

# CARGA ALOSTÁTICA EN PACIENTES CON UN PRIMER EPISODIO PSICÓTICO: ESTUDIO LONGITUDINAL A 1, 3 Y 10 AÑOS DE SEGUIMIENTO

**AUTORA: ITZIAR BERUETE FRESNILLO**

**TUTORA: ROSA AYESA ARRIOLA**

**CURSO 2021-2022**

**LUGAR DE REALIZACIÓN DEL TFM: IDIVAL - DEPARTAMENTO DE  
PSIQUIATRÍA, GRUPO DE INVESTIGACIÓN DE ROSA AYESA**





## DECLARACION DE NO PLAGIO

D./Dña. ITZIAR BERUETE FRESNILLO con NIF 72172123D  
estudiante del Master Interuniversitario de Iniciación a la Investigación en Salud Mental,  
curso 2021\_/2022\_ como autor/a de este documento académico  
titulado: Carga alostática en pacientes con un primer episodio psicótico: estudio  
longitudinal a 1, 3 y 10 años de seguimiento y  
presentado como Trabajo Fin de Máster, para la obtención del título  
correspondiente, cuyo tutor/es es/son: ROSA AYESA ARRIOLA

---

### DECLARO QUE:

El Trabajo de Fin de Máster que presento está elaborado por mí, es original, no copio, ni utilizo ideas, formulaciones, citas integrales e ilustraciones de cualquier obra, artículo, memoria o documento (en versión impresa o electrónica), sin mencionar de forma clara y estricta su origen, tanto en el cuerpo del texto como en la bibliografía. Asimismo, no he hecho uso de información no autorizada de cualquier fuente escrita, de otra persona, de trabajo escrito de otro o cualquier otra fuente.

En SANTANDER, a 27 de JUNIO de 2022

Fdo.:

Esta DECLARACION DE ORIGINALIDAD debe ser insertada en primera página del Trabajo de Fin de Máster conducentes a la obtención del título.

## AGRADECIMIENTOS

Me gustaría aprovechar estas líneas para agradecer toda la ayuda recibida por parte de mi tutora Rosa Ayesa Arriola, todas sus recomendaciones y consejos que me han ayudado en la investigación del presente trabajo, así como a varios componentes de su grupo de investigación como Víctor Ortiz-García de la Foz y Nancy Murillo-García, los cuales me han ayudado a entender conceptos, aprender a utilizar el SPSS, realizar análisis estadísticos y su correcta interpretación y han hecho posible mi aprendizaje y la redacción del presente trabajo junto con mi tutora Rosa. También quería agradecerle a Rosa Ayesa la oportunidad que me concedió de participar en el Congreso Laboratorio de Ideas del CIBERSAM donde tuve la oportunidad de presentar mi trabajo en formato póster y aprender de otros grupos de investigación y compañeros de psiquiatría y así contribuir en mi aprendizaje y formación como futura investigadora.

## INDICE

	Página
1. <u>RESUMEN / ABSTRACT</u> .....	2
2. <u>PALABRAS CLAVE</u> .....	4
3. <u>INTRODUCCIÓN</u> .....	4
4. <u>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL TRABAJO</u> .....	7
5. <u>MATERIALES Y MÉTODOS</u> .....	9
5.1 Base de datos	
5.2 Cálculo de AL	
5.3 Cálculo del riesgo de síndrome metabólico	
5.4 Análisis estadísticos	
6. <u>RESULTADOS</u> .....	19
7. <u>DISCUSIÓN</u> .....	26
7.1 Discusión de resultados	
7.2 Limitaciones del estudio	
7.3 Fortalezas del estudio	
7.4 Implicaciones futuras	
8. <u>CONCLUSIONES</u> .....	39
9. <u>BIBLIOGRAFÍA</u> .....	40

## 1. RESUMEN

El estrés juega un papel muy importante en el desarrollo de los trastornos psicóticos. Cuando el organismo es expuesto a situaciones de estrés crónico, se genera una desregulación orgánica que afecta a varios sistemas como el endocrino, metabólico, cardiovascular e inmunoinflamatorio. Estas alteraciones sistémicas pueden ser capturadas por el índice de carga alostática (AL) que aparece elevado en situaciones en las que se ha perdido la homeostasis interna. En el presente trabajo se ha calculado la AL a través de parámetros bioquímicos y cardiovasculares en un grupo inicial de 668 pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia (TEE) realizando un seguimiento longitudinal a 1, 3 y 10 años y explorando cómo se comporta la AL a lo largo del curso de la enfermedad. Basándonos en estudios anteriores, se hipotetizó que los pacientes con TEE, al haber estado expuestos a situaciones estresantes, presentarían una mayor AL que un grupo control de 217 individuos sanos. Comprobamos que los pacientes con TEE presentan mayor AL que los individuos sanos. No encontramos que una mayor AL se relacione con mayores déficits cognitivos y con una sintomatología psicótica más grave. Sin embargo, se observó un aumento longitudinal de la AL en el curso de la enfermedad y este aumento se relaciona con la aparición de problemas metabólicos y cardiovasculares. Es posible que tanto el aumento de la AL como el del riesgo metabólico y cardiovascular se deban al uso continuado de fármacos antipsicóticos y a circunstancias intrínsecas asociadas a la cronicidad de los TEE.

## ABSTRACT

Stress plays a very important role in the development of psychotic disorders. When the organism is exposed to situations of chronic stress, an organic deregulation is generated that affects several such as the endocrine, metabolic, cardiovascular and immunoinflammatory. These systemic changes can be captured by the allostatic load (AL) index which appears elevated in situations where internal homeostasis has been lost. In the present work, AL has been calculated through biochemical and cardiovascular parameters in an initial group of 668 patients with schizophrenia spectrum disorders (SSD) carrying out a longitudinal follow-up at 1, 3 and 10 years, and exploring how AL behaves over the course of the disease. Based on previous studies, we hypothesised that the patients with TEE, having been exposed to stressful situations, would present a higher AL than the control group of 217 healthy individuals. We verified that patients with SSD present greater LA than healthy individuals. That a greater LA was not related to greater cognitive deficits and more severe psychotic symptomatology. However, we found a longitudinal increase in AL during the course of the disease and that increase is related to the appearance of metabolic and cardiovascular problems. We suggest that both increase in AL and metabolic and cardiovascular risk, be due to the continued use of antipsychotic drugs and to intrinsic circumstances associated to the chronicity of SSD.

## 2. PALABRAS CLAVE

*Carga alostática, esquizofrenia, síndrome metabólico, estrés, primeros episodios psicóticos /  
Allostatic load, schizophrenia, metabolic syndrome, stress, first psychotic episodes.*

## 3. INTRODUCCIÓN

Los eventos estresantes de la vida desempeñan un factor de riesgo en el desarrollo, curso y pronóstico de los trastornos psicóticos (*Beards et al., 2013*). La exposición sostenida y continuada a situaciones psicosociales estresantes provoca la alteración de los mecanismos que mantienen la homeostasis del organismo en respuesta al estrés, dando lugar a una serie de desregulaciones sistémicas que se pueden medir en términos de carga alostática (AL: allostatic load) (*McEwen & Wingfield, 2003*).

La AL es un índice que puede calcularse a través de variables bioquímicas y cardiovasculares y nos permite detectar las alteraciones en los sistemas endocrino, inmunoinflamatorio, metabólico y cardiovascular (*Misiak et al., 2018a*).

Dicho índice AL se encuentra alterado en situaciones de estrés crónico o prolongado en el tiempo, en las que el estrés provoca en el organismo una desregulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal que da lugar a una sobreproducción de glucocorticoides, como el cortisol (*Savransky et al., 2018*). Esta hiperactividad de dicho eje provoca una serie de desregulaciones en varios sistemas del organismo (*Ryan et al., 2004*). Además, el exceso de cortisol provoca una atrofia del hipocampo y este a su vez, al estar inhibido no es capaz de regular al hipotálamo y, por tanto, no puede inhibir la secreción de glucocorticoides, generándose así un exceso de cortisol en todo el organismo. Puesto que muchos tejidos y órganos tienen receptores para el cortisol, un exceso de este, provoca un conjunto de desregulaciones en diversos sistemas y órganos (*Mondelli et al., 2010*).

En estas situaciones de estrés crónico se activa el mecanismo denominado “alostasis” que consiste en un conjunto de procesos biológicos que se activan en respuesta al estrés para afrontar la situación actual en el organismo (McEwen, 1998). Cuando este estrés es crónico estos mecanismos alostáticos no pueden seguir manteniendo la homeostasis interna del organismo y es cuando aparecen alterados los mediadores de la alostasis: hormonas, neurotransmisores, neurotrofinas, marcadores de estrés oxidativo y marcadores de respuesta inmunoinflamatoria. Son estas alteraciones en los diversos sistemas las que son capturadas por el índice AL, que se encontraría aumentado en dicha situación de estrés crónico en el organismo, cuando se ha perdido la homeostasis interna y dichos marcadores se encuentran alterados (*Misiak et al., 2014*).

En diversos estudios se ha observado que los pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia (TEE) han estado expuestos a situaciones estresantes, como eventos vitales traumáticos (*Beards et al., 2013*), el estrés derivado de la propia sintomatología psicótica o situaciones sociales adversas derivadas de su condición (*Gajsak et al., 2017*).

Por ello la AL podría constituir una medida útil de las alteraciones biológicas relacionadas con el estrés que sufren los pacientes con algún TEE (*Misiak et al., 2014*).

Se ha visto en varios estudios que los pacientes con un primer episodio psicótico (PEP) presentan un índice de AL mayor que los individuos sanos (*Berger et al., 2018; Nugent et al., 2015; Chiappelli et al., 2017; Misiak et al., 2018; Savransky et al., 2017*).

Estos trabajos indican que varios dominios cognitivos pueden ser vulnerables a los efectos del estrés crónico en pacientes con un primer episodio psicótico (PEP) asociándose un mayor deterioro cognitivo a una mayor AL (*Misiak et al., 2019*). La sintomatología psicótica, es decir, la presencia de síntomas psicóticos positivos y negativos provocarían el aumento en la

desregulación de estos sistemas actuando como eventos estresores y contribuyendo a una mayor AL (*Berger et al., 2018*). Además, una mayor AL se ha visto relacionada con un incremento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y metabólicas (*Savransky et al., 2018*).

Por todo ello, se propone examinar la evolución de la AL en el curso de la enfermedad en pacientes con TEE y su relación con los distintos aspectos cognitivos, clínicos y metabólicos. Además, la mayoría de estudios analizados en la revisión bibliográfica inicial (ver **Tabla 1**) se han realizado con pacientes con un PEP, pero no se han llevado a cabo estudios longitudinales que permitirían observar la evolución a lo largo del curso de la enfermedad de pacientes con TEE.

Para calcular la AL se realizó una búsqueda bibliográfica determinando que marcadores serían los elegidos para realizar el cálculo del índice de AL, determinando cuales de nuestras variables disponibles podrían ser utilizadas para calcular la AL en nuestros pacientes y controles. A continuación, se exponen los artículos utilizados para seleccionar los marcadores a utilizar para el cálculo de la AL (**Tabla 1**)

<b><i>Nugent et al., 2015</i></b>	Frecuencia cardiaca, Presión arterial sistólica y diastólica, cortisol y sangre DHEA, epinefrina y norepinefrina en orina, PCR, HDL, Col T, HbA1c, IMC, RCC
<b><i>Chiappelli et al., 2017</i></b>	Frecuencia cardiaca, Presión arterial sistólica y diastólica, cortisol en orina, norepinefrina y epinefrina en orina, DHEA en sangre, PCR, HDL, Col T, Hba1c, IMC, RCC
<b><i>Savransky et al., 2017</i></b>	Frecuencia cardiaca, Presión arterial sistólica y diastólica, cortisol en orina y sangre DHEA, epinefrina y norepinefrina en orina, PCR, HDL, Col T, HbA1c, IMC, RCC
<b><i>Berger et al., 2018a</i></b>	Marcadores cardiovasculares: frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica y diastólica, creatina quinasa; neuroendocrinos: cortisol, copeptina, metabolitos urinarios de metanefrina y normetanefrina, adrenalina; inmunitarios: IL-6, TNFalfa, PCR, e-selectina; metabólicos: TRIG, HDL, LDL, Col T, insulina, glucosa en ayunas, HbA1c, enrage, IMC y RCC
<b><i>Misiak et al., 2018a</i></b>	Presión arterial sistólica y diastólica, cortisol y DHEA-S, PCR, TG, HDL, LDL, Col T, fibrinógeno, albúmina, insulina, glucosa, IMC, RCC
<b><i>Savransky et al., 2018</i></b>	Frecuencia cardiaca, Presión arterial sistólica y diastólica, cortisol en orina y sangre DHEA, epinefrina y norepinefrina en orina, PCR, HDL, Col T, HbA1c, IMC, RCC
<b><i>Berger et al., 2020</i></b>	Frecuencia cardiaca, Presión arterial sistólica y diastólica, cortisol, IL-6, IL-12, PCR, TRIG, Col T, IMC.
<b><i>Misiak et al., 2020</i></b>	Presión arterial sistólica y diastólica, cortisol y DHEA-S, PCR, TG, HDL, LDL, Col T, fibrinógeno, albúmina, insulina, glucosa, IMC, RCC
<b><i>Piotrowski et al., 2020</i></b>	Presión arterial sistólica y diastólica, cortisol y DHEA-S, PCR, TG, HDL, LDL, LDL, Col T, fibrinógeno, albúmina, insulina, glucosa, IMC, RCC

**Tabla 1.** Revisión bibliográfica sobre marcadores utilizados para el cálculo de AL.

#### 4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El objetivo principal del presente trabajo es:

1. Determinar la diferencia en el índice de AL entre un grupo de pacientes con TEE frente a un grupo control de individuos sanos, para examinar la posibilidad de utilizar dicho índice como un biomarcador que permita predecir las desregulaciones sistémicas originadas por situaciones estresantes en pacientes con TEE.

2. Examinar la relación entre la AL y las funciones cognitivas y, la relación entre la AL y la sintomatología psicótica en los pacientes con TEE.
3. Explorar la evolución de la AL y su relación con el síndrome metabólico en el curso de la enfermedad en pacientes con TEE, tras 1 año, 3 años y 10 años de seguimiento.

En cuanto a las hipótesis de partida tenemos:

- a) Basándonos en estudios previos los pacientes con TEE tendrán una mayor AL que los individuos sanos.
- b) Asimismo, se espera una mayor AL en los pacientes que presenten mayores déficits cognitivos, traducidos en peores puntuaciones en las pruebas neuropsicológicas que evalúan los diferentes dominios cognitivos.
- c) Se espera también una sintomatología psicótica más grave, es decir mayores puntuaciones en las escalas que evalúan los aspectos clínicos en aquellos pacientes que presenten mayor AL.
- d) Por último, también esperamos que una mayor AL se relacione con mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico. Es decir, mayor puntuación en la variable calculada AL se relacionará con mayor puntuación en la variable que compone el riesgo de síndrome metabólico en los seguimientos 1 año, 3 años y 10 años después del inicio de la enfermedad.

## 5. MATERIALES Y MÉTODOS

### 5.1 Base de datos

Los datos utilizados para realizar el presente trabajo han sido obtenidos del programa PAFIP: Programa de Atención a las Primeras Fases de Psicosis. Este programa se llevó a cabo en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, entre febrero de 2001 y diciembre de 2018, en el Servicio de Psiquiatría. Dicho Hospital se encuentra en Santander, Cantabria.

PAFIP se trata de un programa longitudinal que pretende mejorar el conocimiento actual sobre los primeros episodios de psicosis recogiendo datos clínicos, sociodemográficos, neurocognitivos, inmunológicos y genéticos tanto de pacientes diagnosticados con TEE como de controles sanos.

El grupo de pacientes estuvo formado por 668 individuos, los cuales fueron diagnosticados con alguno de los siguientes trastornos: esquizofrenia, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico no especificado, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo; mientras que el grupo de controles sanos estuvo formado por 217 individuos sin ningún diagnóstico psiquiátrico.

Los individuos incluidos en el programa debían de cumplir los siguientes criterios diagnósticos para poder formar parte del estudio: tener una edad comprendida entre 15 y 60 años; cumplir los criterios diagnósticos del DSM-IV de alguno de los trastornos del espectro de la esquizofrenia: esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico breve o trastorno psicótico no especificado; residir en la región de referencia del estudio: Cantabria; no haber recibido medicación antipsicótica durante un tiempo máximo de 6 semanas, antes de la inclusión al estudio; no presentar síntomas

psicóticos de gravedad entre moderada y severa en el momento de la inclusión al estudio, según la escala de Andreasen (1984) para la valoración de los síntomas positivos (SAPS).

Tanto de pacientes como controles se recogieron una serie de datos de diferentes perspectivas: datos sociodemográficos, datos familiares, datos sobre el consumo de sustancias, datos sobre síntomas positivos y negativos mediante escalas, datos sobre las funciones cognitivas, y por último datos bioquímicos, es decir mediciones de variables plasmáticas.

En cuanto a los datos sociodemográficos y premórbidos, se recogieron tanto de los pacientes como de sus familiares a través de entrevistas realizadas por el equipo médico del programa PAFIP en el momento de admisión al proyecto. Algunos de los datos que se incluyeron en la entrevista fueron: edad, sexo, años de educación, antecedentes familiares de psicosis, procedencia urbana o rural, apoyo familiar y antecedentes de trauma infantil o reciente.

Una de las variables recogidas en cuanto al consumo de sustancias de abuso, fue el consumo de cannabis (si o no) que se evaluó en función de la información autoinformada por los pacientes (*Vázquez-Bourgon et al., 2019*).

La extracción de muestras de sangre se realizó después del ayuno nocturno de unas 10 horas, entre las 8 y las 10 am. Las determinaciones bioquímicas se realizaron mediante ensayo automático por inmunoquimioluminiscencia realizado por el sistema Advia Centaur de SIEMENS (SIEMENS Health Care Diagnostics, Newark, Del) (*Delgado-Alvarado et al., 2019*).

La evaluación de las escalas utilizadas para medir los síntomas positivos y negativos de los participantes fueron llevadas a cabo por el mismo psiquiatra Benedicto Crespo-Facorro en el momento de inclusión de cada paciente al programa PAFIP. En esta primera entrevista se consideraron las siguientes escalas: Escala de Evaluación de Síntomas Positivos (SAPS;

*Andreasen, 1984*) y Escala de Evaluación de Síntomas Negativos (SANS; *Andreasen, 1983*), la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS; *Overall & Gorham, 1962*), la Escala Global de Funcionamiento (GAF; *Salón, 1995*) y la Escala de funcionalidad (DAS: Disability Assessment Scale; *World Health Organization, 1988*), evalúa las dificultades que presenta el paciente en realizar sus tareas profesionales, en mantener una buena relación familiar y en mantener su cuidado personal. La información sobre la vivencia de experiencias traumáticas se evaluó mediante el Childhood Trauma Questionnaire (CTQ; *Pennebaker & Susman, 1988*) realizando una versión adaptada al castellano donde se recogen las posibles experiencias traumáticas vividas por los participantes, y la intensidad con la que percibieron dichas situaciones. Además, se recogieron las variables: duración de la psicosis no tratada (DUP: Duration of Untreated Psychosis) y duración de la enfermedad no tratada (DUI: Duration of Untreated Illness). La DUP se definió como el tiempo desde la manifestación de los primeros síntomas psicóticos continuos hasta la introducción del tratamiento farmacológico, mientras que la DUI se definió como el tiempo desde la aparición del primer síntoma psiquiátrico hasta el inicio del tratamiento farmacológico adecuado (*Pardo-de-Santayana et al., 2020*). Para certificar una medición sistemáticamente confiable de la edad del primer síntoma psiquiátrico, recopilamos información a través de una entrevista semiestructurada, obtenida en el inventario Symptom Onset in Schizophrenia (SOS) (*Perkins et al., 2000*) y la escala SCID (Structured Clinical Interview for DSM Disorders) (*First et al., 1996*). La DUP se recopiló a partir de la información recopilada por el psiquiatra principal de diferentes fuentes: los pacientes, sus familiares y sus historias clínicas. Todas las entrevistas para la evaluación de la DUP y DUI se llevaron a cabo dentro del primer episodio de psicosis del paciente.

En cuanto a los datos sobre las funciones cognitivas, se midieron tras la estabilización de los síntomas psicóticos para evitar los efectos del estado psicótico y aumentar la colaboración del

paciente. Se determinó un tiempo de diez semanas y media para la estabilización de los síntomas psicóticos (*Gonzalez-Blanch et al., 2007*) y en este momento se llevó a cabo la evaluación neuropsicológica.

Se llevaron a cabo un conjunto de pruebas que componen la batería neuropsicológica diseñada para el proyecto PAFIP (*Ayesa-Arriola et al., 2016*) y fueron evaluadas por psicólogos expertos en la aplicación de dichas pruebas. Los test se agruparon en los dominios cognitivos que se muestran deteriorados en la esquizofrenia (*Nuechterlein et al., 2004*): 1. Memoria Verbal: Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test: RAVLT) (*Rey, 1964*); 2. Memoria Visual: Test de la figura compleja de Rey (Rey Complex Figure: RCF) (*Osterrieth, 1944*); 3. Memoria de Trabajo: Subtests de dígitos hacia adelante y hacia atrás de la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos-III (Wechsler Adult Intelligence Scale: WAIS-III) (*Wechsler, 1997*); 4. Función ejecutiva: Test del trazo (Trail Making Test: TMT) (*Reitan & Wolfson, 1985; Periañez et al., 2007*); 5. Velocidad de Procesamiento: Subtests de dígitos y símbolos de la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos-III (Wechsler Adult Intelligence Scale: WAIS-III) (*Wechsler, 1997*); 6. Destreza Motora: Test de destreza manual (Grooved Pegboard Test) (*Lezak, 1995*); 7. Atención: Test de ejecución continua (Continuous Performance Test: CPT) (*Cegalis & Bowlin, 1991*); 8. Teoría de la Mente: Test de los ojos (Reading the mind in the eyes: Eyes Test) (*Baron-Cohen et al., 2001*).

Para calcular la Función Cognitiva Global (Global Cognitive Functioning: GCF), las puntuaciones cognitivas brutas se invirtieron cuando fue apropiado antes de la estandarización para que la direccionalidad fuera consistente (es decir, las puntuaciones más altas indicaban un mejor rendimiento cognitivo). De acuerdo con la metodología existente (*Reichenberg et al., 2009*), la GCF se calculó como puntuaciones T usando puntuaciones brutas de un grupo control de

individuos sanos. Las puntuaciones T se convirtieron en puntuaciones de déficit que reflejaban la presencia y la gravedad del deterioro cognitivo. Luego se “promediaron” los déficits de todas las pruebas para crear la puntuación GCF (*Ayasa-Arriola et al., 2013*).

Todos estos datos fueron recogidos en el momento de la inclusión de cada paciente al programa PAFIP, es decir en un momento basal en el cual se les realizó una clasificación inicial según los síntomas iniciales y la gravedad de la psicosis presentada por cada paciente.

El diagnóstico se confirmó 6 meses después de la inclusión de cada paciente al programa, utilizando la entrevista clínica estructurada para el DSM-IV (SCID-I) (*First et al., 1996*) que fue realizada por el mismo psiquiatra Benedicto Crespo-Facorro.

Tras la recogida de todos estos datos en el nivel basal de inicio en el programa PAFIP, se realizaron las mismas evaluaciones, entrevistas y determinaciones bioquímicas en el momento de 1 año tras la incorporación al programa, a los 3 años y a los 10 años de seguimiento. Estableciendo así un conjunto de datos que hacen posible este estudio longitudinal prospectivo.

## **5.2 Cálculo Carga Alostática**

Una vez analizados los datos que obtuvimos del programa PAFIP comentado anteriormente, realizamos una revisión bibliográfica sobre los artículos que tratan sobre el cálculo del índice de AL (detallados en la Introducción), determinando que marcadores utilizaron en cada estudio, los resultados que habían obtenido, y determinando cuales de nuestras variables podíamos incluían para calcular la AL de nuestros pacientes y controles.

Determinamos los siguientes marcadores para incluirlos en el cálculo, basándonos en los estudios previos mostrados anteriormente y basándonos en los datos disponibles del

programa PAFIP: presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, albúmina, glucosa, insulina, colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL y índice de masa corporal (IMC).

Una vez seleccionados los marcadores que vamos a utilizar para el cálculo de la AL, tenemos que realizar el siguiente procedimiento:

- Seleccionamos solo los controles sanos de nuestra base de datos del programa PAFIP, y con ello determinamos la curva de distribución de cada variable.
- Calculamos el percentil 75 para cada variable (percentil 25 en el caso de la albúmina y del HDL) diferenciando por sexo, es decir calculando cada percentil del grupo de sexo masculino y cada percentil del grupo de sexo femenino (**Tabla 2**)

VARIABLE	PERCENTIL 75 HOMBRES	PERCENTIL 75 MUJERES
PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA	120	100
PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA	70	60
ALBÚMINA (PERCENTIL 25)	4.6	4.3
GLUCOSA	91	86
INSULINA	12.20	11.25
COLESTEROL TOTAL	212	217
TRIGLICÉRIDOS	128.50	98
HDL (PERCENTIL 25)	42.50	52.25
LDL	131	127
IMC	28.6	26.7

**Tabla 2.** Valores de cada percentil de cada variable utilizada para el cálculo de AL.

A partir de la obtención de los percentiles 75 (25 en el caso de la albúmina y el HDL), lo que hicimos fue dicotomizar a todos los individuos, otorgándoles un 1 en caso de que el valor de cada variable fuera mayor del percentil 75 (o menor del 25 en el caso de la albúmina y el HDL) u otorgándoles un 0 en caso de que el valor de dicha variable estuviera por debajo.

Para cada individuo dependiendo si fuera hombre o mujer se usó el percentil calculado para hombres o el calculado para mujeres.

A modo de ejemplo: PAS (presión arterial sistólica):

HOMBRE con  $PAS > 120 = 1$ ,  $PAS < 120 = 0$

MUJER con  $PAS > 100 = 1$ ,  $PAS < 100 = 0$

Con ello obtuvimos cada variable dicotomizada y cada individuo con un 1 o un 0 para cada marcador, dependiendo de si los valores que presentan están por encima o por debajo del punto de corte.

Hasta este momento lo que obtuvimos fueron las siguientes variables dicotomizadas con un valor de 1 o 0 para cada individuo del programa: PAS\_DICO, PAD\_DICO, ALB\_DICO, GLUC\_DICO, INSU\_DICO, IMC\_DICO, CT\_DICO, TG\_DICO, HDL\_DICO, LDL\_DICO

Agrupamos las variables en 4 categorías:

- Marcadores cardiovasculares: PAS y PAD
- Marcadores inflamatorios: ALB
- Marcadores de la homeostasis de la glucosa: GLUC y INSU
- Marcadores metabólicos: IMC, CT, TG, HDL y LDL.

Realizamos la suma de todos los marcadores con valor 1 en cada variable lo dividimos por el número total de marcadores en cada categoría.

Por último, calculamos la AL como la suma de las puntuaciones de cada categoría con la siguiente fórmula:

$$AL = [(PAS\_DICO + PAD\_DICO)/2] + ALB\_DICO + [(GLUC\_DICO + INSU\_DICO)/2] + [(IMC\_DICO + CT\_DICO + TG\_DICO + HDL\_DICO + LDL\_DICO)/5]$$

Así es como obtuvimos el valor de la AL para cada individuo del programa, aquellos que no tenían alguno de los valores no fueron considerados.

Una vez calculada la AL a nivel basal, se realizó el mismo procedimiento para calcular la AL con las mismas variables clínicas medidas un año tras la incorporación al programa PAFIP y se determinó la AL 1 año. Se realizó lo mismo para AL 3 años y AL 10 años después.

Con ello obtuvimos la AL en cuatro momentos a lo largo de la evolución de la enfermedad de dichos pacientes: basal, 1 año, 3 años y 10 años.

### **5.3 Cálculo riesgo de síndrome metabólico**

Además de la variable de la AL, establecimos una nueva variable: puntuación de riesgo de síndrome metabólico.

Según la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y en concordancia con el Panel de Tratamiento de Adultos III (ATP-III), hay una serie de parámetros clínicos y metabólicos que permiten predecir el riesgo de desarrollar síndrome metabólico y con ello enfermedades cardiovasculares. Dichos parámetros que se encuentran alterados son la adiposidad visceral (medida por el perímetro de la cintura), glucosa alta en ayunas, presión arterial aumentada,

niveles elevados de triglicéridos y niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (*Mitchell et al., 2013*).

Se establecen unos puntos de corte por consenso de acuerdo con la IDF y el ATP-III en el que a partir de dicho valor se consideraría que ese parámetro está alterado y por debajo de ese valor se consideraría un valor normal, los parámetros alterados serían:

- Glucosa  $\geq 100$  mg/dl
- Triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl
- HDL mujeres  $< 40$  mg/dl; HDL hombres  $< 50$  mg/dl
- Presión arterial sistólica/ diastólica  $\geq 130/85$  mmHg
- Perímetro cintura mujeres  $\geq 102$  cm, perímetro cintura hombre  $\geq 88$  cm

Para cada paciente indicamos si presenta cada uno de estos valores normal o alterado, en el caso en que el valor sería normal se les otorga un 0 en dicho parámetro y si es valor está alterado se les otorga un 1.

La suma de los cinco parámetros constituye la puntuación de riesgo metabólico, que tendría un rango entre 0 y 5, dependiendo del número de parámetros que presente alterado cada paciente.

## **5.4 Análisis estadísticos**

Para estudiar las diferencias en la AL entre pacientes y controles se realizó un análisis univariante ANCOVA, con ajuste de Bonferroni. Añadimos como covariables el sexo y la edad en el momento de inicio en el programa.

Tras estimar la media de la AL de los controles se utilizó dicha media: 0,86 como punto de corte para dividir el grupo de pacientes en 2 según si presentaban alta o baja AL:

- Grupo 1: baja carga alostática  $AL < 0,86$
- Grupo 2: alta carga alostática  $AL > 0.86$

Esto permitió dicotomizar la variable de AL y es con esta variable con la que realizamos los diferentes análisis estadísticos.

Se analizó dicha variable de AL dicotomizada como factor fijo y como variable dependiente se fueron analizando por separado: memoria verbal, memoria visual, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, función ejecutiva, destreza motora, atención, teoría de la mente, función cognitiva global, SAPS, SANS, BPRS, GAF, DAS, DUP, DUI, consumo de cannabis, trauma y puntuación de riesgo metabólico.

Así pudimos comprobar si había diferencias entre aquellos pacientes que presentaban alta AL y baja en relación con dichas variables cognitivas, clínicas y metabólicas.

Estos análisis se realizaron en el momento basal, 1 año tras el inicio del programa PAFIP, a los 3 años y a los 10 años, estableciendo así un conjunto de datos longitudinales en el que veremos como varía la AL, las funciones cognitivas, la sintomatología y el riesgo de síndrome metabólico.

Los análisis entre la AL basal y la AL 1 año, 3 años y 10 años se realizaron mediante una prueba t-Student para muestras relacionadas.

El nivel de significación estadística se fijó en 0.05 y todas las p fueron bilaterales.

El análisis estadístico de estos datos fue llevado a cabo con el programa estadístico SPSS para Windows en su versión 19.

## 6. RESULTADOS

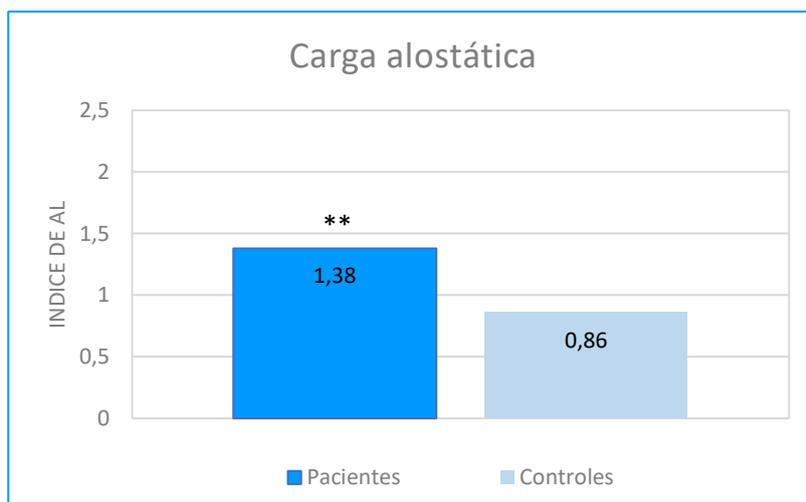
En primer lugar, la comparación inicial de las variables premórbidas, sociodemográficas y bioquímicas entre pacientes con TEE frente a controles sanos, con todos los participantes del programa PAFIP queda recogida en la **Tabla 3**.

	PACIENTES			CONTROLES			F	p
	N	Media	Desviación típica	N	Media	Desviación típica		
Edad	668	30.85	9.95	208	29.03	7.5	27.249	0.015
Sexo (hombres)	56%			60%			x2 = 1.568	0.236
Sexo (mujeres)	44%			40%				
Años de educación	661	10.11	3.28	216	10.77	2.72	11.417	0.007
Edad inicio psicosis	653	29.70	9.67	-	-	-	-	-
IQ	449	95.98	13.56	201	99.03	10.78	11.193	0.005
Altura (cm)	644	168.76	9.50	204	171.33	8.69	4.751	0.001
Peso (kg)	645	65.84	13.90	192	74.51	15.62	1.320	< 0.001
IMC (altura/peso2)	641	22.99	3.88	188	25.32	4.16	1.406	< 0.001
Perímetro cintura (cm)	397	83.24	11.63	158	86.99	12.79	2.113	0.002
Perímetro cadera (cm)	186	97.05	11.03	140	103.31	8.83	0.085	< 0.001
Presión arterial sistólica (mmHg)	526	118.46	15.16	152	107.05	12.21	2.891	< 0.001
Presión arterial diastólica (mmHg)	527	69.52	11.17	151	62.81	8.75	8.471	< 0.001
Glucemia (mg/dl)	656	86.04	14.89	153	84.45	8.97	2.454	0.088
Urea (mg/dl)	470	31.53	9.99	122	33.03	7.32	7.573	0.120
Creatinina (mg/dl)	630	0.91	0.20	153	0.89	0.17	5.401	0.247
Acido úrico (mg/dl)	615	4.89	1.37	122	5.14	1.36	0.179	0.068
FA (UI/l)	649	71.58	36.11	148	71.16	23.92	4.396	0.893
Bilirrubina (mg/dl)	618	0.77	1.90	149	0.67	0.34	0.953	0.211
GOT (UI/l)	624	25.64	14.97	153	23.74	7.58	14.559	0.128
GPT (UI/l)	653	25.42	22.38	153	26.75	13.70	2.603	0.347
GGT (UI/l)	628	20.30	33.03	153	21.39	15.29	0.193	0.547
Colesterol (mg/dl)	655	173.63	38.49	153	187.28	32.35	1.905	< 0.001
Triglicéridos (mg/dl)	580	83.89	41.90	153	93.10	52.43	8.997	0.022
HDL (mg/dl)	575	52.33	14.84	153	56.42	15.57	0.328	0.004
LDL (mg/dl)	575	105.91	34.02	153	112.25	28.81	0.648	0.021
Vitamina B12 (pg/ml)	448	441.74	268.33	151	427.16	157.75	4.705	0.528
Acido fólico (ng/ml)	444	7.65	4.15	151	7.10	3.46	7.308	0.137
PCR (mg/dl)	404	0.36	0.51	37	0.27	0.24	3.276	0.065
PCR ultra (mg/dl)	372	0.21	0.60	134	0.23	0.72	0.139	0.829
Prolactina (ng/ml)	595	21.97	24.71	151	12.53	8.57	34.960	< 0.001
Homocisteína (μmol/L)	444	13.83	9.19	149	11.01	2.95	11.936	< 0.001
Albumina (g/dl)	575	4.51	0.38	147	4.60	0.23	39.238	0.007
Insulina (U/mol)	558	9.33	8.55	152	9.44	5.52	3.496	0.842
Consumo de cannabis (Sí: 1/No: 2)	84	1.54	0.05	275	1.61	0.03	1.498	0.222
Trauma (Sí: 1/No: 2)	84	1.71	0.05	278	1.65	0.03	1.032	0.310

**Tabla 3.** Características demográficas, clínicas y de laboratorio de pacientes con primeros episodios psicóticos (PEP) y controles sanos.

Tras observar las diferencias entre los pacientes y controles continuamos con el cálculo de la AL, para ello como hemos comentado en el apartado anterior y siguiendo una revisión bibliográfica sobre el cálculo de dicho índice, seleccionamos algunos de los parámetros bioquímicos y cardiovasculares de cada paciente y con ello calculamos el índice de AL.

Tras obtener dicho índice de carga AL, realizamos una comparación mediante análisis estadístico ANCOVA entre el grupo de pacientes y controles, que reveló que existen diferencias significativas en la AL entre pacientes PEP, en comparación con el grupo de controles sanos sin ningún diagnóstico psiquiátrico. Tras calcular la AL, encontramos que los 362 pacientes, mostraron una AL media de 1.38 (0.040) y los 133 controles, mostraron una AL media de 0.86 (0.066). El análisis ANOVA muestra una F de 44.976 que determina que la variabilidad entre las medias de los dos grupos (pacientes y controles) es mayor que la variabilidad de las observaciones dentro de los grupos, y al ser este valor elevado se puede concluir que las medias de ambos grupos presentan diferencias significativas con un p valor < 0.001 (**Gráfica 1**).



**Gráfica 1:** Diferencias entre la AL de los pacientes y controles en el momento de inicio del programa PAFIP.

Tras obtener estos resultados lo que hicimos, los pacientes fueron divididos en 2 grupos, tomando como punto de corte la AL media del grupo de controles (0.86): baja y alta AL. Por tanto, se clasificó con un valor de 1 a aquellos pacientes que presentaban baja AL (< 0.86) y un valor de 2 a aquellos que presentaban alta AL (> 0.86).

Con esta variable dicotómica llevamos a cabo los diferentes análisis para comprobar si el grupo que presentaba alta AL presenta mayor deterioro cognitivo, mayor sintomatología psicótica y mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico.

Los resultados mostraron que los pacientes con mayor AL no presentaban más déficits cognitivos, ya que no encontramos diferencias significativas entre el grupo de pacientes de baja y alta AL (**Tabla 4**). Estos resultados nos indican que no podemos confirmar que exista relación entre la AL y las funciones cognitivas.

	PACIENTES CON BAJA AL			PACIENTES CON ALTA AL			F	p valor
	N	MEDIA	DESV TIPICA	N	MEDIA	DESV TIPICA		
Memoria Verbal	61	(-2.16)	0.171	184	(-2.36)	0.097	1.050	0.306
Memoria Visual	61	(-0.72)	0.129	182	(-0.69)	0.073	0.047	0.829
Memoria de Trabajo	61	(-0.62)	0.101	182	(-0.57)	0.057	0.162	0.688
Función ejecutiva	60	(-1.34)	0.270	174	(-1.25)	0.157	0.086	0.770
Velocidad de procesamiento	61	(-1.23)	0.125	183	(-1.35)	0.071	0.674	0.413
Destreza motora	61	(-1.09)	0.201	180	(-0.99)	0.115	0.177	0.674
Atención	59	(-2.83)	0.543	173	(-2.39)	0.312	0.468	0.495
Teoría de la mente	56	(-0.53)	(0.153)	149	(-0.67)	0.092	0.624	0.430
Función cognitiva global	58	1.43	0.128	159	1.36	0.076	0.206	0.651

**Tabla 4.** Funciones cognitivas comparada en dos grupos de pacientes con alta y baja AL.

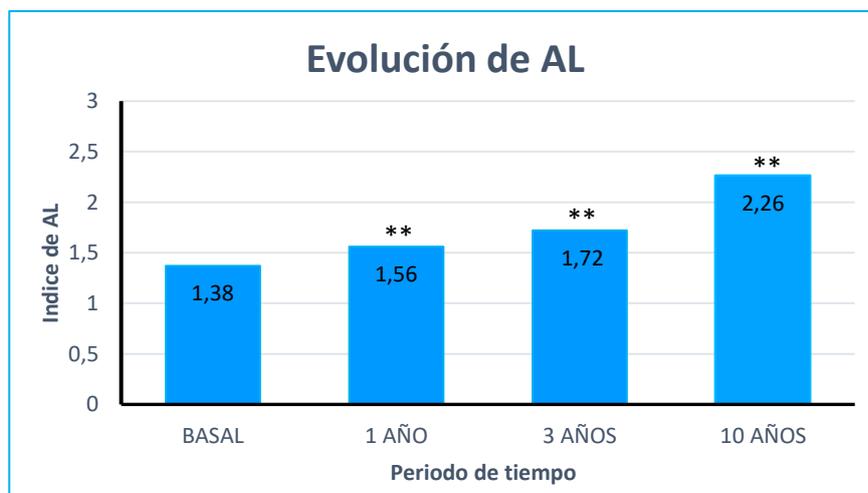
En relación con la sintomatología clínica, tampoco se observaron diferencias significativas entre nuestros grupos de pacientes de baja y alta AL en relación las puntuaciones de las escalas clínicas SAPS, SANS, BPRS, GAF y DAS. Así como tampoco encontramos diferencias significativas entre el grupo de alta y baja AL en relación con la DUP y la DUI, las cuales podría esperarse que al estar un paciente expuesto a un mayor tiempo sin tratamiento y una presencia de sintomatología más prolongada en el tiempo sin recibir tratamiento, esto

hubiera generado mayor estrés y dichos pacientes presentasen mayor AL, pero en nuestro estudio no podemos confirmar dicha relación (**Tabla 5**).

	PACIENTES CON BAJA AL			PACIENTES CON ALTA AL			F	p valor
	N	MEDIA	DESV TIPICA	N	MEDIA	DESV TIPICA		
SAPS	84	14.29	0.533	276	14.69	0.288	0.419	0.518
SANS	83	5.44	0.675	274	5.85	0.365	0.273	0.602
BPRS	84	64.70	1.771	276	67.65	0.958	2.093	0.149
GAF	77	54.21	3.839	232	51.27	2.150	0.428	0.513
DAS	80	1.63	0.179	263	1.60	0.097	0.023	0.880
DUI	79	15.49	4.411	259	21.66	2.381	1.471	0.226
DUP	81	12.86	3.681	268	14.09	1.983	0.078	0.781

**Tabla 5.** Sintomatología clínica comparada entre dos grupos de pacientes con alta y baja AL.

A continuación, realizamos el cálculo de la AL de igual manera que para el momento inicial con los datos que disponíamos de: AL 1 año, AL 3 años y AL 10 años. Realizamos una comparación entre la AL basal y la AL en cada momento posterior a través de pruebas t-Student para muestras relacionadas y los resultados obtenidos fueron que la AL aumenta significativamente entre cada periodo de tiempo, de forma longitudinal presentando un valor medio de 1.38 en el momento basal, 1.56 tras el año de inicio del primer episodio psicótico, 1.72 a los 3 años desde el inicio y 10 años y en todas las comparaciones de medias entre la AL basal y cada periodo de tiempo el p valor fue  $< 0.005$  (**Gráfica 2**).



**Gráfica 2.** Aumento longitudinal de la AL a lo largo del curso de la enfermedad.

Tras obtener estos resultados seguimos realizando análisis estadísticos para comprobar si conforme avanza la enfermedad de la esquizofrenia este índice de AL podía estar relacionado con las funciones cognitivas o con la sintomatología psicótica y no encontramos diferencias significativas entre el grupo de pacientes de baja y alta AL en ninguno de los 4 periodos de tiempo medidos, en relación con las funciones cognitivas ni en relación con la sintomatología. Sin embargo, en el caso en el que comparamos la AL 1 año tras el inicio del programa que presentó diferencias significativas en el grupo de alta AL relacionado con la puntuación de SANS, SAPS y BPRS concluyendo que un año después del inicio del tratamiento, este subgrupo de pacientes con alta AL presenta mayor sintomatología y mayor desregulación en su organismo, por tanto, mayor estrés y mayor AL. Exceptuando este hallazgo, no encontramos diferencias en las funciones cognitivas ni la sintomatología psicótica relacionadas con una mayor AL a lo largo del curso de la enfermedad.

Por último, calculamos la variable de puntuación de riesgo de síndrome metabólico a nivel basal, obteniendo una puntuación de riesgo de síndrome metabólico con un valor entre 0 y 5, dependiendo de cuantos de los valores que componen el riesgo de síndrome metabólico estuvieran alterados para cada paciente en cada momento del desarrollo de la enfermedad. Posteriormente obtuvimos esa puntuación a 1 año, 3 años y 10 años. Con esta nueva variable continuamos con los últimos análisis estadísticos.

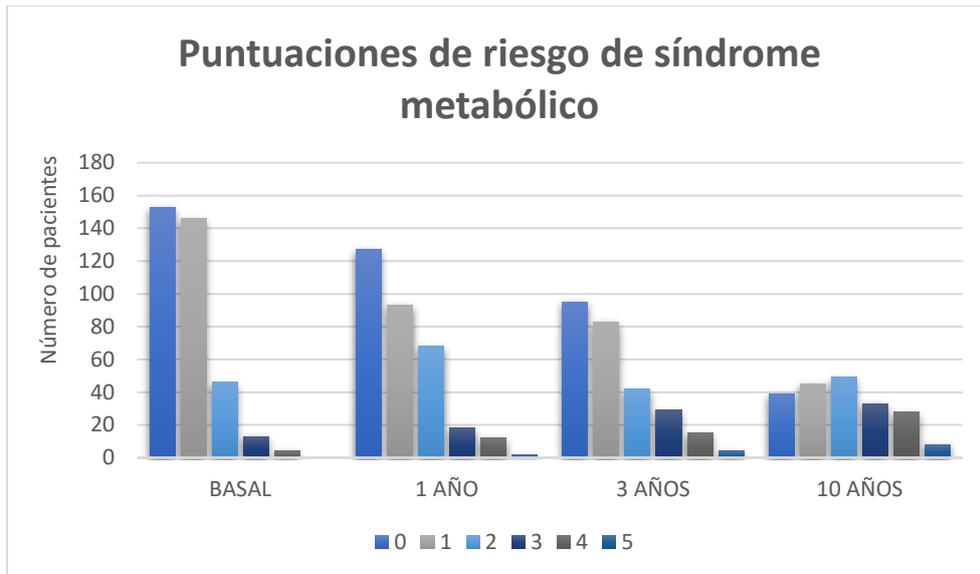
Realizamos análisis ANCOVA covariando por sexo y edad y con ajuste de Bonferroni, entre la AL en cada periodo de tiempo (AL basal, AL 1 año, AL 3 años y AL 10 años) en relación con la puntuación de riesgo de síndrome metabólico (de 0-5). Obtuvimos que, para cada valor medio de la AL en cada periodo de tiempo, los grupos de pacientes con cada puntuación de riesgo

metabólico presentan diferencias significativas entre ellos en todos los análisis estadísticos ya que en la comparación por pares entre el grupo de riesgo 0 con el resto de grupos de riesgo de síndrome metabólico en todos los casos obtuvimos un p valor < 0.001 (**Tabla 6**).

	AL BASAL				AL 1 AÑO				AL 3 AÑOS				AL 10 AÑOS			
	N	MEDIA (DESV.)	F	p valor	N	MEDIA (DESV.)	F	p valor	N	MEDIA (DESV.)	F	p valor	N	MEDIA (DESV.)	F	p valor
0	153	1.02 (0.055)	27.562	< 0.001	127	1.02 (0.060)	36.242	< 0.001	95	1.07 (0.076)	27.068	< 0.001	39	1.37 (0.110)	25.179	< 0.001
1	146	1.52 (0.056)			93	1.43 (0.069)			83	1.63 (0.080)			45	1.98 (0.102)		
2	46	1.95 (0.101)			68	2.01 (0.081)			42	2.08 (0.113)			49	2.27 (0.098)		
3	13	2.07 (0.189)			18	2.49 (0.157)			29	2.41 (0.137)			33	2.73 (0.120)		
4	4	2.79 (0.339)			12	2.56 (0.195)			15	2.52 (0.190)			28	2.86 (0.129)		
5					2	3.27 (0.469)			4	3.20 (0.371)			8	3.37 (2.887)		

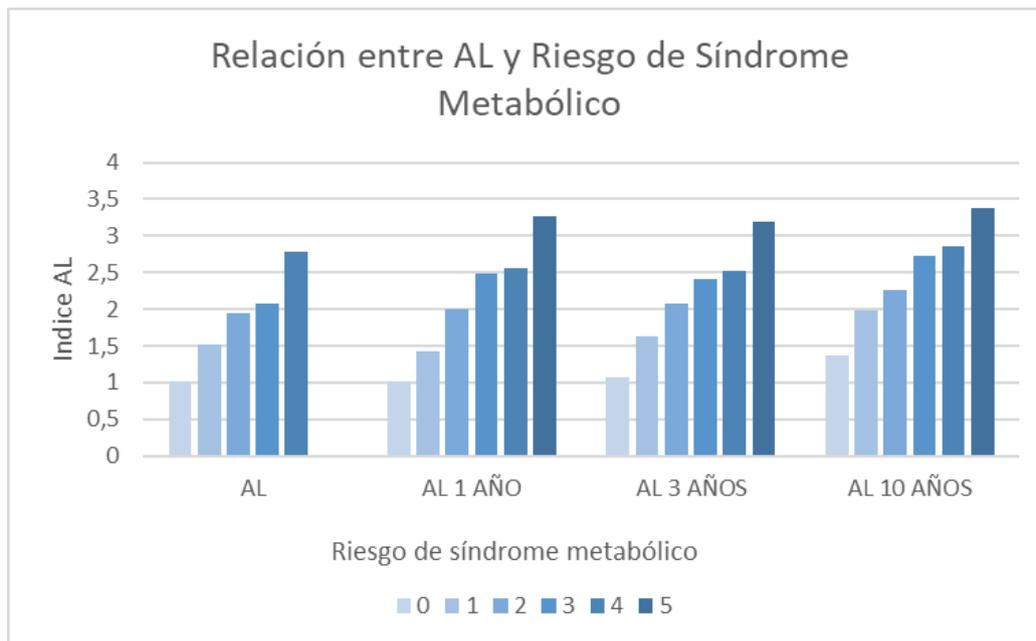
**Tabla 6.** Comparación entre la AL en cada periodo de tiempo y la puntuación de riesgo de síndrome metabólico. Cada prueba F contrasta el efecto simple de puntuación de riesgo de síndrome metabólico 0 en cada combinación de niveles del resto de los efectos mostrados.

Por tanto, obtuvimos por un lado que el riesgo de síndrome metabólico aumenta con el desarrollo de la enfermedad, encontrando 0 pacientes con riesgo 0 en el momento basal y aumentando el número de pacientes con mayor riesgo de padecer síndrome metabólico conforme avanza la enfermedad, un total de 8 pacientes con la puntuación 5 de riesgo metabólico a los 10 años. Representamos la evolución de cada grupo de pacientes de cada puntuación de riesgo metabólico (0-5) en la siguiente gráfica y vemos como disminuyen a lo largo del desarrollo de la enfermedad los pacientes con menor riesgo de síndrome metabólico y aumentan los pacientes con mayor riesgo de síndrome metabólico confirmando un aumento de problemas metabólicos y cardiovasculares según evoluciona la enfermedad. (**Gráfica 3**).



**Gráfica 3.** Evolución de los grupos de pacientes de cada puntuación de riesgo de desarrollar síndrome metabólico.

Además, la AL sigue un aumento gradual y significativo a lo largo del desarrollo de la enfermedad y los análisis estadísticos nos muestran que existen diferencias significativas en la AL en relación con la puntuación de riesgo metabólico en cada periodo de tiempo, correspondiendo una mayor AL a aquellos pacientes que presentan mayor riesgo de desarrollar riesgo metabólico y este aumento es gradual según se cronifica la enfermedad **(Gráfica 4)**.



**Gráfica 4.** Relación entre la AL en los diferentes periodos de desarrollo de la enfermedad en relación con la puntuación de riesgo de síndrome metabólico.

## 7. DISCUSIÓN

### 7.1 Discusión de resultados

El objetivo inicial del presente estudio era determinar la diferencia de la AL entre pacientes con TEE y controles, según nuestros resultados si hay diferencias significativas entre ambos grupos, por lo que dicho índice AL nos permite determinar las alteraciones biológicas sistémicas que se han observado en los pacientes con TEE. El siguiente objetivo que pretendíamos estudiar era la relación entre la AL y las funciones cognitivas, según nuestros resultados no hemos encontrado diferencias significativas que nos permitan comprobar si una mayor AL se relaciona con mayores déficits cognitivos, así como, tampoco hemos podido corroborar si una mayor AL se da en aquellos pacientes con sintomatología psicótica más grave. Según nuestras hipótesis de partida, basándonos en estudios previos, la AL se ha visto

relacionada con mayores déficits cognitivos y sintomatología psicótica más grave, en el presente estudio no podemos confirmar esta relación. Otro objetivo que se quería investigar era examinar el comportamiento de la AL a lo largo de la evolución de la enfermedad, constituyendo este estudio el primero en realizar un seguimiento de pacientes con TEE con datos tan prolongados en el tiempo, ya que otros estudios han observado el comportamiento de la AL a 6 y 12 meses, pero no se había estudiado el comportamiento de dicho índice AL en un periodo de tiempo tan prolongado como nuestro caso, con un seguimiento longitudinal de los pacientes con TEE hasta 10 años. Lo que observamos es que la AL aumenta longitudinalmente de manera significativa y gradual según se cronifica la enfermedad. Por último, en relación con el estudio entre la AL y los problemas cardiovasculares y metabólicos asociados a la cronicidad de la esquizofrenia, hemos podido relacionar la AL con el riesgo de desarrollar síndrome metabólico en pacientes con TEE, ya que la puntuación de riesgo metabólico aumenta de forma significativa según se cronifica la enfermedad, relacionándose una mayor AL a aquellos pacientes que presentan mayor riesgo de desarrollar problemas metabólicos y cardiovasculares. Por tanto, la AL podría capturar las desregulaciones sistémicas provocadas tanto por el estrés crónico como por los problemas metabólicos y cardiovasculares derivados de la cronicidad de la esquizofrenia.

En el análisis basal de PEP frente a controles sanos, utilizando los datos de los pacientes y controles en el momento de inicio del programa PAFIP, hemos encontrado que si existen diferencias significativas entre ambos grupos. Esto coincide con la evidencia disponible sobre AL en la que se observa en varios estudios una mayor AL en pacientes con trastornos psicóticos frente a individuos sanos (*Savransky et al., 2018; Berger et al., 2020; Chiapelli et al., 2017; Misiak et al., 2018; Misiak et al., 2020; Piotrowsky et al., 2020*) siendo la AL un marcador de mayores desregulaciones sistémicas que se dan en este tipo de pacientes, ya que muchos de

ellos han sufrido eventos estresantes, ya sea por eventos traumáticos, experiencias negativas o por la propia condición de la enfermedad, que han conllevado a la pérdida de la homeostasis del organismo y al aumento de dicho índice AL.

Una historia de trauma infantil es un factor de riesgo en el desarrollo de psicosis (*Varese et al., 2012*) pero el estrés ocurrido en la edad infantil por sí sólo no conllevaría al desarrollo de psicosis, hay que tener en cuenta el entorno psicosocial del paciente, el cual ha podido ser deficiente y esta situación estresante para el paciente, al mantenerse en el tiempo es lo que podría haber provocado el conjunto de desregulaciones fisiológicas observadas en los pacientes con TEE (*Doom et al., 2019*). Además del entorno psicosocial hay otros componentes que pueden contribuir al aumento de estas desregulaciones como los síntomas depresivos, escaso apoyo para el desarrollo infantil y la ausencia de alguno de los progenitores. Dichas adversidades infantiles se han asociado con una mayor AL (*Groër et al., 2016*) y el apoyo social recibido se presenta como un mediador del efecto que han provocado dichas adversidades en los pacientes (*Horan & Widom, 2015*). Además de los eventos vitales traumáticos o las experiencias negativas, hay otra serie de factores ambientales que también pueden contribuir a la desregulación de la homeostasis interna, como el tabaquismo, malos hábitos dietéticos o los efectos de diversos medicamentos (*Savransky et al., 2018*).

Estas desregulaciones serían resultado de los efectos provocados por el estrés en el organismo, como hemos comentado anteriormente, la desregulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y la sobreproducción de cortisol (*Garfinkel & Critchley, 2015*). Es debido a estas situaciones estresantes para el paciente las que han podido provocar estas desregulaciones sistémicas y el consecuente aumento de la AL, ya que los mecanismos alostáticos que median la homeostasis interna, han sido superados y se ha perdido el

equilibrio interno, provocando la alteración de los distintos componentes cardiovasculares y metabólicos. Sin embargo, basándonos en nuestros resultados no podemos confirmar que una mayor AL se relacione con aquellos pacientes que presentan experiencias traumáticas ocurridas en la infancia, si no que la AL que se encuentra aumentada en los pacientes frente a los controles podría ser debida a situaciones estresantes mas recientes, como la aparición de los primeros síntomas psicóticos, la sintomatología asociada a este primer episodio y las consecuencias sociales, laborales y familiares que derivan de un primer episodio psicótico para una persona que aun no conoce su enfermedad.

Por todas estas situaciones a las que están expuestas los pacientes con TEE que la AL aparece aumentada frente al grupo control de individuos sanos, mostrando diferencias significativas entre ambos grupos, como hemos visto en los resultados obtenidos tras los análisis estadísticos.

En cuanto a las funciones cognitivas en otros estudios se han encontrado diferencias significativas que relacionan una AL elevada con un mayor deterioro cognitivo siendo varios los dominios cognitivos que se han visto relacionados con la AL como expondremos a continuación. Se ha encontrado una mayor AL relacionada con un menor funcionamiento global (medido mediante la escala GAF), y una mayor presencia de síntomas depresivos (*Berger et al., 2018; Nugent et al., 2015*). También se encuentran correlaciones significativas entre el dominio atención y velocidad de procesamiento relacionando una mayor AL con menor puntuación en estos dos dominios cognitivos (*Savransky et al., 2018*), además un deterioro en el dominio de la atención y la velocidad de procesamiento son deterioros cognitivos que suelen presentar los pacientes con esquizofrenia (*Dickinson et al., 2007*). Otro de los dominios cognitivos que se ha visto alterado en pacientes con TEE es la memoria de

trabajo (*Bokat & Goldberg, 2003; Forbes et al., 2009; Misiak et al., 2019*). Estos déficits cognitivos se han asociado con alteraciones de la materia gris en la corteza prefrontal (*Sanfilipo et al., 2002; Van Snellenberg et al., 2016*), siendo la corteza prefrontal un área cerebral que se ve bastante afectada en situaciones de estrés crónico ya que presenta numerosos receptores para glucocorticoides y noradrenalina (cortisol y noradrenalina aumentada en estas situaciones de estrés crónico) (*Arnsten, 2009*). En concreto se ha descubierto que el estrés crónico provoca una desramificación y acortamiento de las dendritas en la corteza prefrontal (*Radley et al., 2004*) y estas alteraciones en la corteza prefrontal han sido asociadas a una mayor AL (*Chiapelli et al., 2017*).

Por tanto, según numerosos estudios previos la AL se correlaciona con déficits en determinados dominios cognitivos ya que el estrés crónico provoca alteraciones en diversas áreas corticales y subcorticales provocando la alteración de los citados dominios cognitivos. En nuestro caso no hemos podido verificar que dicha AL esté elevada en pacientes con TEE en relación con déficits cognitivos más graves.

Por otro lado, no hemos podido corroborar que una elevada AL se asocie con una presencia de mayor sintomatología psicótica, ambos resultados coinciden con los estudios previos (*Berger et al., 2018; Nugent et al., 2015*) en los que tampoco pudieron confirmar una asociación entre el índice AL y la gravedad de los síntomas psicóticos o el deterioro de la capacidad funcional.

Sin embargo, otros estudios si relacionan una mayor AL con una mayor presencia de síntomas positivos y negativos. Una posible explicación es que la presencia de dichos síntomas en los pacientes provocaría situaciones estresantes y contribuirían al aumento de la AL, ya que esta AL aparece aumentada en etapas tempranas de la enfermedad, como es el caso de los

pacientes con PEP (*Savransky et al., 2018*), pero no se observa en edades avanzadas. Lo que hemos obtenido en nuestros resultados es que al año del inicio en el programa PAFIP la AL se asocia con los síntomas positivos y negativos, mostrando diferencias significativas entre el grupo de alta AL y baja AL. Aquellos pacientes que presentan una mayor AL presentan mayor puntuación en las escalas SANS, SAPS y BPRS al año del inicio del programa. Esto coincide con el estudio de *Savransky* que indica que esta sintomatología psicótica se relaciona con la AL en etapas tempranas, pero no en etapas crónicas.

Es bien conocido en psiquiatría que la esquizofrenia es un trastorno mental grave, multifactorial, complejo y de curso crónico variable (*Lieberman et al., 2005*). Presenta una alta prevalencia en adultos, alrededor del 3% de la población mundial padecen algún trastorno del espectro de la esquizofrenia (TEE), siendo una de las causas de discapacidad más importantes en todo el mundo (*Perala et al., 2007*). Los trastornos psicóticos presentan ciertos límites diagnósticos debido a su fisiopatología que incluye la participación de factores genéticos y ambientales que conllevan al desarrollo de dichos trastornos (*Misiak et al., 2017*), es por ello que la implementación de modelos que permitan capturar las alteraciones biológicas observadas en la psicosis está siendo cada vez más una perspectiva de investigación prometedora. El índice de AL puede constituir un paradigma útil ya que proporciona una variable medible que recoge un conjunto de desregulaciones sistémicas ocasionadas por el estrés en individuos con trastornos psicóticos (*Misiak et al., 2019*). Además, nuestros resultados confirman que este índice se presenta elevado en pacientes con TEE en todas las etapas de la enfermedad frente a controles sanos, pudiendo constituir este biomarcador que permitiría clasificar a los pacientes con TEE como individuos que han estado expuestos a situaciones estresantes y que han sufrido alteraciones biológicas, a través de analíticas de sangre, orina y un electrocardiograma. Esto permitiría a los profesionales clínicos observar en

atención primaria un signo clínico que identificaría a pacientes ambulatorios como individuos que han sido expuestos a estrés crónico y que podrían llegar a presentar en este momento o a lo largo de su vida algún TEE.

Lo comentado anteriormente guardaría relación con aspectos diagnósticos de la enfermedad, ya que en la investigación en psiquiatría la búsqueda de marcadores que permitan identificar a un grupo de pacientes vulnerable o en riesgo de psicosis es uno de los objetivos actuales a nivel mundial y este índice de AL podría constituir un biomarcador bioquímico y cardiovascular que podría ofrecernos una primera identificación de pacientes que han sido expuestos a estrés y que han sufrido desregulaciones sistémicas, para después una vez identificados poder seguir investigando si estos pacientes están en riesgo de sufrir algún trastorno psicótico.

En relación con el tratamiento de la esquizofrenia y de los trastornos psicóticos hemos de comentar brevemente algunos aspectos muy importantes que hacen que sea una enfermedad de curso crónico y que el 80% de las personas afectadas no presenta una remisión completa de los síntomas, sino que convivirá con episodios agudos y otros de remisión a lo largo de su vida (*Alvarez-Jimenez et al., 2011*). El tratamiento farmacológico es la base imprescindible del tratamiento de esquizofrenia, siendo los fármacos antipsicóticos el tratamiento de primera elección para controlar los signos y síntomas clínicos, utilizando la menor dosis posible que muestre la mayor eficacia posible (*Bechelli, 2003*).

Dentro del tratamiento con antipsicóticos existen dos grandes familias de fármacos: los fármacos típicos o de primera generación y los atípicos o de segunda generación. Actualmente los antipsicóticos atípicos son el tratamiento farmacológico de primera elección para los pacientes con TEE. Con dichos fármacos se consigue reducir los síntomas psicóticos positivos principalmente, aunque también se ha conseguido un mejor cumplimiento de la pauta

farmacológica y una mejor adherencia al tratamiento (*Miyamoto et al., 2005*). A pesar de ello, estos fármacos antipsicóticos ocasionan efectos secundarios a largo plazo, como el desarrollo de alteraciones cardiovasculares y metabólicas que ocasionan una disminución de la esperanza de vida de estos pacientes, unos 15 años menos de media en la esperanza de vida con respecto a los individuos sanos (*Mamakou et al., 2018*). Se ha observado que los antipsicóticos atípicos inducen un aumento considerable de peso (*Allison et al., 1999*) y una alteración en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos (*Henderson et al., 2005; Koro et al., 2002*).

En relación con los resultados encontrados en nuestro trabajo hemos observado lo siguiente: en cuanto al desarrollo de AL longitudinalmente, cabría esperar que la AL disminuyera conforme avanza la enfermedad por la estabilización de los síntomas y la reducción del estrés tan agudo que presentan los pacientes con PEP (*Berger et al., 2018*). Sin embargo, en el presente trabajo observamos que la AL aumenta longitudinalmente y de manera significativa entre cada periodo de tiempo. Esto podría estar relacionado con el tratamiento antipsicótico, ya que todos los pacientes siguieron tratamiento antipsicótico con fármacos atípicos que contribuyen sustancialmente al aumento de la desregulación del organismo provocando alteraciones cardiovasculares y metabólicas (*Savransky et al., 2018*).

El riesgo de padecer enfermedades metabólicas y cardiovasculares se ha descrito que es mayor en pacientes con esquizofrenia crónica que en pacientes con PEP (*Mitchell et al., 2013*).

Estas desregulaciones que van en aumento conforme avanza la enfermedad, quedan recogidas en la puntuación de riesgo metabólico ya que incluye la alteración de marcadores cardiovasculares y metabólicos. El aumento de la AL sigue un curso longitudinal ascendente similar al aumento de la puntuación de riesgo metabólico y es por ello que encontramos que

ambas variables se encuentran relacionadas y que presentan diferencias significativas, los pacientes del grupo de mayor AL presentan un mayor riesgo de síndrome metabólico.

Es debido a la esperanza de vida limitada de estos pacientes y a la aparición de alteraciones cardiovasculares y metabólicas que contribuyen a la aparición de enfermedades concomitantes en dichos pacientes que es de vital importancia para la investigación en salud mental intentar elevar la esperanza de vida de estos pacientes y que consigan tener una vida social y laboral plena e independiente. Por ello establecer biomarcadores y parámetros que permitan indicarnos el riesgo de padecer síndrome metabólico para que se puedan tomar medidas y anteponerse al desarrollo desfavorable de estos pacientes con esquizofrenia crónica.

Se debe seguir trabajando en nuevas líneas de investigación que ayuden a crear nuevas rutas de tratamiento. Por ejemplo, existen investigaciones que asocian el desarrollo de trastornos mentales severos, reducción de la esperanza de vida y aumento de la morbilidad médica con alteraciones de la glucosa, y otros que relacionan la esquizofrenia con procesos inmunes e inflamatorios, con pérdida del equilibrio pro/antiinflamatorio en los primeros episodios psicóticos y mayor severidad al año de seguimiento (*Fonseca et al., 2019*).

Estos resultados pueden derivar en nuevas dianas terapéuticas como intervenciones nutricionales que ayuden a considerar un tratamiento integrado y multidisciplinar que ayude a incrementar la esperanza de vida de estos pacientes. Los psiquiatras y profesionales de atención primaria deben conocer el mayor riesgo que presentan los pacientes con TEE de resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hipertensión y enfermedades cardiovasculares y deben someter a los pacientes a exámenes de detección rutinaria (en el que se analice la evolución de las variables metabólicas y cardiovasculares, por ejemplo a través del cálculo de

la AL), asesorar al paciente para reducir el riesgo de desarrollar problemas metabólicos como el síndrome metabólico y brindarles intervenciones tempranas que permitan reducir el desarrollo de enfermedades de este tipo en pacientes con trastornos psicóticos crónicos.

Como análisis complementario se realizó un ANOVA entre el grupo de alta y baja AL en relación con el consumo de cannabis, cabría esperar una mayor AL en aquellos pacientes que han consumido cannabis, ya que este es un factor ambiental de riesgo en el desarrollo de psicosis (*Vázquez-Bourgon et al., 2019*), pero en nuestro estudio no hemos podido comprobar que exista relación entre el consumo de cannabis y una mayor AL.

## 7.2 Limitaciones del estudio

Es importante mencionar que a la hora de realizar el cálculo de la AL encontramos varias limitaciones: por un lado, hubiera sido posible un cálculo más preciso si hubiéramos podido incorporar la proteína C reactiva, ya que es una variable que había sido recogida en los participantes del programa PAFIP, pero nos faltaba este dato en unos 200 pacientes y 50 controles, por lo que finalmente decidimos no considerarla para el cálculo por que se perdían muchos pacientes y además esta proteína C reactiva ultrasensible había sido calculada por diferentes métodos. Es por ello que realizamos el cálculo sin incluir esta variable.

Por otro lado, una de las variables más importantes o que pueden desempeñar un papel clave en el cálculo de la AL es el cortisol. Como vemos en la revisión bibliográfica presentada en la Introducción (ver **Tabla 1**) todos los estudios incluyen la variable cortisol para el cálculo de la AL, ya sea en sangre o en orina. Nosotros no disponíamos de las medidas de cortisol en el citado programa PAFIP y tampoco se habían recogido muestras de orina de estos individuos. Al ser la hormona que nos permitiría realmente observar si el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal se encontraba alterado en los pacientes y si presentaban un exceso de cortisol,

provocado por situaciones de estrés prolongado como hemos comentado. Esta fue una limitación de nuestro estudio a la hora de calcular dicho índice ya que tuvimos que realizar el cálculo con las variables disponibles y el cortisol no era una de ellas.

Además, en la mayoría de los estudios revisados también incluyen para el cálculo los metabolitos urinarios de los neurotransmisores: epinefrina y norepinefrina. En las situaciones de estrés crónico o prolongado también se provoca una desregulación del sistema adrenomedular, el cual segrega más noradrenalina que en situaciones normales. Al aumentar la noradrenalina se activan los receptores B1 adrenérgicos en el córtex prefrontal provocando una inhibición del córtex, al mismo tiempo la amígdala también presenta receptores b1 adrenérgicos y un exceso de noradrenalina provoca una hiperactivación de la amígdala. Este sistema tampoco puede ser regulado y se produce una sobreproducción de noradrenalina frente a las situaciones de estrés, por lo que habría sido importante también poder incluir estas variables de los metabolitos de los neurotransmisores, para poder cuantificar si realmente la noradrenalina se encontraba aumentada en los pacientes y poder incluir dichas variables en el cálculo de la AL. Como hemos comentado no disponíamos de muestras de orina de los pacientes, por lo que no pudimos incluir dichas variables.

### **7.3 Fortalezas del estudio**

En relación con el cálculo de la AL, en el presente estudio se ha realizado una gran revisión bibliográfica intentando aunar el conocimiento de todos los estudios previos relacionados con la AL y con la forma de calcular dicho índice. Se han realizado diferentes pruebas y métodos analizando cuál era la forma más práctica y correcta de realizar dicho cálculo. Se estableció calcular en primer lugar los percentiles 75 de cada variable (25 en HDL y albúmina) del grupo control de individuos sanos, por lo que se tuvieron que realizar estadísticos descriptivos de

cada variable para empezar con dicho cálculo, segmentar los datos por sexo, para obtener los puntos de corte en mujeres y hombres y así realizar un cálculo más preciso. Por último la dicotomización de todos los pacientes en forma de 0 o 1 para cada variable según presentase dicha variable alterada o no y la fórmula creada para calcular la AL en SPSS y así poder obtener el índice entre 0 y 4 según el conjunto de alteraciones biológicas que presentase cada paciente es otro de los puntos fuertes de este trabajo, ya que implicó tiempo y esfuerzo en conseguir calcular dicho índice con las variables de las que disponíamos y basándonos en la bibliografía previa sobre dicho índice.

Por otro lado, este estudio supone el primer estudio longitudinal que se ha realizado sobre la evolución de la AL en pacientes con TEE, con un seguimiento tan prolongado en el tiempo, ya que se examina cómo evoluciona la AL desde el momento inicial de un primer episodio psicótico hasta los 10 años de evolución de la enfermedad, por lo que constituye una gran aportación en esta área en el que se pretende describir y examinar posibles marcadores biológicos que puedan constituir variables clínicas medibles que nos aporten una idea de la situación que presentan los pacientes con TEE en cada momento de la enfermedad. Además al observar la relación entre la AL y el riesgo de desarrollar síndrome metabólico, este índice de AL podría utilizarse como un marcador que se puede obtener a través de variables bioquímicas y cardiovasculares y es capaz de predecir el riesgo que presentan los pacientes con TEE de desarrollar problemas metabólicos y cardiovasculares, para así, poder implementar medidas preventivas que podrían consistir en programas de nutrición, mejora de hábitos de vida más saludables, desde los centros de atención primaria para así intentar elevar la esperanza de vida de estos pacientes con esquizofrenia crónica.

## 7.4 Implicaciones futuras

El concepto de AL es muy prometedor para comprender el papel del estrés en la fisiopatología de los trastornos psicóticos, pero aún se necesita llegar a un consenso en la investigación psiquiátrica para calcular dicho índice de forma efectiva, en cuanto a establecer qué variables usar y qué método utilizar para el cálculo de dicho índice de AL.

Esto permitirá en un futuro poder comparar de forma eficiente los resultados de los distintos estudios realizados sobre AL y poder generalizar los resultados obtenidos a la totalidad de la práctica clínica. Se necesitan estudios longitudinales para comprobar la evolución de la AL en el curso de la esquizofrenia en los que se incluyan todas las variables necesarias para el cálculo, y así poder realizar de forma efectiva el análisis entre la AL y las funciones cognitivas y entre la AL y la sintomatología psicótica.

Para poder utilizar la AL como biomarcador predictor de síndrome metabólico se necesitarían estudios que confirmaran dichos resultados observados en el presente trabajo y que se llegara a un consenso sobre el cálculo de la AL determinando que valores de AL indicarían un alto riesgo de padecer síndrome metabólico y que valores indicarían un bajo riesgo.

## 8. CONCLUSIONES

Basándonos en todo lo expuesto anteriormente, podemos concluir que la AL puede considerarse una medida de estrés que podemos calcular a partir de datos bioquímicos y cardiovasculares, y puede predecir una desregulación del organismo. Nuestros resultados confirman que esto es lo que ocurre en el caso de los pacientes con trastornos de espectro de la esquizofrenia, ya que estos muestran una AL mayor que los individuos sanos.

No podemos relacionar una mayor AL con un mayor deterioro cognitivo ni con una sintomatología psicótica más grave.

La AL aumenta longitudinalmente el curso de los pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia y además se relaciona de forma significativa con el riesgo de síndrome metabólico, pudiendo constituir un marcador de medida del riesgo de síndrome metabólico en pacientes con TEE.

Por tanto, la AL permite calcular las desregulaciones sistémicas provocadas por situaciones de estrés prolongado, así como puede asociarse al riesgo de síndrome metabólico, considerando una mayor AL un mayor riesgo de padecer síndrome metabólico en pacientes con TEE.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- Allison, D. B., Mentore, J. L., Heo, M., Chandler, L. P., Cappelleri, J. C., Infante, M. C., & Weiden, P. J. (1999). Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *American journal of Psychiatry*, 156(11), 1686-1696.
- Alvarez-Jimenez, M., Gleeson, J. F., Henry, L. P., Harrigan, S. M., Harris, M. G., Amminger, G. P., Killackey, E., Yung, A. R., Herrman, H., Jackson, H. J., & McGorry, P. D. (2011). Prediction of a single psychotic episode: a 7.5-year, prospective study in first-episode psychosis. *Schizophrenia research*, 125(2-3), 236-246.
- Andreasen, N.C. (1983) *Scale for the assessment of negative symptoms (SANS)* University of Iowa, Iowa City.
- Andreasen, N.C. (1984) *The Scale for the assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. The University of Iowa, Iowa City.
- Arnsten A. F. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature reviews. Neuroscience*, 10(6), 410-422.
- Ayesa-Arriola, R., Rodríguez-Sánchez, J. M., Pérez-Iglesias, R., González-Blanch, C., Pardo-García, G., Tabares-Seisdedos, R., Vázquez-Barquero, J. L., & Crespo-Facorro, B. (2013). The relevance of cognitive, clinical and premorbid variables in predicting functional outcome for individuals with first-episode psychosis: a 3 year longitudinal study. *Psychiatry research*, 209(3), 302-308.
- Ayesa-Arriola, R., Setién-Suero, E., Neergaard, K. D., Ferro, A., Fatjó-Vilas, M., Ríos-Lago, M., Otero, S., Rodríguez-Sánchez, J. M., & Crespo-Facorro, B. (2016). Evidence for Trait Related Theory of Mind Impairment in First Episode Psychosis Patients and Its Relationship with Processing Speed: A 3 Year Follow-up Study. *Frontiers in psychology*, 7, 592.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y. and Plumb, I. (2001). The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42, 241-251.
- Beards, S., Gayer-Anderson, C., Borges, S., Dewey, M. E., Fisher, H. L., & Morgan, C. (2013). Life events and psychosis: a review and meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, 39(4), 740-747.
- Bechelli L. P. (2003). Antipsicóticos de ação prolongada no tratamento de manutenção da esquizofrenia: Parte I. Fundamentos do seu desenvolvimento, benefícios e nível de aceitação em diferentes países e culturas [Long-acting antipsychotics in the maintenance treatment of schizophrenia: Part I. Foundations of its development, benefits and acceptance level in different countries and cultures]. *Revista latino-americana de enfermagem*, 11(3), 341-349.
- Berger, M., Juster, R. P., Westphal, S., Amminger, G. P., Bogerts, B., Schiltz, K., Bahn, S., Steiner, J., & Sarnyai, Z. (2018). Allostatic load is associated with psychotic symptoms and decreases with antipsychotic treatment in patients with schizophrenia and first-episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology*, 90, 35-42.

- Berger, M., Lavoie, S., McGorry, P. D., Nelson, B., Markulev, C., Yuen, H. P., Schaefer, M., Sarnyai, Z., & Amminger, G. P. (2020). Relationship between allostatic load and clinical outcomes in youth at ultra-high risk for psychosis in the NEURAPRO study. *Schizophrenia research*, 226, 38–43.
- Bokot, C. E., & Goldberg, T. E. (2003). Letter and category fluency in schizophrenic patients: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 64(1), 73–78.
- Cegalis, J. and Bowlin, J. (1991). *Vigil: Software for the Assessment of Attention*. Nashua, NH: Forthought.
- Chiappelli, J., Kochunov, P., Savransky, A., Fisseha, F., Wisner, K., Du, X., Rowland, L. M., & Hong, L. E. (2017). Allostatic load and reduced cortical thickness in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 77, 105–111.
- Delgado-Alvarado, M., Tordesillas-Gutierrez, D., Ayesa-Arriola, R., Canal, M., de la Foz, V. O., Labad, J., & Crespo-Facorro, B. (2019). Plasma prolactin levels are associated with the severity of illness in drug-naive first-episode psychosis female patients. *Archives of women's mental health*, 22(3), 367–373.
- Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 64(5), 532–542.
- Doom, J. R., Reid, B. M., Blanco, E., Burrows, R., Lozoff, B., & Gahagan, S. (2019). Infant Psychosocial Environment Predicts Adolescent Cardiometabolic Risk: A Prospective Study. *The Journal of pediatrics*, 209, 85–91.e1.
- Fonseca Pedrero E. (2019). *Tratamientos psicológicos para la psicosis*. 1ª ed. Madrid: Ediciones Pirámide.
- First, MB, Spitzer, RL, Gibbon, M. & Williams, JB (1996). *Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders*.
- Forbes, N. F., Carrick, L. A., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2009). Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological medicine*, 39(6), 889–905.
- Gajsak, L. R., Gelemanovic, A., Kuzman, M. R., & Puljak, L. (2017). Impact of stress response in development of first-episode psychosis in schizophrenia: An overview of systematic reviews. *Psychiatria Danubina*, 29(1), 14–23.
- Garfinkel, S.N. & Critchley H.D. (Arthur W. Toga). (2015). *Brain Mapping*. Academic Press, 983-991.
- González-Blanch, C., Umaran-Alfageme, O., Cordero-Andrés, P., Muñoz-Navarro, R., Ruiz-Rodríguez, P., Medrano, L. A., Ruiz-Torres, M., Dongil Collado, E., Cano-Vindel, A., & Grupo de Investigación PsicAP. (2018). *Tratamiento psicológico de los trastornos emocionales en Atención Primaria: El manual de tratamiento transdiagnóstico del estudio PsicAP [Psychological treatment of emotional disorders in Primary Care: The transdiagnostic treatment manual of the PsicAP study]*. *Ansiedad y Estrés*, 24(1), 1–11.
- Groër, M. W., Kostas-Polston, E. A., Dillahun-Aspillaga, C., Beckie, T. M., Johnson-Mallard, V., Duffy, A., & Evans, M. E. (2016). Allostatic Perspectives in Women Veterans With a History of Childhood Sexual Assault. *Biological research for nursing*, 18(4), 454–464.

- Hall R. C. (1995). *Global assessment of functioning. A modified scale. Psychosomatics, 36(3), 267–275.*
- Henderson, D. C., Cagliero, E., Copeland, P. M., Borba, C. P., Evins, A. E., Hayden, D., ... & Goff, D. C. (2005). *Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. Archives of general psychiatry, 62(1), 19-28.*
- Horan, J. M., & Widom, C. S. (2015). *From Childhood Maltreatment to Allostatic Load in Adulthood: The Role of Social Support. Child maltreatment, 20(4), 229–239.*
- Koro, C. E., Fedder, D. O., Gilbert, J. L., Weiss, S., Magder, L. S., Kreyenbuhl, J., ... & Buchanan, R. W. (2002). *An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. Archives of general psychiatry, 59(11), 1021-1026.*
- Lezak, M. (1995). *Neuropsychological Assessment. New York, NY: Oxford University Press.*
- Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Keefe, R. S., Davis, S. M., Davis, C. E., Lebowitz, B. D., Severe, J., Hsiao, J. K., & Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators (2005). *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. The New England journal of medicine, 353(12), 1209–1223.*
- Mamakou, V., Thanopoulou, A., Gonidakis, F., Tentolouris, N., & Kontaxakis, V. (2018). *Schizophrenia and type 2 diabetes mellitus. Psychiatrike = Psychiatriki, 29(1), 64–73.*
- McEwen B. S. (1998). *Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. Annals of the New York Academy of Sciences, 840, 33–44.*
- McEwen, B. S., & Wingfield, J. C. (2003). *The concept of allostasis in biology and biomedicine. Hormones and behaviour, 43(1), 2–15.*
- Misiak, B., Frydecka, D., Zawadzki, M., Krefft, M., & Kiejna, A. (2014). *Refining and integrating schizophrenia pathophysiology - relevance of the allostatic load concept. Neuroscience and biobehavioral reviews, 45, 183–201.*
- Misiak, B., Stramecki, F., Gawęda, Ł., Prochwicz, K., Sęsiadek, M. M., Moustafa, A. A., & Frydecka, D. (2018). *Interactions Between Variation in Candidate Genes and Environmental Factors in the Etiology of Schizophrenia and Bipolar Disorder: a Systematic Review. Molecular neurobiology, 55(6), 5075–5100.*
- Misiak, B., Kotowicz, K., Loska, O., Stramecki, F., Beszłej, J. A., Samochowiec, J., Jabłoński, M., Podwalski, P., Waszczuk, K., Wroński, M., Michalczyk, A., Sagan, L., & Piotrowski, P. (2018a). *Decreased use of active coping styles contributes to elevated allostatic load index in first-episode psychosis. Psychoneuroendocrinology, 96, 166–172.*
- Misiak, B., Kotowicz, K., Loska, O., Stramecki, F., Beszłej, J. A., Samochowiec, J., Samochowiec, A., Jabłoński, M., Podwalski, P., Waszczuk, K., Wroński, M., Michalczyk, A., Sagan, L., & Piotrowski, P. (2019). *Elevated allostatic load index is associated with working memory deficits in first-episode psychosis. Schizophrenia research, 204, 439–441.*

- Misiak B. (2020). *Stress, Allostatic Load, and Psychosis: One Step Forward in Research But Where to Go Next?*. *Frontiers in psychiatry*, 10, 937.
- 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*. *Schizophrenia bulletin*, 39(2), 295–305.
- Miyamoto, S., Duncan, G. E., Marx, C. E., & Lieberman, J. A. (2005). *Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs*. *Molecular psychiatry*, 10(1), 79–104.
- Mondelli, V., Dazzan, P., Hepgul, N., Di Forti, M., Aas, M., D'Albenzio, A., Di Nicola, M., Fisher, H., Handley, R., Marques, T. R., Morgan, C., Navari, S., Taylor, H., Papadopoulos, A., Aitchison, K. J., Murray, R. M., & Pariante, C. M. (2010). *Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment*. *Schizophrenia research*, 116(2-3), 234–242.
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., and Heaton, R. K. (2004). *Identification of separable cognitive factors in schizophrenia*. *Schizophrenia Research*, 72, 29–39.
- Nugent, K. L., Chiappelli, J., Rowland, L. M., & Hong, L. E. (2015). *Cumulative stress pathophysiology in schizophrenia as indexed by allostatic load*. *Psychoneuroendocrinology*, 60, 120–129.
- Osterrieth, P. A. (1944). *Contribution a l'étude de la perception et de la memoire (The test of copying a complex figure: a contribution to the study of perception and memory)*. *Archives de psychologie*, 30, 286–350.
- Overall, J. E., & Gorham, D. R. (1962). *The Brief Psychiatric Rating Scale*. *Psychological Reports*, 10, 799–812.
- Pardo-de-Santayana, G., Vázquez-Bourgon, J., Gómez-Revuelta, M., Ayesa-Arriola, R., Ortiz-Garcia de la Foz, V., Crespo-Facorro, B., Pelayo-Terán, J. M., & PAFIP research group (2020). *Duration of active psychosis during early phases of the illness and functional outcome: The PAFIP 10-year follow-up study*. *Schizophrenia research*, 220, 240–247.
- Pennebaker, J. W., & Susman, J. R. (1988). *Disclosure of traumas and psychosomatic processes*. *Social science & medicine (1982)*, 26(3), 327–332.
- Perälä, J., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Kuoppasalmi, K., Isometsä, E., Pirkola, S., Partonen, T., Tuulio-Henriksson, A., Hintikka, J., Kieseppä, T., Härkänen, T., Koskinen, S., & Lonnqvist, J. (2007). *Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population*. *Archives of general psychiatry*, 64(1), 19–28.
- Periañez, J. A., Ríos-Lago, M., Rodríguez-Sánchez, J. M., Adrover-Roig, D., Sánchez-Cubillo, I., Crespo-Facorro, B. (2007). *Trail Making Test in traumatic brain injury, schizophrenia, and normal ageing: sample comparisons and normative data*. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22, 433–447.

- Perkins, D. O., Leserman, J., Jarskog, L. F., Graham, K., Kazmer, J., & Lieberman, J. A. (2000). Characterizing and dating the onset of symptoms in psychotic illness: the Symptom Onset in Schizophrenia (SOS) inventory. *Schizophrenia research*, 44(1), 1-10.
- Piotrowski, P., Frydecka, D., Kotowicz, K., Stańczykiewicz, B., Samochowicz, J., Szczygieł, K., & Misiak, B. (2020). A history of childhood trauma and allostatic load in patients with psychotic disorders with respect to stress coping strategies. *Psychoneuroendocrinology*, 115, 104645.
- Radley, J. J., Sisti, H. M., Hao, J., Rocher, A. B., McCall, T., Hof, P. R., McEwen, B. S., & Morrison, J. H. (2004). Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*, 125(1), 1–6.
- Reitan, R. M. and Wolfson, D. (1985). *The Halstead–Reitan Neuropsychological Test Battery: Therapy and Clinical Interpretation*. Tucson, AZ: Neuropsychological Press.
- Reichenberg, A., Harvey, P. D., Bowie, C. R., Mojtabai, R., Rabinowitz, J., Heaton, R. K., & Bromet, E. (2009). Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophrenia bulletin*, 35(5), 1022–1029.
- Rey, A. (1964). *L'Examen Clinique en Psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Ryan, M. C., Sharifi, N., Condren, R., & Thakore, J. H. (2004). Evidence of basal pituitary-adrenal overactivity in first episode, drug naïve patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 29(8), 1065–1070.
- Sanfilippo, M., Lafargue, T., Rusinek, H., Arena, L., Loneragan, C., Lautin, A., Rotrosen, J., & Wolkin, A. (2002). Cognitive performance in schizophrenia: relationship to regional brain volumes and psychiatric symptoms. *Psychiatry research*, 116(1-2), 1–23.
- Savransky, A., Chiappelli, J., Rowland, L. M., Wisner, K., Shukla, D. K., Kochunov, P., & Hong, L. E. (2017). Fornix Structural Connectivity and Allostatic Load: Empirical Evidence from Schizophrenia Patients and Healthy Controls. *Psychosomatic medicine*, 79(7), 770–776.
- Savransky, A., Chiappelli, J., Fisseha, F., Wisner, K. M., Xiaoming, D., Mirmomen, S. M., Jones, A. D., Adhikari, B. M., Bruce, H. A., Rowland, L. M., & Hong, L. E. (2018). Elevated allostatic load early in the course of schizophrenia. *Translational psychiatry*, 8(1), 246.
- Van Snellenberg, J. X., Girgis, R. R., Horga, G., van de Giessen, E., Slifstein, M., Ojeil, N., Weinstein, J. J., Moore, H., Lieberman, J. A., Shohamy, D., Smith, E. E., & Abi-Dargham, A. (2016). Mechanisms of Working Memory Impairment in Schizophrenia. *Biological psychiatry*, 80(8), 617–626. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.02.017>
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieverse, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., Read, J., van Os, J., & Bentall, R. P. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia bulletin*, 38(4), 661–671.
- Vázquez-Bourgon, J., Ortiz-García de la Foz, V., Suarez-Pereira, I., Iruzubieta, P., Arias-Loste, M. T., Setién-Suero, E., Ayesa-Arriola, R., Gómez-Revuelta, M., Crespo, J., & Crespo Facorro, B. (2019). Cannabis consumption and non-alcoholic fatty liver disease.

*A three years longitudinal study in first episode non-affective psychosis patients. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry, 95, 109677.*

- *Wechsler (1997). Wechsler Adult Intelligence Scale-III. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.*
- *World Health Organization. (1988). WHO psychiatric disability assessment schedule (WHO/DAS: with a guide to its use. World Health Organization.*