatry Res*, 229(3), 901-904.
- Petronijevic, N. D., Radonjic, N. V., Ivkovic, M. D., Marinkovic, D., Piperski, V. D., Duricic, B. M., & Paunovic, V. R. (2008). Plasma homocysteine levels in young male patients in the exacerbation and remission phase of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32(8), 1921-1926.
- Pickard, B. (2011). Progress in defining the biological causes of schizophrenia. *Expert Rev Mol Med*, 13, e25.
- Pickard, B. (2015). Schizophrenia biomarkers: Translating the descriptive into the diagnostic. *J Psychopharmacol*, 29(2), 138-143.
- Pingmuangkaew, P., Tangvarasittichai, O., & Tangvarasittichai, S. (2015). Association of Elevated Serum Uric Acid with the Components of Metabolic Syndrome and Oxidative Stress in Abdominal Obesity Subjects. *Indian J Clin Biochem*, 30(3), 286-292.
- Pino, O., Guilera, G., Rojo, J. E., Gomez-Benito, J., Bernardo, M., Crespo-Facorro, B., . . . Rejas, J. (2008). Spanish version of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S): psychometric properties of a brief scale for cognitive evaluation in schizophrenia. *Schizophr res*, 99(1-3), 139-148.
- Placidi, G. P., Boldrini, M., Patronelli, A., Fiore, E., Chiovato, L., Perugi, G., & Marazziti, D. (1998). Prevalence of psychiatric disorders in thyroid diseased patients. *Neuropsychobiology*, 38(4), 222-225.
- Potvin, S., Stip, E., Sepehry, A. A., Gendron, A., Bah, R., & Kouassi, E. (2008). Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry*, 63(8), 801-808.
- Prins, N. D., Den Heijer, T., Hofman, A., Koudstaal, P. J., Jolles, J., Clarke, R., . . . Rotterdam Scan, S. (2002). Homocysteine and cognitive function in the elderly: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*, 59(9), 1375-1380.

- Procyshyn, R. M., Wasan, K. M., Thornton, A. E., Barr, A. M., Chen, E. Y., Pomarol-Clotet, E., . . . Clozapine and Risperidone Enhancement Study Group. (2007). Changes in serum lipids, independent of weight, are associated with changes in symptoms during long-term clozapine treatment. *J Psychiatry Neurosci*, 32, 331–338.
- Purdon, S. E. (2005). *The Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP): Instructions and three alternate forms*. Edmonton, Alberta: PNL Inc.
- Quade, D. (1967). Rank analysis of covariance. *J Amer Statist Assoc*, 62(320), 1187-1200.
- Rabinowitz, J., Werbeloff, N., Caers, I., Mandel, F. S., Stauffer, V., Menard, F., . . . Kapur, S. (2013). Negative symptoms in schizophrenia - the remarkable impact of inclusion definitions in clinical trials and their consequences. *Schizophr res*, 150(2-3), 334-338.
- Rajkumar, R. P. (2014). Prolactin and psychopathology in schizophrenia: a literature review and reappraisal. *Schizophr Res Treatment*, 2014, 175360.
- Ramos-Brieva, J. A., & Cordero Villafáfila, A. (1986). Validación de la versión castellana de la Escala de Hamilton para la Depresión. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*, 14, 324-334.
- Randolph, C., Tierney, M. C., Mohr, E., & Chase, T. N. (1998). The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity. *J Clin Exp Neuropsychol*, 20(3), 310-319.
- Ranganath, C., Minzenberg, M. J., & Ragland, J. D. (2008). The cognitive neuroscience of memory function and dysfunction in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 64(1), 18-25.
- Rao, J. S., Kim, H. W., Harry, G. J., Rapoport, S. I., & Reese, E. A. (2013). Increased neuroinflammatory and arachidonic acid cascade markers, and reduced synaptic proteins, in the postmortem frontal cortex from schizophrenia patients. *Schizophr res*, 147(1), 24-31.
- Rao, M. L., Gross, G., Strebel, B., Braunig, P., Huber, G., & Klosterkötter, J. (1990). Serum amino acids, central monoamines, and hormones in drug-naïve, drug-free, and neuroleptic-treated schizophrenic patients and healthy subjects. *Psychiatry Res*, 34(3), 243-257.
- Rao, M. L., & Kolsch, H. (2003). Effects of estrogen on brain development and neuroprotection - implications for negative symptoms in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 28(Suppl 2), 83-96.
- Ribeiro-Santos, A., Lucio Teixeira, A., & Salgado, J. V. (2014). Evidence for an immune role on cognition in schizophrenia: a systematic review. *Curr Neuropharmacol*, 12(3), 273-280.
- Riecher-Rössler, A., Rybakowski, J. K., Pflueger, M. O., Beyrau, R., Kahn, R. S., Malik, P., . . . Group, E. S. (2013). Hyperprolactinemia in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis. *Psychol Med*, 43(12), 2571-2582.
- Riegel, R. E., Valvassori, S. S., Moretti, M., Ferreira, C. L., Steckert, A. V., de Souza, B., . . . Quevedo, J. (2010). Intracerebroventricular ouabain administration induces oxidative stress in the rat brain. *Int J Dev Neurosci*, 28(3), 233-237.
- Rinieris, P., Christodoulou, G. N., Souvatzoglou, A., Koutras, D. A., & Stefanis, C. (1980). Free-thyroxine index in schizophrenic patients before and after neuroleptic treatment. *Neuropsychobiology*, 6(1), 29-33.

- Robinson, D. G., Woerner, M. G., McMeniman, M., Mendelowitz, A., & Bilder, R. M. (2004). Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, *161*(3), 473-479.
- Rocca, P., Bellino, S., Calvarese, P., Marchiaro, L., Patria, L., Rasetti, R., & Bogetto, F. (2005). Depressive and negative symptoms in schizophrenia: different effects on clinical features. *Compr Psychiatry*, *46*(4), 304-310.
- Rocca, P., Montemagni, C., Zappia, S., Piterà, R., Sigaudò, M., & Bogetto, F. (2014). Negative symptoms and everyday functioning in schizophrenia: A cross-sectional study in a real world-setting. *Psychiatry Res*, *218*(3), 284-289.
- Rojó, E., Pino, O., Guilera, G., Gomez-Benito, J., Purdon, S. E., Crespo-Facorro, B., . . . Rejas, J. (2010). Neurocognitive diagnosis and cut-off scores of the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP-S). *Schizophr res*, *116*(2-3), 243-251.
- Rothermundt, M., Ponath, G., Glaser, T., Hetzel, G., & Arolt, V. (2004). S100B serum levels and long-term improvement of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *29*(5), 1004-1011.
- Rujescu, D., Genius, J., Benninghoff, J., & Giegling, I. (2012). Current progress in the genetic research of schizophrenia: relevance for drug discovery? *Curr Pharm Biotechnol*, *13*(8), 1614-1621.
- Rund, B. R., Melle, I., Friis, S., Johannessen, J. O., Larsen, T. K., Midboe, L. J., . . . McGlashan, T. (2007). The course of neurocognitive functioning in first-episode psychosis and its relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse. *Schizophr res*, *91*(1-3), 132-140.
- Ryan, M. C., Collins, P., & Thakore, J. H. (2003). Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *160*(2), 284-289.
- Saari, K., Jokelainen, J., Veijola, J., Koponen, H., Jones, P. B., Savolainen, M., . . . Lindeman, S. (2004). Serum lipids in schizophrenia and other functional psychoses: a general population northern Finland 1966 birth cohort survey. *Acta Psychiatr Scand*, *110*, 279-285.
- Saari, K., Lindeman, S., Koponen, H., Jokelainen, J., & Isohanni, M. (2004). Higher serum triglyceride levels in early-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *161*, 176.
- Saha, S., Chant, D., & McGrath, J. (2007). A systematic review of mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *64*, 1123-1131.
- Salokangas, R. K. (1997). Structure of schizophrenic symptomatology and its changes over time: prospective factor-analytical study. *Acta Psychiatr Scand*, *95*(1), 32-39.
- Salokangas, R. K., Honkonen, T., Stengård, E., & Hietala, J. (2007). Body mass index and functioning in long-term schizophrenia. Results of the DSP project. *Eur Psychiatry*, *22*(5), 313-318.
- Schoepf, D., Uppal, H., Potluri, R., & Heun, R. (2014). Physical comorbidity and its relevance on mortality in schizophrenia: a naturalistic 12-year follow-up in general hospital admissions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *264*(1), 3-28.
- Schwarz, E., Guest, P. C., Rahmoune, H., Harris, L. W., Wang, L., Leweke, F. M., . . . Bahn, S. (2012). Identification of a biological signature for schizophrenia in serum. *Mol Psychiatry*, *17*(5), 494-502.

- Schwarz, E., Guest, P. C., Steiner, J., Bogerts, B., & Bahn, S. (2012). Identification of blood-based molecular signatures for prediction of response and relapse in schizophrenia patients. *Transl Psychiatry*, 2, e82.
- Schwarz, E., Izmailov, R., Spain, M., Barnes, A., Mapes, J. P., Guest, P. C., . . . Bahn, S. (2010). Validation of a blood-based laboratory test to aid in the confirmation of a diagnosis of schizophrenia. *Biomark Insights*, 5, 39-47.
- Sethom, M. M., Fares, S., Bouaziz, N., Melki, W., Jemaa, R., Feki, M., . . . Kaabachi, N. (2010). Polyunsaturated fatty acids deficits are associated with psychotic state and negative symptoms in patients with schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 83(3), 131-136.
- Shi, J., Levinson, D. F., Duan, J., Sanders, A. R., Zheng, Y., Pe'er, I., . . . Gejman, P. V. (2009). Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature*, 460, 753-757.
- Shrivastava, A., Johnston, M., Bureau, Y., & Shah, N. (2012). Baseline serum prolactin in drug-naive, first-episode schizophrenia and outcome at five years: is it a predictive factor? *Innov Clin Neurosci*, 9(4), 17-21.
- Shrivastava, A., & Tamhane, M. (2000). Serum prolactin level and severity of psychopathology in patients of schizophrenia. *Indian J Psychiatry*, 42(1), 48-51.
- Shrivastava, S., Pucadyil, T. J., Paila, Y. D., Ganguly, S., & Chattopadhyay, A. (2010). Chronic cholesterol depletion using statin impairs the function and dynamics of human serotonin(1A) receptors. *Biochemistry*, 49, 5426-5435.
- Sicras-Mainar, A., Maurino, J., Ruiz-Beato, E., & Navarro-Artieda, R. (2015). Prevalence of metabolic syndrome according to the presence of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 11, 51-57.
- Sicras-Mainar, A., Rejas-Gutierrez, J., Navarro-Artieda, R., & Blanca-Tamayo, M. (2013). C-reactive protein as a marker of cardiovascular disease in patients with a schizophrenia spectrum disorder treated in routine medical practice. *Eur Psychiatry*, 28(3), 161-167.
- Singh, B., & Chaudhuri, T. K. (2014). Role of C-reactive protein in schizophrenia: an overview. *Psychiatry Res*, 216(2), 277-285.
- Smith, D. J., Langan, J., McLean, G., Guthrie, B., & Mercer, S. W. (2013). Schizophrenia is associated with excess multiple physical-health comorbidities but low levels of recorded cardiovascular disease in primary care: cross-sectional study. *BMJ Open*, 3(4), e002808.
- Solberg, D. K., Bentsen, H., Refsum, H., & Andreassen, O. A. (2015). Association between serum lipids and membrane fatty acids and clinical characteristics in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 132(4), 293-300.
- Sommer, I. E., de Witte, L., Begemann, M., & Kahn, R. S. (2012). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: ready for practice or a good start? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 73, 414-419.
- Song, X., Fan, X., Li, X., Kennedy, D., Pang, L., Quan, M., . . . Lv, L. (2014). Serum levels of BDNF, folate and homocysteine: in relation to hippocampal volume and psychopathology in drug naive, first episode schizophrenia. *Schizophr res*, 159(1), 51-55.
- Spelman, L. M., Walsh, P. I., Sharifi, N., Collins, P., & Thakore, J. H. (2007). Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naive patients with schizophrenia. *Diabet Med*, 24(5), 481-485.

- Stipcevic, T., Pivac, N., Kozaric-Kovacic, D., & Muck-Seler, D. (2008). Thyroid activity in patients with major depression. *Coll Antropol*, 32(3), 973-976.
- Stojanovic, A., Martorell, L., Montalvo, I., Ortega, L., Monseny, R., Vilella, E., & Labad, J. (2014). Increased serum interleukin-6 levels in early stages of psychosis: associations with at-risk mental states and the severity of psychotic symptoms. *Psychoneuroendocrinology*, 41, 23-32.
- Stollery, B., & Christian, L. (2016). Glucose improves object-location binding in visual-spatial working memory. *Psychopharmacology (Berl)*, 233(3), 529-547.
- Strassnig, M., Brar, J. S., & Ganguli, R. (2003). Nutritional assessment of patients with schizophrenia: a preliminary study. *Schizophr Bull*, 29, 393-397.
- Stubbs, B., Gardner-Sood, P., Smith, S., Ismail, K., Greenwood, K., Farmer, R., & Gaughran, F. (2015). Sedentary behaviour is associated with elevated C-reactive protein levels in people with psychosis. *Schizophr res*, 168(1-2), 461-464.
- Sugawara, N., Yasui-Furukori, N., Sato, Y., Umeda, T., Kishida, I., Yamashita, H., . . . Kaneko, S. (2010). Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Japan. *Schizophr res*, 123, 244-250.
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*, 60, 1187-1192.
- Sun, X. Y., Lu, J., Zhang, L., Song, H. T., Zhao, L., Fan, H. M., . . . Zhang, L. Y. (2015). Aberrant microRNA expression in peripheral plasma and mononuclear cells as specific blood-based biomarkers in schizophrenia patients. *J Clin Neurosci*, 22(3), 570-574.
- Suttajit, S., & Pilakanta, S. (2013). Prevalence of metabolic syndrome and its association with depression in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 9, 941-946.
- Takahashi, M., Hayashi, H., Watanabe, Y., Sawamura, K., Fukui, N., Watanabe, J., . . . Someya, T. (2010). Diagnostic classification of schizophrenia by neural network analysis of blood-based gene expression signatures. *Schizophr res*, 119(1-3), 210-218.
- Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008). Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr res*, 102(1-3), 1-18.
- Tiihonen, J., Lönnqvist, J., Wahlbeck, K., Klaukka, T., Niskanen, L., Tanskanen, A., & Haukka, J. (2009). 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*, 374, 620-627.
- Togay, B., Noyan, H., Tasdelen, R., & Uçok, A. (2015). Clinical variables associated with suicide attempts in schizophrenia before and after the first episode. *Psychiatry Res*, 229(1-2), 252-256.
- Toro, P. A., Hobden, K. L., Wyszacki Durham, K., Oko-Riebau, M., & Boksaczanin, A. (2014). Comparing the characteristics of homeless adults in Poland and the United States. *Am J Community Psychol*, 53(1-2), 134-145.
- Toyomoto, M., Ohta, M., Okumura, K., Yano, H., Matsumoto, K., Inoue, S., . . . Ikeda, K. (2004). Prostaglandins are powerful inducers of NGF and BDNF production in mouse astrocyte cultures. *FEBS Lett*, 562, 211-215.
- Tregellas, J. R., Smucny, J., Harris, J. G., Olincy, A., Maharajh, K., Kronberg, E., . . . Freedman, R. (2014). Intrinsic hippocampal activity as a biomarker for cognition and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 171(5), 549-556.

- Twamley, E. W., Doshi, R. R., Nayak, G. V., Palmer, B. W., Golshan, S., Heaton, R. K., . . . Jeste, D. V. (2002). Generalized cognitive impairments, ability to perform everyday tasks, and level of independence in community living situations of older patients with psychosis. *Am J Psychiatry*, *159*(12), 2013-2020.
- van Os, J., & Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *Lancet*, *374*(9690), 635-645.
- van Winkel, R., De Hert, M., Van Eyck, D., Hanssens, L., Wampers, M., Scheen, A., & Peuskens, J. (2006). Screening for diabetes and other metabolic abnormalities in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: evaluation of incidence and screening methods. *J Clin Psychiatry*, *67*(10), 1493-1500.
- van Winkel, R., Moons, T., Peerbooms, O., Rutten, B., Peuskens, J., Claes, S., . . . De Hert, M. (2010). MTHFR genotype and differential evolution of metabolic parameters after initiation of a second generation antipsychotic: an observational study. *Int Clin Psychopharmacol*, *25*, 270-276.
- van Winkel, R., Rutten, B. P., Peerbooms, O., Peuskens, J., van Os, J., & De Hert, M. (2010). MTHFR and risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr res*, *121*, 193-198.
- Vancampfort, D., Sweers, K., Probst, M., Maurissen, K., Knapen, J., Minguet, P., & De Hert, M. (2011). The association of metabolic syndrome with physical activity performance in patients with schizophrenia. *Diabetes Metab*, *37*, 318-323.
- Vancampfort, D., Wampers, M., Mitchell, A. J., Correll, C. U., De Herdt, A., Probst, M., & De Hert, M. (2013). A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naive, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry*, *12*(3), 240-250.
- Velligan, D. I., DiCocco, M., Bow-Thomas, C. C., Cadle, C., Glahn, D. C., Miller, A. L., . . . Crismon, M. L. (2004). A brief cognitive assessment for use with schizophrenia patients in community clinics. *Schizophr res*, *71*(2-3), 273-283.
- Ventura, J., Hellemann, G. S., Thames, A. D., Koellner, V., & Nuechterlein, K. H. (2009). Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr res*, *113*(2-3), 189-199.
- Vincenzi, B., Borba, C. P., Gray, D. A., Copeland, P. M., Wang, X., Fan, X., . . . Henderson, D. C. (2013). An exploratory study examining lipid-lowering medications in reducing fasting serum lipids in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotics. *Ann Clin Psychiatry*, *25*(2), 141-148.
- Vuksan-Cusa, B., Jakovljevic, M., Sagud, M., Mihaljevic Peles, A., Marcinko, D., Topic, R., . . . Sertic, J. (2011). Metabolic syndrome and serum homocysteine in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second generation antipsychotics. *Psychiatry Res*, *189*(1), 21-25.
- Vuksan-Cusa, B., Marcinko, D., Nad, S., & Jakovljevic, M. (2009). Differences in cholesterol and metabolic syndrome between bipolar disorder men with and without suicide attempts. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *33*(1), 109-112.
- Vuksan-Cusa, B., Sagud, M., & Jakovljević, M. (2010). C-reactive protein and metabolic syndrome in patients with bipolar disorder compared to patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub*, *22*(2), 275-277.
- Vuksan-Cusa, B., Sagud, M., Jakovljevic, M., Peles, A. M., Jaksic, N., Mihaljevic, S., . . . Jevtovic, S. (2013). Association between C-reactive protein and homocysteine

- with the subcomponents of metabolic syndrome in stable patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Nord J Psychiatry*, 67(5), 320-325.
- Walters, J., & Jones, I. (2008). Clinical questions and uncertainty - prolactin measurement in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *J Psychopharmacol*, 22(Suppl 2), 82-89.
- Wang, J., Bai, X., Chen, Y., Zhao, Y., & Liu, X. (2012). Homocysteine induces apoptosis of rat hippocampal neurons by inhibiting 14-3-3epsilon expression and activating calcineurin. *PLoS One*, 7(11), e48247.
- Wang, J., Wang, Y., Yang, J., & Huang, Y. (2014). microRNAs as novel biomarkers of schizophrenia (Review). *Exp Ther Med*, 8(6), 1671-1676.
- Wani, R. A., Dar, M. A., Margoob, M. A., Rather, Y. H., Haq, I., & Shah, M. S. (2015). Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia, before and after antipsychotic treatment. *J Neurosci Rural Pract*, 6(1), 17-22.
- Watanabe, J., Suzuki, Y., Sugai, T., Fukui, N., Ono, S., Tsuneyama, N., . . . Someya, T. (2012). The lipid profiles in Japanese patients with schizophrenia treated with antipsychotic agents. *Gen Hosp Psychiatry*, 34(5), 525-528.
- Weickert, C. S., Weickert, T. W., Pillai, A., & Buckley, P. F. (2013). Biomarkers in schizophrenia: a brief conceptual consideration. *Dis Markers*, 35(1), 3-9.
- Wen, S., Cheng, M., Wang, H., Yue, J., Li, G., Zheng, L., . . . Peng, F. (2012). Serum uric acid levels and the clinical characteristics of depression. *Clin Biochem*, 45(1-2), 49-53.
- WHO. (2011). *World Report on Disability*. Geneva: World Health Organization.
- Wieck, A., & Haddad, P. M. (2003). Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review. *Br J Psychiatry*, 182, 199-204.
- Willette, A. A., Bendlin, B. B., Starks, E. J., Birdsill, A. C., Johnson, S. C., Christian, B. T., . . . Asthana, S. (2015). Association of insulin resistance with cerebral glucose uptake in late middle-aged adults at risk for alzheimer disease. *JAMA Neurol*, 72(9), 1013-1020.
- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jonsson, B., . . . Steinhausen, H. C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, 21(9), 655-679.
- Wockner, L. F., Noble, E. P., Lawford, B. R., Young, R. M., Morris, C. P., Whitehall, V. L., & Voisey, J. (2014). Genome-wide DNA methylation analysis of human brain tissue from schizophrenia patients. *Transl Psychiatry*, 4, e339.
- Woods, A. G., Sokolowska, I., Taurines, R., Gerlach, M., Dudley, E., Thome, J., & Darie, C. C. (2012). Potential biomarkers in psychiatry: focus on the cholesterol system. *J Cell Mol Med*, 16(6), 1184-1195.
- Wu, X., Huang, Z., Wu, R., Zhong, Z., Wei, Q., Wang, H., . . . Zhang, J. (2013). The comparison of glycometabolism parameters and lipid profiles between drug-naïve, first-episode schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophr res*, 150 (1), 157-162.
- Wysokinski, A. (2014). Blood levels of glucose and insulin and insulin resistance in patients with schizophrenia on clozapine monotherapy. *Diabetes Metab Syndr*, 8(4), 236-241.
- Wysokinski, A., & Kloszewska, I. (2013). Homocysteine levels in patients with schizophrenia on clozapine monotherapy. *Neurochem Res*, 38(10), 2056-2062.

- Wysokinski, A., & Kloszewska, I. (2014). Level of thyroid-stimulating hormone (TSH) in patients with acute schizophrenia, unipolar depression or bipolar disorder. *Neurochem Res*, *39*(7), 1245-1253.
- Wysokinski, A., & Kloszewska, I. (2015). Uric acid levels in patients with schizophrenia on clozapine monotherapy. *Nord J Psychiatry*, *69*(6), 453-458.
- Wysokiński, A., Margulska, A., Strzelecki, D., & Kłoszewska, I. (2015). Levels of C-reactive protein (CRP) in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Nord J Psychiatry*, *69*(5), 346-353.
- Xiong, P., Zeng, Y., Wu, Q., Han Huang, D. X., Zainal, H., Xu, X., . . . Lu, J. (2014). Combining serum protein concentrations to diagnose schizophrenia: a preliminary exploration. *J Clin Psychiatry*, *75*(8), e794-801.
- Xu, Y., Zhu, J., Gao, L., Liu, Y., Shen, J., Shen, C., . . . Wu, X. (2013). Hyperuricemia as an independent predictor of vascular complications and mortality in type 2 diabetes patients: a meta-analysis. *PLoS One*, *8*(10), e78206.
- Yang, J., Chen, T., Sun, L., Zhao, Z., Qi, X., Zhou, K., . . . Wan, C. (2013). Potential metabolite markers of schizophrenia. *Mol Psychiatry*, *18*(1), 67-78.
- Yao, J. K., Reddy, R., & van Kammen, D. P. (1998). Reduced level of plasma antioxidant uric acid in schizophrenia. *Psychiatry Res*, *80*(1), 29-39.
- Yoshino, K., Nishide, M., Sankai, T., Inagawa, M., Yokota, K., Moriyama, Y., . . . Iso, H. (2010). Validity of brief food frequency questionnaire for estimation of dietary intakes of folate, vitamins B6 and B12, and their associations with plasma homocysteine concentrations. *Int J Food Sci Nutr*, *61*(1), 61-67.
- Zhang, B. H., Han, M., Zhang, X. Y., Hui, L., Jiang, S. R., Yang, F. D., . . . Huang, X. F. (2015). Gender differences in cognitive deficits in schizophrenia with and without diabetes. *Compr Psychiatry*, *63*, 1-9.
- Zhang, M., Zhao, Z., He, L., & Wan, C. (2010). A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. *Sci China Life Sci*, *53*(1), 112-124.
- Zhang, X. Y., Chen da, C., Xiu, M. H., Tang, W., Zhang, F., Liu, L., . . . Kosten, T. R. (2013). Plasma total antioxidant status and cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophr res*, *139*, 66-72.
- Zhang, X. Y., Chen, D. C., Tan, Y. L., An, H. M., Zunta-Soares, G. B., Huang, X. F., & Soares, J. C. (2015). Glucose disturbances in first-episode drug-naive schizophrenia: Relationship to psychopathology. *Psychoneuroendocrinology*, *62*, 376-380.
- Zhang, X. Y., Zhou, D. F., Cao, L. Y., Zhang, P. Y., Wu, G. Y., & Shen, Y. C. (2005). Prolactin levels in male schizophrenic patients treated with risperidone and haloperidol: a double-blind and randomized study. *Psychopharmacology (Berl)*, *178*(1), 35-40.
- Zhang, X. Y., Zhou, D. F., Yuan, C. L., Zhang, P. Y., Wu, G. Y., & Shen, Y. C. (2002). Risperidone-induced increase in serum prolactin is correlated with positive symptom improvement in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res*, *109*(3), 297-302.
- Zhang, Y., Chen, M., Chen, J., Wu, Z., Yu, S., Fang, Y., & Zhang, C. (2014). Metabolic syndrome in patients taking clozapine: prevalence and influence of catechol-O-methyltransferase genotype. *Psychopharmacology (Berl)*, *231*(10), 2211-2218.
- Ziedonis, D., Hitsman, B., Beckham, J. C., Zvolensky, M., Adler, L. E., Audrain-McGovern, J., . . . Riley, W. T. (2008). Tobacco use and cessation in psychiatric

- disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob Res*, 10(12), 1691-1715.
- Zisook, S., Nyer, M., Kasckow, J., Golshan, S., Lehman, D., & Montross, L. (2006). Depressive symptom patterns in patients with chronic schizophrenia and subsyndromal depression. *Schizophr res*, 86(1-3), 226-233.

Anexos

Anexo I. Hoja de información al paciente y consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO GENERAL

Título del estudio: **Construcción de un modelo de estadiaje clínico en la esquizofrenia.**

Le invitamos a participar en un estudio de investigación. Antes de decidir, es importante que entienda por qué se está llevando a cabo esta investigación, cómo se va a utilizar su información, lo que va a implicar el estudio, así como sus posibles riesgos y molestias. Por favor, tómese el tiempo necesario para leer atentamente la información proporcionada a continuación y, si lo desea, comentarla.

¿Cuáles son los antecedentes y los objetivos de la investigación?

Con este estudio intentamos desarrollar una herramienta, el estadiaje clínico, utilizada en otras enfermedades como por ejemplo el cáncer, que ayude al psiquiatra en el pronóstico de la enfermedad y en las decisiones sobre el tratamiento más adecuado en función del momento de la enfermedad en que se encuentre el paciente.

¿Cómo se realizará el estudio?

Si Ud. decide participar, una vez que haya firmado su consentimiento informado, le haremos una historia clínica exhaustiva sobre su desarrollo personal, enfermedad actual, uso de sustancias, salud somática, nivel de funcionamiento y calidad de vida. Asimismo, le realizaremos un chequeo básico de salud (tensión arterial, peso, altura, perímetro abdominal), un electrocardiograma, y una extracción de sangre para determinar su hemograma, la glucemia, el colesterol, el perfil de funcionamiento hepático y renal, las hormonas tiroideas, los marcadores de inflamación, y de infección por la hepatitis, sífilis y virus de la inmunodeficiencia humana.

Todas las pruebas arriba mencionadas se realizarán en una única ocasión, una vez Ud. decida participar y firme el consentimiento informado.

¿Tengo que participar?

Su participación es voluntaria. Si desea participar debe saber que en cualquier momento puede decidir abandonar su participación, comunicándoselo a su médico sin tener que manifestar razón alguna para ello. Su médico también podrá retirarlo del estudio si así lo creyera conveniente. El abandono por su parte o la retirada por parte de su médico no tendrá ninguna repercusión sobre su tratamiento ni seguimiento habitual en el centro.

Usted decide si quiere o no quiere participar. Si decide participar, deberá firmar este consentimiento informado.

¿Cuáles son los posibles beneficios y riesgos al participar?

Además de que el estudio puede comportar un beneficio directo para usted –un conocimiento exhaustivo de su estado de salud mental y somática-, su participación contribuirá a desarrollar el modelo de estadiaje clínico en la esquizofrenia que permitirá a los psiquiatras adoptar el tratamiento más indicado según las necesidades del momento evolutivo de la enfermedad en que se encuentre el paciente.

Los riesgos que puede correr al participar son únicamente los derivados de la extracción de sangre para los análisis que hay que realiza

¿Cómo se utilizarán mis datos personales?

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, al firmar este documento Usted da consentimiento al médico del estudio y a su personal para que obtengan y procesen sus datos recogidos en los cuestionarios y en las pruebas analíticas. En ningún caso figurará su nombre.

Sus datos recogidos podrán ser evaluados en el centro del estudio por las autoridades, el Comité de Investigación Clínica u otras entidades supervisoras. El propósito de estas evaluaciones es garantizar el desarrollo correcto del estudio y/o la calidad de los datos del mismo.

Es posible que se publiquen los resultados del estudio en la literatura científica médica, pero su identidad no se revelará.

¿Con quién debería contactar si necesito más información?

Cuando tenga preguntas acerca del estudio, por favor contacte con:

Dr.: _____ N° teléfono: _____

Dirección: _____

Se le entregará copia de esta información y del consentimiento informado firmado y fechado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO GENERAL

Título del estudio: **Construcción de un modelo de estadiaje clínico en la esquizofrenia.**

Yo, _____ (nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado;

He podido hacer preguntas sobre el estudio; y

He hablado con: _____ (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio

- 1) cuando quiera;
- 2) sin tener que dar explicaciones; y
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y Autorizo que mis datos del estudio sean procesados y revisados como se describe en el consentimiento.

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante: _____ Fecha: _____

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado.

Firma del investigador: _____ Fecha: _____

Anexo II. Protocolo ad hoc de características demográficas, clínicas y asistenciales

1. Datos demográficos			
<i>Iniciales:</i>	<i>Nº Historia:</i>	<i>Fecha evaluación:</i>	
<i>Edad:</i>	<i>Fecha nacimiento:</i>	<i>Sexo:</i> 1. Varón 2. Mujer	
<i>Estado civil:</i> 1. Nunca casado 2. Casado 3. Pareja de hecho (viviendo como casado) 4. Separado/Divorciado 5. Viudo	<i>Raza / Etnia:</i> 1. Caucásica 2. Árabe 3. Subsahariana 4. Hispana 5. Gitana 6. Otras	<i>Nivel de estudios:</i> Nº años estudió: Nº cursos repetidos:	<i>Estudios finalizados:</i> 1. Nunca escolarizado 2. Primaria / Básica 3. Secundaria-BUP-FP1 4. Bachiller / FP2 / COU 5. Universitarios 6. Otros
<i>Lugar de residencia:</i> 1. Domicilio familia de origen 2. Domicilio familia propia 3. Pensión 4. Piso protegido 5. Institución 6. Otro	<i>Convivencia:</i> 1. Familia de origen 2. Familia propia 3. Solo 4. Amigos 5. Otros pacientes 6. Otro	<i>Carnet de conducir:</i> 0. No 1. Sí	<i>Incapacitación legal:</i> 0. No 1. Curatela 2. Gestión de salud 3. Completa
<i>Situación laboral actual:</i> 1. Activo 2. Paro 3. IT, esquizofrenia 4. IT, otra patología no mental 5. IP, esquizofrenia 6. IP, otra patología no mental 7. Jubilado por edad 8. Paga no contributiva 9. Estudiante 10. Labores de la casa	<i>Historia laboral:</i> Trabajó alguna vez?: 0. No 1. Sí En caso de haber trabajado, edad 1º trabajo:		
	<i>Tipo de trabajo</i>	<i>Duración</i>	<i>Motivo de cese</i>
	T1: T2: T3:	T1: T2: T3:	T1: T2: T3:
<i>Autonomía económica actual:</i> 1. Trabajo propio 2. Pensión / Paga no contributiva 3. Salario social 4. Familia 5. Subsidio del paro 6. Otros	<i>Minusvalía / Dependencia:</i> 0. No 1. Grado:	<i>Historia de problemas legales:</i> 0. No 1. Sí	
		1. Detenciones 2. Condenas 3. Cárcel	0. No 1. Sí → Nº: 0. No 1. Sí → Nº: 0. No 1. Sí Si afirmativo cárcel: - Nº veces: - Tiempo total (años, meses):

2. Datos clínicos				
<i>Edad diagnóstico:</i>		<i>Nº de ingresos:</i>		
<i>Años evolución enfermedad:</i>		<i>Edad 1º ingreso:</i>		
<i>Comorbilidad con Trastornos de la personalidad:</i> 0. No 1. Sí Si afirmativo, diagnósticos:		<i>Comorbilidad con otros Trastornos mentales del eje I:</i> 0. No 1. Sí Si afirmativo, diagnósticos: - T ansiedad: - T por uso de sustancias: - Otros:		
<i>Intentos autolíticos largo vida:</i> 0. No 1. Sí → Nº:		<i>Antecedentes psiquiátricos en familiares de 1º grado:</i> 0. No 1. Sí Si afirmativo, (marque todos) 1. Depresión unipolar 2. TBP 3. T esquizofrénico 4. T x uso de sustancias 5. T de ansiedad 6. T de personalidad 7. Suicidio consumado 8. Otros (especifique): _____		
<i>Tratamiento farmacológico actual:</i>				
1. Aripiprazol – dosis/día: 2. Asenapina – dosis/día: 3. Olanzapina – dosis/día: 4. Paliperidona – dosis/día: 5. Quetiapina – dosis/día: 6. Risperidona – dosis/día: 7. Ziprasidona – dosis/día: 8. Consta – dosis/14 días: 9. Xeplion – dosis/28 días: 10. Otro:		<i>Antidepresivos:</i> 0. No 1. Sí Si afirmativo, especifique todos:		<i>Benzodiacepinas:</i> 0. No 1. Sí Si afirmativo, especifique todos: Otros: 0. No 1. Sí Si afirmativo, especifique todos:
3. Uso de tóxicos				
<i>3.1. Legales</i>				
<i>Café → Nº unidades / día:</i>		<i>Edad 1º consumo:</i>		<i>Nº de años consumo:</i>
<i>Tabaco → Nº de pitillos / día:</i>		<i>Edad 1º consumo:</i>		<i>Nº años de consumo:</i>
<i>Alcohol → Nº UBEs / semana:</i>				
<i>3.2. Ilegales</i>				
	<i>Edad 1º consumo:</i>	<i>Nº de años de consumo regular (al menos 1 día/mes):</i>	<i>Nº de meses consumidos en el último año:</i>	<i>Nº de días consumido en el último mes:</i>
1. Marihuana 2. Cocaína 3. Otros estimulantes 4. Alucinógenos 5. Heroína 6. Metadona 7. Otros				

Anexo III. Escala del Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS)

1. Delirios	1	2	3	4	5	6	7
2. Desorganización conceptual	1	2	3	4	5	6	7
3. Alucinaciones	1	2	3	4	5	6	7
4. Excitación	1	2	3	4	5	6	7
5. Grandiosidad	1	2	3	4	5	6	7
6. Suspiciousidad/perjuicio	1	2	3	4	5	6	7
7. Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7
Escala positiva (PANSS-P)	Puntuación directa:			Percentil:			
1. Embotamiento afectivo	1	2	3	4	5	6	7
2. Retraimiento emocional	1	2	3	4	5	6	7
3. Contacto pobre	1	2	3	4	5	6	7
4. Retraimiento social	1	2	3	4	5	6	7
5. Pensamiento abstracto	1	2	3	4	5	6	7
6. Fluidez de la conversación	1	2	3	4	5	6	7
7. Pensamiento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7
Escala negativa (PANSS-N)	Puntuación directa:			Percentil:			
	1	2	3	4	5	6	7
Escala compuesta (PANSS-C)	Puntuación directa:			Percentil:			
1. Preocupación somática	1	2	3	4	5	6	7
2. Ansiedad	1	2	3	4	5	6	7
3. Sentimientos de culpa	1	2	3	4	5	6	7
4. Tensión motora	1	2	3	4	5	6	7
5. Manierismos/posturas	1	2	3	4	5	6	7
6. Depresión	1	2	3	4	5	6	7
7. Enlentecimiento motor	1	2	3	4	5	6	7
8. Falta de colaboración	1	2	3	4	5	6	7
9. Pensamientos inusuales	1	2	3	4	5	6	7
10. Desorientación	1	2	3	4	5	6	7
11. Atención deficiente	1	2	3	4	5	6	7
12. Ausencia de <i>insight</i>	1	2	3	4	5	6	7
13. Trastornos de la volición	1	2	3	4	5	6	7
14. Control deficiente de los impulsos	1	2	3	4	5	6	7
15. Ensimismamiento	1	2	3	4	5	6	7
16. Evitación social activa	1	2	3	4	5	6	7
Psicopatología general (PANSS-PG)	Puntuación directa:			Percentil:			
	1	2	3	4	5	6	7

Anexo IV. Escala de Evaluación de los Síntomas Negativos (NSA-16)

1. Tiempo prolongado de respuesta. Después de de realizar las preguntas al sujeto, las pausas inapropiadas durante períodos prolongados de tiempo después de la pregunta. Evalúa la severidad de la frecuencia de esas pausas.

1. No pausas anormales antes de hablar.
2. Mínima evidencia de pausas inapropiadas, puede estar fuera de lo normal.
3. Ocasionalmente pausas suficientemente prolongadas antes de responder a la pregunta que lleva a que te preguntes si te ha oído.
4. Las pausas ocurren frecuentemente (20-40% de las respuestas).
5. Las pausas ocurren la mayor parte del tiempo (40-80% de las respuestas).
6. Las pausas ocurren en casi todas las respuestas (80-100% de las respuestas).
9. No evaluable (usarlo únicamente cuando todos los esfuerzos por evaluar este ítem han fallado).

2. Habla restringida. Este ítem evalúa la cantidad de habla que el sujeto proporciona en el curso de la entrevista. Las evaluaciones de este ítem sugieren que el sujeto da respuestas breves a las preguntas y/o da detalles solo después de que el entrevistador le estimule.

1. Cantidad de habla normal.
2. Mínima reducción en la cantidad, puede estar fuera de lo normal.
3. El habla parece reducida, pero se puede obtener más con una estimulación mínima.
4. El habla se mantiene solo estimulando al sujeto.
5. Las respuestas están normalmente limitadas a unas pocas palabras y/o los detalles se obtienen solo estimulándolo o presionándolo.
6. Las respuestas son normalmente no verbales o limitadas a una o dos palabras (después de los esfuerzos por conseguir que el sujeto elabore las respuestas).
9. No evaluable (usarlo únicamente cuando todos los esfuerzos por evaluar este ítem han fallado).

3. Contenido del discurso empobrecido. El sujeto puede hablar mucho o poco, pero la información que proporciona es muy limitada. Si este síntoma es marcado, puedes sentir que tienes poca más información al final de la conversación que al principio. Para sujetos que dan respuestas mínimas, la evaluación del ítem se basa en lo que conoce el evaluador después de haber realizado todas las preguntas.

1. Contenido del habla normal.
2. Mínima reducción en el contenido, puede estar fuera de lo normal.
3. Las ideas son a veces vagas.
4. Las ideas son vagas y/o algunas ideas parecen vagas después de que el entrevistador pregunta por su clarificación.
5. Las ideas parecen vagas después de que el entrevistador pregunta por su clarificación.
6. Las ideas no pueden ser clarificadas.
9. No evaluable (usarlo únicamente cuando todos los esfuerzos por evaluar este ítem han fallado).

4. Discurso inarticulado. El habla del sujeto no puede ser entendido porque su enunciación es pobre. No evaluar subvocalizaciones psicóticas si el resto del habla del sujeto es normal y esas expresiones no son dirigidas por el entrevistador. Para sujetos con una dialéctica fuerte, la evaluación se basa en la habilidad del sujeto para articular y no en la competencia con el lenguaje.

1. Habla clara, no murmuraciones.
2. Mínima habla ilegible, puede estar fuera de lo normal.
3. Unas pocas palabras murmuradas, pero pueden ser entendidas en el contexto.
4. Ocasionalmente al sujeto se le puede solicitar que repita las palabras murmuradas.
5. Algunas palabras son difíciles de entender; al sujeto se le solicita frecuentemente que repita, pero con la repetición puede ser normalmente entendido.
6. Poco lenguaje comprendido después de la repetición.
9. No evaluable (usarlo únicamente cuando todos los esfuerzos por evaluar este ítem han fallado).

5. Emoción: rango reducido. La emoción es el contenido de la sensación de la vida interior de una persona. Este ítem evalúa el rango de emociones experimentadas por el sujeto durante la semana pasada (u otro período de tiempo específico). La base de la respuesta son las contestaciones que ha dado acerca de si se ha sentido feliz, triste, etc. durante la pasada semana, pero no está limitada a esas emociones. Este ítem debe ser distinguido de la capacidad para mostrar afecto, la cual es evaluada en otro lugar. (Si te parece que la vida emocional de un sujeto es autística, no validada contextualmente, evalúa su rango emocional de acuerdo con las interpretaciones de su experiencia).

1. Rango normal de emoción.
2. Mínima reducción en el rango, puede estar fuera de lo normal.
3. El rango parece restringido si lo comparas con una persona normal, pero durante un marco de tiempo específico convincentemente reporta al menos 4 emociones.
4. El sujeto convincentemente identifica 2 o 3 experiencias emocionales.
5. El sujeto convincentemente identifica solo 1 experiencia emocional.
6. Los sujetos reportan un rango pequeño o no emocional.
9. No evaluable (usarlo únicamente cuando todos los esfuerzos por evaluar este ítem han fallado).

6. Afecto: reducida modulación de la intensidad. Este ítem evalúa la modulación de la intensidad del afecto mostrada durante la entrevista, mientras la conversación transcurre (sería de esperar que se suscitasen significativamente diferentes intensidades de afecto en una persona normal).

1. Modulaciones normales de afecto.
2. Mínima reducción en la modulación, puede estar fuera de lo normal.

3. La intensidad afectiva está apagada en comparación con una persona normal, pero se observan algunos cambios espontáneos en la intensidad afectiva apropiados al contenido de la conversación.
 4. Las respuestas afectivas están claramente apagadas, pero preguntando por cuestiones más graves, se pueden promover cambios apropiados en la intensidad afectiva.
 5. La intensidad del afecto está modulada solo ligeramente, incluso después de estimularlo.
 6. Las respuestas afectivas no son nunca moduladas, incluso después de estimularlo.
 9. No evaluable (usarlo únicamente cuando todos los esfuerzos por evaluar este ítem han fallado).
- 7. Afecto: se muestra reducido incluso con la demanda.** El afecto es la expresión hacia el exterior de los sentimientos de una persona. Este ítem evalúa la habilidad del sujeto para mostrar un rango de afectos, mediante cambios en su expresión facial y gestos, cuando el entrevistador le solicita que se muestre como si estuviese feliz, triste, orgulloso, con miedo, sorprendido y enfadado. (Aunque son capaces, algunos sujetos son reticentes a expresar estas cuestiones. El entrevistador debe estimular al sujeto hasta que se convenza de que es incapaz o reacio de asumir la expresión. No se aceptan expresiones afectivas correctas que son poco entusiastas y poco convincentes, tampoco se aceptan descripciones de expresiones afectivas).
1. El paciente muestra convincentemente todas las expresiones afectivas.
 2. El paciente muestra convincentemente 5 de las 6 expresiones afectivas.
 3. El paciente muestra 4 de las 6 expresiones afectivas.
 4. El paciente muestra 2 o 3 de las 6 expresiones afectivas.
 5. El paciente muestra 1 de las 6 expresiones afectivas.
 6. El paciente es incapaz de mostrar alguna de las expresiones afectivas.
 9. No evaluable (usarlo únicamente cuando todos los esfuerzos por evaluar este ítem han fallado).
- 8. Reducción del deseo social.** Este ítem evalúa el deseo del sujeto de iniciar interacciones sociales. El deseo puede ser medido en parte por el número actual de contactos sociales con otras personas. Para evaluar la gravedad se debe observar el tipo de interacciones sociales y su frecuencia. Recuerda que el rango de referencia es una persona normal de 20 años.
1. Deseo social normal.
 2. Mínima reducción en deseo social, puede estar fuera de lo normal.
 3. El deseo de interacción social puede estar de alguna forma reducido.
 4. Una obvia reducción en el deseo de iniciar contactos sociales, pero hay cierto número de contactos iniciados cada semana.
 5. Marcada reducción en el deseo del sujeto de iniciar contactos sociales, pero algunos contactos son mantenidos por iniciativa del sujeto (como con la familia).
 6. Sin deseos de iniciar ninguna interacción social.
 9. No evaluable (usarlo únicamente cuando todos los esfuerzos por evaluar este ítem han fallado).
- 9. Pobre rapport con el evaluador.** Este ítem evalúa el sentido subjetivo del evaluador de que el sujeto y él mismo están activamente comprometidos en la comunicación mutua. Evalúa aspectos de la comunicación verbal y no verbal. No evaluar la hostilidad como falta de *rapport*.
1. *Rapport* normal.
 2. Mínima reducción en el *rapport*, puede estar fuera de lo normal.
 3. El entrevistador a veces tiene que animar la conversación porque el interés del sujeto parece reducido.
 4. Los intercambios son generalmente aburridos y sin inspiración; el evaluador a menudo tiene que llevar la conversación porque el sujeto se distrae.
 5. El evaluador debe estimularle para que participe en la entrevista.
 6. La estimulación no sirve para que el sujeto se implique con el entrevistador.
 9. No evaluable (usarlo únicamente cuando todos los esfuerzos por evaluar este ítem han fallado).
- 10. Interés sexual.** Este ítem evalúa cuanto interés conserva el sujeto en la actividad sexual. No exclusivamente la frecuencia actual, sino que en muchos casos puede indicar el deseo. Evaluar la situación marital y ambiental cuando se evalúa este ítem. (Por su enfermedad, el sujeto puede ser incapaz de encontrar una pareja adecuada; si está hospitalizado, puede ser desalentado para tener sexo). El interés sexual puede ser expresado como alguna actividad o interés sexual, incluyendo, pero no limitado a: relaciones, juegos preliminares, masturbación, fantasía, flirteos, etc. Si el sujeto muestra interés por el sexo, pero su actuación no es consistente con su deseo, el evaluador debe preguntar el grado de discrepancia.
1. Deseos de tener alguna forma de actividad sexual una vez al día o más.
 2. Deseos de implicarse en alguna forma de actividad sexual 3-6 veces a la semana.
 3. Deseos de implicarse en alguna forma de actividad sexual 1-2 veces a la semana.
 4. Deseos de implicarse en alguna forma de actividad sexual 1-3 veces al mes.
 5. Deseos de implicarse en alguna forma de actividad sexual alguna vez al año.
 6. No muestra interés sexual.
 9. No evaluable (usarlo únicamente cuando todos los esfuerzos por evaluar este ítem han fallado).
- 11. Pobre aseo e higiene.** El sujeto se presenta pobremente aseado, despeinado etc. No evaluar el aseo como pobre si es simplemente considerado por la clase media como mal gusto (p.e. excesivo maquillaje).
1. Aseo e higiene normal.
 2. Mínima reducción en el aseo y la higiene, puede estar fuera de lo normal.
 3. Limpio, pero desordenado, o ropa no combinada.
 4. La ropa parece descuidada o desabrochada (parece como si el sujeto acabase de salir de la cama).
 5. La ropa está sucia o manchada, o desprende olor.
 6. La ropa está muy sucia y el sujeto tiene mal olor.
 9. No evaluable (usarlo únicamente cuando todos los esfuerzos por evaluar este ítem han fallado).

12. Reducido sentido de propósito. Este ítem evalúa si el sujeto tiene objetivos integrados en su vida. Si el sujeto parece satisfecho y con una vida plena, no es necesario que planee un cambio para que se juzgue como que tiene un sentido de propósito.

1. Sentido de propósito normal.
2. Mínima reducción en los propósitos, puede estar fuera de lo normal.
3. Los objetivos vitales son de alguna forma vagos, pero las actividades actuales sugieren propósito.
4. El sujeto tiene dificultades para tener objetivos vitales, pero las actividades están dirigidas hacia un objetivo u objetivos limitados.
5. Los objetivos son muy limitados o han de ser sugeridos, y las actividades no están centradas en el logro de ninguno de ellos.
6. No se identifican objetivos vitales.
9. No evaluable (usarlo únicamente cuando todos los esfuerzos por evaluar este ítem han fallado).

13. Hobbies e intereses reducidos. Este ítem evalúa el rango e intensidad de los intereses del sujeto.

1. Intereses normales.
2. Mínima reducción en los intereses, puede estar fuera de lo normal.
3. El rango de intereses y/o compromiso con ellos parece disminuido.
4. El rango de intereses está claramente disminuido y no está particularmente comprometido con ellos.
5. Sólo muestra uno o dos intereses y son perseguidos superficialmente.
6. No se identifican objetivos.
9. No evaluable (usarlo únicamente cuando todos los esfuerzos por evaluar este ítem han fallado).

14. Reducida actividad diaria. Este ítem evalúa el nivel de las actividades diarias del sujeto y su fallo a la hora de beneficiarse de las oportunidades que su entorno le ofrece. Evalúa todo lo que el sujeto hace desde que se levanta hasta que va a la cama. Compara sus actividades con las de una persona joven que no está mentalmente enferma. Si el sujeto participa en un programa de salud mental, determina el nivel de participación, p.e. si está activamente implicado, o solo pasa el tiempo. Si el sujeto está hospitalizado evalúa su actividad diaria teniendo en cuenta cómo sería el de una persona joven no hospitalizada y sin las limitaciones que la rutina del hospital puede imponerle.

1. Actividad diaria normal.
2. Mínima reducción en la actividad, puede estar fuera de lo normal.
3. Trabaja, va a la escuela o realiza voluntariado, pero muestra un bajo rendimiento; pocos hobbies.
4. No implicado en las actividades esperables de una persona joven normal (puede estar desempleado, o empleado mínimamente teniendo en cuenta su nivel educativo. Sin embargo, puede estar implicado en programas de salud mental uno o más días a la semana).
5. La mayor parte del día la emplea haciendo actividades, cosas que requieren mínimo esfuerzo mental o físico (ver la TV, fumar, beber café, ir al supermercado. Sin embargo, puede estar implicado en programas de salud mental uno o más días a la semana).
6. La mayor parte del día lo dedica a estar sentado en una silla o tumbado en la cama; no tiene en cuenta o tiene poca idea sobre lo que pasa en su ambiente inmediato.
9. No evaluable (usarlo únicamente cuando todos los esfuerzos por evaluar este ítem han fallado).

15. Reducción de gestos expresivos. Los gestos y los movimientos del cuerpo que normalmente facilitan la comunicación durante el habla están reducidos, o no son observados. No evaluar trastornos del movimiento involuntarios.

1. Gestos expresivos normales.
2. Mínima reducción en los gestos, puede estar fuera de lo normal.
3. Los gestos de las manos y de la cabeza que aparecen normalmente durante la conversación están reducidos.
4. Los gestos de las manos y de la cabeza son infrecuentes; los gestos pueden estar limitados a períodos de tiempo en los que el sujeto está debatiendo temas de especial interés.
5. Los gestos son infrecuentes incluso durante las discusiones o durante temas altamente emocionales.
6. Los gestos nunca son observados.
9. No evaluable (usarlo únicamente cuando todos los esfuerzos por evaluar este ítem han fallado).

16. Movimientos lentos. Este ítem evalúa en qué medida los movimientos voluntarios son lentos. De forma mínima hay que evaluar movimientos como caminar y la forma en la que se levanta de la silla. Evalúa estos movimientos en comparación con los de una persona joven normal.

1. Velocidad normal de los movimientos.
2. Mínima reducción en la velocidad de los movimientos, puede estar fuera de lo normal.
3. Los movimientos voluntarios están ligeramente retardados o lentos.
4. Los movimientos son generalmente lentos.
5. La mayoría de los movimientos están retardados y se realizan con esfuerzo.
6. Todos los movimientos son realizados con un esfuerzo extremo; el sujeto debe ser ayudado para levantarse de la silla.
9. No evaluable (usarlo únicamente cuando todos los esfuerzos por evaluar este ítem han fallado).

EVALUACIÓN GLOBAL DE LOS SÍNTOMAS NEGATIVOS. Evalúa este ítem basándose en la impresión global de los síntomas negativos del sujeto, no centrándote solo en un ítem o en la puntuación total.

1. No evidencia de síntomas negativos.
2. Mínima evidencia de síntomas negativos.
3. Evidencia media de síntomas negativos.
4. Evidencia moderada de síntomas negativos aparente para un observador casual.
5. Marcada evidencia de síntomas negativos fácilmente observable por un observador casual.
6. Severa evidencia de síntomas negativos y con un impacto obvio en el funcionamiento.
9. Síntomas negativos extremadamente severos (incapacitantes).

Anexo V. Escala de Hamilton para la Depresión (HDRS)

<i>Ítems</i>	<i>Criterios operativos de valoración</i>
1. Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)	0. Ausente 1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado 2. Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente 3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz y la tendencia al llanto 4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea
2. Sensación de culpabilidad	0. Ausente 1. Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente 2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones 3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad 4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras
3. Suicidio	0. Ausente 1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida 2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse 3. Ideas de suicidio o amenazas 4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se califica 4)
4. Insomnio precoz	0. Ausente 1. Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora 2. Dificultades para dormirse cada noche
5. Insomnio medio	0. Ausente 1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche 2. Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, etc.)
6. Insomnio tardío	0. Ausente 1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero vuelve a dormirse 2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama
7. Trabajo y actividades	0. Ausente 1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones 2. Pérdida de interés en su actividad, aficiones o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación 3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad 4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad
8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)	0. Palabra y pensamiento normales 1. Ligero retraso en el diálogo 2. Evidente retraso en el diálogo 3. Diálogo difícil 4. Torpeza absoluta
9. Agitación	0. Ninguna 1. «Juega» con sus manos, cabellos, etc. 2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etc.
10. Ansiedad psíquica	0. No hay dificultad 1. Tensión subjetiva e irritabilidad 2. Preocupación por pequeñas cosas 3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla 4. Terrores expresados sin preguntarle

11. Ansiedad somática	<p>0. Ausente</p> <p>1. Ligera</p> <p>2. Moderada</p> <p>3. Grave</p> <p>4. Incapacitante</p> <p>Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad, como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones • Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias • Respiratorios: hiperventilación, suspiros • Frecuencia urinaria • Sudoración
12. Síntomas somáticos gastrointestinales	<p>0. Ninguno</p> <p>1. Pérdida del apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen</p> <p>2. Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales</p>
13. Síntomas somáticos generales	<p>0. Ninguno</p> <p>1. Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad</p> <p>2. Cualquier síntoma bien definido se califica 2</p>
14. Síntomas genitales	<p>0. Ausente</p> <p>1. Débil</p> <p>2. Grave</p> <p>3. Incapacitante</p> <p>Síntomas como</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de la libido • Trastornos menstruales
15. Hipocondría	<p>0. No la hay</p> <p>1. Preocupado de sí mismo (corporalmente)</p> <p>2. Preocupado por su salud</p> <p>3. Se lamenta constantemente, solicita ayudas, etc.</p> <p>4. Ideas delirantes hipocondríacas</p>
16. Pérdida de peso (completar A o B)	<p>A. Según manifestaciones del paciente (primera evaluación)</p> <p>0. No hay pérdida de peso</p> <p>1. Probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual</p> <p>2. Pérdida de peso definida (según el enfermo)</p> <p>B. Según peso evaluado por el psiquiatra (evaluaciones siguientes)</p> <p>0. Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana</p> <p>1. Pérdida de peso de más de 500 g en una semana</p> <p>2. Pérdida de peso de más de 1 kg en una semana (por término medio)</p>
17. <i>Insight</i> (conciencia de enfermedad)	<p>0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo</p> <p>1. Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, etc.</p> <p>2. Niega que esté enfermo</p>

Anexo VI. Escala de Impresión Clínica Global para Esquizofrenia, en su versión de Gravedad (CGI-SCH)

I. Gravedad de la enfermedad							
Considerando su experiencia clínica con pacientes esquizofrénicos, ¿cuán gravemente enfermo ha estado el paciente durante la semana pasada?							
	<i>Normal, no enfermo</i>	<i>Minimamente enfermo</i>	<i>Levemente enfermo</i>	<i>Moderadamente enfermo</i>	<i>Marcadamente enfermo</i>	<i>Gravemente enfermo</i>	<i>Entre los más gravemente enfermos</i>
1. Síntomas positivos (p. ej., alucinaciones, delirios o comportamiento extravagante)	1	2	3	4	5	6	7
2. Síntomas negativos (p. ej., aplanamiento afectivo, amotivación o anhedonía)	1	2	3	4	5	6	7
3. Síntomas depresivos (p. ej., tristeza, humor deprimido o desesperanza)	1	2	3	4	5	6	7
4. Síntomas cognitivos (p. ej., deterioro en la atención, concentración o memoria)	1	2	3	4	5	6	7
5. Gravedad global	1	2	3	4	5	6	7

Anexo VII. Screening para el Deterioro Cognitivo en Psiquiatría (SCIP)

Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP) - Forma 1 Página 1/1

1. Test de aprendizaje de palabras. (Lea la lista de palabras en un intervalo aproximado de 3 segundos por palabra. Apuntar el recuerdo. Repetir 2 veces más). Al finalizar el 3º intento el participante es avisado de que será preguntado por la lista más tarde:

	Tambor	Cortina	Campana	Café	Escuela	Padre	Luna	Jardín	Sombrero	Granjero	Σ / 10
1											
2											
3											

Σ / 30 =

2. Test de Repetición de Consonantes: Lea cada conjunto de 3 letras. El sujeto debe contar hacia atrás desde el número que aparece en el inicio (#) durante los segundos que pone en la casilla de Demora para cada ítem, y luego recordar las letras. En cualquier orden es correcto:

Estímulo	Inicio (#)	Demora (seg.)	Respuesta	Estímulo	Inicio (#)	Demora (seg.)	Respuesta
Q-L-X				F-X-B	53	3	
H-J-T				J-C-N	46	9	
X-C-P	94	18		B-G-Q	117	18	
N-D-J	109	9		K-M-C	48	3	

Σ / 24 =

3. Test de Fluidez Verbal. 30 segundos para generar palabras que empiecen con cada letra:

Estímulo	Respuesta
C	
L	

Σ =

4. Aprendizaje Diferido: Preguntar al sujeto por las palabras que recuerde de la lista anterior. No repetir la lista

	Tambor	Cortina	Campana	Café	Escuela	Padre	Luna	Jardín	Sombrero	Granjero	Σ / 10
4											

t4/t3 * 100 =

5. Tarea de Seguimiento Visomotor: Después de practicar con los ítems que aparecen sombreados, tiene 30 segundos para completar de izquierda a derecha y de arriba a abajo la cuadrícula.

A	V	C	U	G	Y
. -	. . . -	- -	- . .	- . . . -

Práctica						Test		
G	U	C	Y	A	V	C	A	G
V	Y	U	G	U	A	Y	C	V
A	C	Y	G	U	V	C	Y	V
U	G	A	V	C	G	A	V	Y

Σ / 30 =

Anexo VIII. Escala del Funcionamiento Personal y Social (PSP)

1. Puntúe el grado de disfunción del paciente durante el **último mes** en las siguientes 4 áreas principales. Para determinar el grado de disfunción ha de utilizar los **criterios operativos** que a continuación se facilitan. Observe que existen unos criterios comunes para las áreas **a)** a **c)** y otros criterios específicos para el área **d)**.

	Ausente	Leve	Manifiesta	Marcada	Grave	Muy grave
a) Autocuidado	<input type="checkbox"/>					
b) Actividades sociales habituales, incluyendo trabajo y estudio	<input type="checkbox"/>					
c) Relaciones personales y sociales	<input type="checkbox"/>					
d) Comportamientos perturbadores y agresivos	<input type="checkbox"/>					

Niveles de gravedad áreas a a c

1. Ausente
2. Leve: solamente conocida por alguien muy cercano a la persona.
3. Manifiesta: dificultades claramente perceptibles por cualquiera, aunque no interfieren sustancialmente con la capacidad de la persona para realizar su rol en dicha área, teniendo en cuenta el contexto sociocultural, edad, sexo y nivel de educación de la persona.
4. Marcada: las dificultades interfieren considerablemente con el desempeño del rol en esa área; sin embargo, la persona todavía es capaz de realizar algunas cosas sin ayuda profesional o social, si bien inadecuada u ocasionalmente; si es ayudada por alguien es capaz de alcanzar el nivel de funcionamiento anterior.
5. Grave: dificultades que hacen que la persona sea incapaz de realizar cualquier rol en esa área si no es ayudada profesionalmente, o lleva a la persona a un rol destructivo, sin embargo, no hay riesgos de supervivencia.
6. Muy grave: deterioros y dificultades de tal intensidad como para poner en peligro la supervivencia de la persona. El riesgo de suicidio debe tenerse en cuenta tan sólo en la medida en que la rumiación suicida interfiere con el funcionamiento social.

Niveles de gravedad área d

1. Ausente.
2. Leve: grosería, insociabilidad o quejas leves.
3. Manifiesta: hablar demasiado alto o hablar con otros de una forma demasiado familiar o comer de una forma socialmente inaceptable.
4. Marcada: insulta a otros en público, rompe o tira objetos, actúa frecuentemente de una forma socialmente inapropiada pero no peligrosa (p. ej., desnudarse u orinar en público), *no ocasionalmente*.
5. Grave: amenazas verbales o agresiones físicas frecuentes, sin intención ni posibilidad de lesiones graves, *no ocasionalmente*.
6. Muy grave: actos agresivos dirigidos a o con gran probabilidad de causar lesiones graves, *no ocasionalmente*.

Un comportamiento perturbador o agresivo se considera sólo ocasionalmente si ha tenido lugar sólo 1-2 veces durante el periodo evaluado y los profesionales y cuidadores creen que es muy improbable que vuelva a producirse en los próximos 6 meses. Si el comportamiento se considera «ocasional», la puntuación debería reducirse 1 grado (p. ej. de grave a marcada).

2. Seleccione un intervalo de 10 puntos. La selección del intervalo de 10 puntos se basa en los grados de disfunción que ha determinado para las 4 áreas principales: **a)** actividades sociales habituales, incluyendo trabajo y estudio; **b)** relaciones personales y sociales; **c)** autocuidado; y **d)** comportamientos perturbadores y agresivos.

100-91	Funcionamiento excelente en las 4 áreas principales. Se le tiene en elevada consideración por sus buenas cualidades, afronta adecuadamente los problemas de la vida, está involucrado/a en un amplio rango de intereses y actividades.
90-81	Funcionamiento bueno en las 4 áreas, presencia tan sólo de problemas o dificultades comunes.
80-71	Dificultades leves en una o más áreas de la a) a la c) .

70-61	Dificultades manifiestas, pero no marcadas, en una o más áreas de la <i>a)</i> a la <i>c)</i> , o dificultades leves en <i>d)</i> . En el área <i>b)</i> incluya aquí el empleo protegido si el rendimiento es bueno.
60-51	Dificultades marcadas en sólo una área de la <i>a)</i> a la <i>c)</i> o dificultades manifiestas en <i>d)</i> .
50-41	Dificultades marcadas en dos o tres áreas de la <i>a)</i> a la <i>c)</i> , o dificultades graves en sólo una área de la <i>a)</i> a la <i>c)</i> sin dificultades marcadas en las otras 2 áreas; no dificultades marcadas en <i>d)</i> .
40-31	Dificultades graves en sólo una área de la <i>a)</i> a la <i>c)</i> y dificultades marcadas en al menos una de las otras dos; o dificultades marcadas en <i>d)</i> .
30-21	Dificultades graves en dos áreas de la <i>a)</i> a la <i>c)</i> ; o dificultades graves en <i>d)</i> , incluso si no hay dificultades graves o marcadas en las áreas de la <i>a)</i> a la <i>c)</i> .
20-11	Dificultades graves en todas las áreas de la <i>a)</i> a la <i>c)</i> ; o muy graves en <i>d)</i> , incluso si no hay dificultades graves en las áreas de la <i>a)</i> a la <i>c)</i> . Si la persona reacciona a provocaciones externas, se sugiere puntuaciones entre 20 y 16; si no, las puntuaciones sugeridas son entre 15 y 11.
10-1	Falta de autonomía en el funcionamiento básico con comportamientos extremos, pero sin riesgo de supervivencia (puntuaciones 6-10) o con riesgo de supervivencia, por ejemplo riesgo de muerte por malnutrición, deshidratación, infecciones, incapacidad para reconocer situaciones de peligro manifiesto (puntuaciones 1-5).

3. Ajuste dentro del intervalo de 10 puntos.

- El nivel de disfunción en otras áreas deberá tenerse en cuenta para ajustar la puntuación dentro del intervalo decimal (p. ej., de 31 a 40), como:
 - Cuidados de salud física y psicológica.
 - Alojamiento, área de residencia, cuidado de la vivienda.
 - Contribución a las actividades del hogar, participación en la vida familiar o en la vida del centro de día/residencial.
 - Relaciones íntimas y sexuales.
 - Cuidado de los niños.
 - Red social, amigos y colaboradores.
 - Ajuste a las normas sociales.
 - Intereses generales.
 - Uso del transporte, teléfono.
 - Estrategias de afrontamiento en situaciones de crisis.
- El riesgo y el comportamiento suicida no se tienen en cuenta en esta escala.

4. Registre, entre 1-100, la puntuación final:

Anexo IX. Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG)

Hay que considerar la actividad psicológica, social y laboral a lo largo de un hipotético <i>continuum</i> de salud-enfermedad. No hay que incluir alteraciones de la actividad debidas a limitaciones físicas (o ambientales).	
100	Actividad satisfactoria en una amplia gama de actividades, nunca parece superado por los problemas de su vida, es valorado por los demás a causa de sus abundantes cualidades positivas. Sin síntomas.
90	Síntomas ausentes o mínimos (p. ej., ligera ansiedad antes de un examen), buena actividad en todas las áreas, interesado e implicado en una amplia gama de actividades, socialmente eficaz, generalmente satisfecho de su vida, sin más preocupaciones o problemas que los cotidianos (p. ej., una discusión ocasional con miembros de la familia).
80	Si existen síntomas, son transitorios y constituyen reacciones esperables ante agentes estresantes psicosociales (p. ej., dificultades para concentrarse tras una discusión familiar); sólo existe una ligera alteración de la actividad social, laboral o escolar (p. ej., descenso temporal del rendimiento escolar).
70	Algunos síntomas leves (p. ej., humor depresivo e insomnio ligero) o alguna dificultad en la actividad social, laboral o escolar (p. ej., hacer novillos ocasionalmente o robar algo en casa), pero en general funciona bastante bien, tiene algunas relaciones interpersonales significativas.
60	Síntomas moderados (p. ej., afecto aplanado y lenguaje circunstancial, crisis de angustia ocasionales) o dificultades moderadas en la actividad social, laboral o escolar (p. ej., pocos amigos, conflictos con compañeros de trabajo o de escuela).
50	Síntomas graves (p. ej., ideación suicida, rituales obsesivos graves, robos en tiendas) o cualquier alteración grave en la actividad social, laboral o escolar (p. ej., sin amigos, incapaz de mantenerse en un empleo).
40	Una alteración de la verificación de la realidad o de la comunicación (p. ej., el lenguaje es a veces ilógico, oscuro o irrelevante) o alteración importante en varias áreas como el trabajo escolar, las relaciones familiares, el juicio, el pensamiento o el estado de ánimo (p. ej., un hombre depresivo evita a sus amigos, abandona la familia y es incapaz de trabajar; un niño golpea frecuentemente a niños más pequeños, es desafiante en casa y deja de acudir a la escuela).
30	La conducta está considerablemente influida por ideas delirantes o existe una alteración grave de la comunicación o el juicio (p. ej., a veces es incoherente, actúa de manera claramente inapropiada, preocupación suicida) o incapacidad para funcionar en casi todas las áreas (p. ej., permanece en la cama todo el día; sin trabajo, vivienda o amigos).
20	Algún peligro de causar lesiones a otros o a sí mismo (p. ej., intentos de suicidio sin una expectativa manifiesta de muerte; frecuentemente violento; excitación maniaca) u ocasionalmente deja de mantener la higiene personal mínima (p. ej., con manchas de excrementos) o alteración importante de la comunicación (p. ej., muy incoherente o mudo).
10	Peligro persistente de lesionar gravemente a otros o a sí mismo (p. ej., violencia recurrente) o incapacidad persistente para mantener la higiene personal mínima o acto suicida grave con expectativa manifiesta de muerte.
0	Información inadecuada.