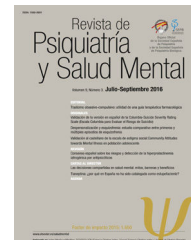




Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



REVISIÓN

Biomarcadores sanguíneos diferenciales de las dimensiones psicopatológicas de la esquizofrenia



Leticia Garcia-Alvarez^{a,b,c,*}, Maria Paz Garcia-Portilla^{a,b,c,d},
Leticia Gonzalez-Blanco^{c,d}, Pilar Alejandra Saiz Martinez^{a,b,c,d},
Lorena de la Fuente-Tomas^c, Isabel Menendez-Miranda^{c,d},
Celso Iglesias^{c,d} y Julio Bobes^{a,b,c,d}

^a Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Oviedo, Asturias, España

^b Instituto de Neurociencias del Principado de Asturias (INEUROPA), Asturias, España

^c Área de Psiquiatría, Universidad de Oviedo, Asturias, España

^d Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA), Asturias, España

Recibido el 12 de abril de 2016; aceptado el 28 de abril de 2016

Disponible en Internet el 10 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Biomarcadores;
Esquizofrenia;
Cognición;
Síntomas positivos;
Síntomas negativos

Resumen La sintomatología de la esquizofrenia es heterogénea, no existiendo ningún síntoma patognomónico de la misma. Además, su diagnóstico presenta dificultades, ya que se basa en información subjetiva en lugar de en marcadores. El propósito de este estudio es ofrecer una revisión del estado actual de los biomarcadores sanguíneos de las dimensiones psicopatológicas de la esquizofrenia. En pacientes con esquizofrenia se han observado disfunciones inflamatorias, hormonales o metabólicas y se ha intentado establecer los biomarcadores responsables de esas disfunciones. La identificación de estos podría contribuir al diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia.

© 2016 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Biomarkers;
Schizophrenia;
Cognition;
Positive symptoms;
Negative symptoms

Differential blood-based biomarkers of psychopathological dimensions of schizophrenia

Abstract Symptomatology of schizophrenia is heterogeneous, there is not any pathognomonic symptom. Moreover, the diagnosis is difficult, since it is based on subjective information, instead of markers. The purpose of this study is to provide a review of the current status of blood-based biomarkers of psychopathological dimensions of schizophrenia. Inflammatory,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lettti@gmail.com (L. Garcia-Alvarez).

hormonal or metabolic dysfunctions have been identified in patients with schizophrenia and it has attempted to establish biomarkers responsible for these dysfunctions. The identification of these biomarkers could contribute to the diagnosis and treatment of schizophrenia.

© 2016 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La esquizofrenia es un trastorno mental grave, complejo y multifactorial caracterizado por una amplia variación fenotípica, una etiología heterogénea y una 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^{1,2}.

La sintomatología de la esquizofrenia es heterogénea, no existiendo ningún síntoma patognomónico de la misma. Además, su diagnóstico presenta dificultades, ya que se basa en información subjetiva, proporcionada por los propios pacientes, o en la habilidad del clínico para hacer inferencias, en vez de en 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. Así, se han investigado tanto marcadores biológicos como neuropsicológicos o del fenotipo psiquiátrico. Chan et al. (2014) han hecho una revisión de una selección de estudios sobre biomarcadores sanguíneos en pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor para enfatizar la importancia de implementar biomarcadores válidos que permitan no solo el diagnóstico y el tratamiento efectivo, sino también mejorar el pronóstico de los pacientes³. El *National Institute of Mental Health*, por su parte, ha puesto en marcha el *Research Domain Criteria Project*⁴, 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.

El propósito de este estudio es ofrecer una revisión del estado actual de los biomarcadores sanguíneos de las dimensiones psicopatológicas de la esquizofrenia.

Dimensión positiva

Respecto a la dimensión positiva de la esquizofrenia, su evaluación no plantea problemas ya que los instrumentos utilizados tradicionalmente la miden de forma adecuada. Las 2 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*⁵ y la *Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia* (PANSS)⁶⁻⁸.

Con respecto a los biomarcadores de 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 PANSS⁹. Además, se ha observado una relación negativa estadísticamente significativa entre los niveles de glucosa en plasma

y los síntomas positivos valorados con la PANSS, evidenciando que el metabolismo de la glucosa alterado podría estar asociado con la patogénesis y la sintomatología de la esquizofrenia en fases tempranas de la enfermedad¹⁰. 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 PANSS¹⁰. El aumento de peso durante el tratamiento antipsicótico, por su parte, predice una mejoría en el síndrome psicótico y en la sintomatología positiva¹¹.

Además, se han observado alteraciones en varios parámetros inflamatorios: la interleucina (IL)-1 β parece aumentar sus niveles en episodios agudos¹² y en fases iniciales de la enfermedad¹³, el TGF- β y la IL-6 también muestran un aumento de sus niveles en los episodios agudos¹². Una mayor sintomatología positiva (alucinaciones y delirios) parece relacionada con la expresión de interleucinas en los pacientes con esquizofrenia¹⁴; así, por ejemplo, Dimitrov et al. (2013)¹⁵ encontraron una asociación positiva entre los niveles de IL-6 y la sintomatología positiva evaluada mediante la PANSS. El factor de necrosis tumoral (TNF)- α también se ha relacionado con la gravedad de la dimensión positiva¹⁶, así como con el número de hospitalizaciones y episodios de descompensación que reflejan una mayor gravedad¹⁷, apuntando a la posibilidad de que sea un biomarcador específico de esta dimensión. Todos estos datos muestran la existencia de marcadores específicos de estado, es decir, durante los primeros episodios psicóticos y durante las reagudizaciones se producirían una serie de procesos inflamatorios e inmunes relacionados^{12,18}. Asimismo, se ha observado una relación positiva entre los niveles periféricos de PCR y la gravedad de los síntomas positivos¹⁹.

Finalmente, el sistema endocannabinoide ha sido descrito como un sistema endógeno antiinflamatorio neuroprotector, y ciertos marcadores de este sistema, como la elevación de los niveles de anandamida, se han vinculado con la sintomatología positiva²⁰.

Dimensión negativa

En cuanto a la dimensión negativa de la esquizofrenia, se ha medido tradicionalmente con la *Brief Psychiatric Rating Scale*²¹, la *Scale for the Assessment of Negative Symptoms*²² y la PANSS^{6,22}. Además, Marder et al. (1997) establecieron, mediante un análisis factorial, el factor negativo de la PANSS. Sin embargo, la PANSS e incluso el factor negativo obtenido por Marder et al.²³ presentan limitaciones psicométricas y conceptuales importantes^{24,25}.

Esta 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 tienen esquizofrenia²⁴. Los síntomas negativos muestran una mínima respuesta a la medicación antipsicótica y por ello son una diana atractiva para el desarrollo de nuevos tratamientos. Sin embargo, ningún antipsicótico utilizado hasta el momento ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de dichos síntomas²⁶. Además, el reconocimiento, la evaluación y el registro de estos síntomas son inferiores a los 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 *National Institute of Mental Health*²⁷⁻²⁹, la evaluación psicométrica está experimentando un gran desarrollo y refinamiento metodológico²⁴ debido a la creación de nuevas escalas, como la *Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms*³⁰ y la *Brief Negative Symptom Scale*³¹.

En cuanto a los biomarcadores de la dimensión negativa, se ha observado en estudios post mortem del cerebro y del líquido cefalorraquídeo de pacientes con esquizofrenia con síntomas negativos una reducción en la actividad dopaminérgica, noradrenérgica y serotoninérgica³². 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 reducido³². Además, una mejora en la transmisión glutamatérgica se ha asociado con una reducción en la sintomatología negativa³². 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 esquizofrenia³². Según Kaneda y Ohmori (2005), las concentraciones de estradiol serían un posible biomarcador de la sintomatología negativa en varones³³. También se han planteado los niveles de S100B (proteína producida por las astroglias que regula el balance entre la proliferación y la diferenciación de neuronas y células gliales) en suero como posible biomarcador de los síntomas negativos en la esquizofrenia³⁴.

El ácido araquidónico, un ácido graso poliinsaturado omega-6 PUFA, y el ácido docosahexaenoico, un ácido graso poliinsaturado omega-3 PUFA, se encuentran negativamente correlacionados con el síndrome negativo en pacientes con esquizofrenia y el tratamiento antipsicótico parece aumentar esos niveles³⁵. Según Chen et al. (2014)³⁶, los triglicéridos y el colesterol HDL son posiblemente los 2 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 HDL³⁶ (tabla 1). En otro estudio se ha observado cómo niveles elevados de triglicéridos y colesterol total se asocian con una disminución en la sintomatología negativa³⁷. Además, los síntomas negativos correlacionan de manera negativa con el IMC³⁶. Asimismo, se ha observado una mayor prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia con sintomatología negativa³⁸.

Algunos estudios han observado otras anomalías metabólicas, como la diabetes, en pacientes con esquizofrenia.

El riesgo incrementado de esta parece independiente del uso de antipsicóticos^{39,40} o de unos pobres hábitos de salud, y además, se observa un riesgo incrementado incluso en los familiares de estos pacientes⁴⁰. Sin embargo, un estudio reciente observa un estado glucémico 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 glucosa⁴¹. En un estudio en el que se compararon 3 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 psicopatología⁴². 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 psicosis⁴³.

Los niveles de prolactina en pacientes con esquizofrenia también se han asociado con una mayor sintomatología negativa⁴⁴⁻⁴⁶, pero no con la positiva o con la psicopatología general⁴⁵.

Con respecto a los parámetros inmunoinflamatorios, las IL-1 e IL-6 y el TNF- α se han asociado con los síntomas negativos⁴⁷. Además, los mayores niveles de PCR en pacientes con esquizofrenia^{48,49} se han relacionado con una mayor gravedad psicopatológica reflejada en la puntuación total de la PANSS^{50,51}, en la subescala negativa^{50,51} y en la subescala general⁵⁰. Sin embargo, no se ha observado con la subescala positiva en algunos estudios^{50,51}, aunque no en todos¹⁹.

Dimensión depresiva

Con respecto a la dimensión afectiva de la esquizofrenia, los síntomas depresivos son comunes y suponen un componente central de esta⁵². Además, se asocian con una alta tasa de recaídas, ideación suicida, un aumento de la mortalidad, un reducido ajuste social y una pobre calidad de vida⁵³⁻⁵⁵. El nivel de depresión se ha evaluado tanto con escalas específicas para esta población, como por ejemplo la Escala de Depresión de Calgary⁵⁶, como con escalas generales empleadas en pacientes con trastornos depresivos, como la Escala de Hamilton para la Depresión⁵⁷.

Según Chiappelli et al. (2015)⁵⁸ 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

Tabla 1 Estudios empíricos más significativos

Dimensiones	Estudios	Biomarcadores
Positiva	Solberg et al, 2015	Relación positiva significativa con los triglicéridos.
	Zhang et al, 2015	Relación negativa significativa con la glucosa.
	Meltzer et al, 2003	El aumento de peso durante el tratamiento antipsicótico predice mejoría en la sintomatología positiva.
	Miller et al, 2011	Aumento en IL-1 β , TGF β , IL-6 en episodios agudos.
	Dimitrov et al, 2013	Relación positiva significativa con la IL-6.
	Erbagci et al, 2001	Aumento TNF- α en episodios agudos.
	Hope et al, 2013	
	Fernandes et al, 2015	Relación positiva significativa con la PCR.
	Giuffrida et al, 2004	Elevación de los niveles de anandamida en estados agudos de la esquizofrenia.
Negativa	Rao y Kolsch, 2003	Ensanchamiento ventricular, reducción actividad DA, NA, 5TH y del metabolismo cerebral de la glucosa.
	Kaneda y Ohmori, 2005	Relación negativa significativa con el estradiol.
	Rothermundt et al, 2004	Relación positiva significativa con los niveles de S100B en suero.
	Sethomet al, 2010	Relación negativa significativa con el ácido araquidónico (AA) y el ácido docosahexaenoico (DHA).
	Chen et al, 2014	Relación negativa significativa con los triglicéridos y el IMC.
		Relación positiva significativa con el colesterol HDL.
	Procyshyn et al, 2007	Relación negativa significativa con los triglicéridos y el colesterol total.
	Sicras-Mainar et al, 2015	Relación positiva significativa con el síndrome metabólico.
	Kirkpatrick et al, 2009	Concentraciones de glucosa inferiores en pacientes con psicosis con síndrome deficitario.
	Akhondzadeh et al, 2006	
	Jose et al, 2015	Relación positiva significativa con la prolactina.
	Newcomer et al, 1992	
	Meyer et al, 2011	Relación positiva significativa con IL-1, IL-6 y TNF- α .
	Fan et al, 2007	Relación positiva significativa con la PCR.
	Fawzi et al, 2011	
Depresiva	Chiappelli et al, 2015	Concentración cerebral reducida de mioinositol.
	Noto et al, 2011	Relación positiva significativa con el BDNF.
	Suttajit y Pilakanta, 2013	Relación positiva significativa con el síndrome metabólico.
	Kawzi, 2011	Relación positiva significativa con la PCR.
	Bioque et al, 2013	Relación negativa con la expresión del ácido graso amida hidrolasa.
Cognitiva	Rao & Kolsch, 2003	Actividad serotoninérgica reducida en pacientes con daños en la función cognitiva.
	Tregellas et al., 2014	Mayor actividad hipocámpal asociada con la disfunción cognitiva.
	Krakowski y Czobor, 2011	Relación positiva entre los niveles de colesterol y la cognición.
	Leung et al, 2014	Niveles disminuidos de glucosa tienen efecto facilitador en tareas de auto-control cognitivo.
	Ribeiro-Santos et al, 2014	Asociación entre la presencia de inflamación y un peor desempeño cognitivo.
	Martínez-Cengotitabengoa et al, 2012	Relación estrés oxidativo y déficits cognitivos.
		Los niveles de MCP-1 se asocian negativamente con el aprendizaje y la memoria (verbal y de trabajo), mientras que los niveles de nitrógeno se asocian negativamente con la función ejecutiva.
		Niveles elevados de homocisteína podrían contribuir al daño cognitivo.
	Levine et al, 2006	
	Moustafa et al, 2014	
	Meyer et al, 2011	IL-1, IL-6, TNF- α se han asociado con el deterioro cognitivo.
	Muller et al, 2005	La inhibición farmacológica de la COX-2 produce efecto positivo en pensamiento conceptual y abstracto.
	Zhang et al, 2013	Relación entre la IL-18 y el índice visoespacial/construccional.
	Cabrera et al,	15d-PGJ2 se relaciona con la atención sostenida.
	Dickerson et al, 2007	
	Fan et al, 2007	
	Schwarz et al, 2012	Niveles elevados de PCR en suero se han asociado con la gravedad del daño cognitivo.
	Schwarz et al, 2010	

neurotrófico derivado del cerebro, por su parte, se han relacionado de manera positiva con los síntomas depresivos en esquizofrenia⁵⁹.

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 serotoninérgica⁶⁰. Sin embargo, en los últimos años esta relación se ha puesto en duda ya que algunos autores no han observado ninguna relación entre el nivel de colesterol y los trastornos psiquiátricos⁶¹. El síndrome metabólico se ha relacionado con la depresión en esquizofrenia, en concreto con el humor deprimido, el insomnio medio y el retardo o inhibición⁶².

En cuanto a los marcadores inmunoinflamatorios, los mayores niveles de PCR se han relacionado con la depresión tanto en pacientes no psicóticos⁶³ como en pacientes con esquizofrenia⁵¹. Wen et al. (2012)⁶⁴ 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, la expresión del ácido graso amida hidrolasa, un marcador del sistema endocannabinoide, ha mostrado una relación negativa con la sintomatología depresiva en PEP⁶⁵.

Dimensión cognitiva

Finalmente, los fallos neurocognitivos han sido también ampliamente documentados y se han considerado una característica central de la esquizofrenia⁶⁶⁻⁷⁰. Estos fallos serían relativamente independientes de los síntomas psicóticos^{71,72} y detectables antes de cualquier signo de la enfermedad^{73,74}. 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 control⁷⁵. Por ello, las correlaciones entre la gravedad de los síntomas psicóticos y las medidas de evaluación cognitiva observadas son normalmente cero^{76,77}. Por otro lado, un subgrupo de familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia sin síntomas psicóticos ha mostrado un patrón de alteraciones cognitivas similares a las encontradas en pacientes con esquizofrenia^{78,79}, evidenciando que

ciertas alteraciones cognitivas podrían ser componentes de una vulnerabilidad genética para la esquizofrenia.

Los fallos cognitivos más frecuentes incluyen déficits en la atención, la memoria (episódica y de trabajo), la coordinación visoespacial y las funciones ejecutivas⁸⁰⁻⁸⁵. Los datos muestran una fuerte conexión entre esos fallos y el grado de funcionamiento en pacientes con esquizofrenia^{69,86}. Por tanto, la presencia y la gravedad de los síntomas cognitivos deben ser consideradas un factor importante para determinar la evolución de la enfermedad^{87,88}, ya que están asociadas con un curso de la enfermedad más grave y un uso frecuente de los servicios psiquiátricos⁸⁹.

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 *National Institute of Mental Health* planteó la iniciativa *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* o MATRICS, siendo uno de sus objetivos la creación por consenso de una batería cognitiva que permitiera evaluar dicha dimensión en ensayos clínicos sobre esquizofrenia⁹⁰. Además, existen otras pruebas neuropsicológicas disponibles para la esquizofrenia y otras psicosis, como la *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*⁹¹ o la *Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry*⁹².

En estudios post mórtem del cerebro y del líquido cefalorraquídeo de pacientes con esquizofrenia la actividad serotoninérgica parece reducida no solo en aquellos con sintomatología negativa, sino también en los que presentan daños en la función cognitiva³². 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 terapéutico⁹³.

En cuanto a las determinaciones analíticas, Krakowski y Czobor (2011)⁹⁴ observaron una relación positiva entre los niveles de colesterol y la cognición en pacientes con esquizofrenia, asociación que 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 independiente 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 ácidos grasos poliinsaturados^{94,95}. El colesterol podría ser un marcador de los ácidos grasos poliinsaturados, 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 comparados con pacientes con trastorno bipolar y controles sanos con peso normal⁹⁶. Estos autores plantean que hay varios factores que pueden moderar la asociación entre obesidad y cognición en el trastorno bipolar, como datos antropométricos y lipometría, que pueden mediar el impacto de la distribución de la grasa corporal en la cognición⁹⁶.

En relación con la glucosa, se ha observado que los niveles disminuidos de esta tienen un efecto de facilitación en pacientes con esquizofrenia durante tareas de autocontrol cognitivo, pero no durante tareas de autocontrol físico⁹⁷.

Recientemente, se han relacionado los marcadores inflamatorios con la función cognitiva en la esquizofrenia, evidenciando una asociación entre la presencia de inflamación y un peor desempeño cognitivo⁹⁸. En PEP se ha observado también una relación entre los déficits cognitivos y el estrés oxidativo⁹⁹. Los pacientes con PEP tienen niveles inferiores de antioxidantes, catalasa y glutatión peroxidasa comparados con los controles sanos. Los niveles de 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 glutatión se asocian positivamente con la función ejecutiva⁹⁹. La homocisteína, otro marcador oxidativo, que se encuentra elevado en pacientes con esquizofrenia^{100,101}, 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^{102,103}. Partiendo de esos datos, se ha planteado que niveles elevados de homocisteína podrían contribuir al daño cognitivo observado en pacientes con esquizofrenia^{104,105}. Sin embargo, en algunos estudios con PEP no se ha observado ninguna asociación entre los niveles de homocisteína y cognición, evidenciando que los niveles de homocisteína pueden variar con el estado clínico, produciéndose niveles más elevados en las fases más avanzadas de la enfermedad^{106,107}.

Las citocinas podrían tener también un papel central en funciones complejas del SNC como la cognición. Así, la IL-1, la IL-6 y el TNF- α se han asociado con el deterioro cognitivo⁴⁷. El papel proinflamatorio de las citocinas está mediado por las prostaglandinas y la COX-2. Se ha planteado 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 memoria¹⁰⁸. Además, Muller et al. (2005)¹⁰⁹ observaron un efecto positivo en pensamiento conceptual y pensamiento abstracto con la inhibición farmacológica de la COX-2, evidenciando que la inhibición de la COX2 probablemente influye en diferentes aspectos de la cognición, específicamente en aquellos relacionados con el córtex prefrontal. Zhang et al. (2012)¹¹⁰ observaron una relación entre el índice visoespacial/construccional y la IL-18. Los modelos animales muestran el papel neuroprotector de las prostaglandinas en el SNC¹¹¹. Un estudio reciente llevado a cabo con PEP observa una 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 cognición¹⁰⁷. Finalmente, los niveles elevados de PCR en suero se han asociado con la gravedad del daño cognitivo en pacientes con esquizofrenia^{50,112-114} y en pacientes con trastorno bipolar¹¹⁵. Además, un estudio reciente observó la asociación entre niveles incrementados

de PCR y alteraciones sensoriales (supresión alterada de la P50) en pacientes con esquizofrenia¹¹⁶.

Finalmente, diferentes elementos del sistema endocannabinóide se han asociado con distintos dominios cognitivos en PEP¹¹⁷.

Conclusiones

La investigación actual en esquizofrenia está centrada en la búsqueda de biomarcadores que permitan una evaluación y un diagnóstico menos subjetivo. Así, se han estudiado biomarcadores relacionados no solo con la esquizofrenia en general, sino con cada una de sus dimensiones.

La dimensión positiva se ha relacionado de manera positiva con los triglicéridos y de manera negativa con la glucosa y el aumento de peso. Además, se han observado parámetros inmunoinflamatorios (IL-1 β , TGF- β , IL-6, TNF- α , PCR) relacionados de manera positiva con los episodios agudos.

En cuanto a la dimensión negativa, se ha relacionado de manera positiva con el ensanchamiento ventricular, los niveles de S100B en suero, el colesterol HDL, el síndrome metabólico, la prolactina y con parámetros inmunoinflamatorios (IL-1, IL-6, TNF- α , PCR), y de manera negativa con la actividad de dopamina, noradrenalina, serotonina, estradiol, ácido araquidónico, ácido docosahexaenoico, triglicéridos, IMC, colesterol total y glucosa.

La dimensión depresiva se ha relacionado de manera positiva con el factor neurotrófico derivado del cerebro, el síndrome metabólico y la PCR, y de manera negativa con la concentración cerebral de mioinositol.

Finalmente, la dimensión cognitiva se ha relacionado de manera positiva con el colesterol. Por otro lado, la actividad serotoninérgica reducida, la mayor actividad hipocámpal y los parámetros inmunoinflamatorios (homocisteína, IL-1, IL-6, TNF- α , PCR) se han relacionado con el deterioro cognitivo. Además, hay biomarcadores que se han asociado con tareas cognitivas específicas.

Sin embargo, a pesar de todos estos estudios, hasta el momento ninguno de los biomarcadores estudiados ha demostrado unos niveles de precisión adecuados para contribuir al diagnóstico y el tratamiento de las personas con esquizofrenia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet*. 2009;374:635–45.
2. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jonsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21:655–79.
3. Chan MK, Gottschalk MG, Haenisch F, Tomasik J, Ruland T, Rahmoune H, et al. Applications of blood-based protein biomarker strategies in the study of psychiatric disorders. *Progr Neurobiol*. 2014;122:45–72.
4. Insel TR. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: Precision medicine for psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2014;171:395–7.
5. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Positive Symptoms. Iowa City, IA: University of Iowa; 1984.
6. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13:261–76.
7. Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1994;53:31–40.
8. Peralta V, Cuesta MJ. Validación de la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr*. 1994;22:171–7.
9. Solberg DK, Bentsen H, Refsum H, Andreasen OA. Association between serum lipids and membrane fatty acids and clinical characteristics in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132:293–300.
10. Zhang XY, Chen DC, Tan YL, An HM, Zunta-Soares GB, Huang XF, et al. Glucose disturbances in first-episode drug-naïve schizophrenia: Relationship to psychopathology. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;62:376–80.
11. Meltzer HY, Perry E, Jayathilake K. Clozapine-induced weight gain predicts improvement in psychopathology. *Schizophr Res*. 2003;59:19–27.
12. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: Clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2011;70:663–71.
13. Drexhage RC, van der Heul-Nieuwenhuijsen L, Padmos RC, van Beveren N, Cohen D, Versnel MA, et al. Inflammatory gene expression in monocytes of patients with schizophrenia: Overlap and difference with bipolar disorder. A study in naturalistically treated patients. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13:1369–81.
14. Kurian SM, Le-Niculescu H, Patel SD, Bertram D, Davis J, Dike C, et al. Identification of blood biomarkers for psychosis using convergent functional genomics. *Mol Psychiatry*. 2011;16:37–58.
15. Dimitrov DH, Lee S, Yantis J, Valdez C, Paredes RM, Braida N, et al. Differential correlations between inflammatory cytokines and psychopathology in veterans with schizophrenia: Potential role for IL-17 pathway. *Schizophr Res*. 2013;151:29–35.
16. Erbagci AB, Herken H, Koyluglu O, Yilmaz N, Tarakcioglu M. Serum IL-1 β , sIL-2R, IL-6, IL-8 and TNF- α in schizophrenic patients, relation with symptomatology and responsiveness to risperidone treatment. *Mediators Inflamm*. 2001;10:109–15.
17. Hope S, Ueland T, Steen NE, Dieset I, Lorentzen S, Berg AO, et al. 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*. 2013;145:36–42.
18. Takahashi M, Hayashi H, Watanabe Y, Sawamura K, Fukui N, Watanabe J, et al. Diagnostic classification of schizophrenia by neural network analysis of blood-based gene expression signatures. *Schizophr Res*. 2010;119:210–8.
19. Fernandes BS, Steiner J, Bernstein HG, Dodd S, Pasco JA, Dean OM, et al. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: Meta-analysis and implications. *Mol Psychiatry*. 2016;21:554–64.
20. Giuffrida A, Lewke FM, Gerth CW, Schreiber D, Koethe D, Faulhaber J, et al. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:2108–14.
21. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep*. 1962;10:790–812.
22. Andreasen NC. Scale for the Assessment of Negative Symptoms. Iowa City, IA: University of Iowa; 1983.

23. Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: Combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:538–46.
24. García-Portilla MP, Bobes J. The new challenge in identifying the negative syndrome of schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2013;6:141–3.
25. García-Portilla MP, García L, Saiz PA, Al-Halabi S, Bobes-Bascaran T, Bascaran MT, et al. Psychometric evaluation of the negative syndrome of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265:559–66.
26. Rabinowitz J, Werbeloff N, Caers I, Mandel FS, Stauffer V, Menard F, et al. Negative symptoms in schizophrenia: The remarkable impact of inclusion definitions in clinical trials and their consequences. *Schizophr Res*. 2013;150:334–8.
27. Kirkpatrick B, Fenton W, Carpenter W, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull*. 2006;32:296–303.
28. Gard DE, Kring AM, Germans GM, Horan WP, Green MF. Anhedonia in schizophrenia: Distinction between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr Res*. 2007;93:253–60.
29. Foussias G, Remington G. Negative symptoms in schizophrenia: Avolition and Occam's razor. *Schizophr Bull*. 2010;36:359–69.
30. Kring AM, Gur RE, Blanchard JJ, Horan WP, Reise SP. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): Final development and validation. *Am J Psychiatry*. 2013;170:165–72.
31. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, Fischer BA, Daniel DG, Cienfuegos A, et al. The Brief Negative Symptom Scale: Psychometric properties. *Schizophr Bull*. 2011;37:300–5.
32. Rao ML, Kolsch H. Effects of estrogen on brain development and neuroprotection-Implications for negative symptoms in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28 Suppl 2:83–96.
33. Kaneda Y, Ohmori T. Relation between estradiol and negative symptoms in men with schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005;17:239–42.
34. Rothermundt M, Ponath G, Glaser T, Hetzel G, Arolt V. S100B serum levels and long-term improvement of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:1004–11.
35. Sethom MM, Fares S, Bouaziz N, Melki W, Jemaa R, Feki M, et al. Polyunsaturated fatty acids deficits are associated with psychotic state and negative symptoms in patients with schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2010;83:131–6.
36. Chen SF, Hu TM, Lan TH, Chiu HJ, Sheen LY, Loh EW. 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*. 2014;29:167–71.
37. Procyshyn RM, Wasan KM, Thornton AE, Barr AM, Chen EY, Pomarol-Clotet E, et al. Changes in serum lipids, independent of weight, are associated with changes in symptoms during long-term clozapine treatment. *J Psychiatry Neurosci*. 2007;32:331–8.
38. Sicras-Mainar A, Maurino J, Ruiz-Beato E, Navarro-Artieda R. Prevalence of metabolic syndrome according to the presence of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:51–7.
39. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160:284–9.
40. Spelman LM, Walsh PI, Sharifi N, Collins P, Thakore JH. Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia. *Diabet Med*. 2007;24:481–5.
41. Wani RA, Dar MA, Margoob MA, Rather YH, Haq I, Shah MS. Diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with schizophrenia, before and after antipsychotic treatment. *J Neurosci Rural Pract*. 2015;6:17–22.
42. Kirkpatrick B, Fernandez-Egea E, Garcia-Rizo C, Bernardo M. Differences in glucose tolerance between deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009;107:122–7.
43. Liu YR, Hu TM, Lan TH, Chiu HJ, Chang YH, Chen SF, et al. Association of the PPAR-gamma gene with altered glucose levels and psychosis profile in schizophrenia patients exposed to antipsychotics. *Psychiatry Investig*. 2014;11:179–85.
44. Newcomer JW, Riney SJ, Vinogradov S, Csernansky JG. Plasma prolactin and homovanillic acid as markers for psychopathology and abnormal movements during maintenance haloperidol treatment in male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1992;41:191–202.
45. Jose J, Nandeesha H, Kattimani S, Meiyappan K, Sarkar S, Sivasankar D. Association between prolactin and thyroid hormones with severity of psychopathology and suicide risk in drug free male schizophrenia. *Clin Chim Acta*. 2015;444:78–80.
46. Akhondzadeh S, Rezaei F, Larijani B, Nejatisafa AA, Kashani L, Abbasi SH. Correlation between testosterone, gonadotropins and prolactin and severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006;84:405–10.
47. Meyer U, Schwarz MJ, Müller N. Inflammatory processes in schizophrenia: A promising neuroimmunological target for the treatment of negative/cognitive symptoms and beyond. *Pharmacol Ther*. 2011;132:96–110.
48. Miller BJ, Culppepper N, Rapaport MH. C-reactive protein levels in schizophrenia: A review and meta-analysis. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2014;7:223–30.
49. Singh B, Chaudhuri TK. Role of C-reactive protein in schizophrenia: An overview. *Psychiatry Res*. 2014;216:277–85.
50. Fan X, Pristach C, Liu EY, Freudenreich O, Henderson DC, Goff DC. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with more severe psychopathology in a subgroup of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2007;149:267–71.
51. Fawzi MH, Fawzi MM, Said NS. C-reactive protein serum level in drug-free male Egyptian patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2011;190:91–7.
52. Zisook S, Nyer M, Kasckow J, Golshan S, Lehman D, Montross L. Depressive symptom patterns in patients with chronic schizophrenia and subsyndromal depression. *Schizophr Res*. 2006;86:226–33.
53. Rocca P, Bellino S, Calvarese P, Marchiaro L, Patria L, Rasetti R, et al. Depressive and negative symptoms in schizophrenia: Different effects on clinical features. *Compr Psychiatry*. 2005;46:304–10.
54. Jones JS, Stein DJ, Stanley B, Guido JR, Winchel R, Stanley M. Negative and depressive symptoms in suicidal schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;89:81–7.
55. Fialko L, Freeman D, Bebbington PE, Kuipers E, Garety PA, Dunn G, et al. Understanding suicidal ideation in psychosis: Findings from the Psychological Prevention of Relapse in Psychosis (PRP) trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;114:177–86.
56. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res*. 1990;3:247–51.
57. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56–62.
58. Chiappelli J, Rowland LM, Wijtenburg SA, Muellerklein F, Tagamets M, McMahon RP, et al. Evaluation of myo-inositol as a potential biomarker for depression in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40:2157–64.
59. Noto CS, Gadelha A, Belangero SI, Smith MA, de Aguiar BW, Panizzuti B, et al. Association of biomarkers and depressive symptoms in schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2011;505:282–5.

60. Shrivastava S, Pucadyil TJ, Paila YD, Ganguly S, Chattopadhyay A. Chronic cholesterol depletion using statin impairs the function and dynamics of human serotonin(1A) receptors. *Biochemistry*. 2010;49:5426–35.
61. Ergün UG, Uguz S, Bozdemir N, Güzel R, Burgut R, Saatçi E, et al. The relationship between cholesterol levels and depression in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19:291–6.
62. Suttajit S, Pilakanta S. Prevalence of metabolic syndrome and its association with depression in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:941–6.
63. Ford DE, Erlinger TP. Depression and C-reactive protein in US adults: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2004;164:1010–4.
64. Wen S, Cheng M, Wang H, Yue J, Li G, Zheng L, et al. Serum uric acid levels and the clinical characteristics of depression. *Clin Biochem*. 2012;45:49–53.
65. Bioque M, Garcia-Bueno B, Macdowell KS, Meseguer A, Saiz PA, Parellada M, et al. Peripheral endocannabinoid system dysregulation in first-episode psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:2568–77.
66. Elvevag B, Goldberg TE. Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Crit Rev Neurobiol*. 2000;14:1–21.
67. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the right stuff? *Schizophr Bull*. 2000;26:119–36.
68. Dickinson D, Iannone VN, Wilk CM, Gold JM. General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2004;55:826–33.
69. Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: Implications for MATRICS. *Schizophr Res*. 2004;72:41–51.
70. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998;12:426–45.
71. Lewis R. Should cognitive deficit be a diagnostic criterion for schizophrenia? *J Psychiatry Neurosci*. 2004;29:102–13.
72. Rund BR, Melle I, Friis S, Johannessen JO, Larsen TK, Midboe LJ, et al. The course of neurocognitive functioning in first-episode psychosis and its relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse. *Schizophr Res*. 2007;91:132–40.
73. Cornblatt BA, Lenzenweger MF, Dworkin RH, Erlenmeyer-Kimling L. Childhood attentional dysfunctions predict social deficits in unaffected adults at risk for schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1992;161 Suppl 18:59–64.
74. Harvey PD. When does cognitive decline occur in the period prior to the first episode of schizophrenia? *Psychiatry (Edgmont)*. 2009;6:12–4.
75. Finkelstein JR, Cannon TD, Gur RE, Gur RC, Moberg P. Attentional dysfunctions in neuroleptic-naïve and neuroleptic-withdrawn schizophrenic patients and their siblings. *J Abnorm Psychol*. 1997;106:203–12.
76. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: Initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry*. 2000;157:549–59.
77. Goldberg TE, Gold JM, Greenberg R, Griffin S, Schulz SC, Pickar D, et al. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *Am J Psychiatry*. 1993;150:1355–62.
78. Asarnow RF, Nuechterlein KH, Subotnik KL, Fogelson DL, Torquato RD, Payne DL, et al. 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*. 2002;59:1053–60.
79. Cannon TD, Zorrilla LE, Shtasel D, Gur RE, Gur RC, Marco EJ, et al. Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:651–61.
80. Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L. A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol Rev*. 2005;15:73–95.
81. Achim AM, Lepage M. Episodic memory-related activation in schizophrenia: Meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2005;187:500–9.
82. Ranganath C, Minzenberg MJ, Ragland JD. The cognitive neuroscience of memory function and dysfunction in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2008;64:18–25.
83. Laws KR. A meta-analytic review of Wisconsin Card Sort studies in schizophrenia: General intellectual deficit in disguise? *Cogn Neuropsychiatry*. 1999;4:1–30.
84. Lee J, Park S. Working memory impairments in schizophrenia: A meta-analysis. *J Abnorm Psychol*. 2005;114:599–611.
85. Barch DM, Smith E. The cognitive neuroscience of working memory: Relevance to CNTRICS and schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2008;64:11–7.
86. Keefe RS, Fenton WS. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull*. 2007;33:912–20.
87. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, “just the facts” what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res*. 2008;102:1–18.
88. Fogelson DL, Nuechterlein KH, Asarnow RF, Payne DL, Subotnik KL. 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*. 2004;68:309–17.
89. Harvey PD, Sharma T. Understanding and treating cognition in schizophrenia. A clinician's handbook. London: Martin Dunitz; 2002.
90. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: Test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry*. 2008;165:203–13.
91. Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: Reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res*. 2004;68:283–97.
92. Purdon SE. The Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP): Instructions and three alternate forms. Edmonton, Alberta: PNL Inc.; 2005.
93. Tregellas JR, Smucny J, Harris JG, Olincy A, Maharajh K, Kronberg E, et al. Intrinsic hippocampal activity as a biomarker for cognition and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2014;171:549–56.
94. Krakowski M, Czobor P. Cholesterol and cognition in schizophrenia: A double-blind study of patients randomized to clozapine, olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res*. 2011;130:27–33.
95. Hibbeln JR, Umhau JC, George DT, Shoaf SE, Linnoila M, Salem N. Plasma total cholesterol do not predict CSF neurotransmitter metabolites. *Am J Clin Nutr*. 2000;71 Suppl 1:331–8.
96. Lackner N, Bengesser SA, Birner A, Painold A, Fellendorf FT, Platzer M, et al. Abdominal obesity is associated with impaired cognitive function in euthymic bipolar individuals. *World J Biol Psychiatry*. 2015:1–12.
97. Leung CM, Stone WS, Lee EH, Seidman LJ, Chen EY. Impaired facilitation of self-control cognition by glucose in patients with schizophrenia: A randomized controlled study. *Schizophr Res*. 2014;156:38–45.
98. Ribeiro-Santos A, Lucio Teixeira A, Salgado JV. Evidence for an immune role on cognition in schizophrenia: A systematic review. *Curr Neuropharmacol*. 2014;12:273–80.
99. Martínez-Cengotitabengoa M, MacDowell KS, Leza JC, Micó JA, Fernandez M, Echevarría E, et al. Cognitive impairment is

- related to oxidative stress and chemokine levels in first psychotic episodes. *Schizophr Res.* 2012;137:66–72.
100. Nishi A, Numata S, Tajima A, Kinoshita M, Kikuchi K, Shimodera S, et al. Meta-analyses of blood homocysteine levels for gender and genetic association studies of the MTHFR C677T polymorphism in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2014;40:1154–63.
101. Muntjewerff JW, Kahn RS, Blom HJ, den Heijer M. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: A meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2006;11:143–9.
102. Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Jolles J, Clarke R, et al. Homocysteine and cognitive function in the elderly: The Rotterdam Scan Study. *Neurology.* 2002;59:1375–80.
103. Hooshmand B, Solomon A, Kareholt I, Rusanen M, Hanninen T, Leiviska J, et al. Associations between serum homocysteine, holotranscobalamin, folate and cognition in the elderly: A longitudinal study. *J Intern Med.* 2012;271:204–12.
104. Moustafa AA, Hewedi DH, Eissa AM, Frydecka D, Misiak B. Homocysteine levels in schizophrenia and affective disorders-focus on cognition. *Front Behav Neurosci.* 2014;8:343.
105. Levine J, Stahl Z, Sela BA, Ruderman V, Shumaico O, Babushkin I, et al. Homocysteine-reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia. *Biol Psychiatry.* 2006;60:265–9.
106. Ayesa-Arriola R, Pérez-Iglesias R, Rodríguez-Sánchez JM, Mata I, Gómez-Ruiz E, García-Unzueta M, et al. Homocysteine and cognition in first-episode psychosis patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;262:557–64.
107. Cabrera B, Bioque M, Penadés R, González-Pinto A, Parellada M, Bobes J, et al. Cognition and psychopathology in first-episode of psychosis: Are they related to inflammation? *Psychol Med.* 2016;1–12.
108. Murray HJ, O'Connor JJ. A role for COX-2 and p38 mitogen activated protein kinase in long-term depression in the rat dentate gyrus in vitro. *Neuropharmacology.* 2003;44:374–80.
109. Muller N, Riedel M, Schwarz MJ, Engel RR. Clinical effects of COX-2 inhibitors on cognition in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2005;255:149–51.
110. Zhang XY, Chen da C, Xiu MH, Tang W, Zhang F, Liu L, et al. Plasma total antioxidant status and cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;139:66–72.
111. Toyomoto M, Ohta M, Okumura K, Yano H, Matsumoto K, Inoue S, et al. Prostaglandins are powerful inducers of NGF and BDNF production in mouse astrocyte cultures. *FEBS Lett.* 2004;562:211–5.
112. Schwarz E, Guest PC, Rahmoune H, Harris LW, Wang L, Leweke FM, et al. Identification of a biological signature for schizophrenia in serum. *Mol Psychiatry.* 2012;17:494–502.
113. Schwarz E, Izmailov R, Spain M, Barnes A, Mapes JP, Guest PC, et al. Validation of a blood-based laboratory test to aid in the confirmation of a diagnosis of schizophrenia. *Biomark Insights.* 2010;5:39–47.
114. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Boronow J, Yolken R. C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007;93:261–5.
115. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Yolken R. Elevated C-reactive protein and cognitive deficits in individuals with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013;150:456–9.
116. Micoulaud-Franchi JA, Faugere M, Boyer L, Fond G, Richieri R, Faget C, et al. Elevated C-reactive protein is associated with sensory gating deficit in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015;165:94–6.
117. Bioque M, Cabrera B, García-Bueno B, Mac-Dowell KS, Torrent C, Saiz PA, et al. Dysregulated peripheral endocannabinoid system signaling is associated with cognitive deficits in first-episode psychosis. *J Psychiatr Res.* 2016;75:14–21.