



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas,
Odontológicas y de la Salud

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

NIVELES ESTRIATALES DE GLUTATIÓN EN PACIENTES
CON UN PRIMER EPISODIO DE PSICOSIS

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
FRANCISCO RAMÓN REYES MADRIGAL

DIRECTOR DE TESIS:
DR. CAMILO DE LA FUENTE SANDOVAL
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE DE 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

1. RESUMEN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	2
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	20
5. JUSTIFICACIÓN.....	20
6. OBJETIVOS.....	20
7. HIPÓTESIS.....	21
8. MATERIAL Y MÉTODO.....	21
9. MEDIDAS DE DESENLACE Y VARIABLES.....	27
10. EVALUACIONES Y PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO.....	30
11. RESULTADOS.....	31
12. DISCUSIÓN.....	33
13. REFERENCIAS.....	37

1. RESUMEN

La psicosis es un cuadro clínico caracterizado por ideas delirantes, alucinaciones y pensamiento desorganizado, la entidad que mejor lo representa es la esquizofrenia. La recuperación funcional es difícil de lograr y se requiere del desarrollo de nuevos tratamientos. El estrés oxidativo se ha visto involucrado en el desarrollo de la esquizofrenia y presenta una novedosa área de estudio para conocer el trastorno.

Recientemente se ha hecho posible la medición cerebral de glutatión *in vivo*, gracias al desarrollo de la espectroscopia por resonancia magnética de protón. Dentro de los estudios con espectroscopia existen discrepancias respecto a presencia de anomalías de glutatión en pacientes con psicosis. El objetivo de este estudio fue determinar las diferencias en los niveles estriatales de glutatión entre pacientes con primer episodio de psicosis sin tratamiento farmacológico previo y sujetos sanos, utilizando una secuencia de espectroscopia estandarizada.

Se reclutaron a 20 pacientes y 19 controles, de los cuales se eliminaron a 10 sujetos por grupo debido a mala calidad del estudio; finalmente se incluyeron a 10 pacientes y 9 controles para el análisis. La concentración media de glutatión en el grupo de pacientes resultó en 0.00092 (DE=0.00024), mientras que en el grupo control tuvo una concentración mayor (0.00111, DE=0.00003, U=25.00, $p=0.02$). Al realizar las correlaciones de los niveles de glutatión con las medidas clínicas, encontramos una relación directamente proporcional con la puntuación de síntomas positivos ($\rho=0.96$, $p<0.001$).

Se trata del primer estudio en encontrar niveles estriatales de glutatión disminuidos en pacientes con psicosis. Nuestros resultados son similares con estudios de espectroscopia realizados en pacientes sin tratamiento, a diferencia de aquellos realizados en pacientes tratados, sugiriendo que los pacientes presentan una reducción en la generación de glutatión, y que la medicación antipsicótica provoca cambios en su concentración. La correlación con síntomas positivos concuerda con la hipótesis de que la hiperdopaminérgica de la psicosis genera un estado pro-oxidativo que busca compensarse con la generación de más antioxidantes que, sin embargo, no son suficientes. La gran cantidad de estudios eliminados, nos hace pensar que tiempos de eco superiores son los recomendables para la medición de glutatión. Finalmente, el tamaño de muestra tan pequeño hace necesaria la replicación del estudio en muestras mayores.

2. ANTECEDENTES

La psicosis es un padecimiento clínico caracterizado por anormalidades en alguno de los siguientes dominios: ideas delirantes, alucinaciones, pensamiento (discurso) desorganizado, comportamiento desorganizado (incluyendo catatonía) y síntomas negativos (American Psychiatric Association 2014). Existen diversas definiciones sobre lo que constituye un primer episodio de psicosis, pero suelen englobarse en alguna de las siguientes 3 categorías: 1) un periodo de tiempo desde que inician los síntomas (e.g. 5 años), 2) el momento de primer contacto con servicios de salud y 3) el momento de inicio de tratamiento antipsicótico. Todas las definiciones poseen sus cualidades y desventajas y suelen usarse indistintamente en la literatura médica (Breitborde, Srihari et al. 2009). En los últimos años, el término de primer episodio de psicosis es utilizado por muchos de los estudios como un sinónimo de esquizofrenia, aunque en algunos casos, esto no es necesariamente cierto, pues no existe un seguimiento posterior de los pacientes para corroborar el diagnóstico (Baldwin, Browne et al. 2005). Para solucionar este problema, Rahm y colaboradores (Rahm and Cullberg 2007), realizaron un estudio para conocer la estabilidad diagnóstica de los pacientes con primer episodio de psicosis. Los resultados muestran que es posible agruparla en 3 grupos: 1) psicosis de tipo esquizofrenia, 2) psicosis afectiva y 3) psicosis no especificada. La psicosis de tipo esquizofrenia se encuentra conformada por trastorno psicótico breve sin datos afectivos predominantes, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y trastorno esquizoafectivo; los pacientes incluidos en alguna de estas categorías se mantienen con alguno de estos diagnósticos de manera muy estable a lo largo del tiempo, con tasas de concordancia de 92% a 2 años (Veen, Selten et al. 2004) y de 90% a los 5 años (Chang, Pang et al. 2009). El presente trabajo se centra en el estudio de pacientes con primer episodio de psicosis de tipo esquizofrenia con un inicio menor a 5 años, por lo que algunos antecedentes se centran en el concepto de esquizofrenia, debido a su importante relación.

La esquizofrenia es un trastorno mental crónico cuya prevalencia es aproximadamente de 8/1000 (Messias, Chen et al. 2007). Se trata de un trastorno psiquiátrico grave, con diversas manifestaciones clínicas. Los síntomas centrales consisten en síntomas positivos (ideas delirantes y alucinaciones), síntomas negativos (alogia y abulia) y déficits cognitivos (Owen, Sawa et al. 2016). Los individuos diagnosticados con esquizofrenia presentan disfunción social y ocupacional derivados de alteraciones en la percepción, atención, volición, pensamiento, fluencia y producción de lenguaje, reconocimiento de emociones y capacidad para

experimentar placer. Estos síntomas generan la búsqueda de atención médica alrededor de la adolescencia tardía y adultez temprana (Carpenter and Koenig 2008).

La enfermedad representa una enorme carga y un alto coste para la sociedad (Smith 2011). En un estudio de 14 países sobre la discapacidad asociada con varias afecciones mentales y físicas, se calificó a la esquizofrenia como el tercer padecimiento más discapacitante, incluso superando a la ceguera y la paraplejia (Ustun, Rehm et al. 1999). En México, la esquizofrenia es la 2ª causa de hospitalización dentro de los padecimientos psiquiátricos (24%), solo por detrás de los trastornos del estado del ánimo (27%) (Berenzon S. 2011) y una de las principales causas de años vividos asociados a discapacidad (AVD) (Lozano, Gomez-Dantes et al. 2013).

ETIOLOGÍA

Factores genéticos.

La esquizofrenia muestra pruebas de agregación familiar, con mayor riesgo de padecer la enfermedad entre mayor número de genes compartidos. Se calcula una heredabilidad del 81% aproximadamente (Sullivan, Kendler et al. 2003), sin embargo, los estudios en genética molecular sugieren que podría ser mucho más bajo (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics, Lee et al. 2013, Andreassen, Thompson et al. 2014). Aunque algún alelo heredado de manera Mendeliana podría estar presente en una minoría de los casos, la esquizofrenia no se ajusta este modelo, y se explica mejor por los modelos de “umbral” oligogénico, poligénico o multifactorial (O'Donovan 2015). En este último, se considera que existen alelos de riesgo, que, al momento de combinarse en suficiente número para rebasar un umbral, logran manifestarse en el fenotipo complejo que conocemos. Los alelos de riesgo confieren tamaños de efecto muy bajos (típicamente con razones de momios de 1.1 o menor), y requieren de muestras muy grandes para su estudio (alrededor de 13 mil casos) (O'Donovan 2015). El Consorcio de Genómica en Psiquiatría (PGC, del inglés Psychiatric Genomics Consortium) ha identificado al menos 108 alelos de riesgo, destacando aquellos involucrados en el sistema dopaminérgico, glutamatérgico e inflamatorio (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics 2014). Aunque al momento estos avances aun no son suficientes para la delimitación de la fisiopatología, estratificación o selección de tratamiento, ha generado interesantes modelos de los trastornos psiquiátricos, que probablemente ayuden al avance en estas áreas durante los próximos años (O'Donovan 2015).

Factores ambientales.

Los estudios con gemelos también nos indican que los factores ambientales intervienen en aproximadamente un 11% (Sullivan, Kendler et al. 2003). Dentro de los factores ambientales de riesgo se incluyen: edad paterna avanzada (Matheson, Shepherd et al. 2011, Miller, Messias et al. 2011), complicaciones obstétricas (Matheson, Shepherd et al. 2011), infecciones durante el embarazo (Brown and Susser 2002), uso de cannabinoides (Henquet, Murray et al. 2005), entre otros. Estos eventos suelen aumentar el riesgo de tener esquizofrenia de 2 a 4 veces, y suelen presentar un gradiente dosis-respuesta (European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in, van Os et al. 2014), lo que los ha convertido en un componente a considerar en el desarrollo del trastorno, con el desarrollo de modelos de interacción genes-ambiente.

En una interacción genes-ambiente se busca conocer como el impacto de un agente ambiental (o viceversa en el caso de un factor genético) modifica la susceptibilidad al trastorno cuando un factor genético está presente o ausente (Brown 2011). La relación genes-ambiente podría estar mediando la diferencia entre la heredabilidad calculada en estudios de gemelos, contra la que se ha encontrado en estudios moleculares de polimorfismos de nucleótido único (Uher 2014). Aun cuando metodológicamente están siendo refinados, los estudios gene-ambiente han generado resultados importantes que nos podrían guiar a un conocimiento más detallado sobre la etiopatogénesis del trastorno (Modinos, Iyegbe et al. 2013). Algunos estudios a considerar son los de la interacción de los genes de la proteínquinasa B, AKT1 (rs2494732 y rs1130233) y LRRTM1 (rs673871) con cannabinoides (van Winkel, Genetic et al. 2011); la mayor proclividad del polimorfismo MTHFR677 para producir psicosis en pacientes sujetos a estrés (Peerbooms, Rutten et al. 2012); así como la relación entre los polimorfismos de los genes AKT1 (rs2492735, rs3803300, rs1130233), BDNF (rs2049046, rs76882600), DTNBP1 (rs875462) y GRM3 (rs7808623), con complicaciones obstétricas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El análisis de los síntomas presentados en la esquizofrenia sugiere que estos pueden ser divididos en 5 dimensiones (van Os and Kapur 2009):

1. Psicosis. Conocida como síntomas positivos. Se incluyen a las ideas delirantes y alucinaciones.
2. Iniciativa y volición. También conocida como síntomas negativos. Entre estos se encuentran, falta de motivación, aislamiento social y alogia.
3. Cognitivos. Fallos en memoria, atención y función ejecutiva.
- 4 y 5. Disregulación afectiva. Síntomas de manía y depresión.

Aunque los síntomas positivos son, en la mayoría de los casos las manifestaciones clínicas más impactantes de la enfermedad, se sigue demostrando que los síntomas cognitivos parecen ser los síntomas cardinales en la enfermedad (Weickert, Goldberg et al. 2000, Gold 2004). Estos síntomas se encuentran establecidos desde el primer episodio, permanecen relativamente estables (Rund, Melle et al. 2007), son poco modificables con los tratamientos actuales (Goldberg and Weinberger 1996, Goldberg, Goldman et al. 2007) y persisten aún con la resolución de los síntomas psicóticos (Szoke, Trandafir et al. 2008).

La visión tradicional sobre la esquizofrenia es la de un trastorno que invariablemente debilita y deteriora a quienes la padecen, sin embargo, dependiendo de la perspectiva que se tome, puede tener un pronóstico aceptable en muchos casos. Los estudios prospectivos tras un primer episodio de psicosis, y con seguimientos mayores a un año, demuestran que el pronóstico es heterogéneo, con un buen pronóstico en un poco menos del 50% de los casos (van Os and Kapur 2009). La mayoría de los pacientes pasa su vida fuera del hospital, aunque con algunas hospitalizaciones breves (de unas cuantas semanas), pero suelen requerir apoyo por parte de los familiares y/o de alguna institución (Owen, Sawa et al. 2016).

Respecto a la mortalidad, las personas que sufren de esquizofrenia tienen una expectativa de vida de aproximadamente 20 años menos, comparado con la población general (Laursen, Nordentoft et al. 2014). Aunque el riesgo de suicidio se encuentra aumentado, siendo aproximadamente de un 6% a lo largo de la vida (Nordentoft, Mortensen et al. 2011), la principal causa de muerte es debida a enfermedades cardiovasculares (Laursen, Mortensen et al. 2014). Esto último se debe probablemente al estilo de vida sedentario, tabaquismo y al pobre tratamiento que se le da a los pacientes con esquizofrenia por parte de otros médicos (Laursen, Mortensen et al. 2014, Laursen, Nordentoft et al. 2014).

TRATAMIENTO.

El tratamiento angular de la esquizofrenia es el uso de medicamentos antipsicóticos. Existen muchos ensayos clínicos controlados (RCT, del *inglés*, Random Clinical Trials) que demuestran su efectividad (Thornley, Rathbone et al. 2003) y desde su uso en 1952, han permitido el regreso a la comunidad de muchos pacientes esquizofrénicos. Tanto los medicamentos de 1ª y 2ª generación basan gran parte de su efectividad en el bloqueo de los receptores a dopamina tipo 2 (D2) (Kapur, Zipursky et al. 1996). Estos medicamentos suelen ser efectivos en el tratamiento de los síntomas positivos, sin embargo, su efecto en los síntomas negativos y cognitivos parece ser menor (Miyamoto, Miyake et al. 2012, Austin, Mors et al. 2015). La duración del tratamiento farmacológico es aún tema de debate, pues aunque existe suficiente evidencia para recomendar el tratamiento hasta 2 años después de presentar un episodio de psicosis, el tiempo de tratamiento posterior, se determina tomando en cuenta las ventajas y desventajas junto con el paciente (Leucht, Tardy et al. 2012).

Aunque el tratamiento se fundamenta en medicamentos antipsicóticos, se sugiere una aproximación multidisciplinaria que incluya personal de psicología y trabajadores sociales, para cubrir áreas como la mejora en la adherencia, ayuda vocacional y educacional, así como rehabilitación (Owen, Sawa et al. 2016). Dentro de los tratamientos psicológicos, la Terapia Cognitivo-Conductual para psicosis continúa siendo el de mayor evidencia, en especial para la mejora de síntomas positivos (Tarrier and Wykes 2004, Wykes, Steel et al. 2008), y se sugiere debe ser ofrecido a todos los pacientes (National Collaborating Centre for Mental Health 2014). No obstante, algunos autores sugieren que el tratamiento no es efectivo (Lynch, Laws et al. 2010, Taylor and Perera 2015).

Si bien, comentamos que el pronóstico no suele ser tan negativo, las principales limitaciones en el tratamiento pueden verse cuando buscamos un objetivo más exigente, como lo sería la recuperación. Este término se define como alcanzar mejoría en cuatro dominios de actividad y remisión de los síntomas por un periodo mínimo de 2 años (Lieberman and Kopelowicz 2002). Esto sólo se alcanza en menos del 13.7% de pacientes tratados en un primer episodio psicótico, a lo largo de 5 años (Robinson, Woerner et al. 2004).

FISIOPATOLOGÍA

La esquizofrenia se reconoce actualmente como un trastorno del neuro-desarrollo que involucra el funcionamiento anormal de circuitos cerebrales (Insel 2010, Rapoport, Giedd et al. 2012). Aunque los síntomas clásicos se presentan típicamente en la adolescencia y la edad adulta joven, existe evidencia de cambios desde etapas más tempranas, como lo son los déficits cognitivos y motores que se presentan desde la infancia (Dickson, Laurens et al. 2012). Si bien, estos déficits cognitivos y motores no se presentan en todos los sujetos que desarrollan esquizofrenia, ni necesariamente predicen una evolución al trastorno en personas que lo presentan, es considerado un factor de riesgo que sustenta la visión del neuro-desarrollo (Rapoport, Giedd et al. 2012). De igual manera, y como se comentó previamente, muchos genes involucrados en el desarrollo del trastorno se encuentran relacionados con procesos del desarrollo del sistema nervioso, incluyendo proliferación y migración neuronal, así como la formación de sinapsis (Walsh, McClellan et al. 2008).

El modelo que se genera desde la perspectiva del neuro-desarrollo es que existe un insulto temprano, el cual se mantiene latente hasta que finalmente se expresa de manera franca durante la adolescencia o edad adulta temprana (Insel 2010). De acuerdo a Thompson y Levitt en el modelo de alostasis (Thompson and Levitt 2010), se propone que existe una lesión en un momento temprano del neuro-desarrollo, la cual se manifiesta sintomáticamente más tarde, cuando ya no es posible compensarla. Otra posibilidad es que el insulto temprano modifica una vía regulatoria, que inicialmente se manifiesta con síntomas muy sutiles, y en el momento que es necesaria una regulación más precisa, se presenta el cuadro clínico (Insel 2010).

Probablemente la falta de efectividad para lograr la recuperación de los pacientes con esquizofrenia, es consecuencia del conocimiento incompleto de la fisiopatología del padecimiento. Sin embargo, los avances en el modelo del neurodesarrollo podrían guiarnos a desarrollar un sistema de estadificación para elegir las intervenciones terapéuticas más apropiadas, y que conlleven a un mejor pronóstico sintomático y funcional (Insel 2010, Krystal and Anticevic 2015). A continuación se menciona brevemente la teoría dopaminérgica por ser la más estudiada, así como el probable papel que puede tener el estrés oxidativo.

Teoría Dopaminérgica.

Existen evidencias que respaldan una mayor liberación a nivel presináptico y un aumento de receptores D2 en el estriado de asociación de los pacientes con esquizofrenia. Laruelle y cols. (Laruelle, Abi-Dargham et al. 1996) realizaron un estudio en el que compararon a pacientes esquizofrénicos respecto a controles. Utilizando la Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones (SPECT) y el trazador IBZM [123I(S)-3-yodo-2-hidroxi-6-metoxi-N-[(1-etil-2-pirrolidinil)metil benzamida] con afinidad a receptores D2, cuantificaron el grado de desplazamiento del trazador tras la administración de anfetamina. Encontraron que en los pacientes existía un mayor grado de desplazamiento, sugiriendo una mayor liberación de dopamina tras la administración de anfetamina. El estudio fue replicado posteriormente (Abi-Dargham, Gil et al. 1998).

La teoría dopaminérgica de la esquizofrenia sigue siendo la más corroborada hasta la actualidad (Kapur and Mamo 2003, Howes and Kapur 2009), sin embargo, aún no explica totalmente la fisiopatología y manifestaciones clínicas de la esquizofrenia, por este motivo han surgido teorías alternativas o complementarias. De éstas últimas podemos incluir la teoría glutamatérgica (Olney and Farber 1995), GABAérgica (Gonzalez-Burgos, Hashimoto et al. 2010) y del estrés oxidativo.

ESTRÉS OXIDATIVO

La teoría del estrés oxidativo ha sido descrita dentro de la “Paradoja del oxígeno”. Esta sostiene que, aunque el oxígeno es necesario para la vida, el exceso de sus metabolitos en forma de radicales libres resulta tóxico para la célula (Davies 1995). Si bien, los radicales libres tienen funciones en la señalización celular, respuestas inmunes y mitosis, un exceso resulta nocivo para las estructuras celulares (Filomeni and Ciriolo 2006). Los principales radicales libres son las especies reactivas de oxígeno (ROS) y las especies reactivas de nitrógeno (RNS), así como productos del metabolismo del oxígeno que se transforman en radicales libres (Halliwell 2006).

El estrés oxidativo se define como un desbalance a favor de sustancias prooxidantes, respecto a sustancias antioxidantes. Las neuronas son más vulnerables a los efectos de la oxidación, respecto a otros órganos del cuerpo. El cerebro tiene un alto índice de actividad metabólica, alto consumo de oxígeno, menores niveles de agentes antioxidantes, una gran cantidad de

superficie en sus membranas neuronales, neurotransmisores capaces de auto-oxidarse y una importante actividad inflamatoria (Halliwell 2006, Hardingham and Do 2016). Además, se ha demostrado que un desbalance óxido-reducción al momento del neuro-desarrollo, genera una errores en la señalización y diferenciación neuronal que persisten en la vida adulta (Kennedy, Sandiford et al. 2012).

De todas las estructuras, probablemente los núcleos de la base sean los más vulnerables al daño, pues además tienen un alto contenido de hierro (Mahadik and Mukherjee 1996). Además de este hallazgo, los núcleos de la base han sido una estructura relacionada con anormalidades en esquizofrenia, como son la mayor ocupación de receptores D2 en el estriado precomisural (Kegeles, Abi-Dargham et al. 2010), aumento en niveles de glutamato por espectroscopia (de la Fuente-Sandoval, Leon-Ortiz et al. 2011) y la importante conexión del caudado precomisural con la corteza prefrontal dorsolateral (Parent and Hazrati 1995), una de las áreas cerebrales más implicadas en la fisiopatología de esquizofrenia (Pratt, Winchester et al. 2008, Senkowski and Gallinat 2015). Estos hallazgos generan un gran interés por el estudio del estado antioxidante en esta área.

Estudios de estrés oxidativo en esquizofrenia

Debido a que la medición directa de los radicales libres es muy complicada debido a vidas medias muy cortas y concentraciones bajas, el nivel de oxidación ha sido estudiado a través de metabolitos de especies reactivas (e.g. óxido nítrico), enzimas antioxidantes [e.g. superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT)], antioxidantes (e.g. glutatión, vitamina E) y productos de oxidación (peroxidación de lípidos) (Berk, Ng et al. 2008).

Muchos estudios han reportado disminución en las defensas antioxidantes de pacientes con esquizofrenia (Mukerjee, Mahadik et al. 1996, Yao, Reddy et al. 1999, Yao and Keshavan 2011, Coughlin, Ishizuka et al. 2013), aunque existen otros que muestran aumento (Altuntas, Aksoy et al. 2000, Herken, Uz et al. 2001, Kuloglu, Ustundag et al. 2002, Ranjekar, Hinge et al. 2003). Estas diferencias pudieran deberse a las diferentes metodologías (plasma vs. eritrocitos), pacientes en diversas etapas de la enfermedad, uso de medicamentos, tipo de antipsicóticos, entre otros. Un meta-análisis (Flatow, Buckley et al. 2013) mostró los siguientes resultados:

- El nivel de anti-oxidación parece ser un marcador de estado, pues los niveles se encontraron disminuidos en estudios transversales de pacientes con primer episodio de psicosis y aumentados posterior al tratamiento antipsicótico.
- El nivel de actividad de SOD en eritrocitos parece ser un marcador de rasgo, pues se encontró disminuido tanto en pacientes con primer episodio psicótico y recaída, como en pacientes estables.

Si bien, estos resultados son difíciles de interpretar debido a los múltiples diseños y variables modificadoras, nos hacen pensar que efectivamente existe un aumento del estrés oxidativo en esquizofrenia, causado al menos parcialmente, por a una menor producción de antioxidantes.

Finalmente, respecto a tratamientos dirigidos, un reciente ensayo clínico en pacientes con psicosis reciente (Conus, Seidman et al. 2018), encontró que los niveles bajos de actividad en la peroxidasa de glutatión en eritrocitos, se asociaron con la respuesta clínica a la suplementación de N-acetilcisteína. Este hallazgo sugiere que el estudio de biomarcadores en oxidación podría contribuir al desarrollo de tratamientos cada vez más selectivos, basados en biotipos.

Glutatión

Se trata de un tripéptido (γ -glutamil-cistein-glicina) abundante en el citosol (1-11 mM), núcleo (3-15 mM) y mitocondria (5-11 mM) (Do, Cabungcal et al. 2009). Es indispensable para la función celular, y está involucrado en procesos de óxido-reducción, como cofactor, neutraliza xenobióticos, reservorio para glutamato y cisteína, expresión de genes, proliferación celular y apoptosis (Wu, Fang et al. 2004, Koga, Serritella et al. 2011, Rae and Williams 2017)

El glutatión es sintetizado in vivo por la acción consecutiva de 2 enzimas (Rae and Williams 2017):

1. Glutamato cisteína ligasa (GCL). A partir de L-glutamato y L-cisteína forma el dipéptido γ -glutamilcisteína. Es la enzima limitante de la síntesis de glutatión y cuenta con 2

subunidades, GCL modificadora (GCLM) y GCL catalítica (GCLC), cada una codificada por diferentes genes.

2. Glutación sintetasa. A partir de γ -glutamilcisteína, éste se combina con una glicina para formar glutación.

Ambas utilizan una molécula de adenosin trifosfato (ATP). La síntesis es regulada a partir de la concentración intracelular de glutación, el cual provoca una retroalimentación negativa en la glutamato GCL.

El catabolismo de glutación se lleva a cabo por la enzima γ -glutamyltransferasa (GGT), la cual rompe el enlace del glutamato. Esta enzima se encuentra en la membrana celular, del lado extracelular, con lo que se evita el catabolismo intracelular. (Rae and Williams 2017)

Como se mencionó previamente, el glutación participa en reacciones de óxido-reducción, lo que logra mediante la unión de especies reactivas de oxígeno con la generación de di-sulfato de glutación (GSSG). El GSSG no es capaz de seguir aceptando radicales libres, por lo que para restablecer su función necesita aceptar hidrógenos, algo que obtiene a partir de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH) generada en el ciclo de las pentosas, y con la participación de la enzima glutación reductasa (Govindaraju, Young et al. 2000). La neutralización de xenobióticos se logra a partir de la conjugación, mediante la enzima glutación-S-transferasa (GST). Posteriormente, el conjugado obtenido se expulsa al exterior mediante bombas dependientes de adenina trifosfato (ATP) (Rae and Williams 2017). Finalmente, el glutación participa como cofactor en algunas reacciones como el catabolismo de cetoaldehído metilglioxal y formaldehído. En la figura 1 se resumen los principales procesos del metabolismo de glutación.

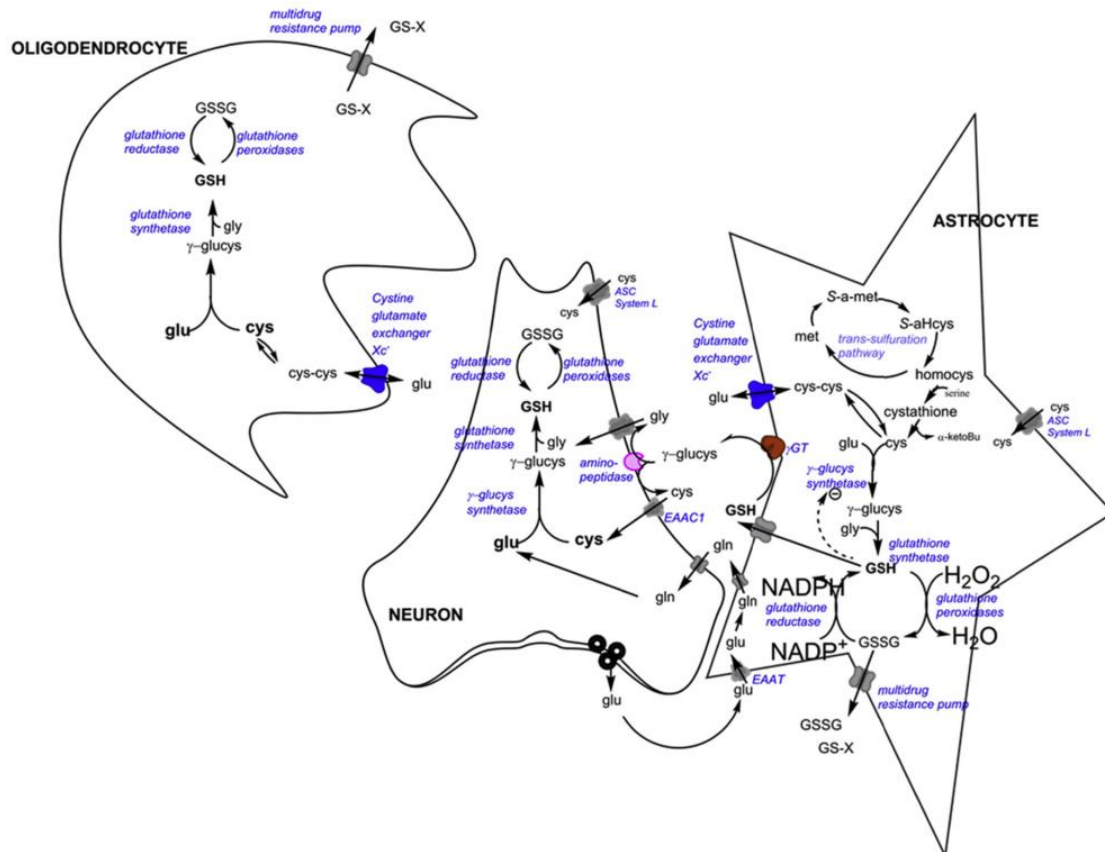


Figura 1. Principales procesos metabólicos del glutatión. Los diferentes tipos de células neuronales tienen predominancia sobre algún proceso, OLIGODENDROCYTE (oligodendrocito), NEURON (neurona), ASTROCYTE (astrocito). GSX- bomba dependiente de ATP; GSSG- di-sulfato de glutatión; GSH-glutatión; gly-glicina; γ -glucys γ -glutamato-cisteína; glu-glutamato; cys-cisteína; gln-glutamina; S-a-met S-adenin-metionina; S-aHcys S-adenin-homocisteína; homocys- homocisteína; NADP+ nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; NADPH- nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido. Tomado de (Rae and Williams 2017).

GLUTATIÓN EN ESQUIZOFRENIA

Estudios genéticos.

Si bien, no se puede descartar que en la esquizofrenia exista una mayor producción de agentes oxidantes, existen observaciones que sugieren una menor producción de glutatión en pacientes con esquizofrenia.

La primera demostración surge al observar dos polimorfismos de la enzima GCLM que se asociaron con mayor riesgo de esquizofrenia en un estudio de casos y controles de una población danesa (Tosic, Ott et al. 2006). Posteriormente, Gysin y su grupo (Gysin, Kraftsik et al. 2007), encontraron que la repetición de un trinucleótido GAG en pacientes con esquizofrenia se asocia con una disminución en la actividad de la GCL en fibroblastos de un 26% y una disminución del 29% en cuanto a síntesis. Ambos hallazgos apoyan una predisposición genética a la oxidación.

Un segundo hallazgo sugiere que la enzima encargada del metabolismo de xenobióticos, la GST, se encuentra con una actividad disminuida en pacientes con esquizofrenia. Un meta-análisis (Kim, Kang et al. 2015) demostró que el polimorfismo GSTM1 confiere un ligero aumento en el riesgo de esquizofrenia (OR=1.31; 95% CI = 1.025–1.684). En el caso de otros polimorfismos de esta enzima, no se encontró mayor riesgo, aunque el tamaño de muestra podría ser aún muy pequeño, si tomamos en cuenta los hallazgos del PGC (O'Donovan 2015).

Modelos Animales.

Conociendo el papel de la enzima GCLM en la síntesis de glutatión, se generó un modelo knock-out para este gen (Yang, Dieter et al. 2002), el cual ha sido utilizado en algunos estudios sobre esquizofrenia.

Cuando se estudia la corteza de ratones knock-out para GCLM se observa una reducción de los niveles de glutatión en aproximadamente un 30%, además de disminución en el número interneuronas con parvalbumina en el hipocampo ventral (Steullet, Cabungcal et al. 2010).

Cabungcal (Cabungcal, Nicolas et al. 2006) utilizó un antagonista de glutatión L-butionina-(S,R)-sulfoximina (BSO), un inhibidor de recaptura de dopamina 1-2-bis-(4-fluorofenil)metoxi-etil-4-(3-fenilpropil)piperazin dihidrocloro (GBR) y solución fisiológica en 4 grupos: 1) BSO + GB; 2) solución salina; 3) BSO; 4) GB. Estas sustancias se aplicaron en periodo neonatal, y se analizó el patrón de interneuronas GABA en corteza cerebral. Los resultados mostraron que el grupo con BSO + GB presentó una disminución en los procesos de neuronas con marcador parvalbumina en el giro del cíngulo. Además se observa la capacidad oxidativa del neurotransmisor dopamina (Jia, Zhu et al. 2008), el cual suele tener una liberación aumentada en pacientes con esquizofrenia (Laruelle, Abi-Dargham et al. 1996). El patrón de disminución de interneuronas inmunorreactivas a parvalbumina se ha encontrado modelos de esquizofrenia y en estudios post-mortem (Akbarian, Kim et al. 1995).

Das Neves Duarte y cols. (das Neves Duarte, Kulak et al. 2012) mediante espectroscopia de 14.1 T analizaron los cambios progresivos en metabolitos de la corteza del cíngulo anterior, en ratones knock-out para GCLM, en comparación con el tipo silvestre. De manera similar a otros modelos de esquizofrenia, aparecieron cambios en la edad puberal de los ratones knock-out consistentes en disminución de glutatión y aumento de glutamato, glutamina, N-acetil aspartato, mioinositol, lactato y alanina. Cuando a los ratones knock-out se les administra N-acetilcisteína, el perfil se revierte asemejándose al del tipo silvestre.

Glutatión periférico.

A diferencia de otros marcadores, el glutatión parece encontrarse disminuido en marcadores periféricos. Además de esto, se cuenta con estudios en pacientes con primer episodio de psicosis y sin tratamiento previo o mínimamente tratados. Do (Do, Trabesinger et al. 2000) encontró que en 26 pacientes (21 nunca tratados, el resto abandonaron tratamiento por al menos 1 año) se encontraron niveles disminuidos de glutatión en un 27% respecto a controles.

En un estudio transversal que comparó pacientes con primer episodio de psicosis sin tratamiento previo y controles, Raffa y cols. (Raffa, Atig et al. 2011) observaron lo siguiente:

- a) Los niveles de glutatión total y reducido se encuentran disminuidos en el grupo de pacientes.
- b) Los niveles de glutatión oxidado se encuentran aumentados.

- c) Una correlación positiva entre los niveles de glutatión total y reducido con la puntuación de síntomas positivos en la SAPS (Schedule for the Assessment of Positive Symptoms).

Además de reducir factores de confusión al utilizar pacientes en primer episodio y sin tratamiento previo, lograron encontrar una relación con sintomatología positiva. Los autores postulan que esto es un efecto compensador insuficiente ante un exceso dopaminérgico que genera oxidación. Esto se encuentra de acuerdo con el modelo animal de Cabungcal (Cabungcal, Nicolas et al. 2006).

Los estudios en pacientes sin tratamiento antipsicótico previo nos hacen pensar que el estrés oxidativo presentado en la enfermedad se debe a un proceso fisiopatológico subyacente, sin embargo, podría deberse por fuentes más allá del mismo proceso de la enfermedad y que suelen ser más frecuentes en los pacientes que en los controles, como son tabaquismo, sedentarismo y obesidad. Para intentar corroborar que la oxidación presente se debe a un proceso fisiopatológico de la enfermedad, Ballesteros y cols. (Ballesteros, Jiang et al. 2013) estudiaron a 29 pacientes medicados y 25 controles pareados por edad, género, número de cigarrillos al día, cantidad de alimentos antioxidantes y minutos de ejercicio semanal. Encontraron que los niveles séricos de GSH se encuentran significativamente disminuidos, mientras que los de GSSG se encuentran aumentados en los pacientes, respecto a los controles. Si bien se trata de una muestra relativamente pequeña, el estudio no encontró evidencia de que el estado oxidativo aumentado de los pacientes se deba a factores exógenos.

Glutatión central.

Estudios post-mortem.

En 2006 Yao y cols. (Yao, Leonard et al. 2006) evaluaron los niveles de glutatión reducido, glutatión oxidado, GpX y glutatión reductasa en los núcleos caudados de cerebros post-mortem de pacientes con esquizofrenia y los compararon con controles. Encontraron una reducción en el glutatión reducido, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa. Algo similar encontraron Gawryluk y cols. (Gawryluk, Wang et al. 2011), quienes encontraron niveles disminuidos de GSH y GSSG en el área de Brodmann 10 de pacientes con esquizofrenia, respecto a controles.

Estudios con espectroscopia.

Dentro de las técnicas in vivo de imagen cerebral, la espectroscopia por resonancia magnética, provee de información sobre la bioquímica cerebral sin usar marcadores radiactivos, y por tanto es un estudio útil y práctico por su carácter no invasivo (Matsuzawa and Hashimoto 2011). Si bien, pudiera ser que los niveles periféricos de glutatión se corroboran con los niveles centrales, esto no ha sido demostrado, por lo que la espectroscopia es un método ideal para la medición central de glutatión.

Previamente era complicado medir los niveles de glutatión en el cerebro debido a su menor concentración comparado con otros metabolitos, y porque su señal se traslapa con éstos. Por ejemplo, los protones del dominio glutamil del glutatión se sobreponen con los de glutamato, glutamina y aspartato. Por este motivo es necesario editar la espectroscopia con el fin de suprimir señales de ciertos núcleos. Existen 2 técnicas orientadas para este fin, la “Double Quantum Coherence” (DQC) y MEGA-PRESS (MEscher-GARwood-Point RESolved Spectroscopy), éstas se basan en el hecho de medir la señal proveniente del dominio cisteinil del glutatión. La técnica MEGA-PRESS ha sido validada y estandarizada para la medición de glutatión a 4 (Terpstra, Henry et al. 2003) y 3 T (Matsuzawa and Hashimoto 2011). Aunque algunos autores proponen que las secuencias convencionales como PRESS (Point RESolved Spectroscopy) y STEAM (STimulated Echo Acquisition Mode), podrían ser útiles para su medición, no hay estudios que hayan podido demostrar su fiabilidad, e incluso muestran resultados dispares cuando son comparados con MEGAPRESS (Sanaei Nezhad, Anton et al. 2017). Tampoco se conoce mucho sobre secuencias para teslajes superiores, aunque gracias a su capacidad de resolución, podrían ser útiles (Rae and Williams 2017).

De los estudios que existen en pacientes con esquizofrenia, se han encontrado resultados dispares:

1. Do y cols. (Do, Trabesinger et al. 2000) compararon los niveles de glutatión en la corteza prefrontal medial de 14 pacientes (5 nunca tratados, el resto con abandono de medicamento por al menos 6 meses) y 10 controles. Encontraron que, respecto a los controles, los pacientes con esquizofrenia presentaron una reducción del 50% en la concentración de glutatión.

2. Terpstra y cols. (Terpstra, Vaughan et al. 2005), compararon a 13 pacientes con 9 controles, sin encontrar diferencias a nivel de la corteza del cíngulo anterior. Cabe resaltar que se trata de pacientes medicados.
3. Matsuzawa y cols. (Matsuzawa, Obata et al. 2008). Incluyeron a 20 pacientes con esquizofrenia (con tratamiento antipsicótico) y 16 controles para medir los niveles de glutatión en la corteza prefrontal medial. No se encontraron diferencias, aunque en el grupo de pacientes se observó una correlación negativa entre los niveles de glutatión y el puntaje de síntomas negativos.
4. El estudio de Wood (Wood, Berger et al. 2009) incluyó a 30 pacientes (13 sin tratamiento previo, el resto mínimamente tratados) y 18 controles. Se encontró un aumento en la concentración de glutatión en la corteza temporal medial. Los autores sugieren que este aumento podría reflejar un cambio en los niveles de glutatión a lo largo de la evolución del padecimiento, con un aumento en las etapas iniciales y una disminución en fases posteriores.
5. El estudio de Hermens y cols. (Hermens, Lagopoulos et al. 2012) incluyó a un cluster de 28 pacientes tratados (11 con psicosis, 10 con trastorno depresivo mayor y 7 con trastorno bipolar) y 25 controles. Utilizaron la secuencia PRESS, encontrando niveles mayores de GSH en la corteza prefrontal medial de los pacientes.
6. En un ensayo clínico, Conus y colaboradores (Conus, Seidman et al. 2018), realizaron un estudio a 6 meses en el que incluyeron a pacientes estables, con menos de un año de tratamiento antipsicótico. Se midieron los niveles basales de glutatión en la corteza prefrontal medial de 63 pacientes. Posteriormente, 32 fueron aleatorizados a tratamiento suplementario con N-acetilcisteína y 31 con placebo. En el brazo que recibió tratamiento, los niveles de glutatión aumentaron un 18.8%, mientras que en el brazo que recibió placebo disminuyeron un 1.9% ($p=0.05$). Desafortunadamente, los niveles basales de glutatión se encontraban significativamente disminuidos en el grupo que recibió N-acetilcisteína, por lo que la conclusión es limitada. Tampoco se observó que el aumento en glutatión se tradujera en alguna de las medidas clínicas.
7. Kumar y colaboradores (Kumar, Liddle et al. 2018) compararon los niveles de múltiples metabolitos, de entre ellos glutatión, mediante una secuencia STEAM a 7 T. Incluyeron a 28 pacientes (13 de ellos con esquizofrenia residual) tratados, con una media de evolución de 54 meses, y se compararon contra controles sanos en tres regiones:

cíngulo anterior, ínsula y corteza occipital. El glutatión se encontró disminuido en los pacientes, sólo en la región del cíngulo anterior, con una g de Hedge de 0.7 (IC=-1.19 a -0.21).

AUTOR	TESLAJE/SECUENCIA	REGIÓN	PACIENTES	HALLAZGOS
Do	1.5/ DQC (Double Quantum Coherence)	Corteza prefrontal medial	14, sin tratamiento (5 DN- drug naïve)	Disminuido en 50%
Terpstra	4.0 (MEGA-PRESS)	Corteza cíngulo ant	13, en tratamiento	Sin diferencia
Matsuzawa	3.0 (MEGA-PRESS)	Corteza prefrontal	20, con tratamiento	Sin diferencia
Wood	3.0 (PRESS)	Corteza prefrontal	30, (13 DN)	Aumento 20%
Hermens	3.0 (PRESS)	Corteza prefrontal	28 tratados (solo 11 con psicosis)	Aumento, no disponible.
Conus	3.0 (SPECIAL; TE=6)	Corteza prefrontal medial	63 pacientes tratados (ensayo clínico con N-acetilcisteína como adyuvante)	Sin comparación con grupo control. En los pacientes que recibieron tratamiento con N-acetilcisteína, aumento de glutatión en 18%. Sin significancia clínica evidente.
Kumar	7.0 (STEAM)	Cíngulo anterior, ínsula, corteza occipital	28 tratados (13 con esquizofrenia residual)	Glutatión disminuido, solo en cíngulo anterior g=-0.7

Tabla 1. Estudios de glutatión por espectroscopia en pacientes con psicosis

El motivo de la discrepancia entre los estudios puede deberse a diversos factores que se observan en estos estudios, algunos de ellos incluyen: área estudiada, estado clínico del paciente (agudo vs. estable), evolución del padecimiento, tipo de secuencia utilizada, y como se ha demostrado previamente, cambios con el uso de medicación (de la Fuente-Sandoval, Leon-Ortiz et al. 2013). Cabe mencionar que los estudios de Wood (Wood, Berger et al. 2009) y Hermens (Hermens, Lagopoulos et al. 2012) utilizan la secuencia PRESS con tiempo de eco de 35 milisegundos y un ajuste con LC Model. Como se comentaba previamente, este método no ha demostrado buena confiabilidad en estudios *in vivo* (Rae and Williams 2017).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dentro de los síntomas de la esquizofrenia, los síntomas cognitivos y negativos son los que provocan mayor disfunción, y al momento no se cuenta con un tratamiento efectivo. La falta de tratamientos puede vincularse con el conocimiento incompleto de la fisiopatología del padecimiento, lo cual nos mantiene sin cambios importantes en el tratamiento desde hace más de 50 años (Kapur and Mamo 2003).

En los últimos años, se ha generado un avance importante en el conocimiento de los mecanismos de óxido-reducción, y existen pruebas de su participación en la fisiopatología de la esquizofrenia (Do, Cabungcal et al. 2009). El glutatión es un antioxidante que se ha encontrado con anormalidades en pacientes con esquizofrenia. Aunque existe la técnica de espectroscopia para el estudio de los niveles centrales de glutatión, se encuentran resultados dispares debido a los diferentes estados de los pacientes (medicados vs. no medicados principalmente) y el uso de secuencias de resonancia magnética con poca validez. El estriado de asociación es un área asociada con los síntomas cognitivos de esquizofrenia (Pratt, Winchester et al. 2008), es propensa a la oxidación (Mahadik and Mukherjee 1996), así como de alteraciones a nivel de neurotransmisión (de la Fuente-Sandoval, Leon-Ortiz et al. 2011), lo que la convierte en un área de interés para el estudio de estados redox.

El presente estudio busca superar algunas de estas limitaciones utilizando una secuencia a 3T con una secuencia validada para la medición de glutatión (MEGA-PRESS), la inclusión de pacientes sin tratamiento antipsicótico previo, y la selección de un área anatómica con participación demostrada en la fisiopatología de esquizofrenia.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen diferencias en la concentración de glutatión en el estriado de asociación entre pacientes con un primer episodio de psicosis y controles sanos?

5. JUSTIFICACIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad con un importante grado de discapacidad. En un estudio que involucró a 14 países, se encontró como la 3er condición más incapacitante, incluso superando la paraplejia y la ceguera (Ustun, Rehm et al. 1999). Si se encuentran diferencias en los niveles de glutatión a nivel del estriado de asociación se contará con un importante eslabón entre las teorías del neurodesarrollo de la esquizofrenia y las observaciones actuales de las alteraciones dopaminérgicas, glutamatérgicas y gabaérgicas de la enfermedad. No solo esto, sería también útil para comenzar a conocer las diferencias del antioxidante a través del tiempo, los periodos sensibles de la enfermedad y futuros tratamientos dirigidos.

La obtención de resultados negativos, también nos servirá para conocer las diferencias del antioxidante a través del tiempo, y planear las intervenciones terapéuticas en otros periodos donde se ha encontrado anormalidad. Esto ahorrará tiempo y dinero en otras intervenciones más costosas como sería un ensayo clínico.

6. OBJETIVO.

Comparar los niveles de glutatión en el estriado de asociación bilateral entre pacientes con un primer episodio de psicosis y controles sanos

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Determinar si existe asociación entre los niveles de glutatión en el estriado bilateral y la gravedad de síntomas positivos medidos por la escala PANSS (Escala de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia).

Determinar si existe asociación entre los niveles de glutatión en el estriado bilateral y la gravedad de síntomas negativos de la escala PANSS.

Determinar si existe asociación entre los niveles de glutatión en el estriado bilateral y la gravedad de psicopatología general medida en la escala PANSS.

Determinar si existe asociación entre los niveles de glutatión en el estriado bilateral y la gravedad de la enfermedad acorde al puntaje total de la escala PANSS.

7. HIPÓTESIS.

Hipótesis nula. No se encontrarán diferencias significativas en los niveles de glutatión en el estriado de

Hipótesis alterna. Se encontrarán diferencias significativas en los niveles de glutatión en el estriado de asociación entre pacientes con primer episodio de psicosis y controles sanos.

8. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño.

Estudio observacional, transversal.

b) Sujetos.

Se incluyeron a pacientes de 15 a 40 años que cumplieron criterios para esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico breve no afectivo, de acuerdo a los criterios de la 5ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM 5), y confirmados con entrevista SCID I. Ninguno de ellos tuvo tratamiento antipsicótico previo y aceptaron firmar el consentimiento informado (en caso de los menores de edad, también su tutor).

Se excluyeron aquellos con criterios para dependencia a sustancias (excepto nicotina) de acuerdo con criterios del DSM 5, ideación suicida, un resultado positivo en prueba rápida de

sustancias en orina, enfermedad neurológica, antecedente de traumatismo craneoencefálico moderado o severo y contraindicaciones para la realización de una resonancia magnética.

Respecto a los controles sanos, se parearon por edad, género y nivel socioeconómico, sin sintomatología significativa en el Inventario de Síntomas Reducido (SCL-90), y que aceptaron firmar el consentimiento informado. Se excluyeron aquellos con dependencia a sustancias (excepto nicotina) de acuerdo con DSM 5, resultado positivo en prueba rápida de sustancias en orina, enfermedad neurológica, antecedente familiar de enfermedad psiquiátrica o neurológica, antecedente de traumatismo craneoencefálico moderado o severo y contraindicaciones para la realización de una resonancia magnética.

Se eliminaron del análisis a quienes retiraron su consentimiento, o de quienes se obtuvo una espectroscopia de mala calidad (ver métodos).

c) Procedimiento.

Se informó al personal de consulta externa, unidad de neuropsiquiatría y urgencias del INNN para la captación de pacientes con primer episodio de psicosis. Un investigador clínico (Francisco Reyes M) se encargó de la evaluación para la inclusión de pacientes (entrevista SCID y prueba de drogas en orina), y en quienes cumplieron los criterios de inclusión, se les realizó una evaluación del estado clínico (hoja de datos sociodemográficos y PANSS; ver anexo). A más tardar 24 horas después de ser incluidos, se les realizó un estudio de resonancia magnética en el resonador 3T del INNN (Francisco Reyes M), para posteriormente iniciar el tratamiento antipsicótico.

Los controles se obtuvieron mediante anuncios y visitas en preparatorias y universidades de la Ciudad de México. A los interesados en participar y que pudieron ser pareados con algún paciente, se les aplicó el tamizaje con SCL-90 y una prueba de drogas en orina, para descartar la presencia de patología psiquiátrica y uso reciente de sustancias, respectivamente. Se buscó también la presencia del resto de criterios de inclusión y exclusión para decidir su participación en el estudio. A aquellos que resultaron elegibles se les realizó un estudio de resonancia magnética en el resonador 3T del INNN.

El procesamiento de las imágenes se llevó a cabo en 2 partes. La segmentación por volumen se realizó en el laboratorio de psiquiatría experimental del INNN por el Dr. Camilo de la Fuente Sandoval. El ajuste y cuantificación de la imagen de espectroscopia se llevó a cabo en el

departamento de radiología del Weill Cornell Medical College (New York), por el Dr. Dikoma Shungu.

Procesamiento y cuantificación de los datos obtenidos por 1H-MRS

A todos los participantes se les realizó una sesión en un resonador Signa 3T (GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) con una antena de superficie de 8 canales (Invivo, Orlando, Florida) en el departamento de imagenología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. La cabeza del participante se alineó en base al plano canto-meatal y se sujetó mediante una banda en la frente para disminuir movimiento. La sesión duró aproximadamente 50 minutos, e incluyó una resonancia magnética estructural y una espectroscopia.

Resonancia Magnética Estructural.

Se obtuvo una imagen mediante un localizador en tres planos, de alta velocidad y baja resolución. Posteriormente se realizó una secuencia ponderada para T1 y una imagen tridimensional axial (spoiled gradient recalled echo – SPGR) con los siguientes parámetros: tiempo de eco = 5 ms, tiempo de repetición = 12 ms, tiempo de inversión = 450 ms, ángulo de inclinación = 20, campo de imagen seleccionado (field of view – FOV) = 25.6 cm, matriz de 256 x 256 y grosor de corte = 1 mm. Esta secuencia se orientó superior y paralelo a la línea bicomisural, y posteriormente se reformateó a los planos coronal y sagital, para la colocación posterior del voxel de espectroscopia y segmentación de tejido.

Espectroscopia por Resonancia Magnética de Protón (ERM^1H)

La espectroscopia *in vivo* se posicionó para contener a ambos estriados dorsales. El voxel se colocó 12 mm. superior a la comisura blanca anterior, orientado a lo largo de la línea bicomisural y centrado para incluir ambos núcleos caudados. La dimensión del voxel fue de 3 cm x 2.5 cm x 2.5 cm (18.8 cm³), ver figura 2.

Para obtener los niveles de glutatión, se realizó una modificación en el método de espectroscopia estándar de punto resuelto (PRESS) para convertirlo en una técnica de diferencia J. Para ello, se insertaron un par de pulsos invertidos de frecuencia selectiva,

flanqueado por gradientes spoiler de signos opuestos, antes y después del segundo pulso de 180° . La aplicación de estos pulsos a la frecuencia de 4.56 ppm (localización del grupo α -cisteinil del glutatión) en scans alternados (Terpstra, Henry et al. 2003), con un tiempo de eco (TE) de 68 ms y un tiempo de repetición (TR) de 1500 ms, invierte el dominio β -cisteinil del glutatión (2.98 ppm) y lo hace susceptible de ser cuantificado. Para cada voxel, se adquirieron los datos en 15.4 minutos utilizando 256 excitaciones intercaladas (512 en total) con el pulso de edición prendido o apagado. Los espectros se consideraron de buena calidad si fueron obtenidos en un campo $\leq 12\text{Hz}$ de homogeneidad, medido a través del ancho máximo total medio del máximo de la señal de agua no suprimida (FWHM, por sus siglas en inglés).

Procesamiento y cuantificación de ERM^1H

Las áreas bajo los picos individuales del espectro, que son proporcionales a la concentración del metabolito asociado, se obtendrán ajustando el dominio de frecuencia de cada resonancia a la función de Gauss-Lorentz (pseudo-Voigt) mediante la rutina de minimización no lineal de mínimos cuadrados de Levenberg-Marquardt utilizando el programa IDL (Research Systems, Inc.). Los niveles de glutatión en el espectro editado se expresarán como la razón de las áreas bajo el pico del metabolito en relación con la señal no suprimida de agua (A) adquirida simultáneamente y de la misma forma en cada voxel. Este método ha mostrado tener una alta confiabilidad test-retest (Shungu, Mao et al. 2016).

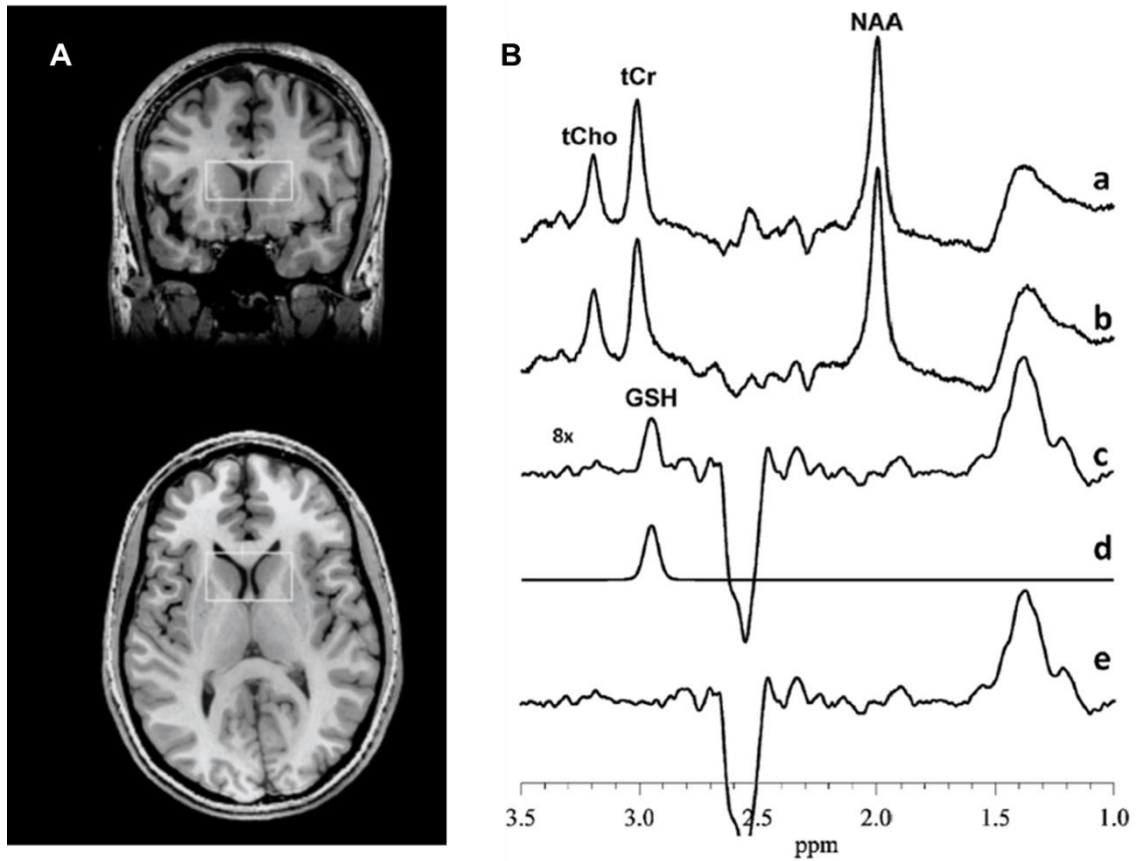


Figura 2. A.- Colocación del voxel de espectroscopia abarcando ambos caudados (cortes coronal y axial). B.- Espectro obtenido in vivo para la cuantificación de glutati6n: a) y b) sub-espectro obtenido en 15.4 minutos utilizando 256 excitaciones intercaladas (512 en total); c) diferencial de los espectros (a) y (b) para obtener la resonancia de glutati6n (GSH) en 2.98 partes por mill6n (ppm); d) Modelo de ajuste para cuantificar el 1rea de GSH; e) residual entre (c) y (d).

Para determinar si un espectro es de buena calidad, se consideran adem1s los siguientes criterios (Shungu, Mao et al. 2016):

- a) Una pobre heterogeneidad de campo. Definida como una FWHM >12 Hz y/o una fusi6n completa de los picos de colina y creatina.
- b) Un bajo 1ndice se1al-ruido (del *inglés* signal to noise ratio, SNR). Generalmente se debe a un movimiento excesivo por parte del sujeto y se define como un alto contenido de

agua residual en el espectro diferencial, o distorsiones en los picos de los espectros o su diferencial, o un espectro residual con línea base y picos poco definidos. Ver figura 3.

- c) Un ajuste deficiente. Al dividir la suma de cuadrados del espectro residual del participante, entre la suma de cuadrados de un modelo teórico, podemos obtener una cifra para determinar la calidad de ajuste. El proceso es similar al Cramer-Rao de otras secuencias, y se consideró como buen ajuste a los valores cercanos a uno.

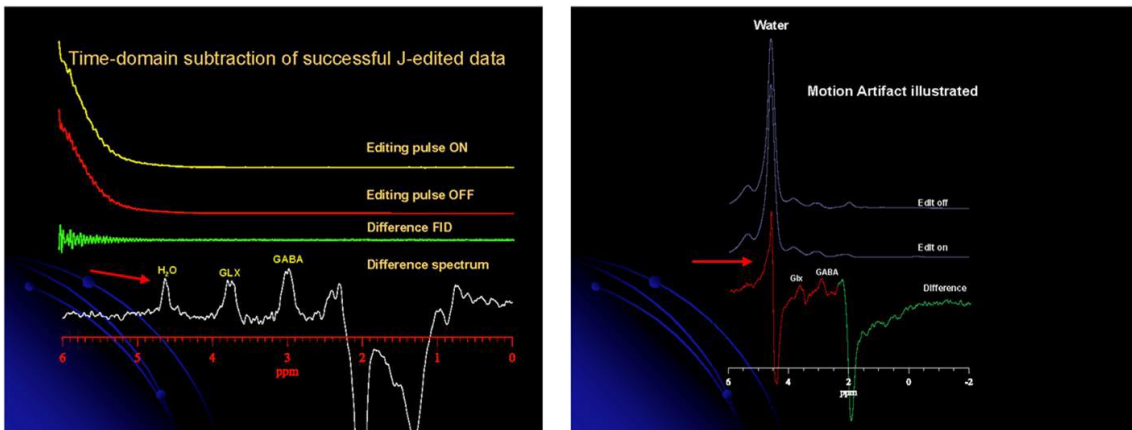


Figura 3. Izquierda, un espectro de buena calidad, nótese el espectro residual en blanco, con una línea base y picos claros, además de un pico de agua (flecha roja, no mayor a los picos de GABA y Glx). Derecha, ejemplo de un espectro de mala calidad, nótese el espectro residual con línea base distorsionada y pico de agua (flecha roja) mayor a los picos de GABA y Glx.

Segmentación del voxel

Los datos de la IRM SPGR serán segmentados utilizando la versión 8 del Software de Estadística Paramétrica de Mapeo o SPM8 (Friston and Frackowiak 1995) con el fin de estimar la proporción de sustancia gris, sustancia blanca y LCR en cada voxel de interés. Se creó una máscara de segmentación para cada voxel a partir de los histogramas resultantes y con la ayuda de un programa casero, escrito en MATLAB (MathWorks, Natick, MA), se determinó la proporción de sustancia gris, sustancia blanca y LCR de cada voxel.

d) Cálculo del tamaño de la muestra

Se busca encontrar una diferencia de medias de grupos independientes. La desviación estándar de la población se calcula en 0.98 mM (Matsuzawa, Obata et al. 2008), con una desviación estándar de 0.24 mM (Matsuzawa, Obata et al. 2008), una diferencia entre grupos de 20 % (Wood, Berger et al. 2009), un nivel de significancia de 95% y un poder de 80%.

Con estos datos se requieren 15 sujetos por grupo.

e) Pruebas estadísticas

Los resultados se expresan en medias y desviación estándar para variables continuas, mientras que para variables categóricas se utilizan frecuencias y porcentajes. La variable de desenlace principal son los niveles de glutatión en unidades estandarizadas, y se buscó una diferencia entre dos grupos (primer episodio de psicosis vs. controles); debido al tamaño de la muestra se utilizó la prueba "U" de Mann-Whitney. La búsqueda de correlaciones se realizó mediante la prueba de Spearman. Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante U de Mann-Whitney para variables continuas y χ^2 para variables categóricas.

Para la búsqueda de valores atípicos se utilizó el método de distancia de Cook (Cook and Weisberg 1982). Se definió a un valor atípico en base a los niveles basales de glutatión. Los resultados se presentan con la inclusión y exclusión de los casos con valores atípicos.

9. MEDIDAS DE DESCENLACE Y VARIABLES

La medida primaria de desenlace son los niveles de glutatión en unidades estandarizadas.

Las medidas secundarias incluyen:

- a) Las puntuaciones de la escala total, subescala psicopatología general, subescala síntomas positivos y subescala síntomas negativos de la PANSS
- b) Datos sociodemográficos: edad, género, uso de tabaco
- c) Tiempo de psicosis no tratada

Se analizaron las siguientes variables:

Nombre	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo
Niveles de glutatión en estriado de asociación	Medición del antioxidante glutatión en la estructura de interés.	Niveles de glutatión en unidades estandarizadas	Cuantitativa escalar

Nombre	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo
Primer episodio de psicosis	Presencia de cuadro clínico con alucinaciones, ideas delirantes o comportamiento desorganizado.	Cumplir con criterios para psicosis según DSM 5 y corroborado por entrevista SCID y sin tratamiento antipsicótico previo	Cualitativa dicotómica

Otras variables:

Nombre	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo
Edad	Tiempo transcurrido de la vida de un individuo	Edad del paciente al momento de ingresar al estudio expresada en años.	Cuantitativa continua

Género	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra, en los animales y en las plantas.	Característica fenotípica observada del paciente (hombre o mujer) con diagnóstico de Esquizofrenia	Cualitativa dicotómica
Años de estudio	Tiempo transcurrido en un sistema escolarizado	Años completados de estudio a partir del a primaria (Ejemplo: Primaria completa=6 años de estudio, Secundaria completa=9 años)	Cuantitativa ordinal
PANSS	Escala diseñada para medir la severidad de la psicopatología en adultos con esquizofrenia	Puntuación obtenida del 30 al 180.	Cuantitativa escalar
Duración de psicosis no tratada	Tiempo transcurrido desde la aparición de la enfermedad	Semanas transcurridas desde la presencia de franca psicosis	Cuantitativa ordinal

ASPECTOS ÉTICOS

Los sujetos que no deseen participar en el estudio no tendrán repercusiones en la atención que reciban en este instituto. Los sujetos que resulten con algún trastorno psiquiátrico se les otorgarán la opción de tratamiento. Todos los procedimientos están de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. “Título segundo, capítulo I, artículo 17: fracción II: Investigación con riesgo mínimo”.

10. PROCEDIMIENTOS Y EVALUACIONES

Entrevista Clínica Estructurada del DSM-IV (SCID-I)

La SCID-I, es una entrevista semiestructurada de aplicación por el clínico para uso con pacientes psiquiátricos y con sujetos de población general que están siendo evaluados en busca de psicopatología. Fue desarrollada para cubrir los diagnósticos psiquiátricos en base al DSM-IV de forma más eficiente y simple que otros instrumentos (American Psychiatric Association, 1994).

El instrumento incluye información demográfica, historial, laboral, motivo de la consulta, historia del presente y de periodos pasados de enfermedad psiquiátrica, historia del tratamiento, evaluación de funcionamiento actual y preguntas abiertas. Incluye 9 módulos diagnósticos: episodios afectivos, síntomas psicóticos, diferencial para síntomas psicóticos, diferencial para trastornos afectivos, uso de sustancias, ansiedad, trastornos somatomorfos, trastornos de la alimentación, trastornos de adaptación (First 1996).

Debe de ser empleada por alguien con experiencia clínica suficiente y conocimientos de psicopatología y de diagnóstico psiquiátrico. Toma 1 hora o menos administrar este instrumento en sujetos con poca o sin patología, pero de 2 a 3 horas en aquellos que tienen varios trastornos psiquiátricos.

Los estudios de validez muestran una sensibilidad de hasta 85% y especificidad de 99% al ser combinada con los antecedentes del paciente, para el diagnóstico de esquizofrenia (Ramirez Basco, Bostic et al. 2000). La confiabilidad varía con kappas que van de 0.60 a 0.83 dependiendo el diagnóstico (Lobbestael, Leurgans et al. 2011).

Escala de Síntomas positivos y negativos de la Esquizofrenia (PANSS)

La PANSS es una escala diseñada para medir la severidad de la psicopatología en adultos con trastornos psicóticos (Kay, Fiszbein et al. 1987). Incluye 3 escalas y 30 elementos: 7 elementos conforman la subescala positiva (e.g. alucinaciones, desorganización conceptual y conducta alucinatoria), 7 elementos conforman la subescala negativa (e.g. retraimiento emocional, pobre relación de comunicación y retraimiento social pasivo apático) y 16 elementos conforman la escala general de psicopatología (e.g. preocupación somática, ansiedad,

sentimientos de culpa, manierismos y postura). Cada elemento es calificado en un espectro de valores que van del 1 al 7. Los valores mayores a 1 indican que el síntoma clínico está presente y los valores de 2 a 7 indican el incremento de la severidad. Cuenta con validación al español (Peralta and Cuesta 1994).

11. RESULTADOS

Se reclutaron a 20 pacientes (11 varones) y 19 controles (11 varones) para la realización de la evaluación inicial y la realización del estudio de resonancia magnética. Desafortunadamente, se eliminaron del análisis a 10 pacientes y 10 controles, debido a una mala calidad del estudio. Dentro de los pacientes, se eliminaron 8 espectroscopias por valores altos en heterogeneidad de campo, y 2 por una pobre relación señal-ruido. Para los controles, se eliminaron 7 espectroscopias por una heterogeneidad de campo alta, y 3 por mala relación señal-ruido.

Para el análisis de datos, se tomaron entonces los datos de 10 pacientes (5 varones) y 9 controles (5 varones). Debido al tamaño de muestra se utilizaron pruebas no paramétricas para la comparación entre grupos.

El grupo de pacientes presentó una media de edad de 22.30 años (DE=4.2), mientras que el grupo control tuvo una media de 22.56 (DE=2.35); no se encontraron diferencias significativas entre los grupos (U=39.50; p=0.66). Los pacientes tuvieron un promedio de años de estudio menor al de los controles (10.60, DE=2.12; 15.56, DE=2.79, respectivamente), lo cual resultó en una diferencia estadísticamente significativa; U=6.00, p=0.001. No se encontraron diferencias entre grupos respecto a los años de estudio del padre encargado del soporte económico de la familia (pacientes 8.60, DE=3.41; controles 11.44, DE=2.13; U=26.00; p=0.13), ni tampoco en el consumo de cigarrillos, pues sólo 1 paciente consumía cigarrillos ($\chi^2=0.06$, p=0.81).

Las características clínicas del grupo de pacientes se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

	Duración de Psicosis no tratada (Media semanas/DE)	PANSS Positivos (Media/DE)	PANSS Negativos (Media/DE)	PANSS Psicopatología General (Media/DE)	PANSS Total (Media/DE)
Pacientes	26.60/25.10	29.00/5.52	25.70/6.87	49.70/9.09	104.40/16.99

La concentración media de glutatión en el grupo de pacientes resultó en 0.00092 (DE=0.00024), mientras que en el grupo control tuvo una concentración mayor (0.00111, DE=0.00003), lo cual resultó estadísticamente significativo (U=25.00, p=0.02). De igual manera, no se encontraron diferencias significativas en el FWHM, con una media de 8.60 (DE=1.16) en el grupo de pacientes, y 8.04 (DE=1.35) en los controles, con una U=17.00 (p=0.55). Ver figura

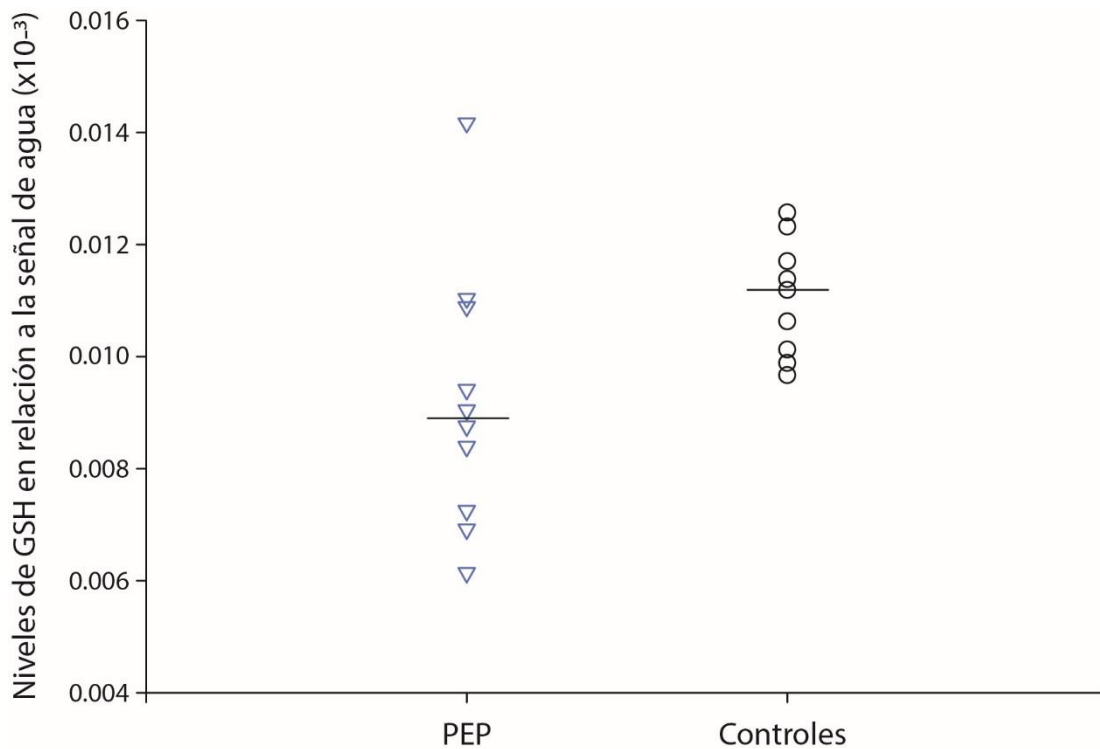


Figura 4. Niveles de glutatión en unidades estandarizadas en pacientes con PEP (primer episodio de psicosis), $M=0.00092$; y controles, $M=0.00111$

Al realizar las correlaciones de los niveles de glutatión con las medidas clínicas, encontramos una relación directamente proporcional con la puntuación de síntomas positivos, la cual es estadísticamente significativa. El resto de correlaciones no resultaron significativas. Ver tabla 2.

Tabla 2. Correlaciones entre niveles de glutatión y variables clínicas

	Niveles de Glutatión	
	Coefficiente de Spearman (r)	p
Síntomas Positivos	0.96	<0.001
Síntomas Negativos	0.36	0.31
Psicopatología General	0.14	0.70
PANSS Total	0.42	0.23

12. DISCUSIÓN

El presente estudio buscó demostrar que existen diferencias en la concentración de glutatión en el estriado de pacientes con un primer episodio de psicosis, respecto a controles sanos. Nos encontramos con que los pacientes muestran una disminución del tiol, además de que este se correlacionó con el grado de síntomas positivos.

Es la primera ocasión que se reportan niveles de glutatión disminuidos en el estriado mediante el uso estudios de espectroscopia. Dicha disminución se encuentra en concordancia con otros estudios de espectroscopia (Do, Trabesinger et al. 2000, Kumar, Liddle et al. 2018) y con modelos preclínicos de psicosis, los cuales sugieren que los niveles disminuidos de glutatión se

asocian a disfunción de sistemas neurotransmisores previamente implicados en la fisiopatología de la psicosis (Hardingham and Do 2016). De acuerdo a lo anterior, se observa que tanto la hipofunción NMDA, como el estrés oxidativo en etapas tempranas, generan una disfunción de las interneuronas gabaérgicas ricas en parvalbúmina, así como cambios comportamentales y cognitivos similares. No sólo eso, también se han encontrado evidencias de la interacción recíproca entre los sistemas glutamatérgico y glutatión, las cuales podrían generar una retroalimentación que amplifique los mecanismos patológicos. Por ejemplo, se han encontrado regiones del receptor NMDA dependientes del estado óxido-reducción celular, las cuales al encontrarse con bajos niveles de glutatión, generan una función a la baja del receptor NMDA (Steullet, Neijt et al. 2006); y a la inversa, los niveles elevados de glutamato generan un alto grado de oxidación celular que provoca depleción de las reservas de glutatión (Radonjic, Knezevic et al. 2010). Finalmente, un artículo reciente realizado con espectroscopia de 7T (Kumar, Liddle et al. 2018), encontró una correlación directamente proporcional entre las concentraciones de glutamato y glutatión en 3 diferentes áreas cerebrales.

Dentro de los estudios con espectroscopia, encontramos una mayor similitud con el estudio de Do y cols. (Do, Trabesinger et al. 2000), quienes encontraron niveles disminuidos de glutatión en la corteza prefrontal medial. Suponemos que la principal razón de este hallazgo es que se trató de una muestra de pacientes sin tratamiento. Como se ha observado en estudios previos, el tratamiento antipsicótico tiende a normalizar los niveles de neurotransmisores como GABA (de la Fuente-Sandoval, Reyes-Madrigal et al. 2018) y glutamato (de la Fuente-Sandoval, Leon-Ortiz et al. 2013), una situación que podría estar ocurriendo también con la concentración de glutatión, y que podría explicar porque no existen diferencias en las concentraciones de glutatión en muestras con pacientes tratados (Terpstra, Vaughan et al. 2005, Matsuzawa, Obata et al. 2008). El segundo estudio que encontró niveles disminuidos de glutatión con espectroscopia, es el estudio de Kumar y cols. (Kumar, Liddle et al. 2018). A pesar de que se trata de un resultado similar, la muestra estudiada es ampliamente diferente, pues ellos estudiaron pacientes con largo de evolución y con tratamiento antipsicótico. La razón de los niveles disminuidos no es del todo clara, pero podría estar involucrando que el padecimiento tiene diferentes fases, y que en cada una de ellas podrían existir diferentes mecanismos fisiopatológicos (Krystal and Anticevic 2015); una segunda posibilidad tiene que ver con que no todas las regiones cerebrales se comporten igual, y que podrían existir áreas cerebrales con niveles normales o elevados, y otras áreas con niveles disminuidos (de la Fuente-Sandoval 2016). Estas últimas podrían estar explicando porque se encuentran niveles elevados de glutatión en algunos estudios, (Wood, Berger et al. 2009, Hermens, Lagopoulos et al. 2012),

aunque el uso de secuencias no estandarizadas para la medición de glutatión limitan esta hipótesis.

Se encontró también una correlación directamente proporcional entre los niveles de glutatión y la sintomatología positiva. No hay un antecedente directo que haya encontrado una relación entre estos 2 factores, pues a excepción de una correlación inversa entre la sintomatología negativa y los niveles de glutatión en la corteza prefrontal medial (Matsuzawa, Obata et al. 2008), no se han encontrado asociaciones con síntomas clínicos en estudios de espectroscopia. Por otro lado, sí se cuenta con un antecedente de correlación positiva entre glutatión periférico y síntomas positivos. Raffa y cols. (Raffa, Atig et al. 2011) realizaron un estudio en una muestra muy similar a la nuestra, pues se realizó en pacientes con primer episodio de psicosis y sin uso previo de antipsicóticos. Encontraron niveles de glutatión periférico menores, respecto a controles, y dichos niveles de glutatión se correlacionaron directamente con la calificación de la escala de síntomas positivos. Una probable explicación de este hallazgo, radica en que los niveles altos de dopamina que se liberan durante la psicosis, generan una gran cantidad de radicales libres, los cuales consumen una gran cantidad de mecanismos neutralizadores, entre ellos el glutatión (Raffa, Atig et al. 2011). Esto significaría que de alguna manera el glutatión pretende compensar sin éxito, un alto estado de oxidación.

Un estudio con hallazgos diferentes respecto a la relación glutatión-síntomas positivos, es el realizado por Berk y cols. (Berk, Copolov et al. 2008). Realizaron un ensayo clínico en pacientes con tratamiento antipsicótico, quienes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con N-acetilcisteína vs. placebo. Se encontró una mejoría en el brazo activo en cuanto a síntomas negativos, sintomatología general y PANSS total, pero no en síntomas positivos (Berk, Copolov et al. 2008). Se trata de un estudio realizado en pacientes con tratamiento, y con una media de 12 años de evolución del padecimiento, sin embargo, destaca la poca efectividad del tratamiento para sintomatología positiva. Nuevamente, podríamos encontrarnos ante la posibilidad de que el glutatión se comporte de una manera diferente de acuerdo a la evolución del padecimiento, a que existan diferencias regionales, o incluso que los niveles de glutatión varíen de acuerdo a la sintomatología clínica (Rae and Williams 2017). Como ejemplo de este último punto, tenemos el metaanálisis de Flatow y cols. (Flatow, Buckley et al. 2013), en el que se sugiere que existen marcadores oxidativos de rasgo y marcadores oxidativos de estado.

Por supuesto, los resultados obtenidos cuentan con la gran limitante del gran número de espectroscopias que fueron rechazadas por mala calidad. El que se haya eliminado un número similar de estudios, tanto de pacientes como de controles, nos refleja la dificultad para

obtener mediciones fiables de glutatión, y no un problema per sé de los pacientes. La causa de tener tantas espectroscopias de mala calidad, se debe probablemente al tiempo de eco (TE) utilizado. Al utilizar las técnicas basadas en la diferencia-J para medir glutatión, se han utilizado tiempos de eco que van de los 68 a los 136 ms. Sin embargo, cuando tenemos tiempos de eco más cercanos al valor inferior, es más frecuente tener errores de substracción debidos a movimiento, problemas en la homogeneidad del campo, y principalmente, debido a las discrepancias que existen en la señal residual de agua (An, Zhang et al. 2009). El dominio cisteinil se encuentra muy cercano a la señal de agua (4.56 y 4.68 ppm, respectivamente), lo que genera que puedan haber errores cuando se realiza el diferencial entre la señal de las excitaciones con el pulso encendido, respecto a la señal con el pulso apagado. (An, Zhang et al. 2009).

Sugerimos replicar el estudio con una muestra mayor, así como de diseños longitudinales con mediciones en diferentes áreas cerebrales, que permitan evaluar la evolución a lo largo de diferentes etapas de enfermedad y tratamiento, que permitan conocer mejor el comportamiento de glutatión en la fisiopatología de la enfermedad, e incluso predecir la respuesta a tratamiento. De igual manera, el incluir marcadores periféricos para correlacionar nos ayudaría en aclarar la relación entre las manifestaciones centrales y periféricas de procesos de óxido-reducción. Finalmente, es muy probable que el aumento en el tiempo de eco para esta secuencia, nos facilite obtener mediciones más precisas.

13. REFERENCIAS

- Abi-Dargham, A., R. Gil, J. Krystal, R. M. Baldwin, J. P. Seibyl, M. Bowers, C. H. van Dyck, D. S. Charney, R. B. Innis and M. Laruelle (1998). "Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort." Am J Psychiatry **155**(6): 761-767.
- Akbarian, S., J. J. Kim, S. G. Potkin, J. O. Hagman, A. Tafazzoli, W. E. Bunney, Jr. and E. G. Jones (1995). "Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics." Arch Gen Psychiatry **52**(4): 258-266.
- Altuntas, I., H. Aksoy, I. Coskun, A. Caykoylu and F. Akcay (2000). "Erythrocyte superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities, and malondialdehyde and reduced glutathione levels in schizophrenic patients." Clin Chem Lab Med **38**(12): 1277-1281.
- American Psychiatric Association (2014). DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Madrid, Editorial Médica Panamericana.
- An, L., Y. Zhang, D. M. Thomasson, L. L. Latour, E. H. Baker, J. Shen and S. Warach (2009). "Measurement of glutathione in normal volunteers and stroke patients at 3T using J-difference spectroscopy with minimized subtraction errors." J Magn Reson Imaging **30**(2): 263-270.
- Andreassen, O. A., W. K. Thompson and A. M. Dale (2014). "Boosting the power of schizophrenia genetics by leveraging new statistical tools." Schizophr Bull **40**(1): 13-17.
- Austin, S. F., O. Mors, E. Budtz-Jorgensen, R. G. Secher, C. R. Hjorthoj, M. Bertelsen, P. Jeppesen, L. Petersen, A. Thorup and M. Nordentoft (2015). "Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis: A 10year follow-up study in the OPUS cohort." Schizophr Res **168**(1-2): 84-91.
- Baldwin, P., D. Browne, P. J. Scully, J. F. Quinn, M. G. Morgan, A. Kinsella, J. M. Owens, V. Russell, E. O'Callaghan and J. L. Waddington (2005). "Epidemiology of first-episode psychosis: illustrating the challenges across diagnostic boundaries through the Cavan-Monaghan study at 8 years." Schizophr Bull **31**(3): 624-638.
- Ballesteros, A., P. Jiang, A. Summerfelt, X. Du, J. Chiappelli, P. O'Donnell, P. Kochunov and L. E. Hong (2013). "No evidence of exogenous origin for the abnormal glutathione redox state in schizophrenia." Schizophr Res **146**(1-3): 184-189.
- Berenzon S., S. N. a. M.-M. M. E. (2011). IESM-OMS Informe sobre Sistema de Salud Mental en México, Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud: 54.
- Berk, M., D. Copolov, O. Dean, K. Lu, S. Jeavons, I. Schapkaitz, M. Anderson-Hunt, F. Judd, F. Katz, P. Katz, S. Ording-Jespersen, J. Little, P. Conus, M. Cuenod, K. Q. Do and A. I. Bush (2008). "N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia--a double-blind, randomized, placebo-controlled trial." Biol Psychiatry **64**(5): 361-368.
- Berk, M., F. Ng, O. Dean, S. Dodd and A. I. Bush (2008). "Glutathione: a novel treatment target in psychiatry." Trends Pharmacol Sci **29**(7): 346-351.
- Breitborde, N. J., V. H. Srihari and S. W. Woods (2009). "Review of the operational definition for first-episode psychosis." Early Interv Psychiatry **3**(4): 259-265.

- Brown, A. S. (2011). "The environment and susceptibility to schizophrenia." Prog Neurobiol **93**(1): 23-58.
- Brown, A. S. and E. S. Susser (2002). "In utero infection and adult schizophrenia." Ment Retard Dev Disabil Res Rev **8**(1): 51-57.
- Cabungcal, J. H., D. Nicolas, R. Kraftsik, M. Cuenod, K. Q. Do and J. P. Hornung (2006). "Glutathione deficit during development induces anomalies in the rat anterior cingulate GABAergic neurons: Relevance to schizophrenia." Neurobiol Dis **22**(3): 624-637.
- Carpenter, W. T. and J. I. Koenig (2008). "The evolution of drug development in schizophrenia: past issues and future opportunities." Neuropsychopharmacology **33**(9): 2061-2079.
- Conus, P., L. J. Seidman, M. Fournier, L. Xin, M. Cleusix, P. S. Baumann, C. Ferrari, A. Cousins, L. Alameda, M. Gholam-Rezaee, P. Golay, R. Jenni, T. W. Woo, M. S. Keshavan, C. B. Eap, J. Wojcik, M. Cuenod, T. Buclin, R. Gruetter and K. Q. Do (2018). "N-acetylcysteine in a Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial: Toward Biomarker-Guided Treatment in Early Psychosis." Schizophr Bull **44**(2): 317-327.
- Cook, R. D. and S. Weisberg (1982). Residuals and Influence in Regression. New York, NY, Chapman & Hall.
- Coughlin, J. M., K. Ishizuka, S. I. Kano, J. A. Edwards, F. T. Seifuddin, M. A. Shimano, E. L. Daley, P. P. Zandi, F. M. Leweke, N. G. Cascella, M. G. Pomper, R. H. Yolken and A. Sawa (2013). "Marked reduction of soluble superoxide dismutase-1 (SOD1) in cerebrospinal fluid of patients with recent-onset schizophrenia." Mol Psychiatry **18**(1): 10-11.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics, C., S. H. Lee, S. Ripke, B. M. Neale, S. V. Faraone, S. M. Purcell, R. H. Perlis, B. J. Mowry, A. Thapar, M. E. Goddard, J. S. Witte, D. Absher, I. Agartz, H. Akil, F. Amin, O. A. Andreassen, A. Anjorin, R. Anney, V. Anttila, D. E. Arking, P. Asherson, M. H. Azevedo, L. Backlund, J. A. Badner, A. J. Bailey, T. Banaschewski, J. D. Barchas, M. R. Barnes, T. B. Barrett, N. Bass, A. Battaglia, M. Bauer, M. Bayes, F. Bellivier, S. E. Bergen, W. Berrettini, C. Betancur, T. Bettecken, J. Biederman, E. B. Binder, D. W. Black, D. H. Blackwood, C. S. Bloss, M. Boehnke, D. I. Boomsma, G. Breen, R. Breuer, R. Bruggeman, P. Cormican, N. G. Buccola, J. K. Buitelaar, W. E. Bunney, J. D. Buxbaum, W. F. Byerley, E. M. Byrne, S. Caesar, W. Cahn, R. M. Cantor, M. Casas, A. Chakravarti, K. Chambert, K. Choudhury, S. Cichon, C. R. Cloninger, D. A. Collier, E. H. Cook, H. Coon, B. Cormand, A. Corvin, W. H. Coryell, D. W. Craig, I. W. Craig, J. Crosbie, M. L. Cuccaro, D. Curtis, D. Czamara, S. Datta, G. Dawson, R. Day, E. J. De Geus, F. Degenhardt, S. Djurovic, G. J. Donohoe, A. E. Doyle, J. Duan, F. Dudbridge, E. Duketis, R. P. Ebstein, H. J. Edenberg, J. Elia, S. Ennis, B. Etain, A. Fanous, A. E. Farmer, I. N. Ferrier, M. Flickinger, E. Fombonne, T. Foroud, J. Frank, B. Franke, C. Fraser, R. Freedman, N. B. Freimer, C. M. Freitag, M. Friedl, L. Frisen, L. Gallagher, P. V. Gejman, L. Georgieva, E. S. Gershon, D. H. Geschwind, I. Giegling, M. Gill, S. D. Gordon, K. Gordon-Smith, E. K. Green, T. A. Greenwood, D. E. Grice, M. Gross, D. Grozeva, W. Guan, H. Gurling, L. De Haan, J. L. Haines, H. Hakonarson, J. Hallmayer, S. P. Hamilton, M. L. Hamshere, T. F. Hansen, A. M. Hartmann, M. Hautzinger, A. C. Heath, A. K. Henders, S. Herms, I. B. Hickie, M. Hipolito, S. Hoefels, P. A. Holmans, F. Holsboer, W. J. Hoogendijk, J. J. Hottenga, C. M. Hultman, V. Hus, A. Ingason, M. Ising, S. Jamain, E. G. Jones, I. Jones, L. Jones, J. Y. Tzeng, A. K. Kahler, R. S. Kahn, R. Kandaswamy, M. C. Keller, J. L. Kennedy, E. Kenny, L. Kent, Y. Kim, G. K. Kirlov, S. M. Klauck, L. Klei, J. A. Knowles, M. A. Kohli, D. L. Koller, B. Konte, A. Korszun, L. Krabbendam, R. Krasucki, J. Kuntsi, P. Kwan, M. Landen, N. Langstrom, M. Lathrop, J. Lawrence, W. B. Lawson, M. Leboyer, D. H. Ledbetter, P. H. Lee, T. Lencz, K. P. Lesch, D. F. Levinson, C. M. Lewis, J. Li, P. Lichtenstein,

J. A. Lieberman, D. Y. Lin, D. H. Linszen, C. Liu, F. W. Lohoff, S. K. Loo, C. Lord, J. K. Lowe, S. Lucae, D. J. MacIntyre, P. A. Madden, E. Maestrini, P. K. Magnusson, P. B. Mahon, W. Maier, A. K. Malhotra, S. M. Mane, C. L. Martin, N. G. Martin, M. Mattheisen, K. Matthews, M. Mattingsdal, S. A. McCarroll, K. A. McGhee, J. J. McGough, P. J. McGrath, P. McGuffin, M. G. McInnis, A. McIntosh, R. McKinney, A. W. McLean, F. J. McMahon, W. M. McMahon, A. McQuillin, H. Medeiros, S. E. Medland, S. Meier, I. Melle, F. Meng, J. Meyer, C. M. Middeldorp, L. Middleton, V. Milanova, A. Miranda, A. P. Monaco, G. W. Montgomery, J. L. Moran, D. Moreno-De-Luca, G. Morken, D. W. Morris, E. M. Morrow, V. Moskvina, P. Muglia, T. W. Muhleisen, W. J. Muir, B. Muller-Myhsok, M. Murtha, R. M. Myers, I. Myin-Germeys, M. C. Neale, S. F. Nelson, C. M. Nievergelt, I. Nikolov, V. Nimgaonkar, W. A. Nolen, M. M. Nothen, J. I. Nurnberger, E. A. Nwulia, D. R. Nyholt, C. O'Dushlaine, R. D. Oades, A. Olincy, G. Oliveira, L. Olsen, R. A. Ophoff, U. Osby, M. J. Owen, A. Palotie, J. R. Parr, A. D. Paterson, C. N. Pato, M. T. Pato, B. W. Penninx, M. L. Pergadia, M. A. Pericak-Vance, B. S. Pickard, J. Pimm, J. Piven, D. Posthuma, J. B. Potash, F. Poustka, P. Propping, V. Puri, D. J. Quested, E. M. Quinn, J. A. Ramos-Quiroga, H. B. Rasmussen, S. Raychaudhuri, K. Rehnstrom, A. Reif, M. Ribases, J. P. Rice, M. Rietschel, K. Roeder, H. Roeyers, L. Rossin, A. Rothenberger, G. Rouleau, D. Ruderfer, D. Rujescu, A. R. Sanders, S. J. Sanders, S. L. Santangelo, J. A. Sergeant, R. Schachar, M. Schalling, A. F. Schatzberg, W. A. Scheftner, G. D. Schellenberg, S. W. Scherer, N. J. Schork, T. G. Schulze, J. Schumacher, M. Schwarz, E. Scolnick, L. J. Scott, J. Shi, P. D. Shilling, S. I. Shyn, J. M. Silverman, S. L. Slager, S. L. Smalley, J. H. Smit, E. N. Smith, E. J. Sonuga-Barke, D. St Clair, M. State, M. Steffens, H. C. Steinhausen, J. S. Strauss, J. Strohmaier, T. S. Stroup, J. S. Sutcliffe, P. Szatmari, S. Szelinger, S. Thirumalai, R. C. Thompson, A. A. Todorov, F. Tozzi, J. Treutlein, M. Uhr, E. J. van den Oord, G. Van Grootheest, J. Van Os, A. M. Vicente, V. J. Vieland, J. B. Vincent, P. M. Visscher, C. A. Walsh, T. H. Wassink, S. J. Watson, M. M. Weissman, T. Werge, T. F. Wienker, E. M. Wijsman, G. Willemsen, N. Williams, A. J. Willsey, S. H. Witt, W. Xu, A. H. Young, T. W. Yu, S. Zammit, P. P. Zandi, P. Zhang, F. G. Zitman, S. Zollner, B. Devlin, J. R. Kelsoe, P. Sklar, M. J. Daly, M. C. O'Donovan, N. Craddock, P. F. Sullivan, J. W. Smoller, K. S. Kendler, N. R. Wray and C. International Inflammatory Bowel Disease Genetics (2013). "Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs." *Nat Genet* **45**(9): 984-994.

Chang, W. C., S. L. Pang, D. W. Chung and S. S. Chan (2009). "Five-year stability of ICD-10 diagnoses among Chinese patients presented with first-episode psychosis in Hong Kong." *Schizophr Res* **115**(2-3): 351-357.

das Neves Duarte, J. M., A. Kulak, M. M. Gholam-Razaei, M. Cuenod, R. Gruetter and K. Q. Do (2012). "N-acetylcysteine normalizes neurochemical changes in the glutathione-deficient schizophrenia mouse model during development." *Biol Psychiatry* **71**(11): 1006-1014.

Davies, K. J. (1995). "Oxidative stress: the paradox of aerobic life." *Biochem Soc Symp* **61**: 1-31.

de la Fuente-Sandoval, C. (2016). "Potential Regional Differences in GABA Levels in Patients With Psychosis Compared With Control Subjects." *Am J Psychiatry* **173**(7): 734.

de la Fuente-Sandoval, C., P. Leon-Ortiz, M. Azcarraga, S. Stephano, R. Favila, L. Diaz-Galvis, P. Alvarado-Alanis, J. Ramirez-Bermudez and A. Graff-Guerrero (2013). "Glutamate levels in the associative striatum before and after 4 weeks of antipsychotic treatment in first-episode psychosis: a longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study." *JAMA Psychiatry* **70**(10): 1057-1066.

de la Fuente-Sandoval, C., P. Leon-Ortiz, R. Favila, S. Stephano, D. Mamo, J. Ramirez-Bermudez and A. Graff-Guerrero (2011). "Higher levels of glutamate in the associative-striatum of

subjects with prodromal symptoms of schizophrenia and patients with first-episode psychosis." Neuropsychopharmacology **36**(9): 1781-1791.

de la Fuente-Sandoval, C., F. Reyes-Madrigal, X. Mao, P. Leon-Ortiz, O. Rodriguez-Mayoral, H. Jung-Cook, R. Solis-Vivanco, A. Graff-Guerrero and D. C. Shungu (2018). "Prefrontal and Striatal Gamma-Aminobutyric Acid Levels and the Effect of Antipsychotic Treatment in First-Episode Psychosis Patients." Biol Psychiatry **83**(6): 475-483.

Dickson, H., K. R. Laurens, A. E. Cullen and S. Hodgins (2012). "Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia." Psychol Med **42**(4): 743-755.

Do, K. Q., J. H. Cabungcal, A. Frank, P. Steullet and M. Cuenod (2009). "Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophrenia." Curr Opin Neurobiol **19**(2): 220-230.

Do, K. Q., A. H. Trabesinger, M. Kirsten-Kruger, C. J. Lauer, U. Dydak, D. Hell, F. Holsboer, P. Boesiger and M. Cuenod (2000). "Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo." Eur J Neurosci **12**(10): 3721-3728.

European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in, S., J. van Os, B. P. Rutten, I. Myin-Germeys, P. Delespaul, W. Viechtbauer, C. van Zelst, R. Bruggeman, U. Reininghaus, C. Morgan, R. M. Murray, M. Di Forti, P. McGuire, L. R. Valmaggia, M. J. Kempton, C. Gayer-Anderson, K. Hubbard, S. Beards, S. A. Stilo, A. Onyejiaka, F. Bourque, G. Modinos, S. Tognin, M. Calem, M. C. O'Donovan, M. J. Owen, P. Holmans, N. Williams, N. Craddock, A. Richards, I. Humphreys, A. Meyer-Lindenberg, F. M. Leweke, H. Tost, C. Akdeniz, C. Rohleder, J. M. Bumb, E. Schwarz, K. Alptekin, A. Uçok, M. C. Saka, E. C. Atbasoglu, S. Guloksuz, G. Gumus-Akay, B. Cihan, H. Karadag, H. Soygur, E. S. Cankurtaran, S. Ulusoy, B. Akdede, T. Binbay, A. Ayer, H. Noyan, G. Karadayi, E. Akturan, H. Ulas, C. Arango, M. Parellada, M. Bernardo, J. Sanjuan, J. Bobes, M. Arrojo, J. L. Santos, P. Cuadrado, J. J. Rodriguez Solano, A. Carracedo, E. Garcia Bernardo, L. Roldan, G. Lopez, B. Cabrera, S. Cruz, E. M. Diaz Mesa, M. Pouso, E. Jimenez, T. Sanchez, M. Rapado, E. Gonzalez, C. Martinez, E. Sanchez, M. S. Olmeda, L. de Haan, E. Velthorst, M. van der Gaag, J. P. Selten, D. van Dam, E. van der Ven, F. van der Meer, E. Messchaert, T. Kraan, N. Burger, M. Leboyer, A. Szoke, F. Schurhoff, P. M. Llorca, S. Jamain, A. Tortelli, F. Frijda, J. Vilain, A. M. Galliot, G. Baudin, A. Ferchiou, J. R. Richard, E. Bulzacka, T. Charpeaud, A. M. Tronche, M. De Hert, R. van Winkel, J. Decoster, C. Derom, E. Thiery, N. C. Stefanis, G. Sachs, H. Aschauer, I. Lasser, B. Winklbaur, M. Schlogelhofer, A. Riecher-Rossler, S. Borgwardt, A. Walter, F. Harrisberger, R. Smieskova, C. Rapp, S. Ittig, F. Soguel-dit-Piquard, E. Studerus, J. Klosterkotter, S. Ruhrmann, J. Paruch, D. Julkowski, D. Hilboll, P. C. Sham, S. S. Cherny, E. Y. Chen, D. D. Campbell, M. Li, C. M. Romeo-Casabona, A. Emaldi Cirion, A. Urruela Mora, P. Jones, J. Kirkbride, M. Cannon, D. Rujescu, I. Tarricone, D. Berardi, E. Bonora, M. Seri, T. Marcacci, L. Chiri, F. Chierzi, V. Storbini, M. Braca, M. G. Minenna, I. Donegani, A. Fioritti, D. La Barbera, C. E. La Cascia, A. Mule, L. Sideli, R. Sartorio, L. Ferraro, G. Tripoli, F. Seminerio, A. M. Marinaro, P. McGorry, B. Nelson, G. P. Amminger, C. Pantelis, P. R. Menezes, C. M. Del-Ben, S. H. Gallo Tenan, R. Shuhama, M. Ruggeri, S. Tosato, A. Lasalvia, C. Bonetto, E. Ira, M. Nordentoft, M. O. Krebs, N. Barrantes-Vidal, P. Cristobal, T. R. Kwapil, E. Brietzke, R. A. Bressan, A. Gadelha, N. P. Maric, S. Andric, M. Mihaljevic and T. Mirjanic (2014). "Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: contemporary challenges for integrated, large-scale investigations." Schizophr Bull **40**(4): 729-736.

Filomeni, G. and M. R. Ciriolo (2006). "Redox control of apoptosis: an update." Antioxid Redox Signal **8**(11-12): 2187-2192.

First, M. B., Spitzer, Robert L, Gibbon Miriam, and Williams, Janet B.W (1996). Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV), American Psychiatric Press, Inc.

Flatow, J., P. Buckley and B. J. Miller (2013). "Meta-Analysis of Oxidative Stress in Schizophrenia." Biol Psychiatry.

Friston, K. A., J; Frith, CD; Poline, JB; Heather, JD; and R. Frackowiak (1995). "Spatial registration and normalization of images." Human Brain Mapping **3**: 165-189.

Gawryluk, J. W., J. F. Wang, A. C. Andreazza, L. Shao and L. T. Young (2011). "Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders." Int J Neuropsychopharmacol **14**(1): 123-130.

Gold, J. M. (2004). "Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia." Schizophr Res **72**(1): 21-28.

Goldberg, T. E., R. S. Goldman, K. E. Burdick, A. K. Malhotra, T. Lencz, R. C. Patel, M. G. Woerner, N. R. Schooler, J. M. Kane and D. G. Robinson (2007). "Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect?" Arch Gen Psychiatry **64**(10): 1115-1122.

Goldberg, T. E. and D. R. Weinberger (1996). "Effects of neuroleptic medications on the cognition of patients with schizophrenia: a review of recent studies." J Clin Psychiatry **57 Suppl 9**: 62-65.

Gonzalez-Burgos, G., T. Hashimoto and D. A. Lewis (2010). "Alterations of cortical GABA neurons and network oscillations in schizophrenia." Curr Psychiatry Rep **12**(4): 335-344.

Govindaraju, V., K. Young and A. A. Maudsley (2000). "Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites." NMR Biomed **13**(3): 129-153.

Gysin, R., R. Kraftsik, J. Sandell, P. Bovet, C. Chappuis, P. Conus, P. Deppen, M. Preisig, V. Ruiz, P. Steullet, M. Tosic, T. Werge, M. Cuenod and K. Q. Do (2007). "Impaired glutathione synthesis in schizophrenia: convergent genetic and functional evidence." Proc Natl Acad Sci U S A **104**(42): 16621-16626.

Halliwel, B. (2006). "Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now?" J Neurochem **97**(6): 1634-1658.

Hardingham, G. E. and K. Q. Do (2016). "Linking early-life NMDAR hypofunction and oxidative stress in schizophrenia pathogenesis." Nat Rev Neurosci **17**(2): 125-134.

Henquet, C., R. Murray, D. Linszen and J. van Os (2005). "The environment and schizophrenia: the role of cannabis use." Schizophr Bull **31**(3): 608-612.

Herken, H., E. Uz, H. Ozyurt, S. Sogut, O. Virit and O. Akyol (2001). "Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia." Mol Psychiatry **6**(1): 66-73.

Hermens, D. F., J. Lagopoulos, S. L. Naismith, J. Tobias-Webb and I. B. Hickie (2012). "Distinct neurometabolic profiles are evident in the anterior cingulate of young people with major psychiatric disorders." Transl Psychiatry **2**: e110.

Howes, O. D. and S. Kapur (2009). "The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway." Schizophr Bull **35**(3): 549-562.

Insel, T. R. (2010). "Rethinking schizophrenia." Nature **468**(7321): 187-193.

Jia, Z., H. Zhu, B. R. Misra, Y. Li and H. P. Misra (2008). "Dopamine as a potent inducer of cellular glutathione and NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 in PC12 neuronal cells: a potential adaptive mechanism for dopaminergic neuroprotection." Neurochem Res **33**(11): 2197-2205.

Kapur, S. and D. Mamo (2003). "Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **27**(7): 1081-1090.

Kapur, S., R. B. Zipursky, C. Jones, G. J. Remington, A. A. Wilson, J. DaSilva and S. Houle (1996). "The D2 receptor occupancy profile of loxapine determined using PET." Neuropsychopharmacology **15**(6): 562-566.

Kay, S. R., A. Fiszbein and L. A. Opler (1987). "The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia." Schizophr Bull **13**(2): 261-276.

Kegeles, L. S., A. Abi-Dargham, W. G. Frankle, R. Gil, T. B. Cooper, M. Slifstein, D. R. Hwang, Y. Huang, S. N. Haber and M. Laruelle (2010). "Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia." Arch Gen Psychiatry **67**(3): 231-239.

Kennedy, K. A., S. D. Sandiford, I. S. Skerjanc and S. S. Li (2012). "Reactive oxygen species and the neuronal fate." Cell Mol Life Sci **69**(2): 215-221.

Kim, S. K., S. W. Kang, J. H. Chung, H. J. Park, K. B. Cho and M. S. Park (2015). "Genetic Polymorphisms of Glutathione-Related Enzymes (GSTM1, GSTT1, and GSTP1) and Schizophrenia Risk: A Meta-Analysis." Int J Mol Sci **16**(8): 19602-19611.

Koga, M., A. V. Serritella, M. M. Messmer, A. Hayashi-Takagi, L. D. Hester, S. H. Snyder, A. Sawa and T. W. Sedlak (2011). "Glutathione is a physiologic reservoir of neuronal glutamate." Biochem Biophys Res Commun **409**(4): 596-602.

Krystal, J. H. and A. Anticevic (2015). "Toward illness phase-specific pharmacotherapy for schizophrenia." Biol Psychiatry **78**(11): 738-740.

Kuloglu, M., B. Ustundag, M. Atmaca, H. Canatan, A. E. Tezcan and N. Cinkilinc (2002). "Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder." Cell Biochem Funct **20**(2): 171-175.

Kumar, J., E. B. Liddle, C. C. Fernandes, L. Palaniyappan, E. L. Hall, S. E. Robson, M. Simmonite, J. Fiesal, M. Z. Katshu, A. Qureshi, M. Skelton, N. G. Christodoulou, M. J. Brookes, P. G. Morris and P. F. Liddle (2018). "Glutathione and glutamate in schizophrenia: a 7T MRS study." Mol Psychiatry.

Laruelle, M., A. Abi-Dargham, C. H. van Dyck, R. Gil, C. D. D'Souza, J. Erdo, E. McCance, W. Rosenblatt, C. Fingado, S. S. Zoghbi, R. M. Baldwin, J. P. Seibyl, J. H. Krystal, D. S. Charney and R. B. Innis (1996). "Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects." Proc Natl Acad Sci U S A **93**(17): 9235-9240.

Laursen, T. M., P. B. Mortensen, J. H. MacCabe, D. Cohen and C. Gasse (2014). "Cardiovascular drug use and mortality in patients with schizophrenia or bipolar disorder: a Danish population-based study." Psychol Med **44**(8): 1625-1637.

Laursen, T. M., M. Nordentoft and P. B. Mortensen (2014). "Excess early mortality in schizophrenia." Annu Rev Clin Psychol **10**: 425-448.

Leucht, S., M. Tardy, K. Komossa, S. Heres, W. Kissling, G. Salanti and J. M. Davis (2012). "Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis." Lancet **379**(9831): 2063-2071.

Lieberman, R. P. and A. Kopelowicz (2002). "Teaching persons with severe mental disabilities to be their own case managers." Psychiatr Serv **53**(11): 1377-1379.

Lobbestael, J., M. Leurgans and A. Arntz (2011). "Inter-rater reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID I) and Axis II Disorders (SCID II)." Clin Psychol Psychother **18**(1): 75-79.

Lozano, R., H. Gomez-Dantes, F. Garrido-Latorre, A. Jimenez-Corona, J. C. Campuzano-Rincon, F. Franco-Marina, M. E. Medina-Mora, G. Borges, M. Naghavi, H. Wang, T. Vos, A. D. Lopez and C. J. Murray (2013). "[Burden of disease, injuries, risk factors and challenges for the health system in Mexico]." Salud Publica Mex **55**(6): 580-594.

Lynch, D., K. R. Laws and P. J. McKenna (2010). "Cognitive behavioural therapy for major psychiatric disorder: does it really work? A meta-analytical review of well-controlled trials." Psychol Med **40**(1): 9-24.

Mahadik, S. P. and S. Mukherjee (1996). "Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: a review." Schizophr Res **19**(1): 1-17.

Matheson, S. L., A. M. Shepherd, K. R. Laurens and V. J. Carr (2011). "A systematic meta-review grading the evidence for non-genetic risk factors and putative antecedents of schizophrenia." Schizophr Res **133**(1-3): 133-142.

Matsuzawa, D. and K. Hashimoto (2011). "Magnetic resonance spectroscopy study of the antioxidant defense system in schizophrenia." Antioxid Redox Signal **15**(7): 2057-2065.

Matsuzawa, D., T. Obata, Y. Shirayama, H. Nonaka, Y. Kanazawa, E. Yoshitome, J. Takahashi, T. Matsuda, E. Shimizu, H. Ikehira, M. Iyo and K. Hashimoto (2008). "Negative correlation between brain glutathione level and negative symptoms in schizophrenia: a 3T 1H-MRS study." PLoS One **3**(4): e1944.

Messias, E. L., C. Y. Chen and W. W. Eaton (2007). "Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths." Psychiatr Clin North Am **30**(3): 323-338.

Miller, B., E. Messias, J. Miettunen, A. Alaraisanen, M. R. Jarvelin, H. Koponen, P. Rasanen, M. Isohanni and B. Kirkpatrick (2011). "Meta-analysis of paternal age and schizophrenia risk in male versus female offspring." Schizophr Bull **37**(5): 1039-1047.

Miyamoto, S., N. Miyake, L. F. Jarskog, W. W. Fleischhacker and J. A. Lieberman (2012). "Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents." Mol Psychiatry **17**(12): 1206-1227.

- Modinos, G., C. Iyegbe, D. Prata, M. Rivera, M. J. Kempton, L. R. Valmaggia, P. C. Sham, J. van Os and P. McGuire (2013). "Molecular genetic gene-environment studies using candidate genes in schizophrenia: a systematic review." Schizophr Res **150**(2-3): 356-365.
- Mukerjee, S., S. P. Mahadik, R. Scheffer, E. E. Correnti and H. Kelkar (1996). "Impaired antioxidant defense at the onset of psychosis." Schizophr Res **19**(1): 19-26.
- National Collaborating Centre for Mental Health (2014). Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management: Updated Edition 2014. London.
- Nordentoft, M., P. B. Mortensen and C. B. Pedersen (2011). "Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder." Arch Gen Psychiatry **68**(10): 1058-1064.
- O'Donovan, M. C. (2015). "What have we learned from the Psychiatric Genomics Consortium." World Psychiatry **14**(3): 291-293.
- Olney, J. W. and N. B. Farber (1995). "Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia." Arch Gen Psychiatry **52**(12): 998-1007.
- Owen, M. J., A. Sawa and P. B. Mortensen (2016). "Schizophrenia." Lancet **388**(10039): 86-97.
- Parent, A. and L. N. Hazrati (1995). "Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop." Brain Res Brain Res Rev **20**(1): 91-127.
- Peerbooms, O., B. P. Rutten, D. Collip, M. Lardinois, T. Lataster, V. Thewissen, S. M. Rad, M. Drukker, G. Kenis, J. van Os, I. Myin-Germeys and R. van Winkel (2012). "Evidence that interactive effects of COMT and MTHFR moderate psychotic response to environmental stress." Acta Psychiatr Scand **125**(3): 247-256.
- Peralta, V. and M. J. Cuesta (1994). "Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia." Psychiatry Res **53**(1): 31-40.
- Pratt, J. A., C. Winchester, A. Egerton, S. M. Cochran and B. J. Morris (2008). "Modelling prefrontal cortex deficits in schizophrenia: implications for treatment." Br J Pharmacol **153 Suppl 1**: S465-470.
- Radonjic, N. V., I. D. Knezevic, U. Vilimanovich, T. Kravic-Stevovic, L. V. Marina, T. Nikolic, V. Todorovic, V. Bumbasirevic and N. D. Petronijevic (2010). "Decreased glutathione levels and altered antioxidant defense in an animal model of schizophrenia: long-term effects of perinatal phencyclidine administration." Neuropharmacology **58**(4-5): 739-745.
- Rae, C. D. and S. R. Williams (2017). "Glutathione in the human brain: Review of its roles and measurement by magnetic resonance spectroscopy." Anal Biochem **529**: 127-143.
- Raffa, M., F. Atig, A. Mhalla, A. Kerkeni and A. Mechri (2011). "Decreased glutathione levels and impaired antioxidant enzyme activities in drug-naive first-episode schizophrenic patients." BMC Psychiatry **11**: 124.
- Rahm, C. and J. Cullberg (2007). "Diagnostic stability over 3 years in a total group of first-episode psychosis patients." Nord J Psychiatry **61**(3): 189-193.

Ramirez Basco, M., J. Q. Bostic, D. Davies, A. J. Rush, B. Witte, W. Hendrickse and V. Barnett (2000). "Methods to improve diagnostic accuracy in a community mental health setting." Am J Psychiatry **157**(10): 1599-1605.

Ranjekar, P. K., A. Hinge, M. V. Hegde, M. Ghate, A. Kale, S. Sitasawad, U. V. Wagh, V. B. Debsikdar and S. P. Mahadik (2003). "Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients." Psychiatry Res **121**(2): 109-122.

Rapoport, J. L., J. N. Giedd and N. Gogtay (2012). "Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012." Mol Psychiatry **17**(12): 1228-1238.

Robinson, D. G., M. G. Woerner, M. McMeniman, A. Mendelowitz and R. M. Bilder (2004). "Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder." Am J Psychiatry **161**(3): 473-479.

Rund, B. R., I. Melle, S. Friis, J. O. Johannessen, T. K. Larsen, L. J. Midboe, S. Opjordsmoen, E. Simonsen, P. Vaglum and T. McGlashan (2007). "The course of neurocognitive functioning in first-episode psychosis and its relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse." Schizophr Res **91**(1-3): 132-140.

Sanaei Nezhad, F., A. Anton, L. M. Parkes, B. Deakin and S. R. Williams (2017). "Quantification of glutathione in the human brain by MR spectroscopy at 3 Tesla: Comparison of PRESS and MEGA-PRESS." Magn Reson Med **78**(4): 1257-1266.

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, C. (2014). "Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci." Nature **511**(7510): 421-427.

Senkowski, D. and J. Gallinat (2015). "Dysfunctional Prefrontal Gamma-Band Oscillations Reflect Working Memory and Other Cognitive Deficits in Schizophrenia." Biol Psychiatry.

Shungu, D. C., X. Mao, R. Gonzales, T. N. Soones, J. P. Dyke, J. W. van der Veen and L. S. Kegeles (2016). "Brain gamma-aminobutyric acid (GABA) detection in vivo with the J-editing (1) H MRS technique: a comprehensive methodological evaluation of sensitivity enhancement, macromolecule contamination and test-retest reliability." NMR Biomed **29**(7): 932-942.

Smith, K. (2011). "Trillion-dollar brain drain." Nature **478**(7367): 15.

Steullet, P., J. H. Cabungcal, A. Kulak, R. Kraftsik, Y. Chen, T. P. Dalton, M. Cuenod and K. Q. Do (2010). "Redox dysregulation affects the ventral but not dorsal hippocampus: impairment of parvalbumin neurons, gamma oscillations, and related behaviors." J Neurosci **30**(7): 2547-2558.

Steullet, P., H. C. Neijt, M. Cuenod and K. Q. Do (2006). "Synaptic plasticity impairment and hypofunction of NMDA receptors induced by glutathione deficit: relevance to schizophrenia." Neuroscience **137**(3): 807-819.

Sullivan, P. F., K. S. Kendler and M. C. Neale (2003). "Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies." Arch Gen Psychiatry **60**(12): 1187-1192.

Szoke, A., A. Trandafir, M. E. Dupont, A. Meary, F. Schurhoff and M. Leboyer (2008). "Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis." Br J Psychiatry **192**(4): 248-257.

Tarrier, N. and T. Wykes (2004). "Is there evidence that cognitive behaviour therapy is an effective treatment for schizophrenia? A cautious or cautionary tale?" Behav Res Ther **42**(12): 1377-1401.

Taylor, M. and U. Perera (2015). "NICE CG178 Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management - an evidence-based guideline?" Br J Psychiatry **206**(5): 357-359.

Terpstra, M., P. G. Henry and R. Gruetter (2003). "Measurement of reduced glutathione (GSH) in human brain using LCMoel analysis of difference-edited spectra." Magn Reson Med **50**(1): 19-23.

Terpstra, M., T. J. Vaughan, K. Ugurbil, K. O. Lim, S. C. Schulz and R. Gruetter (2005). "Validation of glutathione quantitation from STEAM spectra against edited 1H NMR spectroscopy at 4T: application to schizophrenia." MAGMA **18**(5): 276-282.

Thompson, B. L. and P. Levitt (2010). "Now you see it, now you don't--closing in on allostasis and developmental basis of psychiatric disorders." Neuron **65**(4): 437-439.

Thornley, B., J. Rathbone, C. E. Adams and G. Awad (2003). "Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia." Cochrane Database Syst Rev(2): CD000284.

Tosic, M., J. Ott, S. Barral, P. Bovet, P. Deppen, F. Gheorghita, M. L. Matthey, J. Parnas, M. Preisig, M. Saraga, A. Solida, S. Timm, A. G. Wang, T. Werge, M. Cuenod and K. Q. Do (2006). "Schizophrenia and oxidative stress: glutamate cysteine ligase modifier as a susceptibility gene." Am J Hum Genet **79**(3): 586-592.

Uher, R. (2014). "Gene-environment interactions in common mental disorders: an update and strategy for a genome-wide search." Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol **49**(1): 3-14.

Ustun, T. B., J. Rehm, S. Chatterji, S. Saxena, R. Trotter, R. Room and J. Bickenbach (1999). "Multiple-informant ranking of the disabling effects of different health conditions in 14 countries. WHO/NIH Joint Project CAR Study Group." Lancet **354**(9173): 111-115.

van Os, J. and S. Kapur (2009). "Schizophrenia." Lancet **374**(9690): 635-645.

van Winkel, R., R. Genetic and I. Outcome of Psychosis (2011). "Family-based analysis of genetic variation underlying psychosis-inducing effects of cannabis: sibling analysis and proband follow-up." Arch Gen Psychiatry **68**(2): 148-157.

Veen, N. D., J. P. Selten, D. Schols, W. Laan, H. W. Hoek, I. van der Tweel and R. S. Kahn (2004). "Diagnostic stability in a Dutch psychosis incidence cohort." Br J Psychiatry **185**: 460-464.

Walsh, T., J. M. McClellan, S. E. McCarthy, A. M. Addington, S. B. Pierce, G. M. Cooper, A. S. Nord, M. Kusenda, D. Malhotra, A. Bhandari, S. M. Stray, C. F. Rippey, P. Rocanova, V. Makarov, B. Lakshmi, R. L. Findling, L. Sikich, T. Stromberg, B. Merriman, N. Gogtay, P. Butler, K. Eckstrand, L. Noory, P. Gochman, R. Long, Z. Chen, S. Davis, C. Baker, E. E. Eichler, P. S. Meltzer, S. F. Nelson, A. B. Singleton, M. K. Lee, J. L. Rapoport, M. C. King and J. Sebat (2008). "Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia." Science **320**(5875): 539-543.

Weickert, T. W., T. E. Goldberg, J. M. Gold, L. B. Bigelow, M. F. Egan and D. R. Weinberger (2000). "Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect." Arch Gen Psychiatry **57**(9): 907-913.

Wood, S. J., G. E. Berger, R. M. Wellard, T. M. Proffitt, M. McConchie, M. Berk, P. D. McGorry and C. Pantelis (2009). "Medial temporal lobe glutathione concentration in first episode psychosis: a 1H-MRS investigation." Neurobiol Dis **33**(3): 354-357.

Wu, G., Y. Z. Fang, S. Yang, J. R. Lupton and N. D. Turner (2004). "Glutathione metabolism and its implications for health." J Nutr **134**(3): 489-492.

Wykes, T., C. Steel, B. Everitt and N. Tarrrier (2008). "Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor." Schizophr Bull **34**(3): 523-537.

Yang, Y., M. Z. Dieter, Y. Chen, H. G. Shertzer, D. W. Nebert and T. P. Dalton (2002). "Initial characterization of the glutamate-cysteine ligase modifier subunit Gclm(-/-) knockout mouse. Novel model system for a severely compromised oxidative stress response." J Biol Chem **277**(51): 49446-49452.

Yao, J. K. and M. S. Keshavan (2011). "Antioxidants, redox signaling, and pathophysiology in schizophrenia: an integrative view." Antioxid Redox Signal **15**(7): 2011-2035.

Yao, J. K., S. Leonard and R. Reddy (2006). "Altered glutathione redox state in schizophrenia." Dis Markers **22**(1-2): 83-93.

Yao, J. K., R. D. Reddy and D. P. van Kammen (1999). "Human plasma glutathione peroxidase and symptom severity in schizophrenia." Biol Psychiatry **45**(11): 1512-1515.