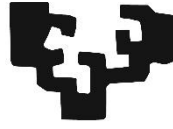


eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

Tesis Doctoral

**EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD
ANTIOXIDANTE TRAS EL DEBUT DE UN
TRASTORNO MENTAL GRAVE**

Sáinza García Fernández

Directora

Ana M.^a González-Pinto Arrillaga

Codirectora

Mónica Martínez Cengotitabengoa

Vitoria, 2019

ABREVIATURAS

ABTS	2,2'-azino-bis-[3-etilbenzotiazolin-6-sulfónico]
ANOVA	Análisis de la varianza
ARE	Elemento de respuesta antioxidante
CAFEPS	Acrónimo del estudio de seguimiento a niños y adolescentes con un primer episodio psicótico
CAT	Catalasa
CGAS	Escala de evaluación del funcionamiento global adaptada para menores de edad
CGI	Escala de Impresión Clínica Global
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DSM	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
GAF	Escala de evaluación del funcionamiento global
GPx	Glutación peroxidasa
GR	Enzima glutación reductasa
GSH	Glutación
GSSG	Glutación oxidado
HRSD	Escala de Hamilton para la depresión
KEAP1	Proteína Asociada a ECH tipo-Kelch 1
MDA	Malondialdehído
NIMH	Instituto Nacional de Salud Mental Americano
NRF2	Factor de transcripción 2 relacionado al factor NF-E2
PANSS	Escala de síntomas positivos y negativos
PBMC	Células mononucleares de sangre periférica
PEM	Primeros episodios de manía
PEP	Primer episodio de psicosis
RNS	Especies reactivas del nitrógeno
ROS	Especies reactivas del oxígeno
SOD	Superóxido dismutasa
SZ	Esquizofrenia
TAS	Estado antioxidante total

TB	Trastorno bipolar
TBARS	Especies reactivas del ácido tiobarbitúrico
TMG	Trastorno Mental Grave
YMRS	Escala de manía de Young

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	13
1. TRASTORNO MENTAL GRAVE	15
1.1. Aspectos generales del trastorno mental grave.....	15
1.2. Esquizofrenia.....	18
1.3. Trastorno Bipolar	20
1.4. Tratamiento farmacológico y adherencia en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar.....	23
2. ESTRÉS OXIDATIVO.....	24
2.1. Radicales libres	24
2.1.1. Fuentes de producción de los radicales libres.....	26
2.2. Daño oxidativo	28
3. SISTEMA DE DEFENSA ANTIOXIDANTE.....	29
3.1. Antioxidantes primarios.....	30
3.2. Antioxidantes secundarios.....	32
3.3. Antioxidantes terciarios.....	32
3.4. Factor de transcripción NRF2.....	33
4. EL PAPEL DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN LAS FISIOPATOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES MENTALES GRAVES.....	34
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	37
1. JUSTIFICACIÓN.....	39
2. HIPÓTESIS	39
3. OBJETIVOS	40
4. MATERIALES Y MÉTODOS	42
1. MANUSCRITO I: “THE COMPLEX ASSOCIATION BETWEEN THE ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM AND CLINICAL STATUS IN EARLY PSYCHOSIS”	46
1.1. Diseño experimental y población de estudio	46

1.2.	Variables e instrumentos de medida	47
1.2.1.	Variables sociodemográficas	47
1.2.2.	Diagnóstico y evaluaciones clínicas	48
1.2.3.	Variables biológicas	49
1.2.3.1.	Obtención de la muestra	49
1.2.3.2.	Determinaciones bioquímicas	49
1.3.	Recogida de datos.....	50
1.4.	Análisis estadísticos	50
2.	MANUSCRITO II: “ASSOCIATION BETWEEN MEDICATION ADHERENCE AND OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH FIRST-EPISODE MANIA”	52
2.1.	Diseño experimental y población de estudio	52
2.2.	Variables e instrumentos de medida	53
2.2.1.	Variables sociodemográficas	53
2.2.2.	Diagnóstico y evaluaciones clínicas	54
2.2.3.	Variables biológicas	54
2.2.3.1.	Obtención de la muestra	54
2.2.3.2.	Determinaciones bioquímicas	56
2.3.	Recogida de datos.....	58
2.4.	Análisis estadísticos.	58
3.	MANUSCRITO III: ADHERENCE TO ANTIPSYCHOTIC MEDICATION IN BIPOLAR DISORDER AND SCHIZOPHRENIC PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW	60
3.1.	Búsqueda bibliográfica.....	60
3.2.	Criterios de inclusión	62
3.3.	Recogida y extracción de datos	62
4.	RESULTADOS	65
1.	MANUSCRITO I: THE COMPLEX ASSOCIATION BETWEEN THE ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM AND CLINICAL STATUS IN EARLY PSYCHOSIS.	68

1.1.	Características de la muestra.....	68
1.2.	Estado antioxidante total y variables clínicas y funcionales.....	70
2.	MANUSCRITO II: ASSOCIATION BETWEEN MEDICATION ADHERENCE AND OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH FIRST-EPISODE MANIA.	74
2.1.	Características de la muestra.....	74
2.2.	Relación entre el grado de adherencia a la medicación y la sintomatología clínica	75
2.3.	Relación entre los niveles de estrés oxidativo y la sintomatología clínica.....	77
2.4.	Relación entre el grado de adherencia a la medicación y los niveles de estrés oxidativo.....	77
3.	MANUSCRITO III: ADHERENCE TO ANTIPSYCHOTIC MEDICATION IN BIPOLAR DISORDER AND SCHIZOPHRENIC PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW.....	81
3.1.	Elección de los artículos incluidos en la revisión sistemática.....	81
3.2.	Factores de riesgo comunes en el trastorno bipolar y la esquizofrenia.....	94
3.3.	Factores de riesgo en el trastorno bipolar.....	94
3.4.	Factores de riesgo en la esquizofrenia	95
5.	DISCUSIÓN	98
6.	CONCLUSIONES	114
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	119
8.	Anexo I.....	143

1. INTRODUCCIÓN

1. TRASTORNO MENTAL GRAVE

1.1. Aspectos generales del trastorno mental grave.

En 1980, la asociación de psiquiatría americana (APA) definía a los enfermos mentales crónicos como “aquellas personas que padecen psicosis esquizofrénicas, orgánicas y trastornos afectivos recurrentes, que generan incapacidades de larga duración, necesidad de dependencia extrema, alta sensibilidad al estrés y dificultades para afrontar las demandas de la vida diaria” (1).

Enfermedades como la esquizofrenia o el trastorno bipolar se consideraban enfermedades crónicas e incapacitantes que empeoraban a lo largo de la vida del paciente y que generalmente presentaban un pronóstico poco alentador. El término “crónico” empleado en esta definición, es un concepto que se contrapone a “agudo” y que se relacionaba con la imposibilidad de curación (1). Hoy en día, y gracias a los avances que se están llevando a cabo en el ámbito de la Psiquiatría, el término cronicidad adquiere una nueva connotación, y a pesar de que se trate de personas con enfermedades mentales de larga duración, sabemos que, con un tratamiento adecuado, pueden disfrutar de una aceptable calidad de vida y presentar un correcto funcionamiento en su día a día.

Por ello, en los últimos años, para evitar las claras connotaciones negativas y estigmatizantes que el término cronicidad presenta en el ámbito de la psiquiatría, este concepto ha empezado a ser reemplazado por el de “*trastorno mental grave (TMG)*” (1). El término TMG, (importado del término anglosajón “*Severe Mental Illness*”), hace referencia a un constructo teórico que aglutina una serie de condiciones clínicas de alta prevalencia en la población y con un gran impacto en el día a día de las personas que lo padecen y sus familiares, pero con connotaciones más positivas (2,3).

A pesar de no haberse establecido criterios homogéneos y constantes para definir el concepto de TMG, la definición dada por el Instituto Nacional de Salud Mental Americano (*National Institute of Mental Health, NIMH*) en 1987 se considera la más representativa y se asumió como definición por consenso (4). En ella, se caracterizaba

el TMG bajo tres dimensiones: a) diagnóstico, donde se engloban las psicosis no orgánicas y trastornos de la personalidad; b) duración, basada en una larga historia de hospitalizaciones previas o de tratamiento ambulatorio y c) discapacidad, referida a una afectación del funcionamiento laboral, social y familiar que va desde niveles moderados a severos. Debiendo cumplir el paciente un mínimo de un criterio por cada una de las tres dimensiones para considerarse como TMG.

Estos criterios han sido modificados a lo largo de los años por diferentes autores (5,6), para hacerlos más operativos, pero siempre en torno a esas tres dimensiones y que quedan resumidas a continuación:

Diagnóstico: Se incluyen bajo esta categoría a las personas que cumplen los criterios diagnósticos de, por lo menos, una de las siguientes categorías diagnósticas de la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10 (OMS, 1992)(7):

- Esquizofrenia (F20)
- Trastornos esquizofrénicos (F20.x)
- Trastorno esquizotípico (F21)
- Trastornos delirantes persistentes (F22)
- Trastornos delirantes inducidos (F24)
- Trastornos esquizoafectivos (F25)
- Otros trastornos psicóticos no orgánicos (F28 y F29)
- Trastorno bipolar (F31.x)
- Episodio depresivo grave con síntomas psicóticos (F32.3)
- Trastornos depresivos graves recurrentes (F33)
- Trastorno obsesivo compulsivo (F42)

Duración de la enfermedad y del tratamiento: Para definir la duración del tratamiento del paciente, el NIMH indica que la historia clínica del paciente debe presentar al menos uno de los siguientes criterios:

- (1) Haber recibido tratamiento psiquiátrico más intensivo que el ambulatorio más de una vez a lo largo de la vida, como por ejemplo hospitalización parcial o ingreso hospitalario.
- (2) Haber recibido apoyo residencial continuo distinto a la hospitalización durante tiempo suficiente como para haber interrumpido significativamente su situación vital.

Schinnar et al (5) operativizaron este criterio en términos de duración de la enfermedad y del tratamiento, estableciendo un periodo de duración de los mismos de dos años o más para establecer un TMG. Se trataba de discriminar con esta nueva formulación, al grupo de personas que presentan TMG de larga duración, descartando aquellos individuos que, aun presentando sintomatología y diagnóstico de gravedad, el tiempo de evolución no era lo suficientemente largo como para determinar el pronóstico del paciente (2). Diez años más tarde, Ruggeri et al (6), simplificaron este criterio excluyendo el criterio de duración de enfermedad e incluyendo únicamente la duración del tratamiento farmacológico, defendiendo que ésta se puede definir de una manera mucho más precisa que la duración de la enfermedad debido a que puede existir un periodo premórbido o incluso con sintomatología activa sin tratar, difícil de delimitar en el tiempo (1).

Presencia de discapacidad: Según la definición del NIMH, un TMG produce limitaciones funcionales en actividades importantes de la vida y los sujetos deben presentar al menos dos de los siguientes criterios, de forma continua o intermitente:

- (1) estar desempleado, estar empleado en un entorno protegido o en una situación de trabajo de apoyo, o tener habilidades marcadamente limitadas y un historial de trabajo deficiente.
- (2) Requerir asistencia financiera pública para el mantenimiento fuera del ingreso hospitalario y ser incapaz de requerir esa asistencia sin ayuda.
- (3) Tener dificultades para establecer o mantener una red social adecuada.

- (4) Requerir ayuda en las competencias básicas de la vida como la higiene, cocinar o administración del dinero.
- (5) Exhibir un comportamiento social inapropiado que resulta en la intervención por parte del sistema de salud o del sistema judicial.

En una publicación más reciente Ruggeri et al. (8), definen el grado de discapacidad mediante la escala de evaluación del funcionamiento global (GAF) a través de una puntuación menor o igual a 50, lo que indica una afectación del paciente entre moderada y grave del funcionamiento tanto laboral como social y familiar (9).

1.2. Esquizofrenia

Bajo el concepto del espectro de la esquizofrenia se agrupan una serie de trastornos mentales caracterizados por presentar alteraciones en la percepción de la realidad, el pensamiento, las emociones y la conducta (10,11), entre los que se encuentran la esquizofrenia propiamente dicha, otros trastornos psicóticos y el trastorno esquizotípico de la personalidad (12).

La esquizofrenia (SZ) es un TMG que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial (13), con diferente incidencia en los diferentes países (14). Su curso es variable y puede ir desde el episodio único con restitución completa hasta el deterioro progresivo y grave. Este trastorno se asocia a elevadas tasas de morbilidad y mortalidad, siendo la esperanza de vida entre 10 y 25 años menor que la población general, debido a unas tasas de mortalidad tres veces más altas (15). La enfermedad causa un deterioro significativo del funcionamiento psicosocial, siendo una de las mayores causas de discapacidad, especialmente en la población joven. De hecho en los países occidentales representa la 7ª causa de discapacidad en personas menores de 60 años (16) y se predice que para el 2030, estará entre las principales causas de discapacidad a nivel mundial (17).

La sintomatología de la SZ es heterogénea y hasta la fecha no existe un signo que por sí mismo sea capaz de caracterizar el estado mórbido del paciente y establecer el diagnóstico. Hasta el momento, era habitual agrupar los síntomas en 5 dimensiones:

positiva, negativa, desorganizada, cognitiva y afectiva. Sin embargo, el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-V, propone una evaluación dimensional de las psicosis, incluida la SZ, que se compone de 8 dimensiones: alucinaciones, delirios, lenguaje desorganizado, comportamiento psicomotor anormal, síntomas negativos, deterioro cognitivo, depresión y manía (18).

Aunque los síntomas que establecen el diagnóstico no se presentan normalmente hasta la adultez temprana, existen síntomas prodrómicos y características endofenotípicas de déficits cognitivos y sociales que pueden preceder la enfermedad psicótica y manifestarse incluso en parientes no afectados (19).

El deterioro cognitivo llega a ser tan relevante que casi el 98% de los pacientes sufren disfunciones en la memoria de trabajo, atención, rapidez de procesamiento, aprendizaje verbal y visual con déficit sustancial de razonamiento, planificación, pensamiento abstracto y resolución de problemas (20,21). Tanto es así, que un importante estudio retrospectivo muestra que los déficits cognitivos aparecen como un signo de patología en individuos diagnosticados de esquizofrenia de manera tardía (22). La evidencia de deterioro cognitivo en fases tanto prodrómicas como a lo largo del curso de la SZ, lleva a justificar la inclusión del declive cognitivo como un elemento central de esta enfermedad, empezando a ser concebido como un marcador de rasgo para la SZ (23,24).

Alrededor del 15% de los pacientes con SZ y otras psicosis presentan su primer episodio de psicosis (PEP) antes de los 18 años. Estos pacientes constituyen un grupo de mayor vulnerabilidad, con una mayor afectación en el desarrollo, mayor sintomatología negativa y un mayor riesgo de peor pronóstico en comparación con aquellas psicosis de inicio más tardío (25). Un PEP ocurre en el 3% de la población (13) y su evolución clínica tiende a la cronicidad. Más del 80% de los pacientes recaen durante los siguientes 5 años después del PEP, con un mayor riesgo de convertirse en resistentes al tratamiento. La completa remisión ocurre únicamente en un tercio de los pacientes (26).

1.3. Trastorno Bipolar

El trastorno bipolar (TB), previamente conocido como enfermedad maniaco depresiva, es uno de los síndromes más distintivos en psiquiatría caracterizado por variaciones cíclicas del estado de ánimo y una pérdida de control de las emociones, presentando episodios de manía e hipomanía intercalados con periodos de eutimia o de estabilización del ánimo y episodios de depresión (27–30).

Algunos pacientes diagnosticados con TB pueden presentar un episodio maníaco en la juventud y episodios depresivos frecuentes tras él. Otros pacientes pueden alternar episodios de manía y depresión en un mismo año y otros pueden padecer episodios de manía pero nunca presentar episodios depresivos (29).

Si bien un episodio del estado de ánimo puede consistir únicamente en síntomas maníacos o depresivos, también puede incluir una combinación de ambos. Tales episodios son definidos como episodios maníacos o hipomaníacos con características mixtas o episodios depresivos con características mixtas, dependiendo de cuáles sean los síntomas predominantes (12,31)(Fig. 1)

En términos nosológicos, el DSM-V hace una clasificación diferencial entre diagnósticos de TB y trastornos relacionados, entre los que se encuentran el TB tipo I y el TB tipo II. Los criterios que tienen que cumplir el paciente para un diagnóstico de TB tipo I representan la conceptualización moderna del clásico trastorno maníaco-depresivo, en el que es necesario que el paciente haya sufrido al menos un episodio maníaco. La presencia antes o después de este episodio maníaco de episodios de depresión mayor o hipomaníacos son típicos, pero no necesarios para su diagnóstico. Para el diagnóstico de TB tipo II, el paciente debe cumplir criterios para un episodio hipomaníaco y un episodio depresivo mayor, sin experimentar en ningún momento un episodio puramente maniaco (12,30).

Los estados de manía e hipomanía se caracterizan por un sentimiento de euforia e incremento del optimismo así como por un estado de sobreactivación del paciente sin necesidad de sueño (29,30). La manía y la hipomanía se diferencian entre sí por la duración y gravedad de la sintomatología. Los episodios maníacos tienen un impacto en el funcionamiento social y ocupacional de los pacientes, pudiendo ir acompañados de síntomas psicóticos y desembocar en ingresos hospitalarios. Por su parte, en los episodios hipomaniacos puede observarse una alteración en el funcionamiento del paciente pero no causa discapacidad grave ni ingresos hospitalarios (30). Para definirse como tal, según criterios DSM-V (12), los síntomas hipomaniacos deben estar presentes en el paciente durante al menos 4 días, mientras que para definir un episodio como maníaco estos síntomas deben presentarse durante al menos una semana (30)(Fig. 1).

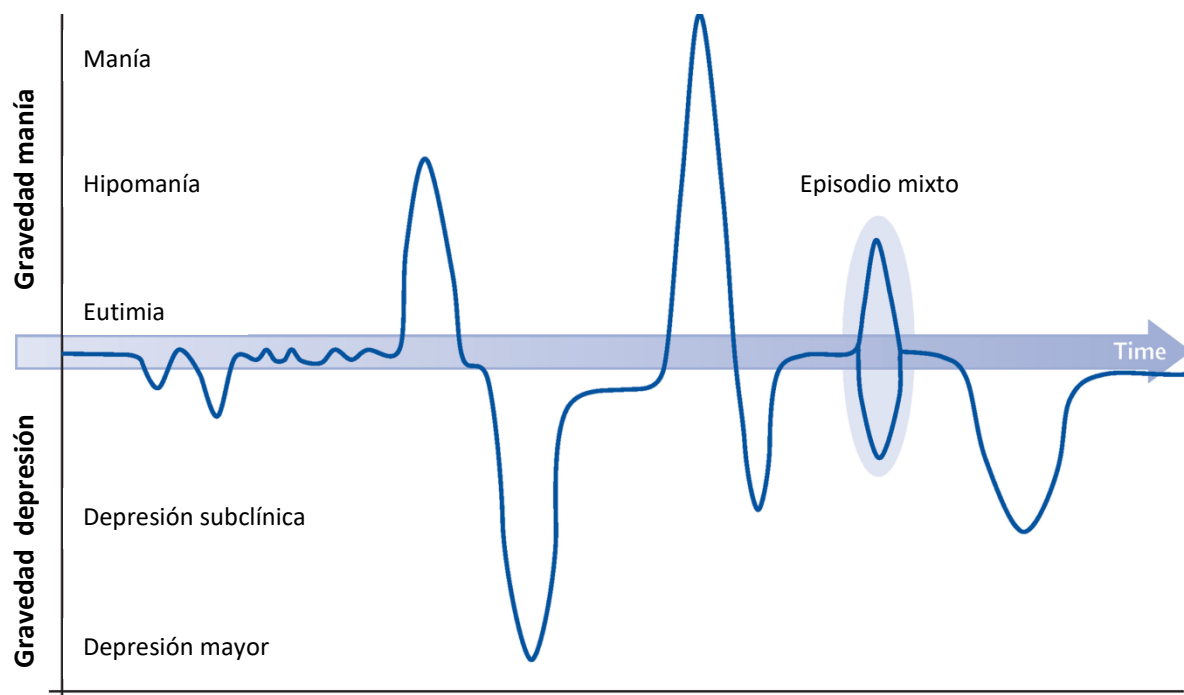


Figura 1. Gráfico de vida que muestra la progresión del trastorno bipolar (*adaptación de Grande I et al 2016 (30)*).

Los cambios anímicos que se producen en el TB, originan casi siempre un deterioro del funcionamiento interpersonal, social, laboral y cognitivo (28,29,32,33). La recuperación deficiente, el riesgo de recaída y la discapacidad que causa esta enfermedad, caracterizan el curso longitudinal de TB (34–36). Además, El TB suele asociarse a múltiples comorbilidades y síntomas residuales entre los diferentes episodios activos (37,38).

El World Health Report (2001) considera el TB como una de las diez principales causas de deterioro funcional en todo el mundo. Aunque en general se ha considerado que el TB tiene un mejor pronóstico que la SZ, una proporción significativa de pacientes con TB muestra síntomas residuales a pesar de encontrarse en remisión. Además, la mayoría de las personas con TB continúan siendo sintomáticas durante una parte importante de su vida incluso recibiendo la medicación adecuada (39). De hecho, aquellos que consiguen recuperarse de los síntomas clínicos, presentan dificultades para volver a lograr su funcionamiento premórbido (40).

Un estudio epidemiológico basado en la Iniciativa de Encuesta sobre la Salud Mental propuesta por la Organización Mundial de la Salud, reveló tasas de prevalencia a lo largo de la vida del espectro bipolar de aproximadamente 2.4 %, concretamente 0.6% para el TB I, 0.4% para el TB II y del 1.4% para otras formas subclínicas del TB (41).

La edad de inicio más frecuente del TB suele ser, como en el caso de la SZ, la adolescencia tardía o adultez temprana (42). La mitad de los pacientes suelen tener el primer episodio antes de los 25 años y existe una relación directamente proporcional entre la media de edad de inicio y la gravedad del TB, presentando un peor pronóstico cuanto más temprano es el debut de la enfermedad (41,43–45).

1.4. Tratamiento farmacológico y adherencia en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar.

El tratamiento con antipsicóticos es la primera línea de acción que emplean los clínicos para tratar los síntomas de los pacientes con TMG y mejorar la funcionalidad y el pronóstico de los mismos. Sin embargo, uno de los grandes problemas a los que se tienen que enfrentar los clínicos a la hora de tratar este tipo de enfermedades es la propia eficacia del tratamiento. Esta va a depender de varios factores como la idoneidad del fármaco prescrito, la tolerancia a dicho fármaco por parte del paciente y sobre todo la adherencia que el paciente presenta a dicha prescripción farmacológica (46). La mejor medicación a la mejor dosis nunca será efectiva si el paciente no se la toma. La adherencia se define como "la medida en que el comportamiento de una persona coincide con el consejo médico brindado" (47). El rechazo a asistir a las citas médicas o a comenzar un programa de tratamiento así como la interrupción temprana del mismo, son parte de la actitud que presenta un paciente no adherente (48). Este comportamiento tiene un efecto muy negativo en el pronóstico de la enfermedad conduciendo a mayores tasas de recaídas y rehospitalizaciones así como a un empeoramiento en la sintomatología del paciente (49).

En las enfermedades mentales graves, al menos la mitad de los pacientes interrumpen el tratamiento antes de tiempo (50–53), presentando tasas más elevadas que en cualquier otra condición médica (54,55). Concretamente la SZ y el TB, presentan un rango de adherencia a los antipsicóticos que oscila entre el 20 y el 89 % (56,57), con tasas medias de adherencia del 41% (58) y 57 % (59) respectivamente. Además, es difícil por parte de los pacientes mantener una buena adherencia a lo largo del tiempo, por lo que suele ocurrir que la proporción de pacientes con mala adherencia empeora cuando aumentamos el tiempo de observación o de seguimiento a los pacientes (60).

La falta de adherencia a los antipsicóticos en pacientes diagnosticados de SZ o psicosis esquizofreniforme está asociada a una peor respuesta al tratamiento y una menor mejoría en el pronóstico de la enfermedad que aquellos que son adherentes (46), con mayores tasas de síntomas positivos y negativos (61) y un mayor riesgo de reingresos

hospitalarios (62). De manera similar, los pacientes con TB que presentan un buen cumplimiento de la medicación, presentan una menor gravedad tanto en los signos como en los síntomas de la enfermedad (63) y menor riesgo de suicidio (64). Una historia de falta de adherencia en adultos con TB se ha visto significativamente asociada con el daño cognitivo presente en estos individuos (65). Además también se ha observado que la falta de adherencia tiene una repercusión mucho mayor si aparece en las fases tempranas de la enfermedad, ya que repercutirá muy negativamente en el pronóstico de la misma (22).

Por todo ello, en los últimos años se ha tratado de identificar y comprender las razones más comunes y potencialmente modificables que influyen en la falta de adherencia a la medicación, con el objetivo último de crear intervenciones personalizadas a cada paciente con el potencial para disminuir los riesgos derivados de una interrupción inadecuada del tratamiento (60,66,67).

2. ESTRÉS OXIDATIVO

El término de estrés oxidativo, popularizado por Helmut Sies, hace referencia al desequilibrio que se produce entre las especies oxidantes presentes en la célula, los radicales libres, y las antioxidantes, a favor de las primeras, llevando a la célula a un estado oxidativo que induce daños en macromoléculas importantes del organismo (68).

En las últimas décadas, el estudio del estrés oxidativo ha permitido relacionarlo con numerosas patologías, especialmente las inflamatorias, neurodegenerativas y cardiovasculares (69).

2.1. Radicales libres

El concepto de radical libre hace referencia a especies químicas, caracterizadas por poseer uno o más electrones desapareados, que se forma en el intermedio de reacciones a partir de la ruptura homolítica de una molécula lo que les hace inestables

y extremadamente reactivas (70). Para conseguir una conformación estable, los radicales libres tienden a ganar o ceder un electrón a otras moléculas a partir de reacciones de óxido-reducción (redox). Se trata de un mecanismo en cadena mediante el cual se generan nuevos radicales libres (71,72).

Los radicales libres juegan un papel muy importante en procesos fisiológicos como la señalización celular, las respuestas fisiológicas inmunológicas y la mitosis celular (73), pero al ser tan inestables, pueden provocar daños en biomoléculas como proteínas, lípidos, ácidos nucleicos e incluso provocar apoptosis celular (70).

Algunos autores clasifican los radicales libres según el grupo funcional presente en la molécula: bromo, nitrógeno, tioles, fósforo, oxígeno, cloro, entre otros, aunque son los radicales libres del oxígeno los que presentan mayor relevancia debido a su abundancia en el metabolismo aerobio (74,75). El oxígeno es un elemento imprescindible en los organismos aerobios ya que es necesario para la obtención de energía, pero a su vez, este metabolismo energético se acompaña de una generación de radicales libres de oxígeno que puede llegar a propiciar un ambiente celular oxidativo (76).

El término “especies reactivas del oxígeno” (ROS, del término en inglés *Reactive Oxygen Species*), se emplea para englobar tanto los radicales libres que provienen de este elemento, así como como otras moléculas subproducto de su metabolismo que aun no teniendo electrones desapareados, son moléculas oxidantes que se transforman fácilmente en radicales libres, lo que les confiere la capacidad de ser compuestos muy dañinos para las células (77,78). Las ROS más importantes para los seres humanos son el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) y el radical hidroxilo (OH^{\bullet}). También tienen una gran relevancia para nuestro organismo, las especies reactivas del nitrógeno (RNS, de su término en inglés *Reactive Nitrogen Species*), como el óxido nítrico (NO^{\bullet}) y el peroxinitrito ($ONOO^-$) (Tabla 1).

Tabla 1. Especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno (77).

<i>Especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno (ROS/RNS)</i>		
	Radicales	No radicales
<i>Especies reactivas del oxígeno (ROS)</i>	Superóxido ($O_2^{\bullet-}$)	Peróxido de hidrógeno (H_2O_2)
	Hidroxilo (OH^{\bullet})	Oxígeno singlete (1O_2)
	Hidroperóxido (HO_2^{\bullet})	Ozono (O_3)
	Peroxilo (RO_2^{\bullet})	Ácido hipocloroso (HOCl)
	Alcoxilo (RO^{\bullet})	Ácido hipobromoso (HOBr)
<i>Especies reactivas del nitrógeno (RNS)</i>	Óxido nítrico (NO^{\bullet})	Ácido nitroso (HNO_2)
	Dióxido de nitrógeno (NO_2^{\bullet})	Catión nitrosilo (NO^+)
	Nitrato (NO_3^{\bullet})	Anión nitroxilo (NO^-)
		Peroxinitrito ($ONOO^-$)
		Ácido peroxinitroso ($ONOOH$)
		Aquil peroxinitrito ($ROONO$)

2.1.1. Fuentes de producción de los radicales libres

La formación de pequeñas cantidades de radicales libres es inherente a todos los procesos metabólicos de un organismo aerobio y cuando se generan niveles elevados de los mismos, su origen puede ser exógeno o endógeno (79,80).

Las principales fuentes de producción exógenas son los denominados xenobióticos: compuestos tóxicos derivados de factores ambientales como son la dieta, el consumo de tabaco, la exposición a la polución, a químicos como pesticidas o herbicidas, a organismos infecciosos, al efecto de radiaciones electromagnéticas o ionizantes o el metabolismo de ciertos medicamentos (81).

A nivel endógeno la fuente más importante de producción de radicales libres es la cadena de transporte de electrones que se lleva a cabo en la mitocondria (82,83). Este

proceso es indispensable para la obtención de energía necesaria para el desarrollo de las funciones vitales. Para ello, del total del O_2 que llega a la cadena de transporte de electrones, entre el 95-98% es metabolizado a H_2O mediante la vía de la reducción tetravalente, ya que la molécula de O_2 es un birradical y esta propiedad dicta que su reducción completa requiera de cuatro electrones. Este proceso de reducción no implica la formación de intermediarios tóxicos, sin embargo, el 5-10% restante del O_2 consumido sufre una reducción monovalente por electrones que se “fugan” de la cadena de electrones, dando lugar a la formación de ROS y RNS, como consecuencia de una reacción en cascada (84–86).

Otra fuente endógena de radicales libres tiene que ver con el sistema de detoxificación celular. El sistema citocromo P450, presente en la membrana del retículo endoplasmático de los hepatocitos, tiene como función principal la biotransformación de los xenobióticos (87). Este proceso metabólico se lleva a cabo mediante reacciones de monooxigenación para las que se requiere de NADPH y O_2 y durante los cuales se generan radicales libres (O_2^-) (88–90). Además, el metabolismo de dichos xenobióticos no es siempre sinónimo de inactivación y en ocasiones, sus metabolitos se convierten en intermediarios reactivos más tóxicos incluso que el propio compuesto parental (90).

La siguiente vía de producción de radicales libres la encontramos en los peroxisomas. Son orgánulos citoplasmáticos, en forma de vesícula, que contiene una gran cantidad de enzimas oxidasas implicadas en diferentes vías metabólicas como la β - y α -oxidación de los ácidos grasos, y la síntesis de compuestos lipídicos, procesos en los que la mayoría de las enzimas que catalizan estas reacciones producen ROS durante esta actividad, principalmente H_2O_2 (86,91).

La enzima xantina oxidasa también es otra importante fuente de radicales libres. Esta enzima predomina en los endotelios y cataliza la oxidación de hipoxantina a xantina y de ésta a ácido úrico (92). Al combinarse la actividad de esta enzima a la de la xantina reductasa se generan O_2^- y H_2O_2 (93).

Las células fagocitarias del sistema inmune tienen en su membrana un sistema de producción de radicales libres como primera línea de defensa contra los patógenos. De

esta manera cuando estas células son activadas por mediadores proinflamatorios, o por la presencia de productos bacterianos, víricos o de parásitos, se da un “estallido respiratorio” caracterizado por el aumento violento del consumo de oxígeno y en el consumo de energía celular para la producción de gran cantidad de radicales O_2^- , H_2O_2 , OH^\bullet y NO^\bullet para destruir las células infectadas (85).

2.2. Daño oxidativo

En el apartado anterior hemos apuntado hacia el papel dual que presentan las ROS y RNS como especies beneficiosas o perjudiciales para los sistemas vivos (94,95). A bajas concentraciones, los radicales libres son necesarios para el buen funcionamiento celular pudiendo actuar como segundos mensajeros, estimulando la proliferación celular y/o actuando como mediadores para la activación de las células (96). Sin embargo, a altas concentraciones son capaces de dañar la mayor parte de biomoléculas e inhibir su estructura y función normales (73).

La peroxidación lipídica es una compleja reacción donde los radicales libres atacan los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares así como de las membranas de los diferentes orgánulos de la célula (69) y es considerado uno de los marcadores más relevantes de daño celular (85). Este proceso provoca un deterioro de las funciones de la membrana, una disminución en el potencial electroquímico, una pérdida en la fluidez, así como un aumento de su permeabilidad, lo que puede conllevar la muerte celular (97).

El estrés oxidativo contribuye además a la mutagénesis **del ácido desoxirribonucleico (DNA)**. El efecto que el aumento de los radicales libres tiene sobre esta molécula incluye la ruptura monocatenaria o bicatenaria del DNA, la modificación de las bases nitrogenadas mediante hidroxilación y alteraciones en la estructura de la cromatina, afectando significativamente a la expresión de determinados genes (19). Un daño continuado sobre la molécula de DNA podrá dar lugar a la detención o inducción de factores de transcripción, alteraciones en las vías de transducción de señal, errores de replicación e inestabilidad genómica (94,98).

La modificación proteica por la oxidación tiene diferentes consecuencias, entre las que se encuentran la desnaturalización de las proteínas, dando como resultado proteínas no funcionales, inhibición de la actividad de enzimas críticas para el funcionamiento celular, así como una mayor susceptibilidad a la agregación y proteólisis (85).

El nivel de daño causado por el estrés oxidativo podrá ser reversible o irreversible para la célula, dependiendo de factores como la duración del estado oxidativo, la edad del organismo, el estado nutricional, la efectividad de las defensas antioxidantes así como los factores genéticos que codifican para dicho sistema antioxidante (92).

3. SISTEMA DE DEFENSA ANTIOXIDANTE

La integridad y la existencia misma de un organismo dependen de una correcta regulación homeostática (85). Este concepto hace referencia a los mecanismos compensatorios que presentan los organismos para mantener constantes sus condiciones internas a pesar de los cambios que se puedan generar tanto en el medio interno como en el externo.

Por ello, el proceso evolutivo llevó a los organismos aerobios a desarrollar un sistema de defensa antioxidante que les permitiera mantener un balance de óxido-reducción crucial para la fisiología de los seres vivos (99,100). Según Halliwell y Gutteridge, se puede definir antioxidante como “cualquier sustancia que, en bajas concentraciones respecto al sustrato oxidable, disminuya significativamente o inhiba la oxidación de este sustrato”(92). Es decir, debe ser una sustancia que en concentraciones normales posea una afinidad mayor que cualquier otra molécula para interactuar con un ROS/RNS. Teniendo en cuenta las numerosas fuentes de producción de radicales libres, la homeostasis antioxidante celular está permanentemente cambiando por la acción de estresores tanto internos como externos (101,102). Ante estas variaciones y bajo condiciones fisiológicas normales, la célula es capaz de inducir una serie de respuestas adaptativas para no perder el balance oxidativo (103,104).

El sistema antioxidante es tan diverso como lo son los radicales libres frente a los que debe proteger al organismo (85) y está formado por elementos tanto enzimáticos como no enzimáticos, de origen endógeno o exógeno, que actúan de manera conjunta y se sitúan estratégicamente en la célula para garantizar la máxima protección (105). Así, por ejemplo, las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx), no están solamente distribuidas por el citosol sino que también se encuentran en el interior de la mitocondria, el mayor productor de radicales libres intracelulares (106). Además de la protección intracelular, la acción conjunta de los antioxidantes presentes en el plasma es crucial para suprimir la reacción de los radicales libres en el ambiente extracelular (85).

La protección por parte del sistema antioxidante incluye tres niveles de acción: prevención, estabilización de los radicales libres y reparación (107). Según el mecanismo de acción que presente el antioxidante lo clasificaremos en primario, secundario y terciario (108).

3.1. Antioxidantes primarios

Son la primera línea de acción del sistema de defensa, previniendo la formación de los radicales libres mediante, por una parte, la degradación enzimática de las especies reactivas a moléculas menos nocivas para el organismo y por otra parte, mediante la actuación de agentes quelantes encargados de secuestrar los metales iniciadores del proceso oxidativo, como el hierro y el cobre (108).

La responsabilidad de la degradación enzimática de los ROS, reside en la acción conjunta de tres enzimas SOD, CAT y GPx. El proceso se inicia con la dismutación de radicales superóxido, $O_2^{\bullet-}$, dando lugar a peróxido de hidrógeno, H_2O_2 , por acción de la SOD. La SOD es la primera línea de defensa contra los radicales y se han descrito tres formas de esta enzima en humanos: mitocondrial (Mn-SOD), citosólica (Cu/Zn-SOD) y extracelular SOD (EC-SOD), esta última considerada esencial para la supervivencia celular. Posteriormente, la CAT o la GPx actúan convirtiendo el H_2O_2 en H_2O y O_2 . La catalasa se encuentra principalmente en los peroxisomas, y su principal función es

eliminar el H_2O_2 generado en la β -oxidación de los ácidos grasos (109). La GPx, se encarga de la degradación del H_2O_2 citoplasmático, empleando para ello la oxidación de la molécula glutatión (GSH), un tripéptido que actúa como donador de electrones. El glutatión oxidado (GSSG), es reducido de nuevo a GSH mediante la enzima glutatión reductasa (GR) formando un ciclo redox, impidiendo que se agoten las reservas de GSH (110)(Fig. 2). El GSH es uno de los antioxidantes no enzimáticos más importantes (111). Esta molécula se encuentra normalmente en su forma reducida en el interior de las células por lo que la proporción entre los niveles de su forma reducida y oxidada (GSH/GSSG) se emplean como indicador del estado oxidativo de la célula (112).

La actividad de estas enzimas debe estar en equilibrio para mantener el equilibrio REDOX intracelular. Sus concentraciones están sujetas a regulación génica, de forma que aumentan rápidamente en respuesta a factores de transcripción que han aumentado su actividad al darse condiciones de estrés oxidativo (113).

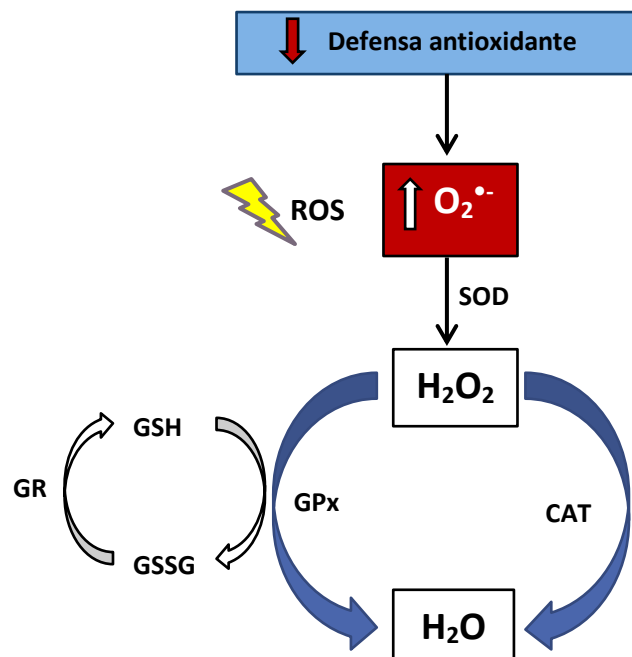


Figura 2. Representación esquemática de la degradación enzimática llevada a cabo por la acción conjunta de las enzimas SOD, GPx, CAT y la principal molécula antioxidante no enzimática, GSH (*adaptación de Ruiz-Litago et al (109)*).

En cuanto a los agentes quelantes, se tratan de moléculas encargadas principalmente de secuestrar a los iones metálicos, tales como hierro y cobre, necesarios para iniciar del proceso oxidativo, inhibiendo por lo tanto la cadena de reacción y la propagación en la formación de ROS/RNS. Son básicamente proteínas séricas, dentro de las cuales se encuentran: transferrina, ferritina, ceruloplasmina y la albúmina (108,114).

3.2. Antioxidantes secundarios

Los antioxidantes secundarios son aquellos que estabilizan a los radicales libres “atrapándolos” e impidiendo el inicio de la reacción en cadena oxidativa para la formación de más radicales libres, o rompiendo la propagación de ésta. Dentro de este grupo encontramos tanto antioxidantes de origen endógeno, como la bilirrubina, el ácido úrico y la albúmina y exógenos, obtenidos a partir de la dieta, como la vitamina C (ácido ascórbico), la vitamina E (engloba diferentes compuestos siendo la forma predominante en el cuerpo humano el α -tocoferol) (115), la vitamina A (retinol) y los carotenoides (108).

3.3. Antioxidantes terciarios

Cuando los dos sistemas de defensa anteriores no han sido eficientes y las biomoléculas finalmente han resultado dañadas, todas las células cuentan con una serie de enzimas que conforman el llamado sistema de reparación. Este sistema se encarga de reparar el daño provocado por el estrés oxidativo, mediante la restauración directa de biomoléculas hasta su conformación original así como la degradación específica de moléculas no funcionales, degradación que a su vez puede servir no solo para eliminarlas del citosol sino también para aumentar la cantidad de precursores para nueva síntesis. (116).

3.4. Factor de transcripción NRF2

La capacidad antioxidante celular, como indicamos anteriormente, se regula a través de la respuesta adaptativa del organismo para mantener el equilibrio homeostático celular. Esta regulación se materializa a través de la activación de factores de transcripción que dan lugar a un aumento en la respuesta antioxidante de la célula. En este sentido, el factor de transcripción nuclear NRF2 (del inglés *Nuclear Factor Erythroid 2-related factor*), juega un papel muy importante en la regulación de la expresión génica de enzimas antioxidantes (117–119).

Bajo condiciones normales, los niveles de NRF2 son bajos y se encuentra inactivos en el citoplasma por el acoplamiento de una proteína inhibidora, KEAP1 (del inglés *Kelch-like ECH-associated protein 1*), que actúa como sustrato adaptador para la ubiquitinización y posterior degradación por medio de proteosomas, del factor de transcripción. En condiciones de estrés oxidativo, ciertas sustancias electrofílicas provocan un cambio conformacional en la proteína KEAP-1 que produce la liberación del factor NRF2 y permite su acumulación en el citoplasma al no llevarse a cabo su degradación. El NRF2 libre, es fosforilado, produciéndose su translocación al núcleo. Una vez aquí, y junto con el factor de transcripción MAF, activará secuencias específicas de DNA conocidas como elementos de respuesta antioxidante (ARE). Estas secuencias están situadas en regiones promotoras de múltiples genes que codifican para una amplia variedad de enzimas antioxidantes responsables de las reacciones de detoxificación de fase II y de síntesis de antioxidantes (SOD, CAT, GPx, Hemo Oxigenasa 1 (HO1) y glutatión-S-transferasa (GST) entre otras proteínas), así como también proteínas que participan en la respuesta inflamatoria e inmunitaria y en el metabolismo del GSH (120–122) (Fig. 3).

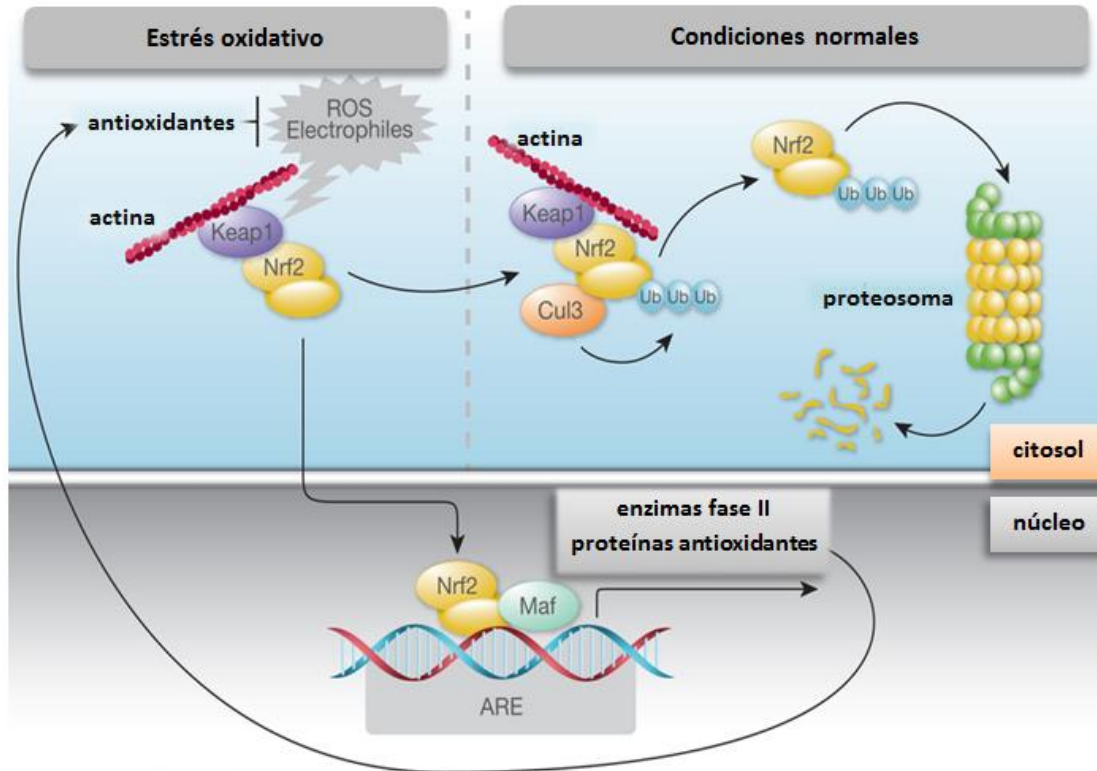


Figura 3. Representación esquemática de la vía antioxidante Keap1-NRF2 (*adaptación de Cayman Chemical Europe, <https://www.caymanchem.com/product/600590>*)

4. EL PAPEL DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN LAS FISIOPATOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES MENTALES GRAVES.

El TB y la SZ, presentan una etiopatogenia compleja y multifactorial, donde factores de riesgo genéticos, epigénéticos y ambientales, interactúan entre sí, marcando la susceptibilidad del individuo al desarrollo de la patología y a la progresión de la misma (19,123,124).

El inicio del primer episodio de un trastorno psiquiátrico viene normalmente precedido por años de procesos biológicos anormales subyacentes (125), cuyo estudio se ha abordado desde diferentes ámbitos de la neurobiología, como la neuroimagen, la genética y la neuroquímica. Y aunque, hoy en día, los mecanismos etiopatogénicos

exactos continúan siendo desconocidos, existe gran evidencia de que el estrés oxidativo juega un papel fundamental en el desarrollo de estas enfermedades, observándose que los pacientes con SZ y TB, presentan un estado prooxidativo en comparación con individuos sin la enfermedad, lo que permitiría convertir su estudio en una hipótesis sobre la fisiopatología de estas enfermedades (126,127). Este desequilibrio parece que además, no solo está presente a lo largo de la de la enfermedad, sino también en etapas muy tempranas de la misma, incluso antes de empezar con el tratamiento farmacológico (128,129). En los últimos años numerosos estudios han investigado el papel que el estrés oxidativo juega en los trastornos psiquiátricos, identificando un aumento en los indicadores de daño oxidativo (130,131), así como una disminución en su capacidad antioxidante (128,132).

Como indicamos en apartados anteriores, todas las células de un organismo aerobio están sujetos a sufrir daños por estrés oxidativo, pero el cerebro de los mamíferos es especialmente sensible al mismo. Esto es debido a que el cerebro emplea más del 20% del oxígeno consumido por el organismo, a pesar de que únicamente supone el 2% del peso corporal total (133,134). Este consumo tan elevado se justifica principalmente por la gran cantidad de energía necesaria para mantener la homeostasis iónica neuronal, fundamental en la propagación de los potenciales de acción y de neurosecreción (77). Otros aspectos importantes para la mayor vulnerabilidad del cerebro son la composición de las membrana neuronales, ricas en ácidos grasos poliinsaturados, un sustrato muy sensible al daño oxidativo; la modesta capacidad antioxidante, siendo particularmente bajos los niveles de la enzima catalasa; y la presencia de metales catalizadores de reacciones redox, como el cobre y el hierro, necesarios para la formación de ROS/RNS (77,94). Además, el cerebro también es susceptible al daño secundario producido por lesión oxidativa o necrosis, a través de los efectos neurotóxicos de la liberación de aminoácidos excitatorios (principalmente glutamato) y la respuesta inflamatoria activada por parte de la microglía (77).

Este daño oxidativo intrínseco al funcionamiento del cerebro junto con su vulnerabilidad y la creciente evidencia de los cambios neurodegenerativos asociados con síndromes psiquiátricos, sugieren que el daño oxidativo puede ser un potencial mecanismo fisiopatológico que subyace a estas enfermedades (135).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN

El desequilibrio entre el sistema de defensa antioxidante y la producción de radicales libres presente en pacientes con SZ y TB en comparación con individuos sin la enfermedad, hace que en los últimos años su estudio se haya incrementado notablemente.

En la bibliografía existe estudios caso-control que ponen de manifiesto la presencia que el estrés oxidativo tiene en enfermedades como la SZ y el TB y algunas de esas investigaciones arrojan luz sobre la posible relación que parámetros tanto oxidativos como antioxidantes, tienen con el estado clínico y funcional de estos pacientes. Sin embargo, los datos son escasos cuando se trata de estudiar esta relación de manera longitudinal tras el debut de la enfermedad.

Como indicamos en el apartado introductorio, la adherencia al tratamiento farmacológico tiene un papel crucial en el buen pronóstico de este tipo de enfermedades. En este sentido, investigaciones recientes han aportado datos sobre el posible efecto protector que la medicación habitual empleada en el tratamiento de la SZ y el TB, como son los antipsicóticos y las sales de litio, tiene frente al daño oxidativo. Esta información en conjunto, nos permitiría hipotetizar sobre una relación entre la adherencia al tratamiento prescrito y el estado oxidativo y antioxidante en este tipo de pacientes.

2. HIPÓTESIS

A la vista de los datos expuestos, se plantea la siguiente hipótesis:

Tras el debut de un trastorno mental grave, la capacidad antioxidante estará relacionada con el funcionamiento y el estado clínico de los pacientes tanto a corto como a largo plazo y este hecho estará mediado por el tipo de adherencia que presenten los pacientes al tratamiento farmacológico.

3. OBJETIVOS

Para verificar esta hipótesis nos propusimos los siguientes objetivos:

1. Estudiar la relación entre la sintomatología clínica y la funcionalidad de pacientes con un primer episodio psicótico y su capacidad antioxidante a corto y largo plazo tras el debut de la enfermedad. Este objetivo ha sido desarrollado en el Manuscrito I (*The complex association between the antioxidant defense system and clinical status in early psychosis*).
2. Investigar la relación existente entre la adherencia al tratamiento farmacológico, el estrés oxidativo y la sintomatología clínica en una muestra de pacientes con un primer episodio de manía durante los primeros meses de evolución de su enfermedad. Los resultados de este objetivo se muestran en el Manuscrito II (*Association between medication adherence and oxidative stress in patients with first-episode mania*).
3. Proporcionar una descripción detallada de los factores más importantes asociados con la de adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de SZ y TB, para contribuir al esclarecimiento y entendimiento de los factores que subyacen al incorrecto cumplimiento terapéutico en este tipo de pacientes. Este último objetivo se llevó a cabo mediante el desarrollo de una revisión sistemática que conforma el Manuscrito III de esta Tesis Doctoral (*Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: A Systematic Review*).

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Esta Tesis Doctoral está formada por tres artículos científicos publicados en revistas internacionales (*Plos One, Journal of Clinical Psychopharmacology and Frontiers in Psychiatry*).

En esta sección se lleva a cabo una descripción detallada del desarrollo metodológico empleado en cada uno de ellos. Los dos primeros puntos de este apartado se centran en los estudios realizados a partir de muestras de pacientes con un primer episodio psicótico (*"The complex association between the antioxidant defense system and clinical status in early psychosis"*) y un primer episodio de manía (*"Association between medication adherence and oxidative stress in patients with first-episode mania"*), donde describiremos los protocolos seguidos en cada uno de ellos, el proceso para la obtención de las muestras biológicas, las técnicas experimentales empleadas y los análisis estadísticos utilizados para la obtención de los resultados objeto de esta Tesis Doctoral. En el tercer punto se describe el diseño y metodología empleados para la realización de la revisión sistemática sobre adherencia en el trastorno bipolar y la esquizofrenia (*"Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: A Systematic Review"*).

Tanto el Manuscrito I como el Manuscrito II, derivan de dos proyectos financiados a través del Instituto de Salud Carlos III: CAFEPS, acrónimo de *"The child and adolescent first episode psychosis study"* (G03/032 y RD06/0011/000) y *"Seguimiento a dos años de primeros episodios bipolares. Pronóstico, funcionalidad y relación con factores inflamatorios (PI12/02077)"*, respectivamente. Los investigadores que participaron en cada uno de estos proyectos dieron su consentimiento para la realización de esta Tesis Doctoral.

Los estudios en los que se requirió la participación de pacientes fueron aprobados previamente por los Comités de Ética correspondientes a los centros involucrados en los estudios. Los pacientes se incluyeron en el estudio después de haber recibido una explicación completa del mismo y haber dado su consentimiento informado por escrito de acuerdo con la Declaración de Helsinki (136). En el caso de pacientes menores de

edad, los padres o tutores legales dieron por escrito su consentimiento después de que los participantes hubieran aceptado.

Para la medición de los parámetros oxidativos/antioxidantes que se llevó a cabo en el Manuscrito I y II, se empleó sangre periférica. La elección de esta muestra deriva de la existencia de estudios previos que encuentran que es una medida suficientemente válida, hallando correlaciones entre marcadores medidos en plasma y en fluido cerebroespinal (137) y también en tejido postmortem (138).

1. MANUSCRITO I: “THE COMPLEX ASSOCIATION BETWEEN THE ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM AND CLINICAL STATUS IN EARLY PSYCHOSIS”

1.1. Diseño experimental y población de estudio

La población de estudio pertenece a un proyecto longitudinal, multicéntrico de dos años seguimiento a niños y adolescentes con un PEP denominado CAFEPS. El objetivo de este estudio era evaluar variables clínicas, neuropsicológicas, de neuroimagen, bioquímicas (marcadores de estrés oxidativo y capacidad antioxidante), inmunológicas y genéticas, así como los factores pronóstico en dicha muestra. El desarrollo de este Manuscrito I, por lo tanto, forma parte de los objetivos de esta Tesis Doctoral. El reclutamiento de la muestra se llevó a cabo entre marzo del 2003 y noviembre del 2005 y en él participaron 6 hospitales universitarios situados en Madrid, Barcelona, Vitoria, Santander y Pamplona. Al final de este periodo se obtuvo una muestra de 110 sujetos con edades comprendidas entre los 9 y los 17 años. En el momento del ingreso, al inicio del episodio psicótico, se les extrajo una muestra sanguínea, se recogieron variables sociodemográficas y se realizaron diferentes evaluaciones clínicas y psicológicas. Este mismo procedimiento se repitió a lo largo del estudio, al año de seguimiento y al final del mismo, a los dos años (139).

Los criterios de inclusión de los pacientes fueron: (1) tener entre 7 y 17 años en el momento de la visita basal, (2) la presencia de síntomas psicóticos positivos tales como delirios o alucinaciones de una duración menor a 6 meses. Este último criterio se estableció con el objetivo de obtener una muestra más homogénea y evitar así la influencia de variables como los años de tratamiento farmacológico o la institucionalización de los pacientes. Otros síntomas positivos tales como un discurso o comportamiento desorganizados no se incluyeron debido a la dificultad a la hora de ser evaluados. Los criterios de exclusión fueron: (1) presencia de un trastorno concomitante en el Eje I en el momento de la evaluación, que podría explicar los síntomas psicóticos (como el abuso de sustancias, trastornos del espectro autista,

trastorno de estrés postraumático o trastorno de estrés agudo), (2) retraso mental según criterios de DSM-IV (140), incluyendo no sólo un CI inferior a 70, sino también una alteración del funcionamiento, (3) trastorno generalizado del desarrollo, (4) trastornos neurológicos, (5) antecedentes de traumatismo craneal con pérdida de conciencia y (6) embarazo. El uso ocasional de sustancias no fue un criterio de exclusión si los síntomas positivos persistieron durante más de 2 semanas después de una prueba negativa en orina. Al finalizar el estudio, tras los dos años de seguimiento, aquellos pacientes que no hubieran completado como mínimo la primera visita de seguimiento (visita basal y anual) fueron excluidos del estudio.

1.2. Variables e instrumentos de medida

1.2.1. Variables sociodemográficas

- *Edad*
- *Sexo*
- *Consumo de sustancias tóxicas.* Se recogió información sobre el consumo en el momento de la visita o durante el mes previo, de alcohol, tabaco y cannabis y si presentaban criterios diagnóstico de abuso o dependencia, según DSM-IV (141), para dichas sustancias.
- *Tipo de convivencia.* Variable categórica donde se clasificó la convivencia en tres tipos: 1) vive en la casa familiar, 2) vive solo y 3) otros.
- *Nivel socioeconómico.* Se calcula mediante la escala Hollingshead y Redlich (142) que evalúa el nivel educacional y ocupacional del progenitor que mayor nivel haya alcanzado en cada una de las partes. Cuanta mayor puntuación se obtenga, mayor será el estatus socioeconómico del sujeto.
- *Grupo étnico.* Variable categórica que clasifica al individuo en tres grupos: 1) caucásico, 2) hispano y 3) otros.
- *Grupo diagnóstico.* Variable categórica donde se clasificaron los pacientes según el diagnóstico obtenido a los dos años de seguimiento: 1) esquizofrenia, 2) trastorno bipolar, 3) psicosis no específica, 4) sin diagnóstico y 5) otros.

- *Dosis de antipsicóticos.* Se recogió la dosis de antipsicóticos administrada a cada paciente y se calculó su equivalencia en relación a la clorpromazina.

1.2.2. Diagnóstico y evaluaciones clínicas

El diagnóstico de los pacientes se hizo de acuerdo a los criterios del DSM-IV (141), utilizando la entrevista diagnóstica K-SADS-PL, en su versión traducida al español, diseñada para evaluar trastornos psicopatológicos actuales y pasados en niños y adolescentes (143). Las escalas que se utilizaron en las diferentes visitas para la evaluación psicopatológica de los pacientes fueron:

- *La versión española de la escala de síndromes positivos y negativos (PANSS)* validada por Peralta & Cuesta (144). Esta escala está compuesta por 30 ítems o síntomas que se puntúa según una escala de 7 grados de intensidad o gravedad siendo el 1 ausencia de síntomas y 7 presencia con una extrema gravedad. De estos 30 ítems, 7 constituyen la escala que mide la sintomatología positiva, 7 la escala que mide la sintomatología negativa y los 16 restantes evalúan la sintomatología general del paciente. El sumatorio de la puntuación obtenida en las 3 subescalas nos proporciona la sintomatología global del paciente.
- *La escala de Hamilton para la depresión (HRSD)* (145). Esta escala consta de 17 ítems y cada uno de ellos tiene entre 3 y 5 respuestas posibles con valores que van de 0-2 o de 0-4 puntos respectivamente. La puntuación total va de 0 a 52 puntos, y se emplean diferentes puntos de corte para clasificar el cuadro depresivo del paciente caracterizando como no deprimidos aquellos que obtienen puntuaciones entre 0-7, depresión ligera entre 8-13, depresión moderada entre 14-18, depresión severa entre 19 y 22 y como depresión muy severa aquellos pacientes que obtienen puntuaciones por encima de 23.
- *La escala de manía de Young (YMRS)* (146). Es una escala de 11 ítems destinada a la medición de la intensidad de la sintomatología maníaca. Cada ítem consta de 5 opciones de respuestas que son puntuadas en un rango de 0-4

puntos, excepto 4 de los 11 ítems que son puntuados con el doble de puntos (0, 2, 4 u 8 puntos). La puntuación total oscila entre 0-60 clasificando como estado de eutimia la obtención de 6 o menos puntos, de hipomanía la obtención de 12 o más puntos y de manía una puntuación entre 20 y 60.

- *La escala de evaluación del funcionamiento global en su versión adaptada para menores de edad (CGAS) (147).* Esta escala evalúa con una puntuación de 0 a 100 el nivel de funcionamiento y la gravedad de los síntomas del paciente, correspondiéndose los valores más altos con una mejor funcionalidad global.

1.2.3. Variables biológicas

1.2.3.1. Obtención de la muestra

En las visitas correspondientes y a primera hora de la mañana (entre las 8 y las 9 a.m.), se extrajeron muestras de sangre venosa (10 mL) por personal de enfermería en tubos con el anticoagulante citrato de sodio. Las muestras se obtuvieron dentro de las 72 h de la administración inicial del tratamiento con antipsicóticos para descartar posibles efectos de la medicación en la evaluación inicial del paciente. Una vez extraída, la sangre se procesó inmediatamente, centrifugando los tubos durante 5 min a 400 g, a 4° C de temperatura. A continuación, el plasma resultante se recogió y centrifugó durante 15 min a 14,000 g a 4 ° C y almacenó -80 ° C hasta su posterior análisis.

1.2.3.2. Determinaciones bioquímicas

Estado antioxidante total (TAS). Este parámetro refleja el efecto acumulativo de todos los antioxidantes presentes en plasma u otros fluidos biológicos y fue determinado por ensayos espectrofotométricos estandarizados (Bioxytech, Beverly Hills, EE. UU.). El ensayo se basa en la capacidad de los antioxidantes presentes en el plasma para inhibir la oxidación de ABTS (2,2'-azino-bis-[3-etilbenzotiazolin-6-sulfónico]) al radical catión ABTS•+ por acción de la metamioglobina (peroxidasa). La concentración de este radical es medible por espectrofotometría a 600 nm, cuyo resultado es inversamente

proporcional al nivel antioxidante total de la muestra (148). Los resultados obtenidos se expresan en mM.

1.3. Recogida de datos

Visita basal

- Datos sociodemográficos
- Extracción sanguínea para la medición de los niveles de TAS.
- Evaluación del estado clínico y funcional a través de la administración de las diferentes escalas.

Visita 1 y 2 años

- Datos del consumo de cannabis y la dosis de antipsicóticos (equivalencia con unidades de clorpromazina).
- Extracción sanguínea para la medición de los niveles de TAS.
- Evaluación del estado clínico y funcional a través de la administración de las diferentes escalas.

1.4. Análisis estadísticos

Tras confirmar la normalidad de los datos sociodemográficos y clínicos de la muestra, se realizaron en primer lugar análisis descriptivos usando medias \pm SD (desviación estándar) y porcentajes.

Para evaluar si las características sociodemográficas estudiadas tenían influencia sobre los niveles de TAS medidos en las diferentes visitas, se emplearon los siguientes modelos estadísticos: modelo t-Student para muestras independientes con variables categóricas de dos grupos, análisis de la varianza (ANOVA) para variables categóricas de más de dos grupos y el modelo de correlación bivariada de Pearson para la asociación entre variables continuas.

La relación entre los niveles de TAS y las variables clínicas se evaluó a través de regresiones lineales ajustadas por aquellas variables que en el aparatado anterior

resultaron significativas. Además, se analizó también la interacción de las variables independientes con dichas variables de confusión y en el caso de resultar significativo, este término también se incluyó en el modelo final.

Continuando con el objetivo de analizar la relación entre la sintomatología del paciente y la variación de los niveles de TAS, se realizó un segundo análisis calculando variables diferenciales entre los valores basales y 1 año/2 años, y se realizaron regresiones lineales con el mismo procedimiento que las anteriores, para ver en qué medida, los cambios experimentados en la psicopatología del individuo respecto al inicio del estudio, influían en la variación de los niveles de TAS.

Para medir el efecto que el tiempo de seguimiento tuvo sobre los niveles de TAS, los parámetros clínicos y la dosis de los antipsicóticos administrados, se emplearon análisis de la varianza (ANOVA) con medidas repetidas.

Se realizaron modelos longitudinales para analizar la relación entre la evolución en los niveles de la TAS y los valores de las escalas clínicas a lo largo del estudio. Estos modelos fueron creados en dos pasos: 1) se analizó la influencia de las potenciales variables de confusión en la evolución de la TAS a lo largo del tiempo; 2) se definieron los modelos finales mediante la inclusión de las variables que resultaron significativas en el paso anterior (variables de confusión), l

a variable tiempo y las escalas clínicas.

Los datos se presentan en términos de coeficientes beta con valores de p e intervalos de confianza del 95% correspondiente. La distribución de la escala CGAS se agrupó en percentiles para evaluar la dosis-respuesta de la relación de la funcionalidad y la TAS. Todo el análisis estadístico se realizó con el software estadístico SPSS v23.0 y R 2.5.1, con el nivel de significación establecido en $p < 0,05$.

2. MANUSCRITO II: “ASSOCIATION BETWEEN MEDICATION ADHERENCE AND OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH FIRST-EPISODE MANIA”

2.1. Diseño experimental y población de estudio

La población de estudio pertenece a un proyecto prospectivo longitudinal de 6 meses de seguimiento en una muestra de pacientes con un primer episodio de manía (PEM), cuyo objetivo era evaluar la relación entre las variables biológicas de estrés oxidativo e inflamación y las variables clínicas. El trabajo de investigación elaborado en este Manuscrito II, por lo tanto, se engloba dentro de los objetivos principales del proyecto. El reclutamiento de la muestra se llevó a cabo en la Unidad de Psiquiatría del Hospital Universitario Araba, durante noviembre del 2009 y marzo del 2012. Al final de este periodo se obtuvo una muestra de 60 pacientes con edades comprendidas entre 17 y 46 años. En el momento del ingreso se les extrajo una muestra sanguínea, se recogieron variables sociodemográficas y se llevaron a cabo diferentes evaluaciones psicológicas. Este mismo procedimiento se repitió al final del seguimiento a los 6 meses tras el inicio del episodio maníaco.

Los criterios de inclusión de los pacientes fueron: (1) Pacientes con un primer diagnóstico de trastorno bipolar tras haber experimentado un primer episodio maníaco o mixto (según criterios DSM IV-TR (149)), (2) un rango de edad entre 12-40 años en el momento del inicio de la enfermedad (límite establecido por comprender las edades habituales al debut de la enfermedad) y (3) hablar español con fluidez. Los criterios de exclusión fueron: (1) sufrir retraso mental (según criterios del DSM-IV-TR (149)), (2) presencia de enfermedades orgánicas del sistema nervioso central o antecedentes de traumatismos craneoencefálicos con pérdida de conciencia, (3) trastorno generalizado del desarrollo, (4) embarazo y (5) lactancia.

2.2. Variables e instrumentos de medida

2.2.1. Variables sociodemográficas

- *Edad*
- *Sexo*
- *Consumo de sustancias tóxicas.* Se recogió información sobre el consumo actual del paciente, en el momento de la visita, de alcohol, tabaco y cannabis, llevando a cabo dos clasificaciones: 1) consumo, cuando se trataba de abuso o dependencia y 2) no consumo, englobando en esta categoría también a aquellos sujetos que presentaban un consumo esporádico de dichas sustancias.
- *Tipo de convivencia.* Variable categórica donde se clasificó la convivencia en seis tipos: 1) familia de origen, 2) familia propia, 3) con familiares, 4) solo, 5) piso compartido, 6) piso de protección o residencia.
- *Nivel educativo.* Variable categórica donde se clasifica al paciente dependiendo del nivel de estudios máximo que haya alcanzado en el momento de la entrevista: 1) sin estudios, 2) estudios primarios, 3) estudios secundarios, 4) estudios universitarios.
- *Nivel socioeconómico.* Se calcula mediante la escala Hollingshead y Redlich (142) que evalúa el nivel educacional y ocupacional del progenitor que mayor nivel haya alcanzado en cada una de las partes. Cuanta mayor puntuación se obtenga, mayor será el estatus socioeconómico del sujeto, siendo 1 el nivel más bajo y 5 el más alto.
- *Ocupación laboral.* Variable categórica donde se clasificó el nivel de ocupación de los pacientes en: 1) baja o invalidez, 2) estudiante, 3) desempleado y 4) activo.
- *Tipo de tratamiento farmacológico.* Variable categórica donde se clasificó el tipo de tratamiento administrado como: 1) antipsicótico atípico, 2) antipsicótico atípico y litio conjuntamente, 3) litio y 4) otros.

2.2.2. Diagnóstico y evaluaciones clínicas

El diagnóstico de los pacientes se hizo de acuerdo a los criterios del DSM-IV-TR (149) por clínicos entrenados para ello. En las diferentes visitas de seguimiento, las escalas empleadas en la evaluación psicopatológica de los pacientes fueron: *la versión española de la escala de síndromes positivos y negativos (PANSS)* validada por Peralta & Cuesta (144); *la escala de Hamilton para la depresión (HRSD)* (145); *la escala de manía de Young (YMRS)* (146); *la escala de evaluación del funcionamiento global (GAF)* (9) y su versión adaptada en caso de ser menores de edad (CGAS) (147) y *la escala de Impresión Clínica Global (CGI)*(150). Esta última escala consta de dos subescalas que evalúan respectivamente la gravedad del cuadro clínico y la mejoría global en la sintomatología del paciente. Cada subescala tiene un único ítem puntuable con valores entre 0, no evaluado, a 7 que se corresponde con la máxima gravedad (subescala de gravedad) o con un estado de nula mejoría y empeoramiento agravado de la sintomatología (subescala de mejoría). La adherencia al tratamiento farmacológico de cada paciente fue evaluada mediante la *escala de Morisky-Green* (151). Esta escala consiste en una serie de 4 preguntas con respuesta dicotómica sí/no que refleja la conducta del enfermo respecto al cumplimiento. Se asume que si alguna de las actitudes evaluadas es incorrecta el paciente se clasifica como no cumplidor con el tratamiento. A partir de los resultados obtenidos los pacientes se agruparon en adherentes y no adherentes y posteriormente esta agrupación fue corroborada por el psiquiatra de referencia para cada paciente.

2.2.3. Variables biológicas

2.2.3.1. Obtención de la muestra

Plasma

En las visitas correspondientes y a primera hora de la mañana (entre las 8 y las 9 a.m.), se extrajeron muestras de sangre venosa (10 mL) por personal de enfermería en tubos de polipropileno que contenían como anticoagulante EDTA. La sangre fresca fue

almacenada a 4°C hasta su procesamiento, aproximadamente 1 hora más tarde. Los tubos con la muestra sanguínea fueron centrifugados (625g x 10 min, 4°C) y el plasma resultante fue cuidadosamente recogido y almacenado a -80°C hasta su uso.

Con los restos de sangre se procedió a extraer las células mononucleares de sangre periférica (PBMC).

PBMCs

Los restos sanguíneos que quedan tras la retirada del plasma fueron diluidos 1:1 con el medio de cultivo RPMI 1640 (GIBCO). En un tubo diferente se añadieron por cada mL de mezcla (sangre + RPMI), 0.65 mL de Ficoll-Paque (GE Healthcare) y posteriormente se depositó cuidadosamente la mezcla sobre esta capa de Ficoll para crear un gradiente de concentración, mediante centrifugación a temperatura ambiente a 800g durante 40 min. Se absorbió la capa de PBMCs junto con el RPMI y se diluyó con igual volumen de medio RPMI. Centrifugamos de nuevo a temperatura ambiente a 1800g durante 15 min. Desechamos el sobrenadante y resuspendimos el pellet de PBMCs en 1mL de RPMI. Se volvió a centrifugar a temperatura ambiente a 1800 rpm durante 10 min y finalmente se decantó el sobrenadante quedándonos únicamente con el pellet que se almacenó a -80°C hasta su análisis.

- Extractos citosólicos

La extracción se realizó siguiendo el procedimiento Schreiber et al (152), con algunas modificaciones. Los pellets de PBMC fueron homogeneizadas en 150 µL de tampón de lisis consistente en: HEPES 10 mmol/L a pH 7.9, con cóctel de inhibidores de proteasas (Roche), 1 mmol/L EDTA, 5 mmol/L NaF, 1 mmol/L NaVO₄, 0.5 mol/L sacarosa y 10 mmol/L Na₂MoO₄. Tras 15 minutos se añadió el detergente Nonidet P-40 (Roche, Mannheim, Germany) en una concentración del 1%. Los tubos fueron agitados durante 30 segundos y la mezcla se centrifugó 5 min a 8000g. Se aspiró el sobrenadante que constituye la “fracción citosólica” y el pellet se resuspendió en 50µL de tampón suplementado con glicerol al 20% y KCL 0.4M. La mezcla se agitó durante 30 min a 4°C,

se centrifugó durante 5 minutos a 13.000g y se aspiró el sobrenadante, correspondiente a la fracción nuclear. Ambas fracciones se almacenaron a -80 °C.

- Cuantificación proteica.

Una vez obtenidos los extractos nucleares se procede a la cuantificación proteica. El ensayo de Bradford[®], es uno de los métodos más populares para obtener la concentración de proteína de una muestra. Se basa en la formación de un complejo entre el colorante azul brillante de Coomassie G-250 y las proteínas en solución. Se trata de un colorante hidrofóbico cuyas disoluciones acuosas en presencia de ácido fosfórico tienen un color pardo, pero al encontrarse en el entorno hidrofóbico del interior de una proteína, se origina un color azul intenso cuya absorbancia se mide a los 570-590 nm y es proporcional a la concentración proteica. Como curva patrón se utilizaron concentraciones conocidas de albúmina sérica bovina con siete puntos entre 0 y 0,8 mg/ml. Para las mediciones las muestras se diluyeron 1/20 y se mezclaron con 10 µl de dilución o el estándar con 200 µl de reactivo de Bradford y se midió la absorbancia en el lector de placas (Sinergy 2, BioTek, Alemania).

2.2.3.2. Determinaciones bioquímicas

Plasma

- Peroxidación lipídica (TBARS). En el proceso de peroxidación lipídica se dan una serie de productos intermedios y finales debido a la degradación de las membranas celulares, entre los que se encuentra el malondialdehído (MDA), utilizado como marcador de daño celular. El ensayo de “sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico” (*Thiobarbituric Acid Reactive Substances*, TBARS), es el más utilizado para la medición de este metabolito en plasma donde el ácido tiobarbitúrico (TBA) reacciona con el malondialdehído (MDA) para producir un producto fluorescente, medido mediante espectrofotometría (153). El kit comercial empleado para ello fue “TBARS Assay Kit” (Ref. 10009055, Cayman Chemical Europe) en el que la formación

del complejo MDA-TBA es medible por espectrofotometría a 530nm bajo condiciones ácidas y a altas temperaturas (Synergy 2, BioTek, Alemania). Los resultados obtenidos a través de este procedimiento se expresan en μM de MDA.

- Nitritos (NO_2^-). Para determinar los niveles del radical libre óxido nítrico (NO^*), se empleó la medición de su metabolito estable en plasma NO_2^- , mediante el método Griess (154). En resumen, el reactivo Griess es una solución ácida formada por sulfanilamida al 1% y N-1- (Naftil) etilendiamina (Neda) al 0,1%, que reacciona con los nitritos presentes en la muestra de plasma y forma un producto de color rosa que se mide mediante espectrofotometría a 540 nm en un lector de microplacas (Synergy 2, BioTek, Alemania). Los niveles de este parámetro se expresan en μM .
- Estado antioxidante total (TAS). La medición de este parámetro se llevó a cabo siguiendo la misma metodología empleada en el anterior estudio, pero en este caso, el kit comercial utilizado fue “Antioxidant Assay Kit” (Ref. 709001, Cayman Chemical Europe) en el que la cantidad de ABTS•+ era medible mediante espectrofotometría a 750 nm (Synergy 2, BioTek, Alemania). Los resultados obtenidos a través de este método se expresan en mM.

PBMCs

La actividad del factor de transcripción NRF2 se midió en extractos nucleares obtenidos a partir de PBMC, mediante la utilización del kit comercial “NRF2 Transcription Factor Assay Kit” (Ref. 600590, Cayman Chemical Europe). La metodología se basa en un ELISA que mide la capacidad de NRF2 presente en los extractos nuclear, de unirse a una secuencia de DNA que contiene el elemento de respuesta al factor de transcripción y que está adherido a la base de cada pocillo de la placa que proporciona el kit. Esta unión es medible por espectrofotometría a 450 nm

(Synergy 2, BioTek, Alemania). Los valores resultantes fueron normalizados con la concentración proteica presente en cada muestra. La actividad de este parámetro se expresa en unidades arbitrarias (U.A.).

2.3. Recogida de datos

Visita basal

- Datos sociodemográficos.
- Extracción sanguínea para medición de los parámetros oxidativos/antioxidantes.
- Evaluación del estado clínico y funcional a través de la administración de las diferentes escalas.

Visita 6 meses

- Datos sociodemográficos: consumo de tóxicos y tratamiento farmacológico administrado
- Extracción sanguínea para medición de los parámetros oxidativos/antioxidantes.
- Evaluación del estado clínico y funcional a través de la administración de las diferentes escalas.

2.4. Análisis estadísticos.

Tras confirmar la normalidad de los datos sociodemográficos y clínicos, se llevaron a cabo análisis descriptivos usando medias \pm SD (desviación estándar) y porcentajes.

Para analizar las posibles diferencias en las características sociodemográficas estudiadas entre los dos grupos de adherencia, se emplearon los siguientes modelos: el test Chi-cuadrado para la comparación entre variables categóricas y en el caso de comparaciones entre variables continuas se empleó el test t-Student para muestras

independientes. A la hora de analizar las diferencias intra-grupos en los valores del estrés oxidativo durante el seguimiento, se empleó el modelo de análisis de la varianza (ANOVA) con medidas repetidas.

La influencia de la adherencia a la medicación en los niveles de estrés oxidativo y en la sintomatología se determinó mediante regresiones lineales múltiples por pasos hacia atrás. Este mismo modelo se utilizó para evaluar la relación entre la sintomatología de los pacientes y el estrés oxidativo en la muestra total y determinar la potencial asociación existente entre parámetros de estrés oxidativo. En el caso de la escala CGI, al tratarse de una variable ordinal, se emplearon regresiones ordinales para estudiar su relación con la adherencia a la medicación. Estos modelos fueron controlados por variables confusoras: sexo, edad, tipo de convivencia, consumo de tóxicos, tipo de tratamiento farmacológico, nivel socioeconómico, nivel educativo y la sintomatología clínica. Los modelos finales incluyeron las variables independientes y las potenciales variables confusoras (significativas). Además, se analizó la interacción de las variables independientes con estas variables de confusión y en el caso de resultar significativo, este término también se incluyó en el modelo final.

Los datos se presentan en términos de coeficientes beta con valores de p e intervalos de confianza del 95% correspondiente. Todo el análisis estadístico se realizó con el software estadístico SPSS v23.0, con el nivel de significación establecido en $p < 0,05$.

3. MANUSCRITO III: ADHERENCE TO ANTIPSYCHOTIC MEDICATION IN BIPOLAR DISORDER AND SCHIZOPHRENIC PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW

3.1. Búsqueda bibliográfica

Esta revisión sistemática se elaboró siguiendo los criterios de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), apoyándonos en su lista de comprobación de 27 ítems sobre cómo elaborar correctamente cada sección de la revisión sistemática y su diagrama de flujo, que nos condujo durante las diferentes fases del desarrollo de la misma (155) (Fig. 4).

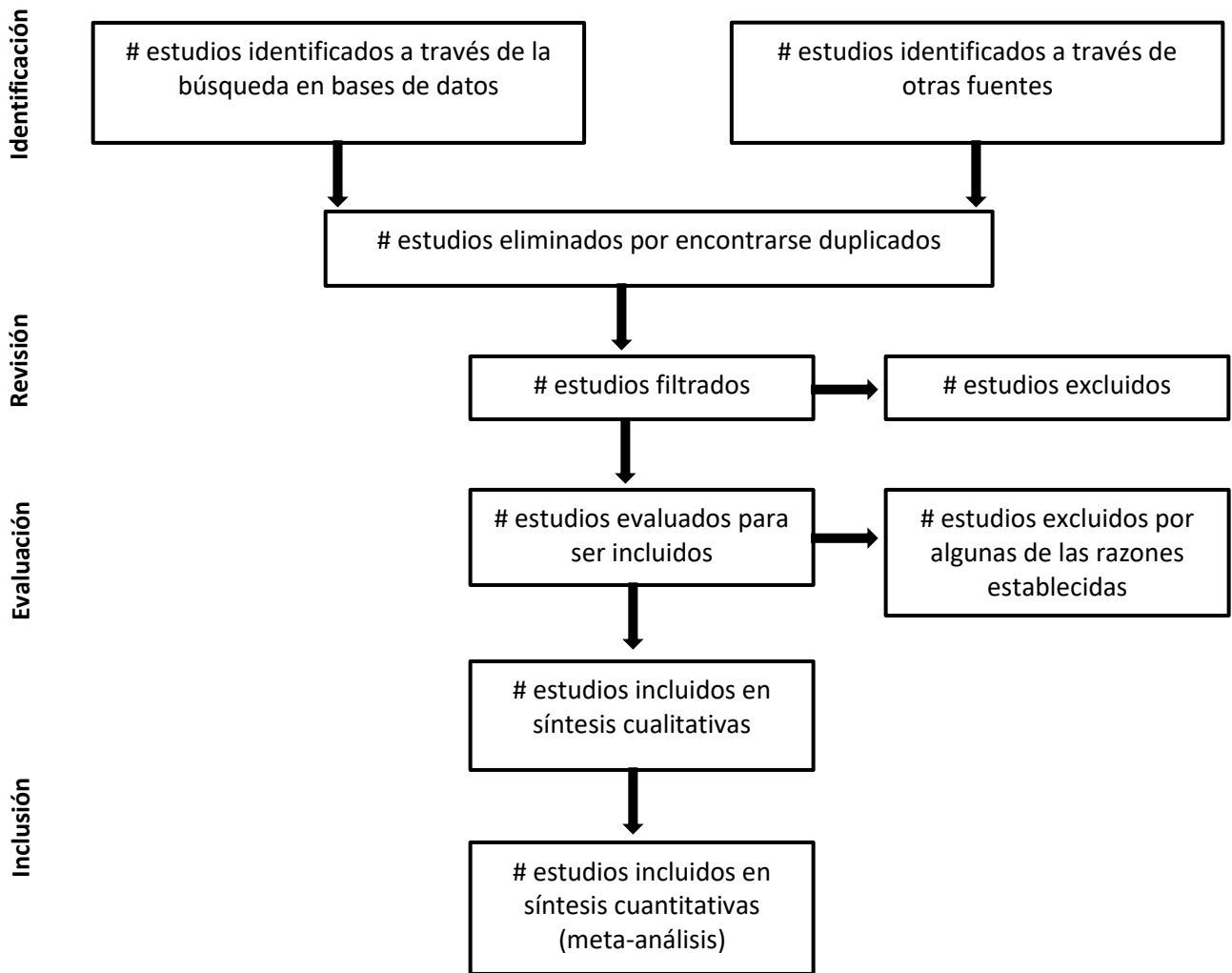


Figura 4. Flujo de información a través de las diferentes fases de la elaboración de una revisión sistemática.

El primer paso fue realizar una búsqueda electrónica en el metabuscador PubMed de las publicaciones de interés introduciendo para ello los siguientes términos MeSH (siglas de *Medical Subject Headings*): *Medication Adherence*, *Antipsychotic Agents*, *Mood Disorder*, *Psychotic Disorder* y *Bipolar Disorder*. Esta búsqueda fue acotada por un intervalo temporal, siendo el año 1990 el escogido como fecha de inicio, hasta el año 2015, momento en el que se elaboró la revisión. Elegimos el año 1990 como punto de partida de la búsqueda ya que es en esta década donde se inicia la era de los llamados antipsicóticos atípicos con la reintroducción de la clozapina tras su retirada en 1975 y la introducción de la risperidona en el mismo periodo (1993) (156).

El siguiente paso fue introducir filtros de búsqueda en función de los tipos de estudio que queríamos emplear en la elaboración de la revisión sistemática: ensayo controlado aleatorio, metaanálisis, ensayo clínico, revisión sistemática, ensayo clínico controlado y estudio observacional. Además, indicamos que la muestra de estudio fueran seres humanos, descartando los realizados con experimentación animal y que los idiomas empleados en su escritura fueran tanto inglés como español.

A partir de los trabajos obtenidos, y durante la revisión de estos, se realizó, además, una búsqueda manual de publicaciones, a partir de las referencias bibliográficas que podían ser de utilidad para nuestra revisión.

3.2. Criterios de inclusión

De las publicaciones obtenidas tras la búsqueda electrónica y manual, se incluyeron aquellos artículos que fueran revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos, ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales donde la población de estudio fueran pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o trastorno esquizofreniforme, habiendo sido tratados con antipsicóticos y cuyos factores asociados con la adherencia al tratamiento hubieran sido evaluados.

Los artículos eran rechazados si los pacientes presentaban un diagnóstico diferente a los mencionados previamente o eran tratados con fármacos diferentes a los antipsicóticos como puede ser el litio o estabilizadores del humor, así como si aun habiendo cumplido los requisitos anteriores, no se hubieran analizado los factores asociados a la adherencia al tratamiento.

3.3. Recogida y extracción de datos

De los artículos escogidos por cumplir criterios de inclusión, hicimos una primera selección mediante la lectura de los títulos y resúmenes, quedándonos con aquellos que respondían al objetivo de nuestro estudio. Posteriormente, los textos completos

fueron resumidos y evaluada su calidad por dos revisores independientes utilizando las “Fichas de lectura crítica”, una herramienta desarrollada por el Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Gobierno Vasco (157) donde se introdujeron los datos más relevantes de cada publicación. La calidad metodológica de cada artículo era clasificada en baja, moderada o alta, escogiendo para esta revisión únicamente los estudios de alta calidad. En caso de desacuerdo entre evaluadores, un tercer investigador analizó el artículo en cuestión de manera independiente.

4. RESULTADOS

En este apartado se describen los resultados obtenidos en los estudios desarrollados a lo largo del proyecto de Tesis Doctoral, siguiendo en su redacción el orden de los objetivos a los cuáles responden.

- 1. Manuscrito I. García S,** Alberich S, Martínez-Cengotitabengoa M, Arango C, Castro-Fornieles J, Parellada M, Baeza I, Moreno C, Micó JA, Berrocoso E, Graell M, Otero S, Simal T, González-Pinto A. The complex association between the antioxidant defense system and clinical status in early psychosis. *PLoS One*. 2018 Apr 26;13(4): e0194685.
- 2. Manuscrito II. García S,** Alberich S, MacDowell KS, Martínez-Cengotitabengoa M, López P, Zorrilla I, Leza JC, González-Pinto A. Association between medication adherence and oxidative stress in patients with first-episode mania. *Front Psychiatry*. 2019 (*Article in Press*)
- 3. Manuscrito III. García S,** Martínez-Cengotitabengoa M, López-Zurbano S, Zorrilla I, López P, Vieta E, González-Pinto A. Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: A Systematic Review. *J Clin Psychopharmacol*. 2016 Aug;36(4):355-71.

Las publicaciones originales se pueden encontrar en el Anexo I de esta Tesis Doctoral.

1. MANUSCRITO I: THE COMPLEX ASSOCIATION BETWEEN THE ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM AND CLINICAL STATUS IN EARLY PSYCHOSIS.

1.1. Características de la muestra

De los 110 pacientes que se incluyeron al inicio del estudio, la muestra final se compuso de 70 pacientes menores de edad con un PEP, quedando excluidos aquellos que no habían completado como mínimo, la primera visita de seguimiento (anual). Al concluir el estudio, a los dos años, la muestra se redujo un 35% en comparación con el número de pacientes que habían asistido a dicha primera visita de seguimiento. Las características del conjunto de la población de estudio se detallan en la siguiente tabla (Tabla 2):

Tabla 2. Características sociodemográficas de la muestra de estudio de 70 PEPs (*adaptación de la Tabla 1 perteneciente al Manuscrito I*).

<i>Características sociodemográficas</i>	<i>Pacientes (N=70)</i>
Edad, n (SD)	15.70 (1.63)
Sexo (M/F), media (%)	50 (71.4) /20(28.6)
Consumo de drogas, n basal (%)	
Tabaco	20 (28.6)
Cannabis	20 (28.6)
Alcohol	17 (24.3)
Nivel Socioeconómico, n (%)	
5 (más bajo)	14 (20.0)
4	23 (32.9)
3	18 (25.7)
2	6 (8.6)
1 (más alto)	9 (12.9)

Tipo de convivencia, n (%)	
Familia de origen	64 (91.4)
Sólo	1 (1.4)
Otros	5 (7.2)
Grupo étnico, n (%)	
Caucásico	64 (91.4)
Hispánico	4 (5.7)
Otro	2 (2.9)
Dosis de antipsicóticos (equivalencia a unidades de clorpromazina), media (SD)	
Basal	260.66 (170.76)
1 año	267,99 (234,77)
2 años	213,42 (133,11)

Con respecto al tratamiento recibido, no se encontraron diferencias significativas en las dosis de antipsicóticos suministrada a la muestra de pacientes durante el seguimiento y el tratamiento farmacológico no tuvo ningún efecto sobre los resultados que se exponen en este trabajo. Los valores obtenidos en las diferentes escalas se resumen en la Tabla 3, la cual muestra que la puntuación mejora significativamente en todas las escalas al final del estudio ($p < 0.01$)

Tabla 3. Valores en las escalas clínicas a lo largo de las tres visitas del seguimiento (*adaptación de la Tabla 2 perteneciente al Manuscrito I*).

	<i>Evaluaciones clínicas</i>		
	<i>Basal</i>	<i>1 año</i>	<i>2 años</i>
PANSS pos., media (SD)**	24.2 (6.16)	12.63 (6.0)	12.11 (5.47)
PANSS neg., media (SD)**	21.07 (8.83)	16.54 (6.6)	14.69 (6.40)
PANSS gen., media (SD)**	47.01 (10.77)	29.63 (11.1)	27.46 (8.17)
PANSS tot., media (SD)**	92.3 (20.41)	58.80 (20.7)	54.27 (17.54)
YMRS, media (SD)**	17.77 (11.46)	4.90 (7.6)	4.04 (5.20)

HDRS, media (SD)**	19.31 (9.26)	5.76 (6.9)	4.88 (3.99)
CGAS, media (SD)**	37.41 (14.22)	63.52(16.9)	67.11(18.13)

*p<0.05; **p<0.01; pos (positiva), neg (negativa), gen (general), tot (total)

1.2. Estado antioxidante total y variables clínicas y funcionales

Tras el análisis de la varianza (ANOVA) con medidas repetidas, observamos que los niveles de TAS, aumentaron progresivamente a lo largo de las tres visitas de seguimiento, encontrando diferencias significativas entre los niveles de TAS basales y los niveles alcanzados a los dos años ($p<0.05$) (Tabla 4). Ninguna de las variables sociodemográficas potencialmente confusoras (edad, sexo, consumo de tóxicos, grupo étnico, grupo diagnóstico, nivel educativo parental, nivel socioeconómico, tipo de convivencia y dosis de la medicación en unidades equivalentes de clorpromazina) tuvieron influencia significativa sobre los niveles de TAS (Tabla 5).

Tabla 4. Niveles de TAS de la muestra de pacientes en las tres visitas de seguimiento.

<i>Parámetros antioxidantes</i>	<i>TAS (mM), mean (SD)</i>
Basal	0.95 (0.30)
1 año	0.99 (0.42)
2 años*	1.14 (0.36)

*p<0.05 entre los valores de TAS basales y a los 2 años de seguimiento.

Tabla 5. Evaluación de la influencia de los potenciales factores de confusión, sobre los niveles de TAS en las tres visitas (adaptación de la Tabla Suplementaria 1 perteneciente al Manuscrito I).

<i>Características sociodemográficas</i>	<i>TAS BASAL</i>	<i>TAS 1 AÑO</i>	<i>TAS 2 AÑOS</i>
Edad	r= -0.19; p= 0.11	r= 0.02; p= 0.92	r= -0.23; p=0.24
Sexo	t= -1.18; p= 0.24	t= -1.63; p= 0.11	t= -1.59; p=0.12
Grupo étnico	F= 0.64; p= 0.53	F= 0.19; p= 0.82	F= 0.28; p=0.59
Nivel socioeconómico	F= 1.42; p= 0.24	F= 1.95; p= 0.12	F= 1.12; p=0.37
Tipo de convivencia	F= 1.20; p= 0.31	F= 0.67; p= 0.52	F= 1.76; p=0.20
Dosis de antipsicótico			
Basal	r= -0.14; p=0.27	NA	NA
1 año	NA	r= 0.09; p= 0.61	NA
2 años	NA	NA	r= 0.033; p= 0.90
Tabaco			
Basal	t= -0.84; p= 0.40	t= -0.31; p= 0.76	t= -0.92; p= 0.37
1 año	NA	t= -0.50; p= 0.62	t= -0.09; p= 0.93
2 años	NA	NA	t= 0.39; p= 0.69
Cannabis			
Basal	t= -1.62; p= 0.11	t= -0.11; p= 0.91	t= 0.08; p= 0.94
1 año	NA	t= -0.28; p= 0.78	t= -0.85; p= 0.40
2 años	NA	NA	t= 0.01; p= 0.99
Alcohol			
Basal	t= 0.64; p= 0.52	t= -0.49; p= 0.62	t= -0.68; p= 0.49
1 año	NA	t= -0.39; p= 0.69	t= 0.33; p= 0.74
2 años	NA	NA	t= 0.30; p= 0.77

NA= no aplicable

Quando estudiamos la relación entre los niveles de TAS y las diferentes escalas clínicas a partir de los modelos de regresión lineal, observamos que, al inicio del estudio, hubo una relación positiva y significativa entre los valores de TAS y la puntuación en la escala de funcionalidad, CGAS (B=0.005, p<0.05). Por el contrario, al año, esta relación se invierte (B=-0.011, p<0.01) y, además, los niveles de TAS presentan una asociación directa con las puntuaciones en las escalas YMRS y PANSS positiva (B=0.018, p<0.05; B=0.024, p<0.05, respectivamente). A los dos años de seguimiento, los niveles de TAS

correlacionaron negativamente con las puntuaciones en la escala CGAS ($B = -0.009$; $p < 0.05$) y aumentaron las correlaciones positivas y significativas con el resto de las escalas clínicas: YMRS ($B = 0.027$, $p = 0.05$), PANSS positiva ($B = 0.030$, $p < 0.05$), PANSS negativa ($B = 0.025$, $p < 0.05$), PANSS general ($B = 0.021$, $p < 0.05$) y PANSS total ($B = 0.011$, $p < 0.01$) (Tabla 6).

Tabla 6. Coeficientes B de los modelos de regresión lineal entre las evaluaciones clínicas y los niveles de TAS en cada visita (*adaptación de la Tabla 3 perteneciente al Manuscrito I*).

<i>Evaluación clínica</i>	<i>TAS</i>		
	<i>Baseline</i>	<i>1 year</i>	<i>2 years</i>
PANSS pos	--	$B = 0.024$; $p < 0.05$	$B = 0.030$; $p < 0.05$
PANSS neg	--	--	$B = 0.025$; $p < 0.05$
PANSS gen	--	--	$B = 0.021$; $p < 0.05$
PANSS tot	--	--	$B = 0.011$; $p < 0.01$
YMRS	--	$B = 0.018$; $p < 0.05$	$B = 0.027$; $p = 0.05$
HDRS	--	--	--
CGAS	$B = 0.005$; $p < 0.05$	$B = -0.011$; $p < 0.01$	$B = -0.009$; $p < 0.05$

Pos (positiva), neg (negativa), gen (general), tot (total)

El modelo longitudinal empleado para analizar la relación entre la evolución en los niveles de TAS y la evolución de los valores de las escalas clínicas a lo largo del tiempo del estudio, confirmó la asociación entre los niveles de TAS y las escalas CGAS ($\beta = -0.006$, $p = 0.004$, 95% CI: (-0.010, -0.002)), PANSS positiva ($\beta = 0.013$, $p = 0.040$, IC del 95%: (0.001, 0.025)) e YMRS ($\beta = 0.014$, $p = 0.007$, IC 95%: (0.004, 0.025)).

En cuanto a la relación dosis–respuesta entre la escala CGAS y los niveles de TAS a lo largo de las tres visitas, se observó que, en el momento basal, los niveles del parámetro antioxidante aumentaban significativamente a medida que aumentaba la

puntuación en la escala CGAS. Por el contrario, al año y dos años de seguimiento, este efecto se invierte, disminuyendo significativamente los niveles de TAS a medida que aumentaba la puntuación en la escala CGAS (Tabla 7).

Tabla 7. Tamaño del efecto de la puntuación de la escala CGAS sobre los niveles de TAS (95% CIs) (*adaptación de la Tabla 4 perteneciente al Manuscrito I*).

<i>Percentiles</i>	<i>BASAL</i>		<i>1 AÑO</i>		<i>2 AÑOS</i>	
	CGAS	TAS Tamaño del efecto (95% CI)	CGAS	TAS Tamaño del efecto (95% CI)	CGAS	TAS Tamaño del efecto (95% CI)
P3	15	0.08 (0.002, 0.148)	35	-0.39 (-0.626, -0.144)	35	-0.32 (-0.573, -0.068)
P25	30	0.15 (0.003, 0.297)	50	-0.55 (-0.894, -0.206)	51	-0.46 (-0.828, -0.092)
P50	40	0.20 (0.004, 0.396)	63	-0.69 (-1.124, -0.256)	70.5	-0.64 (-1.149, -0.131)
P75	45	0.23 (0.010, 0.450)	80	-0.88 (-1.431, -0.329)	85	-0.77 (-1.383, -0.157)
P97	60	0.33 (0.012, 0.648)	95	-1.05 (-1.704, -0.396)	95	-0.86 (-1.545, -0.175)

2. MANUSCRITO II: ASSOCIATION BETWEEN MEDICATION ADHERENCE AND OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH FIRST-EPISODE MANIA.

2.1. Características de la muestra

De los 60 pacientes iniciales que se incluyeron en el estudio, 44 completaron las visitas del seguimiento y conformaron por lo tanto la muestra final. Estos pacientes fueron clasificados en adherentes (n=28) y no adherentes (n=16). En la siguiente tabla se resumen las características sociodemográficas de la muestra (Tabla 8):

Tabla 8. Características sociodemográficas de la muestra de PEM divididos según la adherencia al tratamiento farmacológico (*adaptación de la Tabla 1 perteneciente al Manuscrito II*).

<i>Características sociodemográficas</i>	<i>Pacientes totales (N=44)</i>	<i>Pacientes adherentes (N=28)</i>	<i>Pacientes no adherentes (N=16)</i>
Edad, n (SD)	27.09 (7.24)	28.36 (6.8)	25.25 (7.85)
Sexo (H/M), n (%)	71.1 /28.9	78.6 /21.4	58.8 / 41.2
Tipo de convivencia			
Familia de origen	51.2	46.2	56.2
Vive con un pariente	4.7	7.6	0
Vive sólo	16.3	23.1	6.3
Familia propia	14.0	15.4	12.5
Piso compartido	11.5	7.7	18.7
Institucionalizado	2.3	0	6.3
Estado socioeconómico, (%)			
1 (más bajo)	7.1	11.5	0
2	14.3	3.8	33.3
3	45.2	46.2	40
4	21.4	23.1	20
5 (más alto)	11.9	15.4	6.7
Ocupación, (%)			
Baja o invalidez	4.7	3.7	6.3
Estudiante	23.3	22.2	25
Desempleado	18.6	7.4	37.5

Activo	53.5		66.7		31.3	
Consumo de tóxicos (%)	Basal	6 meses	Basal	6 meses	Basal	6 meses
Tabaco	27.3	20.9	28.6	25.9	25	12.5
Alcohol	59.1	32.6	60.7	33.3	56.3	31.3
Cannabis	18.2	7	10.7	0	31.3	18.8
Otras sustancias	15.9	0	7.1	0	31.3	0
Tipo de medicación, (%)	Basal	6 meses	Basal	6 meses	Basal	6 meses
Antipsicóticos atípicos	77.7	51.1	85.7	51.9	68.8	56.3
Antipsicóticos atípicos y litio	20	17.7	14.3	18.5	31.3	18.8
Litio	0	11.1	0	14.8	0	6.3
Otros	0	15.5	0	14.8	0	18.8

A la hora de comparar las características sociodemográficas entre ambos grupos de adherencia, observamos que los pacientes no adherentes mostraron una tendencia no significativa a tener un poder adquisitivo más bajo que el grupo adherente ($\chi^2=8.1$, $p=0.088$), una tasa de desempleo más elevada (37.5% vs. 7.45%; $\chi^2=7.42$, $p=0.060$) y presentar un mayor consumo de sustancias tóxicas como la cocaína, opiáceos y anfetaminas al inicio del estudio ($\chi^2=4.8$, $p=0.091$). Además, al final del seguimiento, el grupo no adherente presentó un uso de cannabis significativamente mayor que el grupo adherente ($\chi^2=7.06$, $p<0.05$). En cuanto al tipo de tratamiento farmacológico administrado durante el estudio, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ni tuvo ningún efecto, influencia o interacción, en los resultados que se exponen a continuación:

2.2. Relación entre el grado de adherencia a la medicación y la sintomatología clínica

A partir de la realización de los modelos de regresión lineal múltiple, observamos que a los 6 meses de seguimiento, la adherencia mostró una relación directa significativa con

la escala GAF (B=11.36, 95% CI: 4.51 a 18.22, p<0.01; tras ajustar por el consumo de alcohol y cannabis en el momento basal, consumo de cannabis a los 6 meses, sexo y educación) y una relación inversa con la sintomatología medida con las escalas PANSS total (B=-9.32, 95% CI: -15.49 a -3.14, p<0.01; tras ajustar por el consumo de alcohol en el momento basal y el nivel educativo), PANSS general (B=-4.41, 95% CI: -7.77 a -1.06, p<0.05), HDRS (B=-3.75, 95% CI: -6.94 to -0.56; p<0.05) y la escala de gravedad CGI (OR= 4.64, 95% CI: -2.795 to -0.272, p<0.05; tras ajustar por nivel educativo)(Tabla 9). Estos resultados reflejaron que la sintomatología y la funcionalidad mejoraban en aquellos pacientes adherentes a la medicación.

Tabla 9. Estadísticos de los modelos de regresión entre la evaluación clínica y la adherencia a los 6 meses de seguimiento.

<i>Evaluación Clínica</i>	<i>Adherencia</i>
	6 meses
PANSS pos	B=-1.53; p=0.09
PANSS neg	B=-1.98; p=0.21
PANSS gen	B= -4.41; p<0.05
PANSS tot	B= -9.32; p<0.01
YMRS	B=-2.183; p=0.10
HDRS	B=-3.75; p<0.05
GAF	B=11.36; p<0.01
CGI	
Gravedad	OR= 4.64; p<0.05
Mejoría	OR= 1.79; p=0.357

Pos (positiva), neg (negativa), gen (General), tot (total).

2.3. Relación entre los niveles de estrés oxidativo y la sintomatología clínica

A los 6 meses de seguimiento y tras el empleo de los modelos de regresión lineal múltiple, observamos que la escala HRSD presentó una relación significativa positiva con los niveles de TAS ($B=0.10$, 95% CI: -0.002 a -0.21 , $p=0.05$; tras ajustar por el consumo de alcohol en la visita basal), mientras que la funcionalidad medida con la escala GAF presentó una relación inversa con este parámetro ($B= -0.56$, 95% CI: -0.10 a -0.01 , $p<0.05$; tras ajustar por consumo de tabaco y alcohol basal). Los valores obtenidos mediante la escala CGI de severidad también presentaron una relación con los niveles de TAS, aunque en este caso no fue significativa ($B=0.346$, 95% CI: -0.06 a 0.76 , $p=0.083$). Por otro lado, los niveles de nitritos, NO_2^- , mostraron una relación significativa directa con los valores de la escala PANSS negativa ($B=1.86$, 95% CI: 0.14 a 3.60 , $p<0.05$; tras ajustar por el consumo de alcohol basal).

En resumen, cuánto mayor es la gravedad sintomatológica de un paciente, mayores son sus niveles de estrés oxidativo y su capacidad antioxidante.

La relación entre la capacidad antioxidante y el nivel de estrés oxidativo de los pacientes se observó en la asociación significativa y directa de los parámetros TAS y TBARS ($B=0.82$, 95% CI: 0.22 a 1.42 , $p<0.01$), incrementándose los niveles antioxidantes a medida que aumentaba el daño oxidativo.

2.4. Relación entre el grado de adherencia a la medicación y los niveles de estrés oxidativo

Mediante la utilización del análisis de la varianza (ANOVA) con medidas repetidas, observamos que tanto el grupo adherente como el no adherente presentaban una

reducción significativa de los niveles de TAS ($F=178.99$, $p<0.01$; $F= 29.14$, $p<0.01$; respectivamente) y un aumento significativo de los niveles de NO_2^- a los 6 meses de seguimiento ($F=8.44$, $p<0.01$; $F=5.42$, $p<0.05$; respectivamente) (Fig. 5).

Cuando realizamos la comparación entre grupos de adherencia mediante el empleo de los modelos t-Student para muestras independientes, observamos que, a los 6 meses, los pacientes no adherentes presentaron mayores niveles de TAS ($t=-2.08$, $p<0.05$) en comparación con el grupo adherente. También, aunque de manera no significativa pero sí numérica, el grupo no adherente presentó una mayor actividad del factor de transcripción NRF2 (0.64 ± 0.42 vs. 0.49 ± 0.25) y mayores niveles de los parámetros indicadores de estrés oxidativo, TBARS (2.21 ± 1.14 vs. 1.75 ± 0.97) y NO_2^- (36.72 ± 29.42 vs. 41.67 ± 31.83) al final del seguimiento (Tabla 10; Fig. 5).

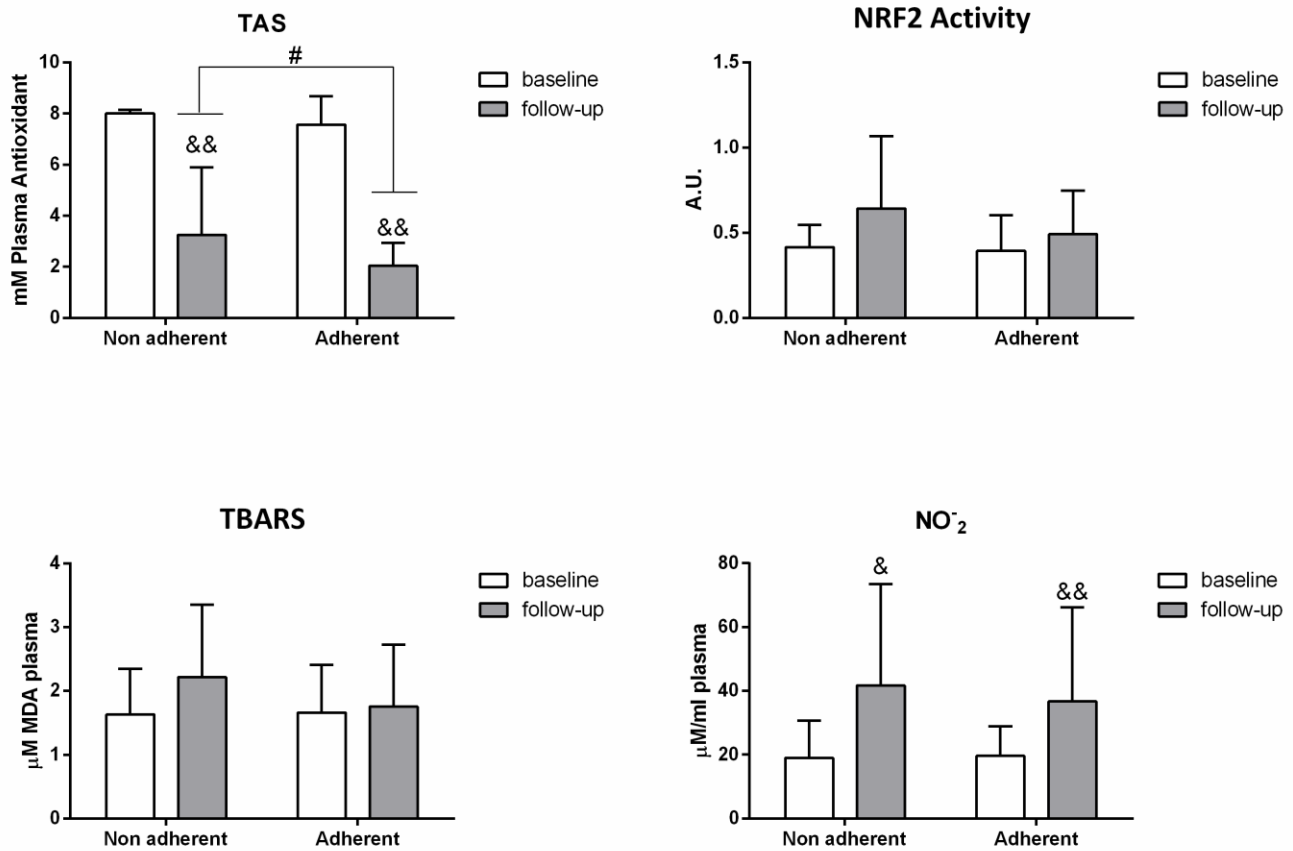


Figura 5. Diferencias entre las medias \pm SD de los biomarcadores oxidativos y antioxidantes entre grupos de adherencia. & $p < 0.05$, && $p < 0.01$ entre la visita basal y los 6 meses de seguimiento dentro del mismo grupo de adherencia. # $p < 0.05$ entre pacientes adherentes y no adherentes a los 6 meses de seguimiento. (Esta imagen se corresponde con la figura 1 del Manuscrito II).

Tabla 10. Parámetros biológicos medidos en el momento basal y a los 6 meses seguimiento divididos por grupo de adherencia (*adaptación de la Tabla 1 perteneciente al Manuscrito II*).

<i>Parámetros estrés oxidativo</i>	<i>Pacientes totales (N=44)</i>		<i>Pacientes adherentes (N=28)</i>		<i>Pacientes no adherentes (N=16)</i>		<i>Estadísticos</i>
	<i>Basal</i>	<i>6 meses</i>	<i>Basal</i>	<i>6 meses</i>	<i>Basal</i>	<i>6 meses</i>	
TAS, mM (SD)	7.65 (1.02)	2.5 (1.83)	7.57 (1.12)	2.04 (0.89)	7.75 (0.90)	3.25 (2.64)*	*t=-2.08, p<0.05
TBARS, μM (SD)	1.61 (0.75)	1.9 (1.04)	1.66 (0.74)	1.75 (0.97)	1.53 (0.80)	2.21 (1.14)	
NO₂⁻, μM (SD)	19.4 (9.88)	38.5 (29.66)	19.61 (9.32)	36.72 (29.42)	18.98 (11.71)	41.67 (31.83)	
NRF2, U.A (SD)	0.40 (0.17)	0.57 (0.35)	0.39 (0.21)	0.49 (0.25)	0.41 (0.13)	0.64 (0.42)	

*Diferencias en los niveles de TAS entre los pacientes adherentes y no adherentes a los 6 meses de seguimiento.

Se comprobó, además, la existencia una relación significativa inversa entre la adherencia al tratamiento y los niveles de TAS a los 6 meses de seguimiento, incrementándose la capacidad antioxidante en aquellos pacientes con una mala adherencia al tratamiento (B=-1.46; 95% CI: -2.60 a -0.32, p<0.05; tras ajustar por el consumo de tabaco a los 6 meses).

Teniendo en cuenta los resultados podemos decir que los pacientes no adherentes presentaron, al final del seguimiento, una menor disminución en los niveles de TAS en comparación con el grupo adherente.

3. MANUSCRITO III: ADHERENCE TO ANTIPSYCHOTIC MEDICATION IN BIPOLAR DISORDER AND SCHIZOPHRENIC PATIENTS: A SYSTEMATIC REVIEW.

3.1. Elección de los artículos incluidos en la revisión sistemática

De los 96 estudios resultantes de la búsqueda electrónica y la búsqueda manual, la revisión sistemática se elaboró a partir de un total de 38 publicaciones acordes a los criterios de inclusión establecidos (Fig. 5). Las características de cada uno de ellos se resumen en la Tabla 11.

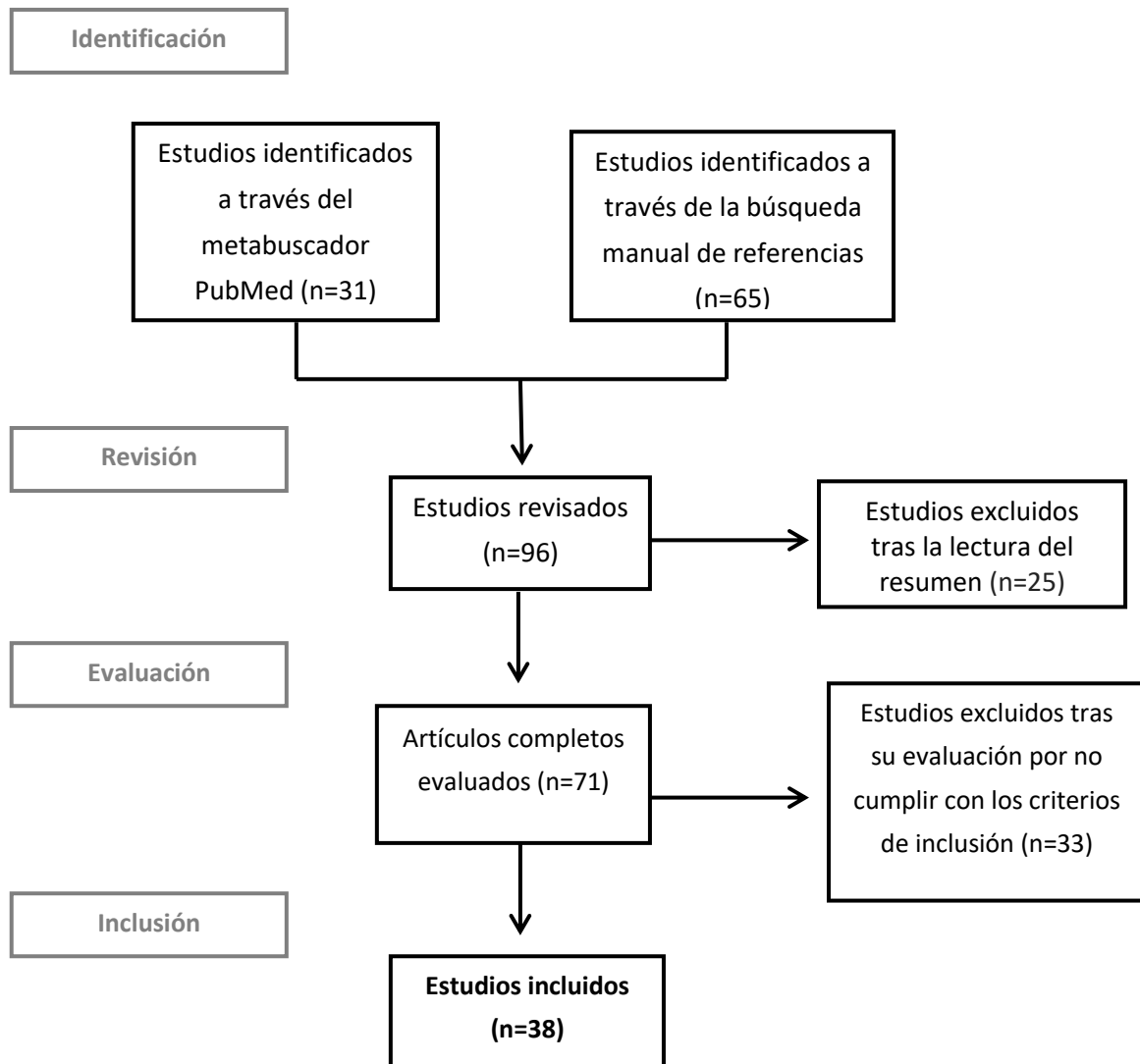


Figura 6. Diagrama de flujo PRISMA (adaptación de la Figura 1, perteneciente al Manuscrito III).

Tabla 11. Resumen de las características de los 38 estudios incluidos en la revisión sistemática (adaptación de la Tabla 1 presente en el Manuscrito III).

	<i>Diagnóstico</i>	<i>Clasificación de adherencia</i>	<i>Metodología</i>	<i>Definición de adherencia/no adherencia</i>	<i>% adherencia/no adherencia</i>
Adams and Scott 2000 (158)	SZ y trastornos afectivos	Adherencia, adherencia parcial y adherencia incierta	<u>Subjetiva:</u> (1) Escala ROMI (<i>Rating of Medication Influence Scale</i>) (2) Cuestionario autoaplicado TRQ (<i>Tablets Routine Questionnaire</i>). (3) Evaluación psiquiátrica independiente	<ul style="list-style-type: none"> • Buena adherencia: las respuestas sugieren un nivel de adherencia >75%. • Adherencia parcial: las respuestas sugieren periodos de adherencia reducida con niveles <70%. • Adherencia incierta: pacientes que no se pudieron incluir en ninguno de los grupos anteriores 	Adherencia: 49% Adherencia parcial: 38% Sin clasificar: 21%
Baldessarini et al 2008 (159)	TB	Adherencia vs. no adherencia	<u>Subjetiva:</u> (1) Cuestionario completado por los psiquiatras (2) Cuestionario autoaplicado completado por los pacientes	No adherencia en el cuestionario para pacientes: ≥ 1 dosis olvidada durante un periodo de 10 días No adherencia en el cuestionario completado por los psiquiatras: opinión basada en criterios clínicos	Cuestionario autoaplicado en pacientes: 56.5% no adherencia Cuestionario completado por los clínicos: 6% no adherencia

Bond et al 2007 (160)	TB	ND	ND	ND	ND
Coldham 2002 (161)	SZ o trastorno esquizoafectivo	Buena adherencia, adherencia inadecuada, no adherencia	<u>Subjetiva:</u> escala de tres puntos adaptada de Hayward et al 1995(162)	<ul style="list-style-type: none"> • No adherencia: abandonar el tto. o tomar la medicación de manera incorrecta durante meses seguidos a lo largo de 1 año • Adherencia inadecuada: tomar la medicación de manera irregular (omitir dosis, pero nunca más de unas semanas 1 año) • Buena adherencia: tomar la medicación correctamente con, omitiendo muy raramente la dosis prescrita 	Adherencia: 41% Adherencia inadecuada: 20% No adherencia: 39%
Czobor et al 2015 (163)	SZ	Adherencia vs. no adherencia	ND	ND	ND
Davis et al 1994 (164)	SZ	ND	ND	ND	ND
Day et al 2005 (165)	SZ o trastorno esquizoafectivo	ND	<u>Subjetiva:</u> (1) Inventario de actitudes hacia la medicación DAI (<i>Drug Attitude Inventory</i>) (2) Escala Van Puten, que mide la experiencia subjetiva del uso	ND	ND

			de los antipsicóticos (3) Test de adherencia Morisky-Green		
<i>Faries et al 2012</i> (166)	SZ, trastorno esquizoafectivo o trastorno esquizofreniforme	ND	ND	ND	ND
<i>Fleck et al 2005</i> (167)	TB	Adherencia alta, adherencia parcial, no adherencia	<u>Subjetiva</u> : cuestionario estructurado administrado por el clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente muy adherente: toma la medicación $\geq 75\%$ del tiempo prescrito • Paciente no adherente: toma la medicación $\leq 25\%$ del tiempo prescrito • Paciente parcialmente adherente: toma el tto. entre el 75 y 25% del tiempo prescrito 	Adherencia alta: 40% Adherencia parcial: 12% No adherencia: 48%
<i>González-Pinto et al 2010</i> (63)	TB	Adherencia vs. No adherencia	<u>Subjetiva</u> Adherencia del paciente durante las últimas 4 semanas indicada por el clínico: <ol style="list-style-type: none"> No se le prescribió medicación al paciente. El paciente tomo casi siempre la medicación. El paciente tomó la medicación la mitad del tiempo. El paciente casi nunca tomó la medicación. 	<ul style="list-style-type: none"> • Adherencia: pacientes sin medicación prescrita o que eran casi siempre adherentes a la medicación. • No adherencia: pacientes que tomaban la medicación la mitad del tiempo o casi nunca. 	Adherencia: 76.6 % No adherencia: 23.4 %

<i>Jeste et al</i> 2003 (49)	SZ o trastorno esquizoafectivo	ND	<u>Subjetiva</u> : evaluación de la adherencia en relación a la capacidad del individuo de administrarse la medicación.	ND	ND
<i>Johnson et al</i> 2007 (168)	TB	El paciente es: siempre adherente, normalmente adherente, ocasionalmente adherente o nunca es adherente	<u>Subjetiva</u> : a partir de una encuesta online	Según respuesta escogida en la encuesta: <ul style="list-style-type: none"> • Paciente siempre adherente: “nunca olvido tomar la medicación” • Paciente normalmente adherente: “raramente olvido tomarme la medicación” • Paciente con adherencia ocasional: “a veces olvido tomar la medicación” • Paciente nunca es adherente: “olvido tomar la medicación frecuentemente” 	Paciente siempre adherente: 23% Paciente normalmente adherente: 37% Paciente ocasionalmente adherente: 23% Paciente nunca adherente: 17%
<i>Jónsdóttir et al</i> 2013 (169)	TB y SZ	Adherencia completa, adherencia parcial, no adherencia.	<u>Objetiva</u> : análisis de sangre <u>Subjetiva</u> : autoinforme de cada paciente mediante la escala de Likert (0-100%), indicando cuánta de la medicación prescrita en la última semana habían tomado.	<ul style="list-style-type: none"> • Adherencia completa: adherencia indicada en autoinforme del 100% y concentración de la medicación en sangre dentro de los niveles de referencia. • No adherencia: adherencia indicada en autoinforme del 0% y/o el análisis en sangre 	<u>SZ</u> Adherencia completa: 55% Adherencia parcial: 34% No adherencia: 11% <u>TB</u> Adherencia completa: 57% Adherencia parcial: 26% No adherencia: 17%

				<p>no muestra concentración de fármacos detectables.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adherencia parcial: adherencia indicada en autoinforme entre el 12% y el 95% y/o la concentración de la medicación en sangre inferior a los valores de referencia. 	
Kahn et al 2008 (170)	SZ, trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoafectivo	Adherencia vs. no adherencia	<u>Subjetiva:</u> escala de un ítem con puntuación del 1 al 7.	Mayor puntuación en la escala, mejor adherencia.	<p><u>Adherencia</u> (puntuación media)</p> <p>Haloperidol: 5.8 (0.11) Amisulprida: 6.0 (0.11) Olanzapina: 6.0 (0.11) Quetiapina: 5.8 (0.11) Ziprasidona: 5.9 (0.13)</p>
Karow et al 2007 (171)	SZ	Los pacientes toman la medicación: casi siempre, a veces, casi nunca.	<u>Subjetiva:</u> evaluaciones por parte de los clínicos y por parte de los propios pacientes.	Adherencia: el paciente y el clínico coinciden en informar que el paciente ha tomado la medicación “casi siempre” en los últimos 12 meses.	<p>Adherencia indicada por los clínicos: 82.9%</p> <p>Adherencia informada por los propios pacientes: 88.3 %</p>
Kemp and Davis 1996 (54)	SZ y TB	ND	<p><u>Subjetiva:</u></p> <p>(1) Cuestionario de evaluación de conciencia de la enfermedad, SAI (<i>Schedule of Assesment of Insight</i>).</p> <p>(2) Inventario de actitudes hacia la medicación DAI (<i>Drug Attitude Inventory</i>).</p>	ND	ND

			<p>(3) Cuestionario de actitudes hacia la medicación ATMQ (<i>Attitudes to Medication Questionnaire</i>)</p> <p>(4) Evaluación del grado de cumplimiento por parte del clínico mediante una escala de 7 puntos</p>		
Lacro et al 2002 (58)	SZ	ND	ND	<p>Definición de adherencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Criterio "estricto": "toma la medicación prescrita regularmente." • Criterio "más estricto": "toma la medicación prescrita al menos el 75% del tiempo." 	<p>Criterio "estricto": 58.8% adherencia</p> <p>Criterio "más estricto": 49.5% adherencia</p>
Lieberman 2007 (172)	SZ	Interrumpen vs. no interrumpen la toma de la medicación	<p><u>Objetiva:</u> recuento mensual de pastillas</p> <p><u>Subjetiva:</u></p> <p>(1) Entrevista directa con los pacientes.</p> <p>(2) Informes de sus familiares y clínicos.</p>	ND	Interrumpen la toma de la medicación (no adherentes): 74%

Lindenmayer et al 2009 (46)	SZ o trastorno esquizoafectivo	Adherencia vs. no adherencia	<u>Objetiva:</u> (1) Recuento diario de pastillas para cada paciente. (2) Medición de la concentración de olanzapina en plasma (1/2 de los pacientes del estudio)	No adherencia: no tomar la dosis completa de la medicación prescrita.	Adherencia: 65.5% No adherencia: 24.5 %
Maeda et al 2006 (173)	SZ	Adherencia vs. no adherencia	<u>Subjetiva:</u> Escala ROMI (<i>Rating of Medication Influence Scale</i>)	ND	ND
Martínez-Aran et al 2009 (65)	TB	Altos niveles de adherencia vs. bajos niveles de adherencia	<u>Subjetiva:</u> (1) Entrevista directa con los pacientes. (2) Entrevista con los parientes de primer grado o parejas. <u>Objetiva:</u> (3) Niveles plasmáticos	Bajos niveles de adherencia: si al menos una de las 3 herramientas de medida de la adherencia sugiere falta de cumplimiento terapéutico.	Altos niveles de adherencia: 60% Bajos niveles de adherencia: 40 %
Menzin et al 2003 (174)	SZ	Adherencia vs. no adherencia	<u>Subjetiva:</u> a partir de registros obtenidos del programa "Medi-Cal" (seguro de salud público en California).	No adherencia: pacientes que no tuvieron registro de suministro de recetas para la medicación prescrita, en los últimos 6 meses del periodo de seguimiento de 1 año.	Pacientes no adherentes en terapia con AA: 58% Pacientes no adherentes en terapia con AT: 33%

Miller et al 2009 (175)	SZ, trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoafectivo.	Adherencia vs. no adherencia	<p><u>Objetiva:</u> Niveles plasmáticos de AP en las semanas 16, 24, 36 y 52 tras el inicio de la medicación.</p> <p><u>Subjetiva:</u> informes semanales de los propios pacientes, familiares y clínicos.</p>	Adherencia: el promedio de adherencia semanal durante 1 mes fue $\geq 50\%$ de la adherencia.	<p>Adherencia: 81%</p> <p>No adherencia: 19 %</p>
Mutsatsa et al 2003 (61)	SZ y trastorno esquizofreniforme	Buena adherencia vs. baja adherencia	<p><u>Subjetiva:</u> escala de 7 puntos CRS (<i>Compliance Rating Scale</i>) cumplimentada basándose en informes de clínicos, familiares y registros médicos.</p>	ND	<p>Buena adherencia: 56%</p> <p>Baja adherencia: 44 %</p>
Nosé et al 2003 (176)	SZ, psicosis o trastorno mental grave	Adherencia vs. no adherencia	<p><u>Subjetiva:</u></p> <p>(1) Entrevista a los pacientes (9% estudios).</p> <p>(2) Revisión de las notas sobre el caso /entrevista a los clínicos (77% estudios).</p> <p>(3) Escalas de valoración (14%).</p> <p><u>Objetiva:</u></p> <p>(4) Test de orina (1%)</p>	<p>No adherencia:</p> <p>(1) No asistir a las citas médicas (52 % estudios)</p> <p>(2) No tomar la medicación prescrita (48% estudios)</p>	<p>No adherencia: 27%</p> <p>Adherencia: 73%</p>
Olivares et al 2008 (177)	SZ	ND	ND	ND	ND

Patel et al 2008 (178)	SZ o trastornos esquizoafectivos	Adherencia vs. no adherencia	<u>Subjetiva:</u> escala ROMI (<i>Rating of Medication Influence Scale</i>)	ND	ND
Perkins 2002 (179)	SZ	ND	ND	ND	ND
Perkins et al 2008 (180)	Primer episodio de SZ, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme	Adherencia vs. No adherencia	<u>Subjetiva:</u> (1) Escala ITAQ (<i>Insight and Treatment Attitude Questionnaire</i>) (2) Informe del clínico <u>Objetiva:</u> recuento de pastillas	ND	Adherencia: 49% No adherencia: 51%
Perlis et al 2010 (181)	TB	Adherencia vs. no adherencia	<u>Subjetiva:</u> informe de los pacientes sobre el total de dosis perdidas de cada medicación prescrita en la última semana. Esta información la recogió el clínico como mg/semana de dosis perdida	No adherencia: olvidar al menos el 25% de las dosis del tto. prescrito	Pacientes adherentes en todas las visitas: 46.40 % Pacientes no adherentes en <10% de las visitas: 13.8 % Pacientes no adherentes entre el 10% y 20% de las visitas: 15.8% No adherentes en ≥ 20% de las visitas: 23.9%
Sajatovic et al 2006 (182)	TB	Adherencia completa, parcial y no adherencia	<u>Subjetiva:</u> índice MPR (<i>Medication Possession Ratio</i>): relación entre el nº de días de suministro de la medicación al paciente y el nº de días de suministro que debería tener el paciente si tomara el tto. según las indicaciones clínicas	Adherencia completa: índice MPR ≥ 0.8 Adherencia parcial: índice de MPR entre 0.8 y 0.5	Adherencia completa: 51.9% Adherencia parcial: 21.2 % No adherencia: 26.9%

Sajatovic et al 2009 (183)	TB	ND	<u>Subjetiva:</u> (1) La escala ITAQ (<i>Insight and Treatment Attitude Questionnaire</i>) (2) La escala SEMI (<i>Subjective Experience of Medication Interview</i>)	ND	ND
Sendt et al 2015 (184)	SZ	No consenso en la clasificación	No consenso: la metodología varía entre los diferentes estudios.	No consenso: la definición varía entre los diferentes estudios.	Los datos varían entre estudios; no se indica una media de adherencia del conjunto de los estudios.
van Nimwegen-Campailla et al 2010 (185)	SZ	Interrupción vs. no interrupción del tto.	<u>Subjetiva:</u> escala LCS (<i>Life Chart Schedule</i>)	ND	No interrupción tto: 34% Interrupción tto: 66. %
Velligan et al 2009 (66)	SZ y TB	ND	<u>Subjetiva:</u> 77% de los estudios. <u>Objetiva:</u> 23% de los estudios.	Adherencia (definición más ampliamente utilizada): tomar \geq 80% de la medicación tanto en SZ como en TB.	<u>ND</u>
Verdoux et al 2000 (62)	SZ, trastorno esquizofreniforme, esquizoafectivo y otros trastornos psicóticos.	Adherencia buena vs. mala	<u>Subjetiva:</u> entrevistas a los pacientes, sus familiares y clínicos.	Mala adherencia: interrupción de la medicación durante al menos 2semanas en un periodo de 6 meses.	Mala adherencia: 33-44% en cada visita del estudio (4 visitas).

Weiden et al 2004 (186)	SZ	Adherencia vs. no adherencia	<u>Subjetiva:</u> escala autoaplicada de 5 puntos que va desde “nunca olvido tomar la medicación” (0) a “siempre me olvido de tomar la medicación (4).	Adherencia: “nunca olvida tomar la medicación” (0). No adherencia: “alguna vez olvido tomar la medicación” (englobando la puntuación del 1-4).	Adherencia: 63% No adherencia: 37%
Zeber et al 2008 (187)	TB	Buena vs. mala adherencia	<u>Subjetiva:</u> dos escalas autoaplicadas complementarias: (1) Días de medicación perdida: nº de días en los últimos 4, que el paciente olvidó tomar al menos una dosis de la medicación). (2) Test de adherencia Morisky-Green.	ND	(1) <u>Nº dosis perdidas:</u> Buena adherencia: 50.9 % Mala adherencia: 49.2 % (2) <u>Test Morisky-Green:</u> Buena adherencia: 51.2% Mala adherencia: 48.7%

TB: trastorno bipolar; SZ: esquizofrenia; ND: no datos; AA: antipsicóticos atípicos; AT: antipsicóticos típicos; tto: tratamiento.

Los factores que se constató influían en la adherencia al tratamiento se clasificaron en aquellos relacionados con (1) el propio paciente (incluye tanto las actitudes y comportamientos del paciente, como la gravedad de los síntomas enfermedad así como factores ambientales, demográficos, cognitivos), (2) el tipo de medicación administrada (antipsicóticos de primera y segunda generación así como la vía de administración de los mismos), (3) las relaciones sociales (alianza terapéutica y el nivel de apoyo familiar) y (4) el sistema sanitario.

3.2. Factores de riesgo comunes en el trastorno bipolar y la esquizofrenia

Nuestra revisión sistemática concluyó que entre los principales **factores comunes a ambas patologías**, que subyacen una mala adherencia encontramos: (1) un bajo nivel educativo, (2) la juventud del paciente, (3) presentar deterioro cognitivo, (4) la gravedad de la sintomatología en el inicio de la enfermedad, (5) el abuso de sustancias tóxicas, (6) pertenecer a una minoría étnica, (7) tener una escasa conciencia de la enfermedad así como (8) una alianza terapéutica pobre, (9) un bajo nivel socioeconómico, (10) encontrar barreras físicas para acceder al tratamiento tanto a nivel económico como de transporte para llegar a los centros hospitalarios y (11) haber tenido malas experiencias durante los ingresos hospitalarios (Tabla 12).

3.3. Factores de riesgo en el trastorno bipolar

En cuanto a los factores específicos de cada patología, encontramos que en el **trastorno bipolar** los factores más relevantes para una mala adherencia al tratamiento farmacológico fueron: (1) presencia de sintomatología psicótica, (2) mayor gravedad en los episodios depresivos, (3) ciclación rápida, (4) alta morbilidad afectiva, (5) comorbilidad con otras patologías como la ansiedad o el trastorno obsesivo compulsivo, (6) efectos adversos a la medicación, siendo los más importantes la ganancia de peso y los efectos cognitivos, (7) mayor duración de los episodios y (8) haber tenido intentos de suicidio (Tabla 12).

3.4. Factores de riesgo en la esquizofrenia

En cuanto a los pacientes con **esquizofrenia**, los factores más relevantes para una mala adherencia fueron: (1) la presencia de sintomatología positiva, (2) sufrir episodios de depresión grave al inicio de la enfermedad, (3) respuesta disfórica temprana, (4) duración corta de la enfermedad (que haya pasado poco tiempo desde el inicio de la misma), (5) interrupción del tratamiento voluntariamente habiendo transcurrido poco tiempo desde el debut de la patología, (6) experimentar efectos adversos a la medicación siendo los más relevantes los síntomas extrapiramidales, la disforia provocada por los antipsicóticos, disfunción sexual y la ganancia de peso, (7) una mala respuesta o baja tolerancia al tratamiento y (8) experimentar un sentimiento de hostilidad hacia el tratamiento pautado y al servicio sanitario (Tabla 12).

Tabla 12. Factores de riesgo implicados en la falta de adherencia, comunes a ambas patologías y específicos para cada una de ellas (*adaptación de la Tabla 2 presente en el Manuscrito III*).

Factores comunes a ambas patologías implicados en la falta de adherencia	
Bajo nivel educativo	
Juventud del paciente	
Daños cognitivos	
Alta intensidad de la sintomatología delirante y de la suspicacia	
Abuso/dependencia de sustancias tóxicas	
Etnia minoritaria	
Pobre conciencia de enfermedad	
Pobre alianza terapéutica	
Bajo nivel socioeconómico	
Barreras físicas para acceder al tratamiento	
Mala experiencia en los ingresos hospitalarios	
Efectos secundarios a la medicación	
Factores implicados en la falta de adherencia en el Trastorno Bipolar	Factores implicados en la falta de adherencia en la Esquizofrenia
Síntomas psicóticos	Síntomas positivos
Episodios depresivos de gravedad	Sintomatología depresiva grave en el momento basal
Ciclación rápida	Respuesta disfórica temprana
Alta comorbilidad afectiva	Duración corta de la enfermedad
Comorbilidad con otras enfermedades (Ansiedad, TOC)	Discontinuación temprana del tratamiento
Efectos secundarios: ganancia de peso, efectos cognitivos	Efectos secundarios: síntomas extrapiramidales, disforia provocada por antipsicóticos, acatisia, disfunción sexual y ganancia de peso
Mayor duración de los episodios	Falta de eficacia e intolerancia al tratamiento
Intentos de suicidio	Hostilidad hacia el tratamiento

5. DISCUSIÓN

En este apartado integraremos una discusión sobre los tres estudios desarrollados durante esta Tesis Doctoral y que nos han permitido responder a los objetivos e hipótesis iniciales. Primeramente, discutiremos los resultados que responden a cómo la evolución clínica del paciente se relaciona con la evolución de los parámetros antioxidantes. Segundo, nos centraremos en la discusión de cómo la adherencia al tratamiento farmacológico modula tanto la sintomatología clínica del paciente como su estado oxidativo y antioxidante. Por último, se discutirán los factores de riesgo de mala adherencia en esquizofrenia y trastorno bipolar, y las posibles estrategias dirigidas a mejorar dicha adherencia terapéutica.

Los dos hallazgos más relevantes de esta investigación son que el momento evolutivo de la psicosis modifica la capacidad antioxidante en función de la gravedad de la misma; y que la falta de adherencia al tratamiento se relaciona con una mayor gravedad clínica y también con los parámetros antioxidantes.

El primero de los hallazgos lo encontramos durante el estudio de nuestra muestra de pacientes menores de edad con un PEP. En este estudio observamos cómo al finalizar los dos años de seguimiento, la capacidad antioxidante, medida a través del parámetro TAS, se incrementaba de manera significativa en comparación con los niveles medidos en el momento del debut de la enfermedad. Estos resultados concuerdan con los encontrados por Ruiz-Litago et al en su estudio con pacientes PEPs adultos, donde, tras el debut de la enfermedad y durante los primeros meses de seguimiento, los valores de TAS decaían significativamente, pero al finalizar el estudio al año de seguimiento, los niveles de TAS aumentaron recobrando niveles basales (109). Al relacionar los niveles antioxidantes con el estado clínico del paciente observamos que, en el momento basal una mayor gravedad de la sintomatología clínica se relacionó con una menor capacidad antioxidante. Sin embargo, a largo plazo, esta relación se invierte y la capacidad antioxidante resulta mayor en aquellos pacientes que presentaron un estado clínico de mayor gravedad. Específicamente pudimos comprobar que los pacientes con una sintomatología psicótica mayor y una peor funcionalidad a los dos años de seguimiento, mostraban niveles de TAS más elevados, sin que el tratamiento farmacológico administrado tuviera ningún efecto o interacción sobre este parámetro. Esta inversión, podría tener relación con la teoría de *estrés-hormesis*, y muestra que en

aquellos pacientes cuya sintomatología grave y cuya disfuncionalidad persisten a lo largo del tiempo, su sistema biológico antioxidante trabaja de forma más intensa en el largo plazo, que aquellos pacientes con una mejor evolución clínica.

La clásica teoría de *estrés-hormesis* sugiere que una corta exposición a un bajo nivel de estrés desencadena mecanismos de protección que ayudan al sistema biológico a recuperar niveles basales y mejorar la respuesta futura, frente a altos niveles de estrés (188,189). En otras palabras, induce un efecto homeostático. Esta teoría ha sido apoyada por varios autores que sugieren que cuanto mayor sea el daño oxidativo en la célula (sin llegar a producirse eventos de apoptosis celular), mayor será su capacidad antioxidante (190–193). A nivel celular este mecanismo compensatorio se produce a través de la regulación enzimática, estimulando la respuesta antioxidante. Como comentamos al inicio de esta Tesis Doctoral, el incremento de la capacidad antioxidante está mediado por el factor de transcripción NRF2, que en respuesta a un estado oxidativo migra al núcleo donde iniciará la transcripción de múltiples genes que codifican para un elevado número de enzimas antioxidantes (118,119,188,194). Algunos estudios han señalado que la activación del factor NRF2, podría reducir la susceptibilidad de neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y microglía al daño oxidativo, lo que tendría gran importancia para futuras estrategias terapéuticas. (195,196).

Muy pocos estudios han investigado la relación entre el estado clínico del paciente y las alteraciones encontradas en sus parámetros oxidativos de forma evolutiva y, hasta donde sabemos, nuestro equipo ha sido el primero en investigar esta relación en una muestra de niños y adolescentes con un PEP durante los primeros años de evolución de la enfermedad. Previamente, en estudios transversales como el de Zhang et al, se evaluó la asociación entre el daño cognitivo y los niveles de TAS en una muestra de pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia (193). En consonancia con nuestros hallazgos, observaron una correlación inversa entre estas variables, indicando que cuánto menor era la puntuación en la batería neuropsicológica *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, RBANS* (197) (menor puntuación en esta escala implica mayor daño cognitivo), más elevados eran los niveles de TAS. En la misma línea de estos resultados, Sánchez-Rodríguez et al, compararon los daños cognitivos y la capacidad antioxidante entre poblaciones de ancianos que habitaban

zonas rurales y urbanas, descubriendo una correlación significativa inversa entre los niveles de TAS y la función cognitiva, siendo aquellos que presentaban un mayor daño cognitivo (menor puntuación en la prueba *Mini-mental state examination*, MMSE (198)) mayores niveles de capacidad antioxidante tenían. Por su parte, Raffa et al, en una muestra de pacientes con un PEP encontraron una asociación directa y significativa entre una mayor sintomatología positiva de los pacientes y el aumento de los niveles de GSH total y reducido (199). La explicación a este hecho la encontraba en la relación entre la sintomatología positiva y la hiperactividad de la dopamina subcortical presente en pacientes con esquizofrenia (200). La actividad de la dopamina se ha asociado en varios estudios a la generación de radicales libres (200–203), sugiriendo que el aumento en los niveles de GSH, sería parte de la respuesta compensatoria del organismo al daño oxidativo. De esta respuesta también hablaron Yao et al, al encontrar una relación significativa entre la gravedad sintomática y los niveles de la enzima antioxidante GPx, indicando la posibilidad de que la psicosis estuviera asociada a un incremento de la producción de radicales libres y que por lo tanto los niveles de esta enzima aumentarían como mecanismo compensatorio al estrés oxidativo (204).

Tras los resultados obtenidos y partir de las evidencias recientes que sugieren que el tratamiento farmacológico habitual indicado en la SZ y el TB (antipsicóticos y sales de litio) pudiera tener un papel modulador en el estado oxidativo de estos pacientes, nuestro grupo desarrolló el estudio presentando en el **Manuscrito II**.

En este segundo estudio realizamos un seguimiento de 6 meses a una población de PEM, tratados en su mayoría con antipsicóticos atípicos (uno de los fármacos más efectivos durante los episodios maníacos (205), con el objetivo de averiguar la asociación la adherencia al tratamiento, la sintomatología clínica y los parámetros oxidativos/antioxidantes, en esta muestra de pacientes.

El hallazgo más importante de este trabajo fue que la falta de adherencia a la medicación no estaba asociada solamente a un empeoramiento de la sintomatología clínica del paciente, como se ha podido constatar en estudios previos (46,206), sino que también estaba asociada con el sistema de defensa antioxidante. Al final del seguimiento ambos grupos de adherencia presentaron una reducción en sus niveles de

TAS, pero contrariamente a lo planteado en la hipótesis inicial de este trabajo, los pacientes no adherentes tuvieron una reducción significativamente menor de los niveles de TAS en comparación con el grupo adherente, existiendo una relación significativa e inversa entre la adherencia y los niveles de este parámetro. El hallazgo tiene relación con lo encontrado en el **Manuscrito I**, a mayor gravedad (en este caso debido a la falta de adherencia), menor reducción de los niveles de TAS. La explicación a este hecho posiblemente se encuentre en que en este grupo presentó un aumento (numérico) de los parámetros oxidativos en comparación con el grupo adherente, desencadenando una respuesta compensatoria por parte del organismo. Como explicamos previamente, este mecanismo de adaptación se inicia con la migración del factor de transcripción NRF2 al núcleo donde activa la transcripción de genes que codifican para una gran número de enzimas antioxidantes aumentando por lo tanto la capacidad antioxidante (207). En este estudio, la actividad de este factor de transcripción fue analizada y aunque el aumento presente en el grupo no adherente en comparación con el grupo adherente al final del seguimiento no llegó a ser significativo, esta respuesta compensatoria sí que la pudimos explicar mediante la correlación significativa y positiva entre los niveles de TBARS y TAS a los 6 meses, aumentando este último parámetro en respuesta al aumento del daño oxidativo.

En la bibliografía existen numerosos estudios, clínicos y preclínicos, donde se analiza el efecto que el uso de antipsicóticos y las sales de litio tienen sobre el estrés oxidativo, pero los resultados aportados resultan contradictorios (130,208–213). En un estudio preclínico realizado por MacDowell et al, los autores evaluaron el efecto regulador que la paliperidona tenía sobre los mecanismos antioxidantes a través del factor de transcripción NRF2, en ratas sometidas a estrés agudo y crónico. Los resultados indicaron que el uso de la paliperidona, mantenía los niveles de antioxidantes dentro de la normalidad a través de la regulación de NRF2, previniendo la disminución que el estrés provocaba en los mismos, al contrario de lo que ocurría en aquellas ratas a las que se le inyectó solución salina en vez del antipsicótico (214). En cambio, Zhang et al en un estudio clínico llevado a cabo con pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, no observaron, por parte del uso de antipsicóticos típicos o atípicos, ningún efecto modulador sobre la capacidad antioxidante o el daño oxidativo presente en estos

pacientes (130). Bengesser et al, por su parte, pudieron observar que en pacientes con trastorno bipolar en fase de eutimia, el uso de antipsicóticos atípicos aumentaba significativamente los niveles de estrés oxidativo en comparación con aquellos que no seguían un tratamiento neuroléptico, mientras que el uso de las sales del litio presentaba un efecto protector frente al daño oxidativo (215) .

En nuestro estudio, al final del seguimiento, tanto los pacientes adherentes como no adherentes presentaron una disminución significativa en sus niveles antioxidantes (TAS) y un aumento de los niveles oxidativos (NO_2^-) sin que el tratamiento farmacológico tuviera ningún efecto modulador sobre estos parámetros. Por su parte, sí encontramos una relación con el estado clínico del paciente, aumentando los niveles de TAS y NO_2^- con la gravedad de la sintomatología. Estos resultados están en línea con los presentados por nuestro grupo en el **Manuscrito I** y por Ruiz-Litago et al (109), donde los cambios experimentados a lo largo del tiempo en una muestra de PEPs en los diferentes parámetros oxidativos y antioxidantes estudiados, no respondieron a un efecto farmacológico si no que estarían relacionados con la evolución en la sintomatología clínica de los pacientes durante las primeras etapas de la enfermedad. Yao et al., tampoco observaron ningún efecto por parte de los antipsicóticos sobre el sistema antioxidante de una muestra de pacientes con esquizofrenia (204,216,217), sugiriendo que las alteraciones presentes en los parámetros antioxidantes, estarían relacionadas con su estado clínico y no con la terapia farmacológica.

A la vista de estos resultados podemos decir que una buena adherencia al tratamiento farmacológico no sólo implicaría una mejoría del estado clínico global del paciente, sino que posiblemente y de manera indirecta por este efecto en la sintomatología, modularía el sistema de defensa antioxidante de los pacientes, provocando una menor activación del mismo.

Una óptima adherencia terapéutica se convierte así en un objetivo a perseguir en la práctica clínica avalado tanto a nivel clínico como biológico. Por ello, nuestro grupo llevó a cabo una revisión sistemática, que conforma el **Manuscrito III** de esta Tesis Doctoral, con el objetivo de determinar los factores de riesgo que implican una mayor propensión a incumplir con el tratamiento prescrito y las posibles estrategias enfocadas a mejorar la adherencia de los pacientes.

La esquizofrenia y el trastorno bipolar presentan un rango de adherencia a los antipsicóticos que oscila entre el 20 y el 89 % (56,57), con tasas medias de adherencia del 41% (58) y 57 % (59) respectivamente. Esto trae consigo consecuencias negativas no sólo para los pacientes sino también para sus familias y el entorno social. Por lo tanto, para los clínicos, aumentar estos porcentajes es uno de los desafíos más importantes en el tratamiento de estas afecciones psiquiátricas.

Tras la elaboración de la revisión sistemática” *Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: a systematic review*” hemos podido identificar los factores de riesgo más importantes tanto en el trastorno bipolar como en la esquizofrenia, y gracias a ello, plantear estrategias en potenciales áreas de intervención que permitan mejorar la adherencia en este tipo de pacientes.

El aspecto más importante a tener en cuenta es la juventud del paciente. Cuando los primeros episodios debutan en la infancia o adolescencia aumenta la probabilidad de que el pronóstico de la enfermedad sea más grave que cuando se inicia en la etapa adulta (139).

La asociación de la falta de adherencia con una mayor juventud en el paciente puede deberse a factores biológicos, psicológicos y sociales. En particular, los adolescentes son menos tolerantes a los efectos adversos provocados por los antipsicóticos (disfunciones sexuales, sedación), tienden a estar más preocupados por el estigma social de la enfermedad mental y suelen ser más impulsivos e impacientes cuando el tratamiento es complejo o no ven una mejoría en la sintomatología tan rápida como ellos esperaban. Todas estas actitudes propician la interrupción voluntaria de la medicación (218).

En un estudio con adolescentes tratados con antipsicóticos, se evaluó la experiencia subjetiva con la medicación y se observó que una actitud positiva hacia la medicación estaba asociada significativamente con una mayor adherencia a la misma, acompañado de una disminución de la sintomatología y una mejora en el funcionamiento del paciente (219). Para conseguir este cambio de actitud en el paciente es esencial incluir psicoeducación en el programa terapéutico para ofrecer a los pacientes información y conocimientos sobre su enfermedad, la medicación que se

les prescribe, sus efectos secundarios y la prevención de recaídas (66). En este sentido, se propuso un modelo psicológico, el modelo de creencias de salud (*Health Belief Model, HBM*) cuyo objetivo es explicar y predecir comportamientos saludables, centrándose en actitudes y creencias de los individuos que puedan tener influencia sobre la adherencia (58). Este modelo pone el foco de atención en la existencia de dos comportamientos que juegan un papel muy importante en la aceptación de la medicación: primero, el paciente debe ser consciente de su propia condición (percibir su vulnerabilidad y la gravedad de su enfermedad) y segundo, conocer e interiorizar los beneficios de una buena adherencia al tratamiento (63,161,179). Estos dos requisitos son de gran importancia sobre todo en pacientes con un PEP en la adolescencia, un periodo crítico en el desarrollo individual y social del paciente, por lo que la implantación de programas especializados en intervención temprana se hacen necesarios (220,221) con el fin de intentar minimizar las consecuencias de la psicosis (222).

En esta misma línea es necesario indicar que la psicoeducación no debería impartirse únicamente a los pacientes sino que también y en la medida en la que los pacientes acepten, debería extenderse a los familiares, ya que se ha comprobado que la implicación familiar ayuda a reducir las recaídas y aumentar la efectividad del tratamiento (223), ayudando a la dispensación del mismo, apoyando a los pacientes en el curso de la enfermedad, recordándoles la toma de la medicación, las visitas médicas y mejorando el entorno del paciente.

La alianza terapéutica entre el paciente y el psiquiatra es también uno de los factores importantes y de mayor influencia en la adherencia a los antipsicóticos (165,187,224). Un estudio en pacientes con TB observó que la colaboración e implicación de los pacientes en su tratamiento estaba significativamente asociado con una buena adherencia. Un psiquiatra que tenga en consideración las opiniones y dudas de sus pacientes respecto al tratamiento y un paciente que se involucre en la gestión de su propia enfermedad, dará como resultado una combinación óptima para lograr una buena adherencia (225).

En este sentido, el primer contacto entre el paciente y el sistema de salud es también un acontecimiento fundamental ya que influirá en la percepción del paciente a corto y

largo plazo. Factores como la accesibilidad de los médicos con los que el paciente pueda hablar de sus creencias, miedos y necesidades sobre su enfermedad y tratamiento, la continuidad en el cuidado por un único equipo de personal sanitario, visitas médicas más frecuentes o de mayor duración (66) y una garantía de accesibilidad al Sistema de Salud, ayudan al paciente a desarrollar una percepción positiva de su enfermedad y del sistema sanitario (226).

Otros factores sociodemográficos que tienen un gran impacto sobre la adherencia son el nivel educativo y la calidad de vida, siendo los pacientes con menores puntuaciones en estos dos índices los más propensos a tener una mala adherencia (168), tal y como observamos en las características sociodemográficas de la muestra estudiada en el Manuscrito II, presentando el grupo no adherente una tendencia a tener una tasa de desempleo mayor y un menor poder adquisitivo en comparación con el grupo adherente.

En el caso del consumo de tóxicos, el abuso de alcohol y drogas se puede decir que tienen una relación casi directa con la falta de adherencia a los antipsicóticos (62,163,175,180,185). De hecho, en un estudio con pacientes con TB, la dependencia al alcohol fue uno de los factores más asociados con la falta de adherencia, por encima de la juventud del paciente e incluso de los efectos secundarios del tratamiento. Los hallazgos de Barbeito et al (227) en PEPs corroboran la relación entre la falta de adherencia y el consumo de cannabis y además, resaltaron no sólo que los pacientes que nunca habían usado cannabis tenían mejor adherencia, sino también que los pacientes que no eran usuarios actuales, pero con un historial previo de dependencia a cannabis, también se adhirieron bien al tratamiento. Estos resultados fueron respaldados por el estudio de Sajatovic et al., (228), donde un pasado de abuso de sustancias no marcó diferencias en cuanto a la adherencia al tratamiento presente de los pacientes. Con estos datos podemos decir que el abuso de cannabis no causa daños irreversibles en los pacientes, por lo que el objetivo de las intervenciones psicoeducativas propuestas anteriormente debería ser crear un tratamiento personalizado, para mejorar no sólo la adherencia a la medicación si no también alentar y ayudar al cese del abuso de sustancias tóxicas.

En cuanto a los efectos secundarios de los antipsicóticos, la ganancia de peso es uno de los más importantes asociados a la falta de adherencia (66). De hecho, hay una asociación entre la adherencia y el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes, disminuyendo la adherencia cuanto mayor es el IMC y cuanto mayor es la ansiedad subjetiva relacionado con la ganancia de peso (186). Los efectos secundarios extrapiramidales tales como el pseudoparkinsonismo, acatisia, disquinesia y disfunciones sexuales también fueron clave en la falta de adherencia de los pacientes (179). Una manera de abordar este tipo de factores sería crear estrategias para ofrecer tratamientos específicos según las características de los pacientes, considerando cuidadosamente la relación riesgo-beneficio de cada fármaco y seleccionando aquellos con menos probabilidades de tener efectos secundarios relevantes en pacientes determinados (229–233). En definitiva, se trataría de personalizar el tratamiento en función de los efectos secundarios.

El tipo de antipsicótico (de primera generación, típico o de segunda generación, atípico), podría ser un factor con repercusión en la pérdida de adherencia relacionado con la eficacia o a los efectos secundarios provocados, pero en ninguno de los artículos revisados encontramos diferencias significativas respecto al uso entre un tipo u otro (170,234). En cuanto a la vía de administración de los antipsicóticos, las formulaciones intramusculares de larga duración, son las escogidas mayoritariamente cuando los pacientes tienen una falta grave de adherencia, aunque en este sentido los resultados difieren dependiendo del tipo de ensayo (235). A pesar del uso de este tipo de medicación, la falta de conciencia de la enfermedad o la mala alianza terapéutica, entre otros factores, hacen que el paciente continúe presentando una adherencia incorrecta. Por ello, y aunque la medicación de larga duración es una ayuda para mejorar la adherencia (236,237), en la medida de lo posible, es importante acompañar el tratamiento farmacológico con información sobre los beneficios que le proporcionará al paciente la correcta toma de la medicación e intentar reducir, siempre y cuando sea posible la polifarmacia, que incrementa el riesgo de efectos secundarios e interacciones farmacológicas. Además, reducir el número de pastillas, siempre dentro de los límites de lo posible es una buena manera de ayudar a mejorar la adherencia del paciente, haciendo más fácil la toma del tratamiento (238).

Otro factor importante a la hora de manejar el tratamiento farmacológico, es el daño cognitivo que presentan muchos pacientes con un trastorno psiquiátrico. En los últimos años, diferentes estudios han intentado clarificar la relación entre esta disfunción cognitiva y la adherencia. Jeste et al (49) en pacientes con SZ, que la disfunción en la memoria y en la conceptualización eran muy buenos predictores de un mal manejo del tratamiento farmacológico. Martínez-Aran et al (65), analizaron la disfunción cognitiva en una muestra de pacientes con TB y encontraron que los pacientes con menores niveles de adherencia tenían mayor daño cognitivo. En este tipo de pacientes, la adherencia podría mejorarse con el uso de alertas o cajas de pastillas electrónicas, para recordarles la toma de la medicación y con ello asegurarles la correcta toma de los fármacos (239). También Perlis et al., observaron que los daños presentes en la memoria parecía ser el único predictor significativo para la falta de adherencia en 3460 pacientes con TB, lo que podría indicar que la falta de adherencia podía ser debido más probablemente a los déficits cognitivos que cada vez reconocemos más en este tipo de pacientes (240).

A la vista de los resultados anteriores, Velligan et al desarrollaron un programa denominado “Entrenamiento de Adaptación Cognitiva”. Una intervención que utiliza diferentes estrategias dirigidas a mejorar múltiples dominios del funcionamiento del paciente, incluida la adherencia, el cuidado personal y actividades de la vida diaria de pacientes, en este caso con SZ. Para mejorar la adherencia se emplearon técnicas como las listas de verificación o *checklists*, cajas de almacenamiento de pastillas con alarmas o el uso de señales reconocibles por el paciente que resultó en un incremento de la adherencia al tratamiento farmacológico en comparación con el tratamiento habitual (241).

Otro aspecto clínico que se ha relacionado en varios estudios con la adherencia es la sintomatología que presentan los pacientes al inicio y durante el curso de la enfermedad. En pacientes con TB, la presencia de sintomatología psicótica al inicio del tratamiento se asoció a una mala adherencia. La duración de los episodios también resultó ser un factor importante clave en este aspecto: los pacientes con episodios cortos tenían una mayor adherencia que aquellos con episodios más largos (63). En un estudio con 128 pacientes diagnosticados de SZ, se observó que en aquellos pacientes

que presentaron una respuesta disfórica temprana en el curso de la enfermedad, tenía una menor adherencia al tratamiento (185) y Verdoux et al observaron que en pacientes con este mismo diagnóstico, una mayor intensidad de sintomatología positiva también se asociaba a una mala adherencia (62). A la vista de los resultados, la caracterización de la sintomatología de estos pacientes al inicio de la enfermedad y durante el curso de la misma, parece ser un área de intervención interesante sobre la que actuar con el fin último de aumentar los porcentajes de adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con TMG.

Limitaciones de los estudios

Los estudios incluidos en nuestro trabajo de investigación presentan algunas limitaciones que conviene comentar:

- La primera hace referencia al tipo de muestra en la que se han medido las variables biológicas estudiadas en el Manuscrito I y II de esta Tesis Doctoral. Los parámetros oxidativos y antioxidantes han sido analizados a nivel periférico lo cual no deja de ser una estimación o reflejo de lo que sucede en el sistema nervioso central. Se decidió asumir esta aproximación tras las evidencias obtenidas en la bibliografía (137,138).
- Una segunda limitación presente en los dos primeros estudios, está relacionada con la pérdida de pacientes durante el seguimiento. Uno de los motivos principales de esta pérdida se basa en las características propias de los pacientes con un primer episodio psicótico o de manía ya que se trata de pacientes con una baja o nula conciencia de la enfermedad, lo que dificulta su adherencia a los diferentes estudios. En el Manuscrito I, además, los pacientes incluidos tienen edades comprendidas entre los 9 y 17 años, con un seguimiento de dos años de duración, factores que añaden mayor dificultad a la permanencia de los pacientes hasta el final del estudio. Otro hecho que provoca la disminución de los datos obtenidos a lo largo del estudio, es el rechazo por parte de los pacientes a la realización de las extracciones

sanguíneas necesarias en cada visita, invalidando, por lo tanto, los datos que nos hayan proporcionado previamente. Sin embargo, la pérdida de pacientes fue únicamente del 35% en el Manuscrito I y del 26% en el Manuscrito II, lo que confiere fortaleza a estos estudios frente a otras muestras de pacientes en fases iniciales.

- La siguiente limitación hace referencia la metodología empleada para medir la adherencia de los pacientes en el Manuscrito II. Únicamente se emplearon métodos indirectos basados en entrevistas e informes de los clínicos responsables de cada paciente. En la mayoría de los estudios encontrados en la literatura, emplean este tipo de metodología para evaluar la adherencia en comparación con aquellos que emplean metodología directa como análisis de sangre u orina: un 77% vs. 23%, respectivamente (66). Esta última limitación se refleja en los resultados del Manuscrito III, de esta Tesis.
- La última limitación al encontramos en la metodología presente en el Manuscrito III a la hora de llevar a cabo la evaluación de la calidad de cada artículo incluido en la revisión. El empleo de las fichas de lectura crítica permite un análisis exhaustivo de cada estudio, pero con un alto grado de sesgo por interpretaciones subjetivas. Como fortaleza se realizó una revisión independiente de dos investigadores diferentes.

En resumen, este trabajo de Tesis Doctoral profundiza en los mecanismos fisiopatológicos que se ponen en marcha durante el debut de la SZ y TB y los primeros años de evolución de la enfermedad. En concreto, este trabajo se ha centrado en la relación entre una mejor capacidad antioxidante y un peor estado general del paciente. Así mismo hemos podido observar cómo una correcta adherencia al tratamiento farmacológico influye de manera indirecta sobre esta relación, a través de la modulación de la sintomatología clínica.

6. CONCLUSIONES

- I. Tras el debut de un primer episodio psicótico y de manía, la capacidad antioxidante de los pacientes se relaciona con su estado clínico y funcional.
- II. En pacientes con un primer episodio psicótico, al inicio de la enfermedad un peor estado clínico se relaciona con una menor capacidad antioxidante, invirtiéndose esta relación a largo plazo, aumentando la capacidad antioxidante cuanto mayor es la sintomatología del paciente.
- III. En pacientes con un primer episodio de manía, una mayor sintomatología clínica se relaciona con un aumento en los niveles de estrés oxidativo y de la capacidad antioxidante del organismo.
- IV. En pacientes con un primer episodio de manía, el aumento de los niveles de daño oxidativo se relaciona significativamente con el aumento en los niveles de antioxidantes apuntando hacia una respuesta adaptativa del organismo.
- V. Ni el tratamiento farmacológico ni la dosis prescrita tuvo influencia en las relaciones entre la capacidad antioxidante/niveles de estrés oxidativo y el estado clínico del paciente con un primer episodio psicótico y de manía.
- VI. En pacientes con un primer episodio de manía la correcta adherencia al tratamiento farmacológico influye de manera indirecta sobre la capacidad antioxidante a través de la disminución de los síntomas, modulando el sistema de defensa antioxidante de los pacientes provocando una menor activación del mismo.
- VII. Los factores más relevantes asociados con una mala adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y trastorno bipolar son: la juventud del paciente, el abuso y/o dependencia de sustancias tóxicas, una baja conciencia de enfermedad, una pobre

alianza terapéutica, un nivel socioeconómico y educativo bajos, experimentar efectos secundarios a la medicación y pertenecer a un grupo étnico minoritario.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. AMAIA ORTIZ DE ZÁRATE SAN AGUSTÍN, ISABEL ALONSO DURANA, AIZIBER UBIS GONZÁLEZ, M^A ÁNGELES RUIZ DE AZÚA VELASCO. *Trastorno mental grave de larga evolución*. Elsevier España, 2010
2. GRUPO DE TRABAJO DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE INTERVENCIONES PSICOSOCIALES EN EL TRASTORNO MENTAL GRAVE. *Guía de Práctica Clínica de Intervenciones Psicosociales en el Trastorno Mental Grave. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social*. 2009th ed. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS: Ministerio de Ciencia e Innovación, 2009
3. PARABIAGHI A, BONETTO C, RUGGERI M, LASALVIA A, LEESE M. Severe and persistent mental illness: a useful definition for prioritizing community-based mental health service interventions. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2006;**41**:457–463.
4. NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH. *Towards a model for a comprehensive community-based mental health system*. Washington, DC: NIMH, 1987
5. SCHINNAR AP, ROTHBARD AB, KANTER R, JUNG YS. An empirical literature review of definitions of severe and persistent mental illness. *Am J Psychiatry* 1990;**147**:1602–1608.
6. RUGGERI M, LEESE M, THORNICROFT G, BISOFFI G, TANSELLA M. Definition and prevalence of severe and persistent mental illness. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2000;**177**:149–155.
7. CIE-10. *Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud*. 10^a rev. Washington: Organización Mundial de la Salud, 2003
8. RUGGERI M, LEESE M, THORNICROFT G, BISOFFI G, TANSELLA M. Definition and prevalence of severe and persistent mental illness. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2000;**177**:149–155.
9. ENDICOTT J, SPITZER RL, FLEISS JL, COHEN J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976;**33**:766–771.
10. POCKLINGTON AJ, O'DONOVAN M, OWEN MJ. The synapse in schizophrenia. *Eur J Neurosci* 2014;**39**:1059–1067.
11. INSEL TR. Rethinking schizophrenia. *Nature* 2010;**468**:187–193.
12. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edn (DSM-5)*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2013

13. PERÄLÄ J, SUVISAARI J, SAARNI SI et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 2007;**64**:19–28.
14. MCGRATH J, SAHA S, CHANT D, WELHAM J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008;**30**:67–76.
15. LAURSEN TM, MUNK-OLSEN T, VESTERGAARD M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2012;**25**:83–88.
16. WHO. World Report on Disability. 2011.
17. MATHERS CD, LONCAR D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;**3**:e442.
18. HECKERS S, BARCH DM, BUSTILLO J et al. Structure of the psychotic disorders classification in DSM-5. *Schizophr Res* 2013;**150**:11–14.
19. BITANHIRWE BKY, WOO T-UW. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;**35**:878–893.
20. HEINRICHS RW, ZAKZANIS KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;**12**:426–445.
21. KEEFE RSE, EESLEY CE, POE MP. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005;**57**:688–691.
22. HÄFNER H, HAMBRECHT M, LÖFFLER W, MUNK-JØRGENSEN P, RIECHER-RÖSSLER A. Is schizophrenia a disorder of all ages? A comparison of first episodes and early course across the life-cycle. *Psychol Med* 1998;**28**:351–365.
23. RUND BR. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 1998;**24**:425–435.
24. FETT A-KJ, VIECHTBAUER W, DOMINGUEZ M-G, PENN DL, VAN OS J, KRABBENDAM L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;**35**:573–588.
25. FRAGUAS D, DÍAZ-CANEJA CM, RODRÍGUEZ-QUIROGA A, ARANGO C. Oxidative Stress and Inflammation in Early Onset First Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;**20**:435–444.

26. HUBER CG, NABER D, LAMBERT M. Incomplete remission and treatment resistance in first-episode psychosis: definition, prevalence and predictors. *Expert Opin Pharmacother* 2008;**9**:2027–2038.
27. GONZÁLEZ-PINTO A, ALDAMA A, MOSQUERA F, GONZÁLEZ GÓMEZ C. Epidemiology, diagnosis and management of mixed mania. *CNS Drugs* 2007;**21**:611–626.
28. MURPHY FC, SAHAKIAN BJ. Neuropsychology of bipolar disorder. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2001;**178**:S120-127.
29. BELMAKER RH. Bipolar disorder. *N Engl J Med* 2004;**351**:476–486.
30. GRANDE I, BERK M, BIRMAHER B, VIETA E. Bipolar disorder. *Lancet Lond Engl* 2016;**387**:1561–1572.
31. MCCORMICK U, MURRAY B, MCNEW B. Diagnosis and treatment of patients with bipolar disorder: A review for advanced practice nurses. *J Am Assoc Nurse Pract* 2015;**27**:530–542.
32. CASSIDY F, CARROLL BJ. The clinical epidemiology of pure and mixed manic episodes. *Bipolar Disord* 2001;**3**:35–40.
33. GONZÁLEZ-PINTO A, BALLESTEROS J, ALDAMA A et al. Principal components of mania. *J Affect Disord* 2003;**76**:95–102.
34. JUDD LL, AKISKAL HS, SCHETTLER PJ et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;**62**:1322–1330.
35. GOODWIN FK, JAMISON KR. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. Oxford University Press, 2007
36. LÓPEZ P, MOSQUERA F, DE LEÓN J et al. Suicide attempts in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2001;**62**:963–966.
37. GONZALEZ-PINTO A, GUTIERREZ M, EZCURRA J et al. Tobacco smoking and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;**59**:225–228.
38. TOHEN M, CALABRESE J, VIETA E et al. Effect of comorbid anxiety on treatment response in bipolar depression. *J Affect Disord* 2007;**104**:137–146.

39. JUDD LL, AKISKAL HS, SCHESSLER PJ et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;**59**:530–537.
40. WESLEY MS, MANJULA M, THIRTHALLI J. Interepisodic Functioning in Patients with Bipolar Disorder in Remission. *Indian J Psychol Med* 2018;**40**:52–60.
41. MERIKANGAS KR, JIN R, HE J-P et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011;**68**:241–251.
42. GONZALEZ-PINTO A, GUTIERREZ M, MOSQUERA F et al. First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms. *J Affect Disord* 1998;**50**:41–44.
43. GONZÁLEZ-PINTO A, VAN OS J, PÉREZ DE HEREDIA JL et al. Age-dependence of Schneiderian psychotic symptoms in bipolar patients. *Schizophr Res* 2003;**61**:157–162.
44. BOMBIN I, MAYORAL M, CASTRO-FORNIELES J et al. Neuropsychological evidence for abnormal neurodevelopment associated with early-onset psychoses. *Psychol Med* 2013;**43**:757–768.
45. GONZÁLEZ PINTO A, BARBEITO S, JOSÉ DÍAZ F et al. Age at onset in bipolar I disorder: two may be better than three subgroups. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2009;**2**:29–34.
46. LINDENMAYER J-P, LIU-SEIFERT H, KULKARNI PM et al. Medication nonadherence and treatment outcome in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with suboptimal prior response. *J Clin Psychiatry* 2009;**70**:990–996.
47. HAYNES RB, SACKETT DL, GIBSON ES et al. Improvement of medication compliance in uncontrolled hypertension. *Lancet* 1976;**1**:1265–1268.
48. KAMPMAN O, LEHTINEN K. Compliance in psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 1999;**100**:167–175.
49. JESTE SD, PATTERSON TL, PALMER BW, DOLDER CR, GOLDMAN S, JESTE DV. Cognitive predictors of medication adherence among middle-aged and older outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;**63**:49–58.
50. COLOM F, VIETA E, MARTÍNEZ-ARÁN A, REINARES M, BENABARRE A, GASTÓ C. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000;**61**:549–555.
51. NOVICK D, HARO JM, SUAREZ D, PEREZ V, DITTMANN RW, HADDAD PM. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010;**176**:109–113.

52. SCHUMANN C, LENZ G, BERGHÖFER A, MÜLLER-OERLINGHAUSEN B. Non-adherence with long-term prophylaxis: a 6-year naturalistic follow-up study of affectively ill patients. *Psychiatry Res* 1999;**89**:247–257.
53. VIETA E. Improving treatment adherence in bipolar disorder through psychoeducation. *J Clin Psychiatry* 2005;**66 Suppl 1**:24–29.
54. KEMP R, DAVID A. Psychological predictors of insight and compliance in psychotic patients. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 1996;**169**:444–450.
55. FENTON WS, BLYLER CR, HEINSEN RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophr Bull* 1997;**23**:637–651.
56. BARKHOF E, MEIJER CJ, DE SONNEVILLE LMJ, LINSZEN DH, DE HAAN L. Interventions to improve adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia--a review of the past decade. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr* 2012;**27**:9–18.
57. CRAMER JA, ROSENHECK R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv Wash DC* 1998;**49**:196–201.
58. LACRO JP, DUNN LB, DOLDER CR, LECKBAND SG, JESTE DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002;**63**:892–909.
59. VIETA E, AZORIN J-M, BAUER M et al. Psychiatrists' perceptions of potential reasons for non- and partial adherence to medication: results of a survey in bipolar disorder from eight European countries. *J Affect Disord* 2012;**143**:125–130.
60. VELLIGAN DI, SAJATOVIC M, HATCH A, KRAMATA P, DOCHERTY JP. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness. *Patient Prefer Adherence* 2017;**11**:449–468.
61. MUTSATSA SH, JOYCE EM, HUTTON SB et al. Clinical correlates of early medication adherence: West London first episode schizophrenia study. *Acta Psychiatr Scand* 2003;**108**:439–446.
62. VERDOUX H, LENGRONNE J, LIRAUD F et al. Medication adherence in psychosis: predictors and impact on outcome. A 2-year follow-up of first-admitted subjects. *Acta Psychiatr Scand* 2000;**102**:203–210.

63. GONZÁLEZ-PINTO A, REED C, NOVICK D, BERTSCH J, HARO JM. Assessment of medication adherence in a cohort of patients with bipolar disorder. *Pharmacopsychiatry* 2010;**43**:263–270.
64. GONZALEZ-PINTO A, MOSQUERA F, ALONSO M et al. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. *Bipolar Disord* 2006;**8**:618–624.
65. MARTINEZ-ARAN A, SCOTT J, COLOM F et al. Treatment nonadherence and neurocognitive impairment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2009;**70**:1017–1023.
66. VELLIGAN DI, WEIDEN PJ, SAJATOVIC M et al. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry* 2009;**70 Suppl 4**:1-46-48.
67. GARCÍA S, MARTÍNEZ-CENGOTITABENGOA M, LÓPEZ-ZURBANO S et al. Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: A Systematic Review. *J Clin Psychopharmacol* 2016;**36**:355–371.
68. SIES H, CADENAS E. Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1985;**311**:617–631.
69. THANAN R, OIKAWA S, HIRAKU Y et al. Oxidative stress and its significant roles in neurodegenerative diseases and cancer. *Int J Mol Sci* 2014;**16**:193–217.
70. HALLIWELL B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet Lond Engl* 1994;**344**:721–724.
71. HALLIWELL B, GUTTERIDGE JM, CROSS CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med* 1992;**119**:598–620.
72. HALLIWELL B, CHIRICO S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr* 1993;**57**:715S–724S; discussion 724S–725S.
73. VALKO M, LEIBFRITZ D, MONCOL J, CRONIN MTD, MAZUR M, TELSNER J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;**39**:44–84.
74. KEHRER JP. Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol* 1993;**23**:21–48.
75. HALLIWELL B. Oxidants and human disease: some new concepts. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 1987;**1**:358–364.

76. DAVIES KJ. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp* 1995;**61**:1–31.
77. HALLIWELL B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem* 2006;**97**:1634–1658.
78. PACHER P, BECKMAN JS, LIAUDET L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 2007;**87**:315–424.
79. INOUE M, SATO EF, NISHIKAWA M et al. Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life. *Curr Med Chem* 2003;**10**:2495–2505.
80. CADENAS E. Biochemistry of oxygen toxicity. *Annu Rev Biochem* 1989;**58**:79–110.
81. RYRFELDT A, BANNENBERG G, MOLDÉUS P. Free radicals and lung disease. *Br Med Bull* 1993;**49**:588–603.
82. HALLIWELL B. Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. *Br J Exp Pathol* 1989;**70**:737–757.
83. HALLIWELL B, GUTTERIDGE JM. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. *Arch Biochem Biophys* 1986;**246**:501–514.
84. ANDREYEV AY, KUSHNAREVA YE, STARKOV AA. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species. *Biochem Biokhimiia* 2005;**70**:200–214.
85. YU BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev* 1994;**74**:139–162.
86. DI MEO S, REED TT, VENDITTI P, VICTOR VM. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. *Oxid Med Cell Longev* 2016;**2016**:1245049.
87. HRYCAY EG, BANDIERA SM. Involvement of Cytochrome P450 in Reactive Oxygen Species Formation and Cancer. *Adv Pharmacol San Diego Calif* 2015;**74**:35–84.
88. SVINGEN BA, O'NEAL FO, AUST SD. The role of superoxide and singlet oxygen in lipid peroxidation. *Photochem Photobiol* 1978;**28**:803–809.
89. THOMAS CE, AUST SD. Rat liver microsomal NADPH-dependent release of iron from ferritin and lipid peroxidation. *J Free Radic Biol Med* 1985;**1**:293–300.

90. HE L, HE T, FARRAR S, JI L, LIU T, MA X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol* 2017;**44**:532–553.
91. FISCHER LJ, HAMBURGER SA. Inhibition of alloxan action in isolated pancreatic islets by superoxide dismutase, catalase, and a metal chelator. *Diabetes* 1980;**29**:213–216.
92. HALLIWELL B, GUTTERIDGE J. *Free radicals in Biology and Medicine*. Tercera. New York: Oxford, 1999
93. GRANGER DN, RUTILI G, MCCORD JM. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology* 1981;**81**:22–29.
94. VALKO M, RHODES CJ, MONCOL J, IZAKOVIC M, MAZUR M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006;**160**:1–40.
95. PERVAIZ S, CLEMENT M-V. Superoxide anion: oncogenic reactive oxygen species? *Int J Biochem Cell Biol* 2007;**39**:1297–1304.
96. WEINBERG F, CHANDEL NS. Reactive oxygen species-dependent signaling regulates cancer. *Cell Mol Life Sci CMLS* 2009;**66**:3663–3673.
97. GREENBERG ME, LI X-M, GUGIU BG et al. The lipid whisker model of the structure of oxidized cell membranes. *J Biol Chem* 2008;**283**:2385–2396.
98. COOKE MS, EVANS MD, DIZDAROGLU M, LUNEC J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 2003;**17**:1195–1214.
99. DAVIES KJ. Intracellular proteolytic systems may function as secondary antioxidant defenses: an hypothesis. *J Free Radic Biol Med* 1986;**2**:155–173.
100. HEFFNER JE, REPINE JE. Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Am Rev Respir Dis* 1989;**140**:531–554.
101. CRAPO JD, TIERNEY DF. Superoxide dismutase and pulmonary oxygen toxicity. *Am J Physiol* 1974;**226**:1401–1407.
102. FRIDOVICH I. The biology of oxygen radicals. *Science* 1978;**201**:875–880.
103. SIES H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997;**82**:291–295.

104. DAVIES KJ. Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems. *IUBMB Life* 2000;**50**:279–289.
105. RATNAM DV, ANKOLA DD, BHARDWAJ V, SAHANA DK, KUMAR MNVR. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *J Control Release Off J Control Release Soc* 2006;**113**:189–207.
106. JI LL, STRATMAN FW, LARDY HA. Antioxidant enzyme systems in rat liver and skeletal muscle. Influences of selenium deficiency, chronic training, and acute exercise. *Arch Biochem Biophys* 1988;**263**:150–160.
107. SIES H. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem* 1993;**215**:213–219.
108. NIKI E. Action of Antioxidants Against Oxidative Stress. In: *Advances in DNA Damage and Repair*. Springer, Boston, MA, 1999, 313–318.
109. RUIZ-LITAGO F, SECO J, ECHEVARRÍA E et al. Adaptive response in the antioxidant defence system in the course and outcome in first-episode schizophrenia patients: a 12-months follow-up study. *Psychiatry Res* 2012;**200**:218–222.
110. MANNERVIK B. Glutathione peroxidase. *Methods Enzymol* 1985;**113**:490–495.
111. GAWRYLUK JW, WANG J-F, ANDREAZZA AC, SHAO L, YOUNG LT. Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;**14**:123–130.
112. KALININA EV, CHERNOV NN, NOVICHKOVA MD. Role of glutathione, glutathione transferase, and glutaredoxin in regulation of redox-dependent processes. *Biochem Biokhimiia* 2014;**79**:1562–1583.
113. HARRIS ED. Regulation of antioxidant enzymes. *J Nutr* 1992;**122**:625–626.
114. BUTTERFIELD D, CASTEGNA A, POCERNICH C, DRAKE J, SCAPAGNINI G, CALABRESE V. Nutritional approaches to combat oxidative stress in Alzheimer’s disease. *J Nutr Biochem* 2002;**13**:444.
115. JIANG Q. Natural Forms of Vitamin E as Effective Agents for Cancer Prevention and Therapy. *Adv Nutr Bethesda Md* 2017;**8**:850–867.
116. RUSTING RL. Why do we age? *Sci Am* 1992;**267**:130–135, 138–141.

117. JOSHI G, JOHNSON JA. The Nrf2-ARE pathway: a valuable therapeutic target for the treatment of neurodegenerative diseases. *Recent Patents CNS Drug Discov* 2012;**7**:218–229.
118. JIANG S, DENG C, LV J et al. Nrf2 Weaves an Elaborate Network of Neuroprotection Against Stroke. *Mol Neurobiol* Published Online First: 5 February 2016. doi:10.1007/s12035-016-9707-7
119. MÁRTON M, TIHANYI N, GYULAVÁRI P, BÁNHEGYI G, KAPUY O. NRF2-regulated cell cycle arrest at early stage of oxidative stress response mechanism. *PLoS One* 2018;**13**:e0207949.
120. VRIEND J, REITER RJ. The Keap1-Nrf2-antioxidant response element pathway: a review of its regulation by melatonin and the proteasome. *Mol Cell Endocrinol* 2015;**401**:213–220.
121. JIMÉNEZ-OSORIO AS, PICAZO A, GONZÁLEZ-REYES S, BARRERA-OVIEDO D, RODRÍGUEZ-ARELLANO ME, PEDRAZA-CHAVERRI J. Nrf2 and redox status in prediabetic and diabetic patients. *Int J Mol Sci* 2014;**15**:20290–20305.
122. HASHIMOTO K. Essential Role of Keap1-Nrf2 Signaling in Mood Disorders: Overview and Future Perspective. *Front Pharmacol* 2018;**9**:1182.
123. POPOV NT, STOYANOVA VK, MADZHIROVA NP, VACHEV TI. Epigenetic aspects in schizophrenia etiology and pathogenesis. *Folia Med (Plovdiv)* 2012;**54**:12–16.
124. SIGITOVA E, FIŠAR Z, HROUDOVÁ J, CIKÁNKOVÁ T, RABOCH J. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2017;**71**:77–103.
125. KAHN RS, SOMMER IE. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2015;**20**:84–97.
126. MÜLLER N. Immunology of schizophrenia. *Neuroimmunomodulation* 2014;**21**:109–116.
127. GIRGIS RR, KUMAR SS, BROWN AS. The cytokine model of schizophrenia: emerging therapeutic strategies. *Biol Psychiatry* 2014;**75**:292–299.
128. MICÓ JA, ROJAS-CORRALES MO, GIBERT-RAHOLA J et al. Reduced antioxidant defense in early onset first-episode psychosis: a case-control study. *BMC Psychiatry* 2011;**11**:26.
129. GARCÍA-BUENO B, BIOQUE M, MACDOWELL KS et al. Pro-/antiinflammatory dysregulation in early psychosis: results from a 1-year follow-up study. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP* 2015;**18**. doi:10.1093/ijnp/pyu037

130. ZHANG XY, TAN YL, CAO LY et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophr Res* 2006;**81**:291–300.
131. RODA Â, CHENDO I, KUNZ M. Biomarkers and staging of bipolar disorder: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother* 2015;**37**:3–11.
132. NUCIFORA LG, TANAKA T, HAYES LN et al. Reduction of plasma glutathione in psychosis associated with schizophrenia and bipolar disorder in translational psychiatry. *Transl Psychiatry* 2017;**7**:e1215.
133. DRINGEN R. Metabolism and functions of glutathione in brain. *Prog Neurobiol* 2000;**62**:649–671.
134. BERG D, YODIM MBH, RIEDERER P. Redox imbalance. *Cell Tissue Res* 2004;**318**:201–213.
135. NG F, BERK M, DEAN O, BUSH AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;**11**:851–876.
136. WORLD MEDICAL ASSOCIATION. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;**310**:2191–2194.
137. COUGHLIN JM, WANG Y, AMBINDER EB et al. In vivo markers of inflammatory response in recent-onset schizophrenia: a combined study using [(11)C]DPA-713 PET and analysis of CSF and plasma. *Transl Psychiatry* 2016;**6**:e777.
138. HARRIS LW, PIETSCH S, CHENG TMK, SCHWARZ E, GUEST PC, BAHN S. Comparison of peripheral and central schizophrenia biomarker profiles. *PloS One* 2012;**7**:e46368.
139. CASTRO-FORNIELES J, PARELLADA M, GONZALEZ-PINTO A et al. The child and adolescent first-episode psychosis study (CAFEPS): design and baseline results. *Schizophr Res* 2007;**91**:226–237.
140. KAUFMAN J, BIRMAHER B, BRENT D et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;**36**:980–988.
141. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC, 1994
142. HOLLINGSHEAD, A.B., REDLICH, F. *Social Class and Mental Illness*. New York: Wiley, 1958

143. ULLOA RE, ORTIZ S, HIGUERA F et al. [Interrater reliability of the Spanish version of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children--Present and Lifetime version (K-SADS-PL)]. *Actas Esp Psiquiatr* 2006;**34**:36–40.
144. PERALTA MARTÍN V, CUESTA ZORITA MJ. [Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenic patients]. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1994;**22**:171–177.
145. HAMILTON M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;**6**:278–296.
146. YOUNG RC, BIGGS JT, ZIEGLER VE, MEYER DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 1978;**133**:429–435.
147. SHAFFER D, GOULD MS, BRASIC J et al. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry* 1983;**40**:1228–1231.
148. RE R, PELLEGRINI N, PROTEGGENTE A, PANNALA A, YANG M, RICE-EVANS C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med* 1999;**26**:1231–1237.
149. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition (DSM- IV-TR)*. Washington, DC, 2000
150. Guy, W. *Early Clinical Drug Evaluation Unit (ECDEU) Assessment Manual for Psychopharmacology*. Washington DC: US Department of Health, Education, and Welfare Publication, National Institute of Mental Health: Rockville, Md, 1976
151. MORISKY DE, GREEN LW, LEVINE DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;**24**:67–74.
152. SCHREIBER E, MATTHIAS P, MÜLLER MM, SCHAFFNER W. Rapid detection of octamer binding proteins with 'mini-extracts', prepared from a small number of cells. *Nucleic Acids Res* 1989;**17**:6419.
153. MOSELHY HF, REID RG, YOUSEF S, BOYLE SP. A specific, accurate, and sensitive measure of total plasma malondialdehyde by HPLC. *J Lipid Res* 2013;**54**:852–858.
154. GREEN LC, WAGNER DA, GLOGOWSKI J, SKIPPER PL, WISHNOK JS, TANNENBAUM SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 1982;**126**:131–138.

155. LIBERATI A, ALTMAN DG, TETZLAFF J et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009;**6**:e1000100.
156. LÓPEZ-MUÑOZ F, RUBIO VALLADOLID G, MOLINA JD et al. La investigación sobre fármacos antipsicóticos atípicos en España: una evaluación bibliométrica. *Actas Esp Psiquiatr* 2013;**41**:349–360.
157. LÓPEZ DE ARGUMEDO M, REVIRIEGO E, ANDRÍO E, RICO R, SOBRADILLO N, HURTADO DE SARACHO I. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba)
158. ADAMS J, SCOTT J. Predicting medication adherence in severe mental disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2000;**101**:119–124.
159. BALDESSARINI RJ, PERRY R, PIKE J. Factors associated with treatment nonadherence among US bipolar disorder patients. *Hum Psychopharmacol* 2008;**23**:95–105.
160. BOND DJ, PRATOOMSRI W, YATHAM LN. Depot antipsychotic medications in bipolar disorder: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007;**3**–16.
161. COLDHAM EL, ADDINGTON J, ADDINGTON D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2002;**106**:286–290.
162. HAYWARD P, CHAN N, KEMP R, YOULE S, DAVID A. Medication self-management: a preliminary report on an intervention to improve medication compliance. *J Ment Health* 1995;**4**:511–517.
163. CZOBOR P, VAN DORN RA, CITROME L, KAHN RS, FLEISCHHACKER WW, VOLAVKA J. Treatment adherence in schizophrenia: a patient-level meta-analysis of combined CATIE and EUFEST studies. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 2015;**25**:1158–1166.
164. DAVIS JM, MATALON L, WATANABE MD, BLAKE L, METALON L [CORRECTED TO MATALON L. Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. *Drugs* 1994;**47**:741–773.
165. DAY JC, BENTALL RP, ROBERTS C et al. Attitudes toward antipsychotic medication: the impact of clinical variables and relationships with health professionals. *Arch Gen Psychiatry* 2005;**62**:717–724.

166. FARIES D, ASCHER-SVANUM H, PHILLIPS G et al. Construct validity of 2 measures to assess reasons for antipsychotic discontinuation and continuation from patients' and clinicians' perspectives in a clinical trial. *BMC Med Res Methodol* 2012;**12**:142.
167. FLECK DE, KECK PE, COREY KB, STRAKOWSKI SM. Factors associated with medication adherence in African American and white patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005;**66**:646–652.
168. JOHNSON FR, OZDEMIR S, MANJUNATH R, HAUBER AB, BURCH SP, THOMPSON TR. Factors that affect adherence to bipolar disorder treatments: a stated-preference approach. *Med Care* 2007;**45**:545–552.
169. JÓNSDÓTTIR H, OPJORDSMOEN S, BIRKENAES AB et al. Predictors of medication adherence in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2013;**127**:23–33.
170. KAHN RS, FLEISCHACKER WW, BOTER H et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet Lond Engl* 2008;**371**:1085–1097.
171. KAROW A, CZEKALLA J, DITTMANN RW et al. Association of subjective well-being, symptoms, and side effects with compliance after 12 months of treatment in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;**68**:75–80.
172. LIEBERMAN JA. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia: efficacy, safety and cost outcomes of CATIE and other trials. *J Clin Psychiatry* 2007;**68**:e04.
173. MAEDA K, KASAI K, WATANABE A, HENOMATSU K, ROGERS MA, KATO N. Effect of subjective reasoning and neurocognition on medication adherence for persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv Wash DC* 2006;**57**:1203–1205.
174. MENZIN J, BOULANGER L, FRIEDMAN M, MACKELL J, LLOYD JR. Treatment adherence associated with conventional and atypical antipsychotics in a large state Medicaid program. *Psychiatr Serv Wash DC* 2003;**54**:719–723.
175. MILLER R, REAM G, MCCORMACK J, GUNDUZ-BRUCE H, SEVY S, ROBINSON D. A prospective study of cannabis use as a risk factor for non-adherence and treatment dropout in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;**113**:138–144.
176. NOSÉ M, BARBUI C, TANELLA M. How often do patients with psychosis fail to adhere to treatment programmes? A systematic review. *Psychol Med* 2003;**33**:1149–1160.

177. OLIVARES JM, RODRIGUEZ-MARTINEZ A, BURÓN JA, ALONSO-ESCOLANO D, RODRIGUEZ-MORALES A, E-STAR STUDY GROUP. Cost-effectiveness analysis of switching antipsychotic medication to long-acting injectable risperidone in patients with schizophrenia : a 12- and 24-month follow-up from the e-STAR database in Spain. *Appl Health Econ Health Policy* 2008;**6**:41–53.
178. PATEL MX, DE ZOYSA N, BERNADT M, DAVID AS. A cross-sectional study of patients' perspectives on adherence to antipsychotic medication: depot versus oral. *J Clin Psychiatry* 2008;**69**:1548–1556.
179. PERKINS DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002;**63**:1121–1128.
180. PERKINS DO, GU H, WEIDEN PJ et al. Predictors of treatment discontinuation and medication nonadherence in patients recovering from a first episode of schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, flexible-dose, multicenter study. *J Clin Psychiatry* 2008;**69**:106–113.
181. PERLIS RH, OSTACHER MJ, MIKLOWITZ DJ et al. Clinical features associated with poor pharmacologic adherence in bipolar disorder: results from the STEP-BD study. *J Clin Psychiatry* 2010;**71**:296–303.
182. SAJATOVIC M, VALENSTEIN M, BLOW FC, GANOCZY D, IGNACIO RV. Treatment adherence with antipsychotic medications in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006;**8**:232–241.
183. SAJATOVIC M, JENKINS JH, CASSIDY KA, MUZINA DJ. Medication treatment perceptions, concerns and expectations among depressed individuals with Type I Bipolar Disorder. *J Affect Disord* 2009;**115**:360–366.
184. SENDT K-V, TRACY DK, BHATTACHARYYA S. A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Res* 2015;**225**:14–30.
185. VAN NIMWEGEN-CAMPAILLA L, VAN BEVEREN N, LAAN W, VAN DEN BRINK W, LINSZEN D, DE HAAN L. Effect of early dysphoric response and cannabis use on discontinuation of olanzapine or risperidone in patients with early psychosis. *Pharmacopsychiatry* 2010;**43**:281.
186. WEIDEN PJ, MACKELL JA, MCDONNELL DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res* 2004;**66**:51–57.

187. ZEBER JE, COPELAND LA, GOOD CB, FINE MJ, BAUER MS, KILBOURNE AM. Therapeutic alliance perceptions and medication adherence in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008;**107**:53–62.
188. MAUERHOFER C, PHILIPPOVA M, OSKOLKOVA OV, BOCHKOV VN. Hormetic and anti-inflammatory properties of oxidized phospholipids. *Mol Aspects Med* Published Online First: 3 March 2016. doi:10.1016/j.mam.2016.02.003
189. OLIVEIRA MF, GEIHS MA, FRANÇA TFA, MOREIRA DC, HERMES-LIMA M. Is 'Preparation for Oxidative Stress' a Case of Physiological Conditioning Hormesis? *Front Physiol* 2018;**9**:945.
190. MARTINEZ-CENGOTITABENGOA M, MACDOWELL KS, ALBERICH S et al. BDNF and NGF Signalling in Early Phases of Psychosis: Relationship With Inflammation and Response to Antipsychotics After 1 Year. *Schizophr Bull* 2016;**42**:142–151.
191. MENDOZA-NÚÑEZ VM, SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ MA, RETANA-UGALDE R, VARGAS-GUADARRAMA LA, ALTAMIRANO-LOZANO MA. Total antioxidant levels, gender, and age as risk factors for DNA damage in lymphocytes of the elderly. *Mech Ageing Dev* 2001;**122**:835–847.
192. SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ MA, SANTIAGO E, ARRONTE-ROSALES A, VARGAS-GUADARRAMA LA, MENDOZA-NÚÑEZ VM. Relationship between oxidative stress and cognitive impairment in the elderly of rural vs. urban communities. *Life Sci* 2006;**78**:1682–1687.
193. ZHANG XY, CHEN DC, XIU MH et al. Plasma total antioxidant status and cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;**139**:66–72.
194. BARTOLINI D, GALLI F. The functional interactome of GSTP: A regulatory biomolecular network at the interface with the Nrf2 adaption response to oxidative stress. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* Published Online First: 4 February 2016. doi:10.1016/j.jchromb.2016.02.002
195. ZHAO X, ARONOWSKI J. Nrf2 to pre-condition the brain against injury caused by products of hemolysis after ICH. *Transl Stroke Res* 2013;**4**:71–75.
196. SUMMERGRAD P. Investing in global mental health: the time for action is now. *Lancet Psychiatry* 2016;**3**:390–391.
197. RANDOLPH C, TIERNEY MC, MOHR E, CHASE TN. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998;**20**:310–319.

198. FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;**12**:189–198.
199. RAFFA M, ATIG F, MHALLA A, KERKENI A, MECHRI A. Decreased glutathione levels and impaired antioxidant enzyme activities in drug-naïve first-episode schizophrenic patients. *BMC Psychiatry* 2011;**11**:124.
200. DAVIS KL, KAHN RS, KO G, DAVIDSON M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991;**148**:1474–1486.
201. STOKES AH, HASTINGS TG, VRANA KE. Cytotoxic and genotoxic potential of dopamine. *J Neurosci Res* 1999;**55**:659–665.
202. BAEZ S, SEGURA-AGUILAR J, WIDERSTEN M, JOHANSSON AS, MANNERVIK B. Glutathione transferases catalyse the detoxication of oxidized metabolites (o-quinones) of catecholamines and may serve as an antioxidant system preventing degenerative cellular processes. *Biochem J* 1997;**324 (Pt 1)**:25–28.
203. FLECKENSTEIN AE, VOLZ TJ, RIDDLE EL, GIBB JW, HANSON GR. New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007;**47**:681–698.
204. YAO JK, REDDY RD, VAN KAMMEN DP. Human plasma glutathione peroxidase and symptom severity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;**45**:1512–1515.
205. GEDDES JR, MIKLOWITZ DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet Lond Engl* 2013;**381**:1672–1682.
206. LINGAM R, SCOTT J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2002;**105**:164–172.
207. VRIEND J, REITER RJ. The Keap1-Nrf2-antioxidant response element pathway: a review of its regulation by melatonin and the proteasome. *Mol Cell Endocrinol* 2015;**401**:213–220.
208. LEPPING P, DELIEU J, MELLOR R, WILLIAMS JHH, HUDSON PR, HUNTER-LAVIN C. Antipsychotic medication and oxidative cell stress: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2011;**72**:273–285.
209. NOTO C, OTA VK, GADELHA A et al. Oxidative stress in drug naïve first episode psychosis and antioxidant effects of risperidone. *J Psychiatr Res* 2015;**68**:210–216.

210. SARANDOL A, SARANDOL E, ACIKGOZ HE, EKER SS, AKKAYA C, DIRICAN M. First-episode psychosis is associated with oxidative stress: Effects of short-term antipsychotic treatment. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015;**69**:699–707.
211. AL-AMIN MM, CHOUDHURY MFR, CHOWDHURY AS et al. Pretreatment With Risperidone Ameliorates Systemic LPS-Induced Oxidative Stress in the Cortex and Hippocampus. *Front Neurosci* 2018;**12**. doi:10.3389/fnins.2018.00384
212. GAWLIK-KOTELNICKA O, MIELICKI W, RABE-JABŁOŃSKA J, LAZAREK J, STRZELECKI D. Impact of lithium alone or in combination with haloperidol on oxidative stress parameters and cell viability in SH-SY5Y cell culture. *Acta Neuropsychiatr* 2016;**28**:38–44.
213. MEZNI A, AOUA H, KHAZRI O, LIMAM F, AOUANI E. Lithium induced oxidative damage and inflammation in the rat's heart: Protective effect of grape seed and skin extract. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother* 2017;**95**:1103–1111.
214. MACDOWELL KS, CASO JR, MARTÍN-HERNÁNDEZ D et al. The Atypical Antipsychotic Paliperidone Regulates Endogenous Antioxidant/Anti-Inflammatory Pathways in Rat Models of Acute and Chronic Restraint Stress. *Neurother J Am Soc Exp Neurother* 2016;**13**:833–843.
215. BENGESSER SA, LACKNER N, BIRNER A et al. Mood Stabilizers, Oxidative Stress and Antioxidative Defense in Euthymia of Bipolar Disorder. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2016;**15**:381–389.
216. YAO JK, REDDY R, MCELHINNY LG, VAN KAMMEN DP. Effects of haloperidol on antioxidant defense system enzymes in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1998;**32**:385–391.
217. YAO JK, REDDY R, MCELHINNY LG, VAN KAMMEN DP. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998;**32**:1–8.
218. NASRALLAH HA, TARGUM SD, TANDON R, MCCOMBS JS, ROSS R. Defining and measuring clinical effectiveness in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv Wash DC* 2005;**56**:273–282.
219. MOLTENI S, GIAROLI G, ROSSI G, COMELLI M, RAJENDRAPRASAD M, BALOTTIN U. Drug attitude in adolescents: a key factor for a comprehensive assessment. *J Clin Psychopharmacol* 2014;**34**:99–108.
220. MARSHALL M, RATHBONE J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;:CD004718.

221. MCGORRY PD, KILLACKEY E, YUNG A. Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA* 2008;**7**:148–156.
222. BIRCHWOOD M, TODD P, JACKSON C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;**172**:53–59.
223. LINCOLN TM, WILHELM K, NESTORIUC Y. Effectiveness of psychoeducation for relapse, symptoms, knowledge, adherence and functioning in psychotic disorders: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2007;**96**:232–245.
224. MONTREUIL TC, CASSIDY CM, RABINOVITCH M et al. Case manager- and patient-rated alliance as a predictor of medication adherence in first-episode psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2012;**32**:465–469.
225. SYLVIA LG, HAY A, OSTACHER MJ et al. Association between therapeutic alliance, care satisfaction, and pharmacological adherence in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2013;**33**:343–350.
226. SINGH SP, MERINO C. Treatment of first-episode and prodromal signs. *Psychiatry* 2008;**7**:467–471.
227. BARBEITO S, VEGA P, RUIZ DE AZÚA S et al. Cannabis use and involuntary admission may mediate long-term adherence in first-episode psychosis patients: a prospective longitudinal study. *BMC Psychiatry* 2013;**13**:326.
228. SAJATOVIC M, BAUER MS, KILBOURNE AM, VERTREES JE, WILLIFORD W. Self-reported medication treatment adherence among veterans with bipolar disorder. *Psychiatr Serv Wash DC* 2006;**57**:56–62.
229. ASENJO LOBOS C, KOMOSSA K, RUMMEL-KLUGE C et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;:CD006633.
230. GASQUET I, FLANDRE P, HEURTEBIZE N et al. [Pattern and evolution of the prescription of olanzapine during one year: Results of the cohort study ECOL]. *L'Encéphale* 2009;**35**:25–31.
231. JONES PB, BARNES TRE, DAVIES L et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006;**63**:1079–1087.

-
232. LIEBERMAN JA, PHILLIPS M, GU H et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naive first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2003;**28**:995–1003.
233. RUMMEL-KLUGE C, KOMOSSA K, SCHWARZ S et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull* 2012;**38**:167–177.
234. LIEBERMAN JA, STROUP TS, MCEVOY JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;**353**:1209–1223.
235. HADDAD PM, KISHIMOTO T, CORRELL CU, KANE JM. Ambiguous findings concerning potential advantages of depot antipsychotics: in search of clinical relevance. *Curr Opin Psychiatry* 2015;**28**:216–221.
236. HERES S, LAMBERT M, VAUTH R. Treatment of early episode in patients with schizophrenia: the role of long acting antipsychotics. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr* 2014;**29 Suppl 2**:1409–1413.
237. SUBOTNIK KL, CASAUS LR, VENTURA J et al. Long-Acting Injectable Risperidone for Relapse Prevention and Control of Breakthrough Symptoms After a Recent First Episode of Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2015;**72**:822–829.
238. ABDEL-BAKI A, LESAGE A, NICOLE L, COSSETTE M, SALVAT E, LALONDE P. Schizophrenia, an illness with bad outcome: myth or reality? *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr* 2011;**56**:92–101.
239. STIP E, ABDEL-BAKI A, BLOOM D, GRIGNON S, ROY M-A. [Long-acting injectable antipsychotics: an expert opinion from the Association des médecins psychiatres du Québec]. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr* 2011;**56**:367–376.
240. ARTS B, JABBEN N, KRABBENDAM L, VAN OS J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med* 2008;**38**:771–785.
241. VELLIGAN DI, DIAMOND PM, MINTZ J et al. The use of individually tailored environmental supports to improve medication adherence and outcomes in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;**34**:483–493.

8. ANEXO I

Publicaciones científicas que conforman esta Tesis Doctoral:

- a) **Manuscrito I. García S**, Alberich S, Martínez-Cengotitabengoa M, Arango C, Castro-Fornieles J, Parellada M, Baeza I, Moreno C, Micó JA, Berrocoso E, Graell M, Otero S, Simal T, González-Pinto A. The complex association between the antioxidant defense system and clinical status in early psychosis. *PLoS One*. 2018 Apr 26;13(4): e0194685.

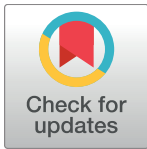
- b) **Manuscrito II. García S**, Alberich S, MacDowell KS, Martínez-Cengotitabengoa M, López P, Zorrilla I, Leza JC, González-Pinto A. Association between medication adherence and oxidative stress in patients with first-episode mania. *Front Psychiatry (Article in Press)*.

- c) **Manuscrito III. García S**, Martínez-Cengotitabengoa M, López-Zurbano S, Zorrilla I, López P, Vieta E, González-Pinto A. Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: A Systematic Review. *J Clin Psychopharmacol*. 2016 Aug;36(4):355-71.

RESEARCH ARTICLE

The complex association between the antioxidant defense system and clinical status in early psychosis

Saínza García^{1,2,3}, Susana Alberich^{1,2}, Mónica Martínez-Cengotitabengoa^{1,2,3,4}, Celso Arango^{1,5,6}, Josefina Castro-Fornieles^{1,7,8,9}, Mara Parellada^{1,5,6}, Inmaculada Baeza^{1,7,8}, Carmen Moreno^{1,5,6}, Juan Antonio Micó^{1,10,11}, Esther Berrocoso^{1,10,11}, Montserrat Graell^{1,12}, Soraya Otero^{1,13,14,15}, Tatiana Simal¹⁶, Ana González-Pinto^{1,2,3*}



1 Centre for Biomedical Research in the Mental Health Network (CIBERSAM), Madrid, Spain, **2** BioAraba Research Institute, OSI Araba, Department of Psychiatry, Araba University Hospital, Vitoria, Spain, **3** University of the Basque Country, Vitoria, Spain, **4** Psychobiology Department, National Distance Education University (UNED), Vitoria, Spain, **5** Child and Adolescent Psychiatry Department, Gregorio Marañón General University Hospital, IISGM, Madrid, Spain, **6** School of Medicine, Complutense University, Madrid, Spain, **7** August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Barcelona, Spain, **8** Department of Child and Adolescent Psychiatry and Psychology, SGR489, Institute of Neuroscience, Hospital Clínic of Barcelona, Barcelona, Spain, **9** Department of Psychiatry and Clinical Psychobiology, University of Barcelona, Barcelona, Spain, **10** Neuropsychopharmacology & Psychobiology Research Group, University of Cádiz, Cadiz, Spain, **11** Institute of Research and Innovation in Biomedical Sciences, INIBICA, Cádiz, Spain, **12** Child and Adolescent Psychiatry and Psychology Department, Niño Jesús University Children's Hospital, La Princesa Institute for Health Research, Madrid, Spain, **13** Department of Psychiatry, Marqués de Valdecilla University Hospital, IDIVAL, Santander, Spain, **14** Child and Adolescent Psychiatry Unit, Marqués de Valdecilla University Hospital, Santander, Spain, **15** School of Medicine, University of Cantabria, Santander, Spain, **16** Department of Psychiatry, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain

* anamaria.gonzalez-pintoarrillaga@osakidetza.eus

OPEN ACCESS

Citation: García S, Alberich S, Martínez-Cengotitabengoa M, Arango C, Castro-Fornieles J, Parellada M, et al. (2018) The complex association between the antioxidant defense system and clinical status in early psychosis. PLoS ONE 13(4): e0194685. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194685>

Editor: Therese van Amelsvoort, Maastricht University, NETHERLANDS

Received: July 4, 2017

Accepted: March 7, 2018

Published: April 26, 2018

Copyright: © 2018 García et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper.

Funding: This study has been funded by Instituto de Salud Carlos III through the projects PI14/01900, PI16/01164 (Co-funded by European Regional Development Fund/European Social Fund, "Investing in your future"); the Basque Foundation for Health Innovation and Research (BIOEF); Networking Center for Biomedical Research in Mental Health (CIBERSAM) and the University of

Abstract

Oxidative stress is a pathophysiological mechanism potentially involved in psychiatric disorders. The objective of this study was to assess the relationship between total antioxidant status (TAS) and the functional status of patients with a first episode of psychosis at the onset of the disease. For this purpose, a sample of 70 patients aged between 9 and 17 years with a first episode of psychosis were followed up for a period of two years. Blood samples were drawn to measure TAS levels at three time points: at baseline, at one year, and at two years. Clinical symptoms and functioning were also assessed at the same time points using various scales. Linear regression analysis was performed to investigate the relationship between TAS and clinical status at each assessment, adjusting for potential confounding factors. The distribution of clinical variables was grouped in different percentiles to assess the dose-response in the relation between clinical variables and TAS. At baseline, patient's score on Children's Global Assessment Scale (CGAS) was directly and significantly associated with TAS with a monotonic increase in percentiles, and surprising this association was reversed after one and two years of follow-up with a monotonic decrease. In summary at the onset of the illness, TAS is positively related to clinical status,

the Basque Country (GIC12/84). The psychiatric research department in University Hospital Araba is supported by the Stanley Research Foundation (03-RC-003). Sainza García has a PhD fellowship from the University of the Basque Country. The funding sources had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

Competing interests: S. García, S. Alberich, M. Martínez-Cengotitabengoa, J. Castro-Fornieles, J.A. Micó, E. Berrocoso, M. Graell, S. Otero and T. Simal report no conflict of interest. C. Arango has been a consultant to or has received fees or grants from Abbot, Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb, Caja Navarra, CIBERSAM, Alicia Koplowitz Foundation, Instituto de Salud Carlos III, Janssen Cilag, Lundbeck, Merck, Spanish Ministry of Science and Innovation, Spanish Ministry of Health, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Mutua Madrileña, Otsuka, Pfizer, Roche, Servier, Shire, Takeda, and Schering-Plough. M. Parellada has received educational honoraria from Otsuka, research grants from Fundación Alicia Koplowitz and Mutua Madrileña, and travel grants from Otsuka and Janssen. I. Baeza has received honoraria and travel support from Otsuka and Janssen, research support from Fundación Alicia Koplowitz and grants from the Spanish Ministry of Health, Instituto de Salud Carlos III. C. Moreno has been a consultant for Janssen, Servier, and Lundbeck. A. González-Pinto has received grants and served as consultant, advisor or CME speaker for the following entities: Almirall, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Eli Lilly, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Ferrer, Johnson & Johnson, Lundbeck, Merck, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Shering-Plough, Solvay, the Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM), the Ministry of Science (Carlos III Institute), the Basque Government, the Stanley Medical Research Institute, and Wyeth. This does not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

whereas as the illness progresses this correlation is reversed and becomes negative. This may be the result of an adaptive response.

Introduction

Oxidative stress is a pathophysiological mechanism potentially involved in schizophrenia [1–5]. There is evidence that patients who have experienced just a single episode of psychosis have increased levels of lipid peroxidation [6–9] and a decreased total antioxidant capacity [10].

The total antioxidant activity of extracellular fluid can be calculated by adding endogenous and food-derived antioxidants. Total antioxidant status (TAS) is considered to have great potential in the search for biomarkers of functional damage in psychiatric disorders, given its association with the pathophysiology of schizophrenia spectrum disorders [1–3].

A number of case-control studies have been conducted to assess TAS using a cross-sectional method [10–13]. However, very few studies have explored the relation between TAS and the functionality of patients over time, with inconsistent results [12,14–16]. In addition, there are no published data on TAS at the onset of psychotic illness.

The objective of our study was to assess the relationship between total antioxidant status (TAS) and the functional status of patients with a first episode of psychosis (FEP), at the early course of the disease. We hypothesized that antioxidant status would be associated with both, the short and long-term functioning and clinical outcome in these patients.

Materials and methods

Study population

The child and adolescent first-episode psychosis study (CAFEPS) is a cohort study that included 110 patients with FEP aged between nine and 17 years at first assessment. FEP was defined as the presence of positive psychotic symptoms of delusions or hallucinations for a period of less than six months. The exclusion criteria for the patients were: presence of a concomitant Axis I disorder at the time of evaluation that might account for the psychotic symptoms (such as substance abuse, autistic spectrum disorders, post-traumatic stress disorder, or acute stress disorder), mental retardation (MR) per the DSM-IV criteria, including not only an IQ below 70 but also impaired functioning, pervasive developmental disorder, neurological disorders, history of head trauma with loss of consciousness, and pregnancy. Occasional substance use was not an exclusion criterion if positive symptoms persisted for more than 2 weeks after a negative urine drug test. Information about the sample and protocol has been described in detail elsewhere [17]. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of all participating hospitals: Ethics and Clinical Research Boards of Gregorio Marañón General University Hospital, Clinical Research Ethics Committee of the Hospital Clínic de Barcelona, Clinical Research Ethics Committee of Euskadi, Clinical Research Ethics Committee of University of Navarra Clinic, Bioethics Committee of the Marqués de Valdecilla University Hospital and the Clinical Research Ethics Committee of Niño Jesús University Children's Hospital. Parents or legal guardians gave written informed consent and patients consented to participate in the study.

Study design and clinical assessments

We conducted a prospective two-year follow-up study to assess the TAS and clinical status of FEP patients at three time points (at baseline and at one and two years). Clinical assessment

was performed by trained clinicians who used the following scales: 1) the Spanish version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)[18], which measures the severity of these types of symptoms; 2) the Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) [19], which measures the severity of depressive symptoms; 3) the Young Mania Rating Scale (YMRS), which measures the severity of manic symptoms [20]; and 4) the Children's Global Assessment Scale (CGAS) [21], which rates a patient's level of functioning and severity of symptoms on a scale of 0 to 100.

Assessment of TAS

Total antioxidant capacity was assessed by measuring TAS in peripheral blood at the aforementioned three time points. Blood samples (10ml) were collected in heparin-containing tubes after enrolment between 8:00 and 10:00 _{AM} and were immediately processed as follows: tubes were centrifuged for 5 min at 400 g at 4°C. Plasma was collected and centrifuged for 15 min at 14,000 g at 4°C and then stored at -80°C until analysis. All samples were analyzed in a single batch. Baseline data has been published previously by Micó et al. [10]. For the present study, we only used baseline data from the subset of patients who were followed up. TAS was determined by standardized spectrophotometric assays (Bioxytech) in plasma. Briefly, the TAS assay relies on the ability of antioxidants present in plasma to inhibit the oxidation of ABTS (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonic acid)), which is monitored by reading absorbance at 600 nm [22].

Statistical analysis

After confirming the normality of sociodemographic and clinical data, a descriptive analysis was performed using means, standard deviation, and percentages. Analysis of variance (ANOVA) with repeated measures (measuring within subject variables) were used to analyse the main effect of time on TAS level, clinical parameters and antipsychotic dose. To investigate if some of the potential confounding factors (age, sex, ethnic group, diagnostic group, parental level of education, socioeconomic level, living arrangements, use of toxic substances and dose of medication in chlorpromazine equivalent unit) had influence on TAS levels in each visit, different statistical models were employed: T-student model for independent samples with categorical variables of two groups, analysis of variance (ANOVA) for categorical variables of more than two groups and bivariate Pearson correlation to compare continuous variables. To evaluate the relationship between TAS and clinical variables, linear regressions were performed and adjusted for the potentially confounding variables that revealed significant in the previous step. The final models contained (significant) confounding variables and the interaction of independent variables with these confounding variables was also included. To evaluate the relationship between TAS and scores on clinical scales, differential variables between baseline and 1-year/2-year values were calculated and linear regressions were performed. In addition, we used longitudinal linear models to analyse the relationship between the evolution of TAS and changes in clinical scale scores. These models were created in two steps: 1) we analysed the influence of the potential confounding variables on the evolution of TAS; 2) we defined the final models by including the variables that revealed significant in the first step and the clinical scales. Data are presented in terms of beta coefficients with *p* values and the corresponding 95% confidence intervals. The distribution of clinical variables was grouped in different percentiles to assess dose-response in the relation between clinical variables and TAS. All statistical analyses were carried out using SPSS v23.0 statistical software, with the significance level set at *p* < 0.05.

Results

Characteristics of the sample

Of the 110 patients initially included in the study, 70 were selected to compose the final sample, as they had attended the baseline visit and at least the first follow-up visit. At the end of the study, there was a 35% reduction in the size of the sample with respect to the sample of the first follow-up year. The characteristics of the entire sample are detailed in Table 1. No significant changes were found in antipsychotic dose over time ($F = 1.22$; $p > 0.05$). The scores obtained on the various scales are summarised in Table 2, which shows that scores had improved significantly on all scales at the end of the study ($p < 0.01$).

Relationship between oxidative stress and clinical assessment

Comparison of TAS among assessments. TAS improved progressively over the two years of follow-up, although none of the differences observed among the values measured at the three time points reached significance (Table 1). None of the potential confounding factors had a significant influence on TAS levels (S1 Table).

Table 1. Sociodemographic characteristics and total antioxidant status (TAS).

<i>Sociodemographic characteristics</i>	<i>Patients (N = 70)</i>
Age in years, n (SD)	15.70 (1.63)
Sex (M/F), mean (%)	50 (71.4)/20(28.6)
Drug use, n baseline (%)	
Tobacco	20 (28.6)
Cannabis	20 (28.6)
Alcohol	17 (24.3)
Socioeconomic status, n (%)	
5 (lowest)	14 (20.0)
4	23 (32.9)
3	18 (25.7)
2	6 (8.6)
1 (highest)	9 (12.9)
Type of living arrangement, n (%)	
Birth parents	64 (91.4)
Alone	1 (1.4)
Other	5 (7.2)
Ethnic group, n (%)	
Caucasian	64 (91.4)
Hispanic	4 (5.7)
Other	2 (2.9)
Antipsychotic dose (chlorpromazine equivalent units), mean (SD)	
Baseline	260.66 (170.76)
1 year	267.99 (234.77)
2 years	213.42 (133.11)
<i>Variables related to oxidative stress</i>	
TAS (mM), mean (SD)	
Baseline	0.95 (0.30)
1 year	0.99 (0.42)
2 years	1.14 (0.36)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194685.t001>

Table 2. Scores in the clinical assessments at the three time points.

	<i>Clinical assessment</i>		
	<i>Baseline</i>	<i>1 year</i>	<i>2 years</i>
PANSS Pos, mean (SD)**	24.2 (6.16)	12.63 (6.0)	12.11 (5.47)
PANSS Neg, mean (SD)**	21.07 (8.83)	16.54 (6.6)	14.69 (6.40)
PANSS Gen, mean (SD)**	47.01 (10.77)	29.63 (11.1)	27.46 (8.17)
PANSS Tot, mean (SD)**	92.3 (20.41)	58.80 (20.7)	54.27 (17.54)
YMRS, mean (SD)**	17.77 (11.46)	4.90 (7.6)	4.04 (5.20)
HDRS, mean (SD)**	19.31 (9.26)	5.76 (6.9)	4.88 (3.99)
CGAS, mean (SD)**	37.41 (14.22)	63.52(16.9)	67.11(18.13)

*p<0.05

**p<0.01

Pos (positive), Neg (negative), Gen (General), Tot (total)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194685.t002>

Relationship between TAS and clinical variables. None of the variables included in the linear regression model as potential confounding factors were significant; hence, only clinical variables were included in the final model. At baseline, there was a significant positive relationship between TAS and CGAS scores. In contrast, at one year, this association was reversed, and TAS and YMRS and positive PANSS scores were observed to be all positively related. At two-year follow-up, TAS was significantly negatively correlated to CGAS scores and positively associated with YMRS, positive PANSS, negative PANSS, general PANSS and total PANSS scores (Table 3; Fig 1; S1 and S2 Figs). No correlation based on differential variables was observed between changes in TAS and variations in clinical scale scores. However, longitudinal linear models confirmed the previous observation of a relationship between TAS and CGAS ($\beta = -0.006$, $p = 0.004$, 95% CI: (-0.010, -0.002)), PANSS pos ($\beta = 0.013$, $p = 0.040$, 95% CI: (0.001, 0.025)) and YMRS scales ($\beta = 0.014$, $p = 0.007$, 95% CI: (0.004, 0.025)) after adjusting for gender. When CGAS were distributed in percentiles to analyse dose-response in this relation, a monotonic increase of the TAS was observed, with higher CGAS at baseline. In contrast, at one and two year follow-up, this monotonic effect was also significant, with a negative relationship between TAS values and CGAS (Table 4).

Discussion

To our knowledge, this is the first study to investigate the relationship between the antioxidant defence system and clinical and functional status in a sample of adolescents with FEP over

Table 3. Coefficients of linear regression models between clinical assessment and TAS level at each visit point.

<i>Clinical assessment</i>	<i>TAS</i>		
	<i>Baseline</i>	<i>1 year</i>	<i>2 years</i>
PANSS Pos	—	B = 0.024; p<0.05	B = 0.030; p<0.05
PANSS Neg	—	—	B = 0.025; p<0.05
PANSS Gen	—	—	B = 0.021; p<0.05
PANSS Tot	—	—	B = 0.011; p<0.01
YMRS	—	B = 0.018; p<0.05	B = 0.027; p = 0.05
HDRS	—	—	—
CGAS	B = 0.005; p<0.05	B = -0.011; p<0.01	B = -0.009; p<0.05

Pos (positive), Neg (negative), Gen (General), Tot (total)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194685.t003>

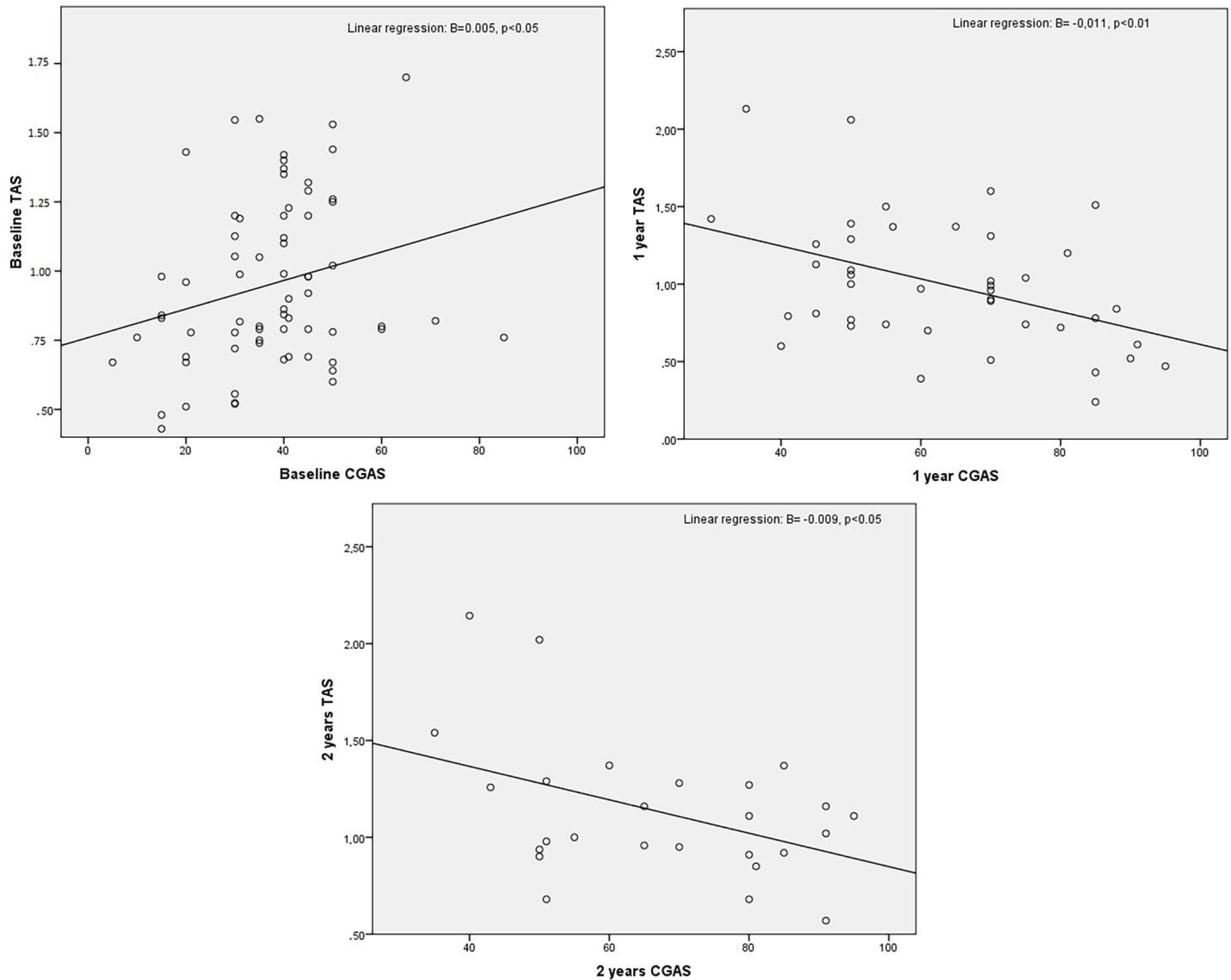


Fig 1. Relationship between total antioxidant status (TAS) and Children’s Global Assessment Scale (CGAS) scores over a two year follow-up.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194685.g001>

time. Interestingly, the antioxidant reserve was smaller in the most severe cases at baseline, and higher in the most severe cases at follow-up, which may be the result of an adaptation of the antioxidant defence system in the long term. Specifically, we found that patients with the most severe positive psychotic symptoms and a worse functionality over two-year follow-up, exhibited higher levels of antioxidants as shown by the results obtained in the longitudinal linear models. These results are unlikely to be due to chance, as there is a monotonic increase in TAS levels at baseline with respect to functionality, and a monotonic decrease of TAS levels with respect to functionality over time (Fig 2).

We found no previous studies analysing these variables in children, and only Zhang et al. [12] have assessed the association between cognitive impairment and TAS in adult patients with schizophrenia. The authors observed that these variables were negatively correlated. In line with this, a previous study by Sánchez-Rodríguez et al. [15] comparing elderly people

Table 4. Effect size of CGAS on TAS (and 95% CIs).

Percentiles	BASELINE		1 YEAR		2 YEAR	
	CGAS	TAS Effect Size (95% CI)	CGAS	TAS Effect Size (95% CI)	CGAS	TAS Effect Size (95% CI)
P3	15	0.08 (0.002, 0.148)	35	-0.39 (-0.626, -0.144)	35	-0.32 (-0.573, -0.068)
P25	30	0.15 (0.003, 0.297)	50	-0.55 (-0.894, -0.206)	51	-0.46 (-0.828, -0.092)
P50	40	0.20 (0.004, 0.396)	63	-0.69 (-1.124, -0.256)	70.5	-0.64 (-1.149, -0.131)
P75	45	0.23 (0.010, 0.450)	80	-0.88 (-1.431, -0.329)	85	-0.77 (-1.383, -0.157)
P97	60	0.33 (0.012, 0.648)	95	-1.05 (-1.704, -0.396)	95	-0.86 (-1.545, -0.175)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194685.t004>

living in rural and urban areas revealed a significant negative relationship between cognitive performance and TAS, with those with the most severe cognitive impairment (lowest scores) having higher TAS.

The classical theory of hormesis suggests that short exposure to a low level of stress triggers protection mechanisms that help biological systems to recover baseline levels and cope better with high levels of stress [23]. In other words, it induces a homeostatic effect. This theory is also supported by some authors who have hypothesised that the greater the damage caused by oxidative stress in cells, the higher the antioxidant capacity of the organism [12,15,24,25]. At cellular level, these compensatory mechanisms occur through enzymatic regulation, which stimulates antioxidant response, thus increasing defence capacity mediated by the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) [23,26,27]. Some studies have suggested that the activation of Nrf2 may reduce the susceptibility of neurons, astrocytes, oligodendrocytes and microglia to oxidative damage, and this is of great importance for potential therapeutic strategies [28,29].

Although it is uncertain that changes in peripheral TAS levels reflect TAS variations in the central nervous system, the evidence obtained in our study supports the use of peripheral TAS markers in patients with first-episode psychosis, based on the special sensitivity of the brain to oxidative damage [30]. In addition, recent studies have revealed that plasma markers correlate

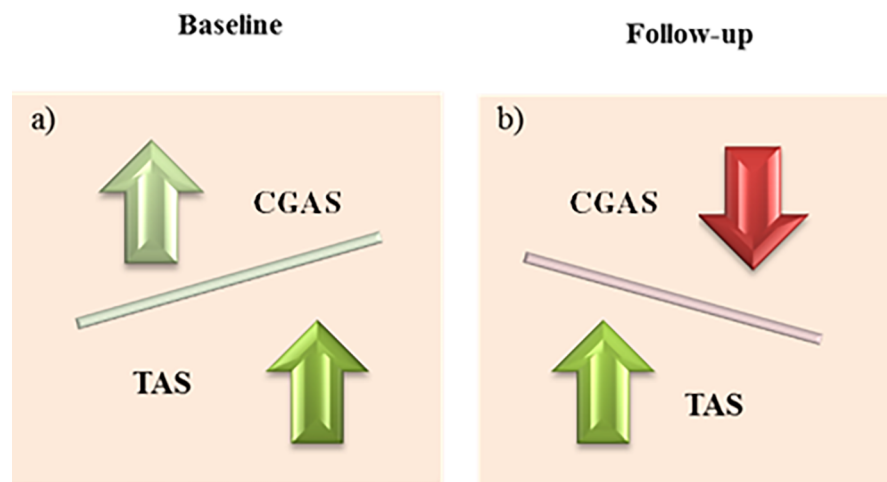


Fig 2. Relationship between CGAS score and TAS level at baseline and at two-year follow-up assessment. a) At baseline, there is a positive significant relationship between CGAS and TAS indicating that the better the patient's functioning, the higher his level of TAS; b) at one year and at two years of follow-up, this relationship is significantly reversed, with patients with the highest levels of TAS having the worst functionality.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194685.g002>

to cerebrospinal fluid [31] and postmortem brain tissue [32] markers, which is suggestive of a parallel and synchronized activity between the peripheral and central systems [33].

Our study has several limitations and strengths. A limitation is related to the follow-up of patients. This being a two-year longitudinal study of children and adolescents, follow-up of all patients was difficult. On the other hand, the strengths of the study include that the sample was highly homogeneous in terms of age, duration of the illness, and pharmacological treatment, and that a long-term follow-up was conducted. Further longitudinal studies should be performed in the future to determine the antioxidant status of patients with FEP and its potential relationship with the transcription factor Nrf2; this would allow to investigate the pathophysiology of this condition and identify new pharmacological targets.

Conclusions

In brief, our data indicates that, in the early stages of the illness, FEP patients with a poorer clinical status have a lower antioxidant capacity but in the long term, this correlation is reversed and their antioxidant defence capacity seems to improve as a compensatory response mechanism of the body. This finding should be seriously considered, as it suggests that the antioxidant treatments currently under study should be only applied during the early stages of the illness or, at least, their long-term use is more questionable.

Supporting information

S1 Table. Potential confounding factors tested in in the three TAS measurements.

NA = not applicable.

(DOCX)

S1 Fig. Relationship between total antioxidant status (TAS) and Young Mania Rating Scale (YMRS) scores over a two year follow-up.

(TIF)

S2 Fig. Relationship between total antioxidant status (TAS) and the positive syndrome scale (PANSS Pos) scores over a two year follow-up.

(TIF)

Acknowledgments

The authors would like to thank the mental health professionals who helped with this research.

Author Contributions

Conceptualization: Celso Arango, Josefina Castro-Fornieles, Mara Parellada, Inmaculada Baeza, Carmen Moreno, Montserrat Graell, Soraya Otero, Ana González-Pinto.

Formal analysis: Susana Alberich.

Investigation: Sainza García, Mónica Martínez-Cengotitabengoa, Celso Arango, Josefina Castro-Fornieles, Mara Parellada, Inmaculada Baeza, Carmen Moreno, Juan Antonio Micó, Esther Berrocoso, Montserrat Graell, Soraya Otero, Ana González-Pinto.

Methodology: Sainza García, Susana Alberich, Mónica Martínez-Cengotitabengoa, Celso Arango, Josefina Castro-Fornieles, Mara Parellada, Inmaculada Baeza, Carmen Moreno, Juan Antonio Micó, Esther Berrocoso, Ana González-Pinto.

Supervision: Ana González-Pinto.

Writing – original draft: Sainza García, Mónica Martínez-Cengotitabengoa, Ana González-Pinto.

Writing – review & editing: Sainza García, Mónica Martínez-Cengotitabengoa, Celso Arango, Josefina Castro-Fornieles, Mara Parellada, Inmaculada Baeza, Carmen Moreno, Juan Antonio Micó, Esther Berrocoso, Montserrat Graell, Soraya Otero, Tatiana Simal, Ana González-Pinto.

References

1. Bitanhirwe BKY, Woo T-UW. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. *Neurosci Bio-behav Rev*. 2011; 35: 878–893. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.10.008> PMID: 20974172
2. Do KQ, Trabesinger AH, Kirsten-Krüger M, Lauer CJ, Dydak U, Hell D, et al. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *Eur J Neurosci*. 2000; 12: 3721–3728. PMID: 11029642
3. Fendri C, Mechri A, Khiari G, Othman A, Kerkeni A, Gaha L. [Oxidative stress involvement in schizophrenia pathophysiology: a review]. *L'Encéphale*. 2006; 32: 244–252. PMID: 16910626
4. Miyaoka T, Yasukawa R, Yasuda H, Shimizu M, Mizuno S, Sukegawa T, et al. Urinary excretion of biopyrrins, oxidative metabolites of bilirubin, increases in patients with psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005; 15: 249–252. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2004.11.002> PMID: 15820412
5. Sawa A, Sedlak TW. Oxidative stress and inflammation in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016; 176: 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.06.014> PMID: 27395767
6. Kolosova NG, Shcheglova TV, Sergeeva SV, Loskutova LV. Long-term antioxidant supplementation attenuates oxidative stress markers and cognitive deficits in senescent-accelerated OXYS rats. *Neurobiol Aging*. 2006; 27: 1289–1297. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.07.022> PMID: 16246464
7. Gama CS, Salvador M, Andrezza AC, Kapczinski F, Silva Belmonte-de-Abreu P. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in schizophrenia: a study of patients treated with haloperidol or clozapine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006; 30: 512–515. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.11.009> PMID: 16426720
8. Gama CS, Andrezza AC, Kunz M, Berk M, Belmonte-de-Abreu PS, Kapczinski F. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci Lett*. 2007; 420: 45–48. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.04.001> PMID: 17442489
9. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry*. 2015; 2: 258–270. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00122-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00122-9) PMID: 26359903
10. Micó JA, Rojas-Corralles MO, Gibert-Rahola J, Parellada M, Moreno D, Fraguas D, et al. Reduced antioxidant defense in early onset first-episode psychosis: a case-control study. *BMC Psychiatry*. 2011; 11: 26. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-26> PMID: 21320302
11. Raffa M, Atig F, Mhalla A, Kerkeni A, Mechri A. Decreased glutathione levels and impaired antioxidant enzyme activities in drug-naive first-episode schizophrenic patients. *BMC Psychiatry*. 2011; 11: 124. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-124> PMID: 21810251
12. Zhang XY, Chen DC, Xiu MH, Tang W, Zhang F, Liu L, et al. Plasma total antioxidant status and cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012; 139: 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.04.009> PMID: 22555016
13. Tunçel ÖK, Sarısoy G, Bilgici B, Pazvantoglu O, Çetin E, Ünverdi E, et al. Oxidative stress in bipolar and schizophrenia patients. *Psychiatry Res*. 2015; 228: 688–694. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.04.046> PMID: 26117246
14. Martínez-Cengotitabengoa M, Micó JA, Arango C, Castro-Fornieles J, Graell M, Payá B, et al. Basal low antioxidant capacity correlates with cognitive deficits in early onset psychosis. A 2-year follow-up study. *Schizophr Res*. 2014; 156: 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.03.025> PMID: 24768133
15. Sánchez-Rodríguez MA, Santiago E, Arronte-Rosales A, Vargas-Guadarrama LA, Mendoza-Núñez VM. Relationship between oxidative stress and cognitive impairment in the elderly of rural vs. urban communities. *Life Sci*. 2006; 78: 1682–1687. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.08.007> PMID: 16246376
16. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998; 32: 1–8. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(98\)00030-9](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(98)00030-9) PMID: 9690328

17. Castro-Fornieles J, Parellada M, Gonzalez-Pinto A, Moreno D, Graell M, Baeza I, et al. The child and adolescent first-episode psychosis study (CAFEPS): design and baseline results. *Schizophr Res.* 2007; 91: 226–237. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.12.004> PMID: 17267179
18. Peralta Martín V, Cuesta Zorita MJ. [Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenic patients]. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines.* 1994; 22: 171–177. PMID: 7810373
19. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol.* 1967; 6: 278–296. PMID: 6080235
20. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 1978; 133: 429–435.
21. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, et al. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry.* 1983; 40: 1228–1231. PMID: 6639293
22. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med.* 1999; 26: 1231–1237. PMID: 10381194
23. Mauerhofer C, Philippova M, Oskolkova OV, Bochkov VN. Hormetic and anti-inflammatory properties of oxidized phospholipids. *Mol Aspects Med.* 2016; <https://doi.org/10.1016/j.mam.2016.02.003> PMID: 26948981
24. Martinez-Cengotitabengoa M, MacDowell KS, Alberich S, Diaz FJ, Garcia-Bueno B, Rodriguez-Jimenez R, et al. BDNF and NGF Signalling in Early Phases of Psychosis: Relationship With Inflammation and Response to Antipsychotics After 1 Year. *Schizophr Bull.* 2016; 42: 142–151. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv078> PMID: 26130821
25. Mendoza-Núñez VM, Sánchez-Rodríguez MA, Retana-Ugalde R, Vargas-Guadarrama LA, Altamirano-Lozano MA. Total antioxidant levels, gender, and age as risk factors for DNA damage in lymphocytes of the elderly. *Mech Ageing Dev.* 2001; 122: 835–847. PMID: 11337012
26. Bartolini D, Galli F. The functional interactome of GSTP: A regulatory biomolecular network at the interface with the Nrf2 adaption response to oxidative stress. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2016; <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.02.002> PMID: 26922696
27. Jiang S, Deng C, Lv J, Fan C, Hu W, Di S, et al. Nrf2 Weaves an Elaborate Network of Neuroprotection Against Stroke. *Mol Neurobiol.* 2016; <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9707-7> PMID: 26846360
28. Zhao X, Aronowski J. Nrf2 to pre-condition the brain against injury caused by products of hemolysis after ICH. *Transl Stroke Res.* 2013; 4: 71–75. <https://doi.org/10.1007/s12975-012-0245-y> PMID: 23378859
29. Summergrad P. Investing in global mental health: the time for action is now. *Lancet Psychiatry.* 2016; 3: 390–391. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30031-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30031-1) PMID: 27083118
30. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008; 11: 851–876. <https://doi.org/10.1017/S1461145707008401> PMID: 18205981
31. Coughlin JM, Wang Y, Ambinder EB, Ward RE, Minn I, Vranesic M, et al. In vivo markers of inflammatory response in recent-onset schizophrenia: a combined study using [(11)C]DPA-713 PET and analysis of CSF and plasma. *Transl Psychiatry.* 2016; 6: e777. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.40> PMID: 27070405
32. Harris LW, Pietsch S, Cheng TMK, Schwarz E, Guest PC, Bahn S. Comparison of peripheral and central schizophrenia biomarker profiles. *PLoS One.* 2012; 7: e46368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046368> PMID: 23118852
33. Fernandes BS, Steiner J, Bernstein H-G, Dodd S, Pasco JA, Dean OM, et al. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol Psychiatry.* 2016; 21: 554–564. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.87> PMID: 26169974

Association between medication adherence and oxidative stress in patients with first-episode mania

Saínza García^{1,2,3}, Susana Alberich^{1,2}, Karina S. MacDowell^{2,4}, Mónica Martínez-Cengotitabengoa^{1,2,3,5}, Purificación López^{1,2,3}, Iñaki Zorrilla^{1,2,3}, Juan Carlos Leza^{2,4†}, Ana González-Pinto^{1,2,3†*}

¹Department of Psychiatry, University Hospital of Alava-Santiago, Vitoria, Spain.

²Centre for Biomedical Research Network on Mental Health (CIBERSAM), Madrid, Spain

³School of Medicine, University of the Basque Country, Vitoria, Spain

⁴Department of Pharmacology & Toxicology, Faculty of Medicine, University Complutense, IUIN and IIS Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

⁵Psychobiology Department, National Distance Education University (UNED), Vitoria, Spain.

†These authors have contributed equally to the article.

***Correspondence:**

Dr. Ana González-Pinto

Anamaria.gonzalez-pintoarrillaga@osakidetza.eus

Keywords: Medication adherence₁, oxidative stress₂, antioxidant activity₃, bipolar disorder₄, antipsychotic agents₅.

Abstract

Poor adherence is a major problem in patients with manic episodes that impairs functionality and has unknown effects on oxidative stress. The objective of this study was to analyze the relationship between adherence to medication, severity of symptoms and oxidative stress in a sample of patients with a first episode of mania. A longitudinal, six-month study was performed in 60 patients, who were classified as adherent and non-adherent to medication (mainly antipsychotics). Blood levels of oxidative stress parameters and expression of the antioxidant nuclear transcription factor NRF2 in mononuclear cells of peripheral blood were assessed at baseline and at the end of follow-up. In addition, clinical symptoms and functioning were evaluated. Linear multivariate regression was used to determine the relationship between adherence, oxidative stress, and clinical symptoms. Finally, forty-four patients completed follow-up. The results of this study showed that at 6-month follow-up, adherence was significantly associated with better functioning and reduced clinical symptoms. Additionally, more severe symptoms were associated with increased levels of oxidative stress and antioxidant parameters. At study completion, non-adherents exhibited greater levels of antioxidants than adherent patients. In conclusion, poor adherence to medication is associated with a poorer prognosis in the medium term and causes increased antioxidant response.

1. Introduction

Bipolar disorder (BD) is a chronic disease that causes greater disability than cancer. It is estimated that 57% of BD patients are partially or totally non-adherent to medication (Vieta et al., 2012). This lack of adherence causes a worsening of symptoms and increases of the risk for relapse, which may be related to neurobiological disbalance (García et al., 2016; González-Ortega et al., 2016; Lindenmayer et al., 2009; Lingam and Scott, 2002).

The physiopathology of BD has been the subject of intensive research, with a special focus on the search for biomarkers (Alberich et al., 2016; Fernandes et al., 2015; Martinez-Cengotitabengoa et al., 2016) that enable early diagnosis and a more accurate prognosis (Tandon et al., 2009). Several studies agree about the analysis of total antioxidant status (TAS), which considers the cumulative effect of all antioxidant compounds present in plasma (Ghiselli et al., 2000; Ustundag et al., 2006). TAS has been proven to be decreased in patients with a first episode of mania (FEM) compared to healthy subjects (Micó et al., 2011). This parameter, that reflects disbalance in oxidative stress, has been related to worse clinical status of patients (García et al., 2018). In this context, nuclear factor erythroid 2-related factor-2 (NRF2) activity has a relevant role. In brief, NRF2 transcription factor regulates the expression of genes encoding antioxidants and detoxification enzymes by binding to a specific DNA sequence known as ARE (Antioxidant Response Element), found in the promoter regions.

Evidence has been recently provided that medication for BD has antioxidant effects . Thus, lithium –the first-choice therapy for BD- (Hou et al., 2016) has neuroprotective effect that reduces oxidative damage (Bengesser et al., 2016). In relation to antipsychotic drugs –one of the most powerful drugs for acute manic episodes (Geddes

and Miklowitz, 2013)–, there is evidence that risperidone has an antioxidant effect (Noto et al., 2015). In animal models, paliperidone has been observed to regulate endogenous antioxidant pathways by preventing a decrease in antioxidant levels (MacDowell et al., 2016) or inducing its increase (MacDowell et al., 2017).

All this considered, and given that poor adherence is related to a higher risk for relapse and a worse prognosis of mania (Gonzalez-Pinto et al., 2006), we hypothesized that poor adherence and oxidative stress may be associated.

The objective of this 6-month follow-up study was to investigate the relationship among drug therapy, adherence, oxidative stress and clinical symptomatology in a sample of subjects with a FEM. Our hypothesis was that adherent patients would have a higher antioxidant capacity, which will be reflected in a better clinical status.

2. Material and methods

2.1. Subjects

The sample was composed of 60 patients with a FEM admitted to the Department of Psychiatry of Araba University Hospital, Spain. Inclusion criteria were: (1) patients with a first episode of pure or mixed mania according to DSM IV-TR criteria (SCID-I and II)(First et al., 1999), (2) age of 12 to 40 years at disease onset, and (3) being fluent in Spanish. Exclusion criteria were: (1) mental retardation (assessed by DSM-IV-TR), (2) history of cranial trauma with loss of consciousness, (3) disease that causes mental health problems, (4) pervasive developmental disorders (PDD) and (5) pregnancy or breastfeeding.

The study was approved by the local Ethics Committee. Informed consent was obtained from all patients in accordance with the Declaration of Helsinki II. In subjects < 18 years of age, informed consent was obtained from their legal tutors after subjects agreed to participate in the study.

2.2. Design and clinical assessment

This prospective longitudinal study involved the collection of blood samples and the performance of clinical assessments at baseline and at 6 months. Clinical evaluation was carried out by psychiatrists using the following instruments: the Spanish version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), which measures the severity of symptoms of psychosis (Peralta Martín and Cuesta Zorita, 1994); the Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) (Hamilton, 1967); Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al., 1978); the Global Assessment of Functioning (GAF) (Endicott et al., 1976) and the Global Assessment of Functioning in Children (CGAS) (Shaffer et al., 1983) –when appropriate–, which assesses functioning and severity of symptoms; and the Clinical Global Impression rating scale (CGI) (Guy, W., 1976), which assesses the severity and overall improvement of symptoms. Adherence to medication at the end of follow-up was assessed using Morisky-Green scale (Morisky et al., 1986), by which patients were classified as adherent or non-adherent. This self-reported scale includes four yes/no questions rated on a 0-4 scale, considering patients who obtain 0 points as adherent and as not adherent those who obtain a 1+ score (Beyhaghi et al., 2016). This classification was subsequently confirmed by the patient's treating physician.

2.3. Sample collection and preparation

Venous blood samples (10 mL) were collected early in the morning (between 8:00 and 9:00) after fasting overnight, by the nursing staff in polypropylene EDTA-containing tubes. Fresh blood was stored at 4°C until processing about 1 h. later (see Supplementary Material for more details).

2.3.1. Biochemical measurements in plasma

Nitrites (NO^-_2) the stable metabolites of free radical nitric oxide, were measured by the Griess method (Green et al., 1982). Levels of lipid peroxidation (TBARS) were determined by Thiobarbituric Acid Reactive Substances (TBARS) assay (ref. 10009055, Cayman Chemical Europe), and the level of TAS was determined using the Antioxidant Assay Kit (ref. 709001, Cayman Chemical Europe) (For more details about the experimental procedure see Supplementary Material).

2.3.2. Biochemical measurements in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs)

The activity of NRF2 was measured in nuclear extracts using a commercially available NRF2 Transcription Factor Assay Kit (ref. 600590, Cayman Chemicals) following manufacturer's instructions. A procedure based on the modified Schreiber method was used for the preparation of nuclear extracts (García-Bueno et al., 2014).

2.4. Statistical Analysis

Once normality of sociodemographic and clinical data was confirmed, descriptive analysis was performed. Results were expressed as means \pm SD and percentages.

Differences between categorical variables inter-groups were assessed by the Chi-squared test. For continuous variables, differences were analyzed using the Student's *t*-test for independent samples. Intra-group differences in oxidative stress during follow-up were assessed using analysis of variance (ANOVA) with repeated measures. Backward stepwise regressions were used to determine the relationship between adherence to medication and oxidative stress and symptoms. The same model was used to assess the relationship between symptoms and oxidative stress in the entire sample and determine potential associations among oxidative stress parameters. As CGI score is an ordinal variable, ordinal regression analysis was performed to assess the relationship between adherence and CGI score.

Models were controlled for potential confounding factors; significant confounding variables were included in the final models. When a (significant) confounding variable was included in a model, the interaction of independent variables with these confounding variables was also included.

Data are expressed as beta coefficients with *p* values and the corresponding 95% confidence interval. Statistical analysis was performed using SPSS v23.0. A *p* value <0.05 was considered statistically significant.

3. Results

Forty-four of the 60 initial subjects completed follow-up and were classified either as adherent (n=28) or non-adherent (n=16). Patients lost to follow-up were excluded from the final sample (n=16). The characteristics of the sample are displayed in Table 1. At six months, the use of cannabis was significantly higher among non-adherent patients, as compared to adherent patients ($\chi^2=7.06$, $p<0.05$). No differences were observed in relation to the treatment administered.

3.1. Relationship between adherence to medication and clinical symptoms

Adherence to medication at six months showed a significant direct relationship with functioning as assessed by GAF (B=11.36, 95% CI: 4.51 to 18.22, $p<0.01$; after adjusting for alcohol and cannabis consumption at baseline, cannabis consumption at 6 months, sex and education) and an inverse relationship with symptoms as measured by total PANSS (B=-9.32, 95% CI: -15.49 to -3.14, $p<0.01$; after adjusting for education and alcohol consumption at baseline), general PANSS (B=-4.41, 95% CI: -7.77 to -1.06, $p<0.05$; after adjusting for education, alcohol consumption at baseline and cannabis consumption at 6 months), HRSD (B=-3.75, 95% CI: -6.94 to -0.56; $p<0.05$) and CGI severity scale (OR= 4.64, 95% CI: -2.795 to -0.272, $p<0.05$; after adjusting for education).

3.2. Relationship between oxidative stress and clinical symptomatology in the sample during follow-up

At 6-month follow-up, HRSD yielded a significant positive relationship with TAS (B=0.10, 95% CI: -0.002 to -0.21, $p=0.05$; after adjusting for alcohol consumption at baseline), whereas the GAF scale demonstrated an inverse significant relationship with this antioxidant parameter (B= -0.57, 95% CI: -0.10 to -0.01, $p<0.05$; after adjusting for alcohol and tobacco consumption at baseline). CGI severity scale also presents a positive relationship with TAS, although in this case it was not significant (B=0.346, 95% CI: - 0.06 to 0.76, $p=0.083$). Furthermore, negative PANSS scores showed a significant direct relationship with NO_2^- values (B=1.86, 95% CI: 0.14 to 3.60, $p<0.05$; after adjusting for alcohol consumption at baseline.).

The association between antioxidant capacity and the level of oxidative stress is supported by the direct relationship between TBARS and TAS parameters (B=0.82, 95% CI: 0.22 to 1.42, $p<0.01$), where antioxidant levels increased in response to increased oxidative damage.

3.3. Relationship between adherence to medication and oxidative stress

Both, the adherent and non-adherent group exhibited a significant reduction in TAS (F=178.99, $p<0.01$; F= 29.14, $p<0.01$ respectively) and a significant increase in NO_2^- at six-month follow-up (F= 8.44; $p<0.01$; F= 5.42, $p<0.05$). The non-adherent group presented a significantly lower decrease in TAS levels (t=-2.08, $p<0.05$; Figure 1) and a

non-significant rise of NRF2 activity and oxidative stress levels (TBARS, NO₂) compared to the adherent group at the end of follow-up.

There was a significant inverse relationship between adherence and TAS levels at 6-month follow-up, with an increased antioxidant capacity in patients with poor therapeutic compliance (B=-1.46; 95% CI: -2.60 to -0.32, p<0.05; after adjusting for tobacco consumption at 6 months).

4. Discussion

In the light of the results obtained, efforts should be made to ensure treatment adherence in BD patients. Treatment adherence results in an improvement of symptoms, which has been associated with the reduction of oxidative stress. Therefore, as non-adherent patients have more severe symptoms, their oxidative stress increases and their antioxidant capacity augments as an adaptive response of the body. This phenomenon is demonstrated by the direct relationship observed in our study between TBARS and TAS at six months in the entire sample. A previous study (Noto et al., 2015) in 51 patients with a first episode of psychosis showed that levels of oxidative stress diminished following the administration of risperidone. We obtained similar results for FEM patients who underwent longer follow-up and found that adherence is crucial when assessing response to treatment based on clinical and biological parameters such as oxidation. Non adherence to medication is especially important in patients with bipolar disorder (Vieta et al., 2012). Conversely to our initial hypothesis, TAS levels were higher in non-adherent patients as compared to adherent patients at the end of follow-up. We hypothesize that this phenomenon may be associated with small, non significant increases in oxidative stress, thereby supporting the relationship between TBARS and TAS. The patients who did not take correctly their prescriptions had worse clinical outcomes, which is consistent with previous studies (Lindenmayer et al., 2009; Lingam and Scott, 2002). Additionally, non-adherent patients maintained higher antioxidant levels in the long term. To our knowledge, this is the first study that shows the relationship between lack of adherence and higher TAS in the long term. Increased oxidative stress (manifested as higher levels of TAS) probably triggers a complex sequence of events that lead to the migration of NRF2 into the nucleus, where it binds to ARE, thereby increasing the antioxidant capacity of the patient (Vriend and Reiter, 2015). In our sample there was a non significant increase in NRF2. As shown by other authors, to maintain homeostatic balance, NRF2 remains inactive in the cytoplasm until oxidative stress conditions emerge (Bartolini and Galli, 2016; Jiang et al., 2016).

Conflicting results have been obtained in a variety of studies on the antioxidant effect of treatments based on typical and atypical antipsychotics and lithium, and how they regulate oxidative stress in preclinical studies (Elmorsy et al., 2017; Gawlik-Kotelnicka et al., 2016; Lepping et al., 2011; MacDowell et al., 2016, 2017; Mezni et al., 2017; Sarandol et al., 2015; Zhang et al., 2006). In our study, an increase in oxidative stress levels and a decrease in antioxidant response were noted in the two groups at six months, regardless of the medication administered. As shown in previous studies, oxidative stress diminished in the patients who took their prescriptions correctly (Noto et al., 2015). Surprisingly, oxidative stress also decreased at six months in non-adherent patients, something that had not been ever reported, to our knowledge. Yet, a direct relationship was found between clinical symptoms and oxidative stress and antioxidant capacity at six months. This has been shown in patients with a first episode of psychosis

after six-month follow (Ruiz-Litago et al., 2012), and in patients with early psychosis after two-year follow-up (García et al., 2018). However, this association was not observed in other studies based on 11-week follow-up (Noto et al., 2015), or six weeks follow-up (Sarandol et al., 2015). Antipsychotic therapy may have positive effects on oxidation, as it may have intrinsic antioxidant properties in the short term not related to symptoms. However, after six months, to achieve oxidative balance in non-adherent patients, the body reduces oxidation by increasing TAS. The reason for this phenomenon may be that adherent patients reach oxidative balance faster than non-adherent patients. This hypothesis is supported by the results of Noto et al., which showed that oxidative balance at 11 weeks was not related to symptom improvement (Noto et al., 2015). In contrast, our results after six-month follow-up reflect an association between antioxidant status and clinical severity. More specifically, antioxidant status was found to be related to depression, negative symptoms, and functional outcome.

This study has some limitations. First, the high number of patients lost to follow-up at six months. This may be due to the characteristics of patients with a FEM, whose level of awareness is generally low or nonexistent. Second, we could not assess the neuroprotective effect of lithium due to the small proportion of patients who received lithium therapy. Third, only indirect methods based on interviews and reports from clinicians were used to assess adherence. However, most studies use indirect methods to assess adherence as compared to direct methods (77% vs. 23%, respectively) (Velligan et al., 2009).

In sum, contrary to what has been previously demonstrated in the short term, oxidative stress and antioxidant capacity might not be directly modulated by medication at six months, but indirectly by symptoms. Thus, adherence to medication may have an indirect mediation effect on oxidative stress. The mechanism is as follows: with the medication, clinical status improves, which results in a lower activation of the antioxidant system. These six-month follow-up results shed light on the role of oxidative status in psychiatric diseases, its relationship with clinical status, and the effects of medication on clinical status and antioxidant capacity. Larger, long-term studies with repeated measures at short and long term follow ups are needed to validate the results of this study and confirm the importance of good adherence to medication.

Conflict of interest

S. García, S. Alberich, M. Martínez-Cengotitabengoa, P. López and I. Zorrilla report no conflict of interest. K. MacDowell and JC. Leza report no conflict of interests they lab received funds from public National scientific agencies. I. Zorrilla has received grants and served as consultant, advisor or CME speaker for the following entities: Janssen-Cilag, Ferrer, Johnson & Johnson, Lundbeck, Pfizer, Sanofi-Aventis, the Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM), the Ministry of Science (Carlos III Institute), the Basque Government and the Stanley Medical Research Institute.

A. Gonzalez-Pinto has received grants and served as consultant, advisor or CME speaker for the following entities: Almirall, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Eli Lilly, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Ferrer, Johnson & Johnson, Lundbeck, Merck, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Shering-Plough, Solvay, the

Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM), the Ministry of Science (Carlos III Institute), the Basque Government, the Stanley Medical Research Institute, and Wyeth.

Author contributions

González-Pinto and JC. Leza designed the current study. All authors contributed to the acquisition of the data. S. García, P. López and I. Zorilla managed the literature searches. KS. MacDowell and S. García performed biochemical determinations in plasma and cells. S. García and S. Alberich, undertook the statistical analysis. S. García, M. Martínez-Cengotitabengoa, A. González-Pinto and JC. Leza wrote the first version of the manuscript and all authors contributed to and have approved the final version.

Funding

This study has been funded by Instituto de Salud Carlos III through the projects PI12/02077, PI16/01164, PI14/01900 (Co-funded by European Regional Development Fund/European Social Fund. "Investing in your future"); the Basque Foundation for Health Innovation and Research (BIOEF); Networking Center for Biomedical Research in Mental Health (CIBERSAM) and the University of the Basque Country (GIC12/84). The psychiatric research department in University Hospital Araba is supported by the Stanley Research Foundation (03-RC-003). Saínza García has a PhD fellowship from the University of the Basque Country.

Acknowledgments

The authors want to particularly acknowledge the patients enrolled in this study for their participation and the Basque Biobank for its collaboration.

References

- Alberich, S., Barbeito, S., González-Ortega, I., Ugarte, A., Vega, P., de Azúa, S. R., et al. (2016). Psychometric properties and validation of a four-item version of the Strauss–Carpenter scale in bipolar disorder. *Int. J. Bipolar Disord.* 4. doi:10.1186/s40345-016-0063-3.
- Bartolini, D., and Galli, F. (2016). The functional interactome of GSTP: A regulatory biomolecular network at the interface with the Nrf2 adaption response to oxidative stress. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.* doi:10.1016/j.jchromb.2016.02.002.
- Bengesser, S. A., Lackner, N., Birner, A., Platzer, M., Fellendorf, F. T., Queissner, R., et al. (2016). Mood Stabilizers, Oxidative Stress and Antioxidative Defense in Euthymia of Bipolar Disorder. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 15, 381–389. doi:10.2174/1871527315666160321104059.

- Beyhaghi, H., Reeve, B. B., Rodgers, J. E., and Stearns, S. C. (2016). Psychometric Properties of the Four-Item Morisky Green Levine Medication Adherence Scale among Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) Participants. *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 19, 996–1001. doi:10.1016/j.jval.2016.07.001.
- Elmorsy, E., Al-Ghafari, A., Aggour, A. M., Khan, R., and Amer, S. (2017). The role of oxidative stress in antipsychotics induced ovarian toxicity. *Toxicol. Vitro Int. J. Publ. Assoc. BIBRA* 44, 190–195. doi:10.1016/j.tiv.2017.07.008.
- Endicott, J., Spitzer, R. L., Fleiss, J. L., and Cohen, J. (1976). The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch. Gen. Psychiatry* 33, 766–771.
- Fernandes, B. S., Molendijk, M. L., Köhler, C. A., Soares, J. C., Leite, C. M. G. S., Machado-Vieira, R., et al. (2015). Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. *BMC Med.* 13. doi:10.1186/s12916-015-0529-7.
- First, M., Spitzer, R., Gibbon, M., and Williams, J. (1999). *Entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje-I del DSM-IV*. Barcelona: Masson.
- García, S., Alberich, S., Martínez-Cengotitabengoa, M., Arango, C., Castro-Fornieles, J., Parellada, M., et al. (2018). The complex association between the antioxidant defense system and clinical status in early psychosis. *PLoS One* 13, e0194685. doi:10.1371/journal.pone.0194685.
- García, S., Martínez-Cengotitabengoa, M., López-Zurbano, S., Zorrilla, I., López, P., Vieta, E., et al. (2016). Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients: A Systematic Review. *J. Clin. Psychopharmacol.* 36, 355–371. doi:10.1097/JCP.0000000000000523.
- García-Bueno, B., Bioque, M., Mac-Dowell, K. S., Barcones, M. F., Martínez-Cengotitabengoa, M., Pina-Camacho, L., et al. (2014). Pro-/anti-inflammatory dysregulation in patients with first episode of psychosis: toward an integrative inflammatory hypothesis of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 40, 376–387. doi:10.1093/schbul/sbt001.
- Gawlik-Kotelnicka, O., Mielicki, W., Rabe-Jabłońska, J., Lazarek, J., and Strzelecki, D. (2016). Impact of lithium alone or in combination with haloperidol on oxidative stress parameters and cell viability in SH-SY5Y cell culture. *Acta Neuropsychiatr.* 28, 38–44. doi:10.1017/neu.2015.47.
- Geddes, J. R., and Miklowitz, D. J. (2013). Treatment of bipolar disorder. *Lancet Lond. Engl.* 381, 1672–1682. doi:10.1016/S0140-6736(13)60857-0.
- Ghiselli, A., Serafini, M., Natella, F., and Scaccini, C. (2000). Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic. Biol. Med.* 29, 1106–1114. doi:10.1016/S0891-5849(00)00394-4.
- González-Ortega, I., Ugarte, A., Ruiz de Azúa, S., Núñez, N., Zubia, M., Ponce, S., et al. (2016). Online psycho-education to the treatment of bipolar disorder:

- protocol of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 16. doi:10.1186/s12888-016-1159-0.
- Gonzalez-Pinto, A., Mosquera, F., Alonso, M., López, P., Ramírez, F., Vieta, E., et al. (2006). Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. *Bipolar Disord.* 8, 618–624. doi:10.1111/j.1399-5618.2006.00368.x.
- Green, L. C., Wagner, D. A., Glogowski, J., Skipper, P. L., Wishnok, J. S., and Tannenbaum, S. R. (1982). Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids. *Anal. Biochem.* 126, 131–138.
- Guy, W. (1976). *Early Clinical Drug Evaluation Unit (ECDEU) Assessment Manual for Psychopharmacology*. Washington DC: US Department of Health, Education, and Welfare Publication, National Institute of Mental Health: Rockville, Md.
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br. J. Soc. Clin. Psychol.* 6, 278–296.
- Hou, L., Heilbronner, U., Degenhardt, F., Adli, M., Akiyama, K., Akula, N., et al. (2016). Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study. *Lancet Lond. Engl.* 387, 1085–1093. doi:10.1016/S0140-6736(16)00143-4.
- Jiang, S., Deng, C., Lv, J., Fan, C., Hu, W., Di, S., et al. (2016). Nrf2 Weaves an Elaborate Network of Neuroprotection Against Stroke. *Mol. Neurobiol.* doi:10.1007/s12035-016-9707-7.
- Lepping, P., Delieu, J., Mellor, R., Williams, J. H. H., Hudson, P. R., and Hunter-Lavin, C. (2011). Antipsychotic medication and oxidative cell stress: a systematic review. *J. Clin. Psychiatry* 72, 273–285. doi:10.4088/JCP.09r05268yel.
- Lindenmayer, J.-P., Liu-Seifert, H., Kulkarni, P. M., Kinon, B. J., Stauffer, V., Edwards, S. E., et al. (2009). Medication nonadherence and treatment outcome in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with suboptimal prior response. *J. Clin. Psychiatry* 70, 990–996. doi:10.4088/JCP.08m04221.
- Lingam, R., and Scott, J. (2002). Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr. Scand.* 105, 164–172. doi:10.1034/j.1600-0447.2002.1r084.x.
- MacDowell, K. S., Caso, J. R., Martín-Hernández, D., Moreno, B. M., Madrigal, J. L. M., Micó, J. A., et al. (2016). The Atypical Antipsychotic Paliperidone Regulates Endogenous Antioxidant/Anti-Inflammatory Pathways in Rat Models of Acute and Chronic Restraint Stress. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.* 13, 833–843. doi:10.1007/s13311-016-0438-2.
- MacDowell, K. S., Munarriz-Cuezva, E., Caso, J. R., Madrigal, J. L. M., Zabala, A., Meana, J. J., et al. (2017). Paliperidone reverts Toll-like receptor 3 signaling pathway activation and cognitive deficits in a maternal immune activation mouse model of schizophrenia. *Neuropharmacology* 116, 196–207. doi:10.1016/j.neuropharm.2016.12.025.

- Martinez-Cengotitabengoa, M., MacDowell, K. S., Alberich, S., Diaz, F. J., Garcia-Bueno, B., Rodriguez-Jimenez, R., et al. (2016). BDNF and NGF Signalling in Early Phases of Psychosis: Relationship With Inflammation and Response to Antipsychotics After 1 Year. *Schizophr. Bull.* 42, 142–151. doi:10.1093/schbul/sbv078.
- Mezni, A., Aoua, H., Khazri, O., Limam, F., and Aouani, E. (2017). Lithium induced oxidative damage and inflammation in the rat's heart: Protective effect of grape seed and skin extract. *Biomed. Pharmacother. Biomedecine Pharmacother.* 95, 1103–1111. doi:10.1016/j.biopha.2017.09.027.
- Micó, J. A., Rojas-Corrales, M. O., Gibert-Rahola, J., Parellada, M., Moreno, D., Fraguas, D., et al. (2011). Reduced antioxidant defense in early onset first-episode psychosis: a case-control study. *BMC Psychiatry* 11, 26. doi:10.1186/1471-244X-11-26.
- Morisky, D. E., Green, L. W., and Levine, D. M. (1986). Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med. Care* 24, 67–74.
- Noto, C., Ota, V. K., Gadelha, A., Noto, M. N., Barbosa, D. S., Bonifácio, K. L., et al. (2015). Oxidative stress in drug naïve first episode psychosis and antioxidant effects of risperidone. *J. Psychiatr. Res.* 68, 210–216. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.07.003.
- Peralta Martín, V., and Cuesta Zorita, M. J. (1994). [Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenic patients]. *Actas Luso. Esp. Neurol. Psiquiatr. Cienc. Afines* 22, 171–177.
- Ruiz-Litago, F., Seco, J., Echevarría, E., Martínez-Cengotitabengoa, M., Gil, J., Irazusta, J., et al. (2012). Adaptive response in the antioxidant defence system in the course and outcome in first-episode schizophrenia patients: a 12-months follow-up study. *Psychiatry Res.* 200, 218–222. doi:10.1016/j.psychres.2012.07.024.
- Sarandol, A., Sarandol, E., Acikgoz, H. E., Eker, S. S., Akkaya, C., and Dirican, M. (2015). First-episode psychosis is associated with oxidative stress: Effects of short-term antipsychotic treatment. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 69, 699–707. doi:10.1111/pcn.12333.
- Shaffer, D., Gould, M. S., Brasic, J., Ambrosini, P., Fisher, P., Bird, H., et al. (1983). A children's global assessment scale (CGAS). *Arch. Gen. Psychiatry* 40, 1228–1231.
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., and Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr. Res.* 110, 1–23. doi:10.1016/j.schres.2009.03.005.
- Ustundag, B., Atmaca, M., Kirtas, O., Selek, S., Metin, K., and Tezcan, E. (2006). Total antioxidant response in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 60, 458–464. doi:10.1111/j.1440-1819.2006.01532.x.

- Velligan, D. I., Weiden, P. J., Sajatovic, M., Scott, J., Carpenter, D., Ross, R., et al. (2009). The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J. Clin. Psychiatry* 70 Suppl 4, 1-46-48. doi:10.4088/JCP.7090su1cj.x.
- Vieta, E., Azorin, J.-M., Bauer, M., Frangou, S., Perugi, G., Martinez, G., et al. (2012). Psychiatrists' perceptions of potential reasons for non- and partial adherence to medication: results of a survey in bipolar disorder from eight European countries. *J. Affect. Disord.* 143, 125–130. doi:10.1016/j.jad.2012.05.041.
- Vriend, J., and Reiter, R. J. (2015). The Keap1-Nrf2-antioxidant response element pathway: a review of its regulation by melatonin and the proteasome. *Mol. Cell. Endocrinol.* 401, 213–220. doi:10.1016/j.mce.2014.12.013.
- Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., and Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 133, 429–435.
- Zhang, X. Y., Tan, Y. L., Cao, L. Y., Wu, G. Y., Xu, Q., Shen, Y., et al. (2006). Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophr. Res.* 81, 291–300. doi:10.1016/j.schres.2005.10.011.

Table 1. Sociodemographic characteristics and oxidative parameters in a FEM sample classified by adherence to medication

Sociodemographic characteristics	Total patients (N=44)	Adherent patients (N=28)	Non-adherent patients (N=16)
Age in years, n (SD)	27.09 (7.24)	28.36 (6.8)	25.25 (7.85)
Sex (M,/F), n (%)	71.1 /28.9	78.6 /21.4	58.8 / 41.2
<i>Cohabitants</i>			
Parents and siblings	51.2	46.2	56.2
Relatives	4.7	7.6	0
Alone	16.3	23.1	6.3
Partner and children	14.0	15.4	12.5
Roommates	11.5	7.7	18.7
Institutionalized	2.3	0	6.3
<i>Socioeconomic status, (%)</i>			
1 (lowest)	7.1	11.5	0
2	14.3	3.8	33.3
3	45.2	46.2	40
4	21.4	23.1	20
5(highest)	11.9	15.4	6.7
<i>Occupation, (%)</i>			
Medical or disability leave	4.7	3.7	6.3
Student	23.3	22.2	25
Unemployed	18.6	7.4	37.5
Active	53.5	66.7	31.3

<i>Substance use (%)</i>	<i>Baseline</i>	<i>At 6 months</i>	<i>Baseline</i>	<i>At 6 months</i>	<i>Baseline</i>	<i>At 6 months</i>
Tobacco	27.3	20.9	28.6	25.9	25	12.5
Alcohol	59.1	32.6	60.7	33.3	56.3	31.3
Cannabis	18.2	7	10.7	0	31.3	18.8
Other substances	15.9	0	7.1	0	31.3	0
<i>Type of medication, (%)</i>	<i>Baseline</i>	<i>At 6 months</i>	<i>Baseline</i>	<i>At 6 months</i>	<i>Baseline</i>	<i>At 6 months</i>
Atypical antipsychotic	77.7	51.1	85.7	51.9	68.8	56.3
Atypical antipsychotic and lithium	20	17.7	14.3	18.5	31.3	18.8
Lithium	0	11.1	0	14.8	0	6.3
Others	0	15.5	0	14.8	0	18.8
<i>Oxidative stress parameters</i>	<i>Baseline</i>	<i>At 6 months</i>	<i>Baseline</i>	<i>At 6 months</i>	<i>Baseline</i>	<i>At 6 months</i>
TAS, mM (SD)	7.65 (1.02)	2.5 (1.83)	7.57 (1.12)	2.04 (0.89)	7.75 (0.90)	3.25 (2.64)
TBARS, uM (SD)	1.61 (0.75)	1.9 (1.04)	1.66 (0.74)	1.75 (0.97)	1.53 (0.80)	2.21 (1.14)
NO ₂ ⁻ , Um (SD)	19.4 (9.88)	38.5 (29.66)	19.61 (9.32)	36.72 (29.42)	18.98 (11.71)	41.67 (31.83)
NRF2, A.U (SD)	0.40 (0.17)	0.57 (0.35)	0.39 (0.21)	0.49 (0.25)	0.41 (0.13)	0.64 (0.42)

Figure 1. Mean differences \pm SD in biomarkers between adherent and non adherent patients at 6-month follow-up. & P <0.05, && P <0.01 in the intra-group analyses between baseline and 6-months follow-up. # P <0.05 between adherent and non adherent patients at 6-months follow-up.

OPEN

Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients

A Systematic Review

Sainza García, MSc,*† Mónica Martínez-Cengotitabengoa, PhD,*‡§
Saioa López-Zurbano, MD,* Iñaki Zorrilla, PhD, MD,*†‡ Purificación López, PhD, MD,*†‡
Eduard Vieta, PhD, MD,|| and Ana González-Pinto, PhD, MD*†‡

Abstract: Antipsychotics are the drugs prescribed to treat psychotic disorders; however, patients often fail to adhere to their treatment, and this has a severe negative effect on prognosis in these kinds of illnesses. Among the wide range of risk factors for treatment nonadherence, this systematic review covers those that are most important from the point of view of clinicians and patients and proposes guidelines for addressing them. Analyzing 38 studies conducted in a total of 51,796 patients, including patients with schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder, we found that younger age, substance abuse, poor insight, cognitive impairments, low level of education, minority ethnicity, poor therapeutic alliance, experience of barriers to care, high intensity of delusional symptoms and suspiciousness, and low socioeconomic status are the main risk factors for medication nonadherence in both types of disorder. In the future, prospective studies should be conducted on the use of personalized patient-tailored treatments, taking into account risk factors that may affect each individual, to assess the ability of such approaches to improve adherence and hence prognosis in these patients.

Key Words: adherence, antipsychotic, schizophrenia, bipolar disorder

(*J Clin Psychopharmacol* 2016;36: 355–371)

One of the greatest problems clinicians face when dealing with chronic illnesses is the effectiveness of treatment. This is determined by various different factors such as patient tolerance of the drug, the appropriateness of the regimen,¹ and, above all, adherence to the treatment prescribed. The best medication at the best dose can never be effective if the patient does not take it.

Medication adherence, previously known as compliance,² has been defined as “the extent to which a person's behavior coincides with the medical advice given.”³ This may include refusing to attend medical appointments or to start a treatment program or early discontinuation, as well as incomplete implementation of the doctor's instructions.⁴ Such behavior has a negative effect on the outcome of the illness and leads to higher rates of recurrence and hospitalization, worsening of signs and symptoms, and increases in hospital costs.⁵

At least half of patients who are prescribed long-term medication do not finish the course, this phenomenon representing a particularly serious problem in chronic psychiatric illnesses,^{6–10} in which treatment adherence rates are even lower than in other conditions.^{11,12} Specifically, considering 2 serious psychiatric disorders, bipolar disorder, and schizophrenia,¹³ mean rates of treatment adherence are approximately 42% in schizophrenia¹⁴ and 41% in bipolar disorder, with considerable variation between studies.¹⁵ This variation is mainly attributable to a lack of consensus on the best methodology for assessing adherence (qualitative vs quantitative research, patient self-reporting vs reports of clinicians, direct measurement of blood or urine parameters vs indirect measurements), the period of observation (from a week to several months), and the criteria for defining lack of adherence.¹⁶ Furthermore, medication adherence is a dynamic dichotomous behavior, influenced by multiple factors¹⁷ that may be related to patients (adverse effects of medication), their social relationships (family support and therapeutic alliance), cognitive problems such as impaired memory or attention,¹⁸ and the system for providing health services.¹⁹ Analysis of these factors has become a critical issue for clinicians and researchers, given that identification of specific risk factors will make it possible to carry out patient-targeted interventions.^{5,20} This is particularly important in early stages of severe mental illness, where it has been seen that treatment nonadherence is most critical for patient outcome.²¹

It has been reported that nonadherence to antipsychotic drugs in patients diagnosed with schizophrenia or schizophreniform psychosis is associated with a lower probability of a good response to treatment and significantly less improvement than in those who adhere to treatment,¹ a higher rate of positive and negative psychotic symptoms,²² and a greater risk of hospital readmission.²³ Similarly, it has been found that patients with bipolar disorder with good treatment adherence had less severe signs and symptoms, lower scores in the Clinical Global Impressions bipolar mania and hallucinations/delusions scales,²⁴ and a lower risk of suicide.²⁵ Martínez-Aran et al¹⁸ demonstrated that a history of nonadherence in adults with bipolar disorder was significantly associated with cognitive impairment.

The objectives of this systematic review are to provide a detailed and comprehensive description of the most important factors associated with lack of adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia spectrum disorder and bipolar disorder and thereby to contribute to clarify our understanding of the factors underlying nonadherence.

MATERIALS AND METHODS

Literature Search

This systematic review was conducted and is reported in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement.²⁶ We performed

From the *Department of Psychiatry, University Hospital of Araba (Santiago), Vitoria; †University of the Basque Country, Bizkaia; ‡Biomedical Research Centre in Mental Health Network (CIBERSAM), University Hospital of Araba, Vitoria; §National University of Distance Education (UNED), Madrid; and ||Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain.

Received June 2, 2015; accepted after revision April 20, 2016.

Reprints: Ana González-Pinto, PhD, MD, CIBERSAM, Department of Psychiatry, University Hospital of Araba (Santiago), Olaguibel 29, 01004-Vitoria, Spain (e-mail: Anamaria.gonzalez-pintoarrillaga@osakidetza.eus).

Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially.

ISSN: 0271-0749

DOI: 10.1097/JCP.0000000000000523

an electronic search in the PubMed (1990–2015) database, using the following MeSH terms: medication adherence, antipsychotic agents, mood disorder, psychotic disorder, and bipolar disorder. We selected 1990 as the start date for the search because of the reintroduction of clozapine in the following decade and the approval of risperidone by the Food and Drug Administration in the same period (1993).

In addition, we used the following filters: randomized controlled trial, meta-analysis, clinical trial, systematic review, controlled clinical trial, observational study, and humans. We reviewed all the articles published in English and Spanish. Subsequently, reference lists from the studies included in our systematic review were hand searched for additional relevant publications.

Inclusion Criteria

We included all the systematic reviews, meta-analyses, clinical trials, randomized clinical trials, and observational studies in which the study population was patients diagnosed with bipolar disorder, schizophrenia, schizoaffective disorder, or schizophreniform disorder who were being treated with antipsychotics and in whom factors associated with treatment adherence were assessed. Articles were excluded if patients had a diagnosis other than those mentioned previously or medical treatment with agents other than antipsychotics (eg, lithium or mood stabilizers), as well as if there was no assessment of factors associated with adherence to treatment with antipsychotics.

Data Collection and Extraction

From the set of articles selected in the systematic review, we excluded those that did not meet all the inclusion criteria or met any of the exclusion criteria. After reading the titles and the abstracts, we selected articles related to the objective of our study.

These were then summarized and assessed by 2 independent reviewers using the “Critical Reading Sheets” tool developed by the Basque Office for Health Technology Assessment,²⁷ and the most relevant data were retrieved. In the event of disagreement, a third researcher analyzed the article independently. The Basque Office for Health Technology Assessment tool facilitated the assessment of the methodological quality of the research described, classifying it as low, moderate, or high. In this review, we only included high-quality studies.

RESULTS

From the PubMed and manual backward searches, we identified a total of 96 articles. After screening and selection processes, we included 38 articles in this systematic review (Fig. 1). These corresponded to 22 cohort studies, 8 clinical trials, 6 reviews, 1 clinical guideline, and 1 meta-analysis. The characteristics of each study are summarized in Table 1.

A total of 51,796 patients were included, of whom 40,298 had been diagnosed with bipolar disorder, 10,385 with schizophrenia, 544 with schizoaffective disorder, 516 with schizophreniform disorders, and 53 with psychosis not otherwise specified.

Adherence to drug treatment can be measured by subjective methods, such as self-report and physician report, or objective methods, such as pill counting, blood or urine analysis, electronic monitoring, and electronic refill records.¹⁹ Of the 38 studies included in our review, 66% of the studies used subjective measures to assess adherence, 16% also used objective measures, 2% used only objective measures, and 16% of studies did not specify the measures used. The study by Lindenmayer et al¹ was the only one in which adherence was measured with objective measures only and patients had a mean adherence of 65.5%. In studies in which objective and subjective measures

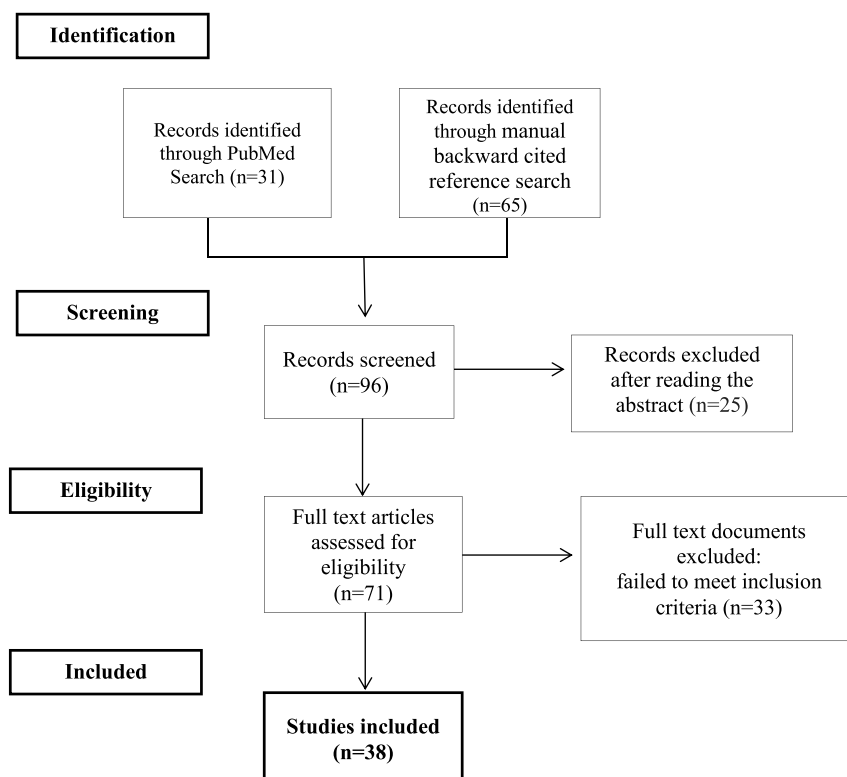


FIGURE 1. The PRISMA flow diagram figures.

were combined, adherence ranged from 60%¹⁸ to 81%,⁴³ whereas in studies in which only subjective methods were used, adherence ranged from 34%⁵² to approximately 80%.³⁹ Note that the reviews, meta-analysis, and guideline are not included in this description, because they are based on multiple studies using different methods and hence could have introduced bias into the analysis.

According to our findings, factors that influence treatment nonadherence are associated with patients themselves, the drug treatment, social issues, and the health system provider.

Patient-Related Factors

This category includes attitudes and behaviors, comorbidities and the severity of signs and symptoms, demographic and environmental factors, and the cognitive functioning of patients, as well as their relationship with their medication.

As part of the EMBLEM Project, González-Pinto et al²⁴ analyzed 1831 patients with bipolar disorder and found that the following factors were significantly positively associated with good adherence: good illness awareness (good adherence from the start of treatment) and a short duration of episodes. On the other hand, factors related to poor adherence were high scores in the Clinical Global Impressions hallucinations/delusions scale at baseline and depressive symptoms during mania. Regarding symptoms, a study including 128 patients diagnosed with schizophrenia⁵² observed that the time to discontinuation was significantly longer in those with an early nondysphoric response (7.3 months) than those with an early dysphoric response. In patients with schizophrenia and affective disorders, Verdoux et al²³ found that the intensity of delusional symptoms predicted poor treatment adherence ($P = 0.03$). In contrast, Patel et al⁴⁵ did not find symptom to be predictive of adherence.

Analyzing 469 patients with bipolar disorders, Johnson et al³⁷ found differences in adherence related to demographic characteristics; these included ethnic differences, with white patients having better treatment adherence than patients from other ethnic groups. These findings are in agreement with those of Zeber et al⁵⁴ and Fleck et al.³⁶ The authors found that Afro-American patients reported significantly more missed medication days and greater barriers to adherence than white patients. They also found a higher prevalence of patient-related factors influencing adherence (fear of becoming addicted and feeling that medication is a symbol of illness) in Afro-American patients than white patients, whereas the rates of treatment- or illness-related factors were similar in the 2 ethnic groups. Perkins et al⁴⁷ confirmed these findings, with black ethnicity again being associated with lower medication adherence in patients with schizophrenia. Among white patients, Perlis et al⁴⁸ observed in a cohort of 3460 patients with bipolar disorder that being Hispanic was associated with poor adherence, and, moreover, this association was not confounded by differences in other predictors such as household income or education. A similar pattern was observed in the study of Sajatovic et al,⁴⁹ in which patients with bipolar disorder from minority races had poorer adherence than other individuals with the same diagnosis. Education was another demographic characteristic related to adherence in the study of Johnson et al³⁷ in bipolar disorder (adherence decreased with level of education).

Young age has also been identified as a predictor of poor adherence in many studies, both in patients with schizophrenia and those with bipolar disorder.^{2,11,19} For the latter diagnosis, this association was found in the studies of González-Pinto et al,²⁴ Sajatovic et al,⁴⁹ Johnson et al,³⁷ who reported that adherence decreased to a mean age of 41 years and thereafter increased with

age, and Baldessarini et al²⁹ in which youth was a predictor of poor adherence, behind alcohol dependence and ahead of symptoms and adverse effects. In schizophrenia, Maeda et al⁴¹ noted that the age of patients was associated with increased awareness of disease prevention, older patients having more experience in the course of the disease, and possible relapses and hospital readmissions, and this led them to be more compliant with medication.

In addition to younger age, age at onset has also been cited as a risk factor for nonadherence to treatment, both in schizophrenia and bipolar disorder. Coldham et al³¹ found that nonadherent schizophrenic patients had an earlier age of onset, as well as being younger, and having poorer quality of life and premorbid functioning. Similarly, in a prospective study in 2010, Perlis et al⁴⁸ observed that 874 of 3640 patients with bipolar disorder (24%) reported nonadherence on 20% or more study visits and the clinical features that were significantly associated with this included earlier onset of illness, as well as suicide attempts and alcohol abuse.

Nevertheless, the association of age at onset and nonadherence might be related to younger age (ie, in first-episode studies, younger age, and age at onset are equivalent), and this has not been well investigated. Furthermore, there is no consensus on this association between age and adherence within the set of studies included in the review, some authors^{13,16,18,22,39,47,54} having observed no significant differences between patients in different age groups.

In the study carried out by Lindenmayer et al,¹ in 599 patients with schizophrenia, no baseline characteristics of patients, including demographic characteristics, initial body weight, and history of substance abuse, seem to be good predictors of adherence, whereas the severity of the depressive symptoms at baseline and a high level of hostility during the study were risk factors for nonadherence. In contrast to the aforementioned findings of Lindenmayer et al,¹ alcohol and cannabis use and abuse have been found to be significantly associated with nonadherence to medication in several studies. In the 2015 meta-analysis of Czobor et al,³³ in which they combined 2 studies, the European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST) and the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness, yielding a cohort of 1154 patients diagnosed with schizophrenia, they found that nonadherence to treatment was associated with substance abuse and hostility. This was consistent with earlier studies in schizophrenia, namely, those of van Nimwegen-Campailla et al,⁵² who found that patients who did not consume cannabis during treatment had a significantly longer treatment period (mean, 6.4 months) than cannabis users (mean, 4.3 months), and those of Miller et al,⁴³ who found that the use of cannabis was associated with a 2.4-fold lower rate of adherence, independent of age, socioeconomic status, sex, and the medication prescribed. Similarly, in patients with bipolar disorder, González-Pinto et al²⁵ observed that the use and abuse of cannabis were key factors for nonadherence. Furthermore, Coldham et al³¹ found that schizophrenic patients who were nonadherent (73 of 186 patients) consumed significantly more cannabis and alcohol than an adherent group, and Verdoux et al²³ described lower adherence in patients with schizophrenia and bipolar disorder who had alcohol abuse problems. Notably, in a clinical trial with 400 schizophrenic patients, ongoing substance abuse significantly predicted poor adherence,⁴⁷ and Sajatovic et al⁴⁹ found similar results in their study with veterans with bipolar disorder.

Regarding cognitive factors, Martínez-Aran et al¹⁸ found that nonadherent bipolar patients showed greater cognitive impairment in verbal learning tasks and some executive functions, as well as greater deterioration in spatial memory and in their ability to inhibit interference than adherent patients. Also in patients with bipolar disorder, Perlis et al⁴⁸ found that cognitive

TABLE 1. Summary of the Characteristics of the 38 Articles Included in the Review

	Study	Diagnosis	Definition of Adherence/Nonadherence	Classification of Adherence	Methodology	% Adherent/Nonadherent	Type of Antipsychotic
Adams and Scott (2000) ²⁸	Clinical trial	SZ and affective disorders	Adherence: levels of adherence >75%	Adherent, partially adherent (<70%), uncertain adherence.	Subjective: Adherence measured at 3 times: 1. Verbal (Rating of Medication Influences scale) and written (Tablets Routine Questionnaire) self-report 2. Independent psychiatric assessment	Adherent: 49% Partially adherent: 38% Not classified: 21%	NR
Baldessarini et al (2008) ²⁹	Randomized, prospective, cross-sectional cohort study	BPD	Nonadherence: ≥ 1 doses missed in a period of 10 d	Adherent vs nonadherent	Subjective: 1. Patient record form completed by participating psychiatrist 2. Patient self-completion form completed by the patient	By self-report: 56.5% nonadherent By psychiatrists: 6% nonadherent	NR
Bond et al (2007) ³⁰	Review	BPD	NR	NR	NR	NR	Depot FGA and SGA
Coldham 2002 ³¹	Prospective cohort study	SZ or schizoaffective disorders	Nonadherence: discontinuation of treatment before 1 y and/or taking the medication incorrectly or not all	Good adherence, inadequate adherence, nonadherence	Subjective: scale adapted from Hayward et al 1995 ³²	Adherent: 41% Inadequately adherent: 20% Nonadherent: 39%	NR
Czobor et al (2015) ³³	Meta-analysis	SZ	NR	Adherence vs nonadherence	NR	NR	NR
Davis et al (1994) ³⁴	Review	SZ	NR	NR	NR	NR	Depot FGA
Day et al (2005) ¹⁷	Prospective, cross-sectional cohort study	SZ or schizoaffective disorder	NR	NR	Subjective: Drug Attitude Inventory, Morisky Medication Adherence Scale	NR	FGA and SGA
Faries et al (2012) ³⁵	Randomized double-blind clinical trial	SZ or schizoaffective disorders	NR	NR	Subjective: Schizophrenia Care and Assessment Program Health Questionnaire	NR	Oral SGA
Fleck et al (2005) ³⁶	Cross-sectional cohort study	BPD	Highly adherent: those who had taken the pharmacological treatment $\geq 75\%$ of the time	Highly adherent, partially adherent, nonadherent	Subjective: Structured questionnaire administered by the clinician	Highly adherent: 40% Partially adherent: 12% Nonadherent: 48%	FGA and SGA

Author	Study Design	Population	Nonadherence: answering "adheres about half of the time" or "almost never adheres" at ≥1 completed observations during the maintenance phase (3–24 mo)	Adherence vs nonadherence	Subjective: Adherence assessed by the clinician by selecting the response that best described adherence in the past 4 wk: 1. The medication was not prescribed to the patient 2. Patients almost always take the medication 3. Patient takes the medication half the time 4. Patients hardly ever take the medication	Adherent: 76.6% Nonadherent: 23.4%	Medication
González-Pinto et al (2010) ²⁴	Prospective, observational cohort study	BPD					Oral FGA and SGA
Jeste et al (2003) ⁵	Cohort study	SZ or schizoaffective disorders	NR	NR	Subjective: Medication Management Ability Assessment: a measure of an individual's ability to adhere to treatment, adherence being assessed in relation to performance in a simulated medication management task	NR	Oral
Johnson et al (2007) ³⁷	Cohort study	BPD	Adherence ("always adherent"): "I never forget my dose"	Always adherent, usually adherent, sometimes adherent, never adherent	Subjective: stated-preference web survey	Always adherent: 23% Usually adherent: 37% Sometimes adherent: 23% Never adherent: 17%	NR
Jónsdóttir et al (2013) ¹³	Cross-sectional cohort study	BPD and SZ	Adherence ("full adherence"): taking all the medication the previous week and having a serum drug concentration within the reference range and a correct concentration-to-dose ratio	Full adherence, partial adherence, nonadherence	Objective: blood test Subjective: self-report of each patient using a Likert scale (0%-100%)	Schizophrenia: Full adherence: 55% Partial adherence: 34% Nonadherence: 11% Bipolar disorder: Full adherence: 57% Partial adherence: 26% Nonadherence: 17%	FGA and SGA

Continued next page

TABLE 1. (Continued)

	Study	Diagnosis	Definition of Adherence/Nonadherence	Classification of Adherence	Methodology	% Adherent/Nonadherent	Type of Antipsychotic
Kahn et al (2008) ³⁸	Open randomized controlled trial, 12-mo follow-up.	SZ, schizopreniform disorder or schizoaffective disorder	Nonadherence was defined as: 1. The use of a dose below the predefined range including complete discontinuation; 2. The use of a dose greater than the predefined range; 3. The use of another antipsychotic drug each for >14 days for 6 mo; 4. The use of any parenteral antipsychotic drug when the drug was active for >14 d for 6 mo.	Adherence vs nonadherence	Subjective: Treatment discontinuation was defined as occurring on the 15th day as soon as 1 of the 4 criteria for discontinuation was met.	Nonadherence: Haloperidol: 72% Amisulpride: 40% Olanzapine: 33% Quetiapine: 53% Ziprasidone: 53%	Oral FGA and SGA
Karow et al (2007) ³⁹	Multicenter, observational cohort study	SZ	Adherence ("the patient almost always takes medication"); patients and clinician report that the patient has taken almost always the medication, in an assessment after 12 mo	Patient takes the medication: almost always, sometimes, hardly ever; classified at 12 mo	Subjective: independently rated by patients and by physicians	Adherence by physicians: 82.9% Adherence by themselves: 88.3%	Oral SGA Depot and oral FGA
Kemp and David (1996) ¹¹	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	SZ and BPD	NR	Complete refusal, reluctant acceptance, occasional reluctance about treatment, passive acceptance, moderate participation, active participation	Subjective: 1. Schedule for Assessment of Insight, a semistructured interview; Drug Attitude Inventory, a self-report measure; Attitudes to Medication Questionnaire, a semistructured interview 2. Adherence was measured using an observer-rated scale	NR	NR
Lacro et al (2002) ¹⁶	Review	SZ	Adherence definition by: Strict criteria: "regularly taking medications as prescribed." "Stricter" criteria: "taking medications as prescribed at least 75% of the time."	NR	Subjective: Likert-type assessment scale	For the strict criteria: 58.8% adherence For the stricter criteria: 49.5% adherence	Oral and depot FGA and SGA

Lieberman (2007) ⁴⁰	Randomized, controlled trial, 18-mo follow-up.	SZ	NR	Objective: monthly pill counts Subjective: 1. Direct interview with patients 2. Reports by their families, and clinicians	74% of patients discontinued the medication (nonadherent) 64% of those assigned to olanzapine 75% of those assigned to perphenazine 82% of those assigned to quetiapine 74% of those assigned to risperidone 79% of those assigned to ziprasidone	Oral FGA and SGA
Lindenmayer et al (2009) ¹	Randomized prospective double-blind clinical trial	SZ or schizoaffective disorders	Nonadherence: not taking the complete dose of the prescribed medication	Objective: 1. Daily pill counts for each patient 2. Measurement of olanzapine concentration in plasma (1/2 of the study patients)	Adherent: 65.5% Nonadherent: 24.5%	Oral SGA
Maeda et al (2006) ⁴¹	Cross-sectional cohort study	SZ	Nonadherence: not taking the medication for at least 1 wk in the last month	Subjective: Rating of Medication Influences scale	NR	NR
Martinez-Aran et al (2009) ¹⁸	Prospective, cross-sectional cohort study	BPD	Nonadherence: if at least 1 of the 3 assessments suggested nonadherence.	Three adherence assessments: Subjective: 1. Direct interview with patients 2. Interviews with first-degree relatives or a partner Objective: 3. Plasma concentrations of mood stabilizers measured during the previous 2 y.	Adherent: 60% Nonadherent: 40%	NR
Menzin et al (2003) ⁴²	Retrospective cohort study	SZ	Nonadherence: patients who were identified on the basis of having no record of a prescription refill for the medication in the last 6 mo of the 1-y follow-up period.	Subjective: records from paid medical and pharmacy claims for a random sample of California Medicaid ("Medi-Cal") recipients	Discontinuation in patients who initiated the therapy with FGA: 58% Discontinuation in patients who initiated the therapy with SGA: 33%	Oral FGA and SGA

Continued next page

TABLE 1. (Continued)

	Study	Diagnosis	Definition of Adherence/Nonadherence	Classification of Adherence	Methodology	% Adherent/Nonadherent	Type of Antipsychotic
Miller et al (2009) ⁴³	Longitudinal prospective cohort study	SZ, schizophreniform or schizoaffective disorder	Adherence: average of weekly adherence for 1 mo was $\geq 50\%$ of adherence	Adhering patients vs nonadhering	Three adherence assessments: Objective: 1. Plasma levels of antipsychotics after 16, 24, 36, and 52 wk. 2. Additional blood tests Subjective: 3. Reports by patients and their families, as well as clinicians	Adherent: 81% Nonadherent: 19%	Oral SGA
Mutsaers et al (2003) ²²	Prospective, cross-sectional cohort study	Schizophreniform disorder	NR	Good vs poor adherence	Subjective: Compliance from the patient's doctors, nurses, caregivers and family members, etc, as well as from their medical record	Good adherence: 56% Poor adherence: 44%	Oral FGA and SGA
Nosé et al (2003) ²	Review	SZ, psychosis, and severe mental disorders	Nonadherence: not attending scheduled appointments and not taking the medication as prescribed	Adherence vs nonadherence	Subjective: 1. Patient interview (9% studies) 2. Review of case notes; physician interview (77% studies) 3. Rating scales (14%) Objective: 4. Classification scale: urine test (1%)	Adherent: 27% Nonadherent: 73%	NR
Olivares et al (2008) ⁴⁴	International, long-term, ongoing, observational cohort study	SZ	NR	Compliance vs noncompliance	NR	Noncompliance group 12-mo follow-up: 30.8% Noncompliance group 24-mo follow-up: 31.3%	Depot SGA
Patel et al (2008) ⁴⁵	Cross-sectional cohort study	SZ or schizoaffective disorders	NR	Compliance vs noncompliance	Subjective: Rating of Medication Influences	NR	FGA depot FGA and SGA oral
Perkins (2002) ⁴⁶	Review	SZ	Nonadherence: includes errors in filling the prescription form, refusal to take the medication, early medication discontinuation, and taking medication at incorrect doses or at the wrong time	NR	NR	NR	NR
Perkins (2008) ⁴⁷	Multicenter, randomized double-blind clinical trial	SZ, schizophreniform or schizoaffective disorder	Nonadherence: patient discontinuation of medication before completing 1 y of treatment	Adherent vs nonadherent	Subjective: Insight and Treatment Attitude Questionnaire	Adherent: 49% Nonadherent: 51%	Oral SGA

Perlis et al (2010) ⁴⁸	Multicenter, observational prospective cohort study	BPD	Nonadherence: missing at least 25% of total doses of any 1 medication.	Adherent vs nonadherent	Subjective: Clinical Monitoring Form: patients were asked to report the total no. missed doses of each medication that they were prescribed in the preceding week and this was recorded by the clinician as mg per wk missed. Subjective: MPR for patients receiving any antipsychotic medication.	Adherent at all visits: 46.40% Nonadherent < 10% of visits: 13.8% Nonadherent between 10% and 20% of visits: 15.8% Nonadherent ≥ 20% of visits: 23.9%	NR
Sajatovic et al (2006) ⁴⁹	Retrospective cohort study	BPD	(Fully) adherence: patient has received all medication needed to take their AP as prescribed.	Fully adherent, partially adherent, nonadherent	Subjective: MPR for patients receiving any antipsychotic medication.	Fully adherent: 51.9% Partially adherent: 21.2% Nonadherent: 26.9%	Oral FGA and SGA
Sajatovic et al (2009) ⁵⁰	Cross-sectional cohort study	BPD	NR	NR	Subjective: 1. Insight and Treatment Attitude Questionnaire 2. Subjective Medication Interview: illness attitudes, attributions and behaviors, social relations, treatment history and medication experience, self-medication, quality of life, stigma, culture/ethnicity, and health care logistics	NR	NR
Sendt et al (2015) ⁵¹	Systematic review	SZ	No consensus: the definition varying between studies reviewed	No consensus: the classification varying between studies reviewed	The method varied between studies	Rates varied between studies, no mean rate reported	Oral and depot FGA and SGA
van Nimwegen-Campailla et al (2010) ⁵²	Randomized double-blind placebo-controlled clinical trial	SZ	NR	NR	Subjective: Life Chart Schedule	Adherence: 34% Nonadherence: 6%	Oral SGA
Velligan et al (2009) ¹⁹	Guidelines	SZ and BPD	Adherence (most broadly used definition): ≥80% of the medication taken, both for SZ and BPD	NR	Subjective: 77% of the studies (eg, self-reports) Objective: <23% of the studies (eg, blood tests)	NR	Oral and depot FGA and SGA oral
Verdoux et al (2000) ²⁵	Prospective longitudinal cohort study	SZ and affective disorders	Poor adherence: medication discontinuation for at least 2 wk in a period of 6 mo	Good vs poor adherence	Subjective: interviews with patients themselves, their relatives and clinicians, and data collection from hospitals every 6 mo for 2 y.	Interrupted their medication at least once for the 2-y follow-up. 53.1% Poor medication adherence: 33%-44%.	Depot and oral

Continued next page

TABLE 1. (Continued)

Study	Diagnosis	Definition of Adherence/Nonadherence	Classification of Adherence	Methodology	% Adherent/Nonadherent	Type of Antipsychotic
Weiden et al (2004) ³³	SZ	Nonadherence: missing any antipsychotic medication in the previous month. NR	Adherence vs nonadherence	Subjective: self-reports	Adherence: 63% Nonadherence: 37%	Oral FGA and SGA
Zeher et al (2008) ³⁴	BPD	NR	Good vs poor adherence	Subjective: 2 complementary self-report measures: 1. Missed medication days (no. days in the last 4 d on which the patient forgot to take the medication at least once) 2. Intrapersonal barriers (Morisky Medication Adherence)	1. No missed doses: Good adherence: 50.9% Poor adherence: 49.2% 2. Morisky: Good adherence 51.2% Poor adherence 48.7%	NR

BPD indicates bipolar disorder; MPR, medication possession ratio; NR, not reported; SZ, schizophrenia.

impairment was the only adverse effect significantly associated with nonadherence. In line with this, in patients with schizophrenia, Jeste et al⁵ found that deterioration in cognitive functions, in particular conceptualization and memory, had greater predictive value of poor patient medication self-management than other factors, namely, sex, age, level of education, symptom severity, and attitudes toward medication. In contrast to these findings, in patients with schizophrenia, Perkins et al⁴⁷ found the highest level of adherence to be significantly associated with lower executive functioning, and in the review by Send et al,⁵¹ neurocognitive functioning did not seem to impact medication adherence.

Some adverse effects, such as secondary extrapyramidal symptoms (akathisia, pseudoparkinsonism, dyskinesia, and acute dystonic reactions), neuroleptic dysphoria, sexual dysfunction, and weight gain are associated with nonadherence in schizophrenic patients.⁴⁶ Subjective distress, weight gain, and body mass index (BMI) were found to be predictive of therapeutic nonadherence, specifically, obese individuals being twice as likely to report nonadherence as patients with a normal BMI.⁵³ Weight gain was also a fear in patients with bipolar disorder and a better predictor of nonadherence than adverse effects such as excessive sedation and tremors.²⁹

In both types of disorders, illness awareness and trust in the medication have been found to be predictive factors for good adherence.^{2,19,31,33,46,51} In schizophrenia, according to patients, the most important reasons for continuing with their medication are the beneficial effects in terms of control of positive symptoms, a perception of improvement,^{35,39} a reduction in the rate of hospital readmissions, and the prevention of relapses.⁵² With regard to the reasons for discontinuing treatment, patients have cited insufficient improvement or actual worsening of symptoms, adverse effects of the medication,^{19,35,37} denial of the illness, and not considering medication to be necessary.^{19,45} In the clinical trial carried out by Adams and Scott,²⁸ including 39 patients with schizophrenia, it was found that perception of illness severity and benefits of the treatment explained 43% of the variance in adherence.

Administering structured interviews about concerns and expectations regarding medication to 90 patients with bipolar disorder, Sajatovic et al⁵⁰ found that 39% of patients were not concerned about their medication; 29% had specific concerns (worrying about developing more health problems); 6% feared becoming addicted; and 5% were worried about the economic costs. Patients' expectations ranged from hoping that the medication would be able to decrease their symptoms and stabilize their mood (23%) to helping them to become "normal" (20%) and even curing them (20%), individuals reporting a feeling of disappointment when this did not happen.

Drug Treatment-Related Factors

First- Versus Second-Generation Antipsychotic Drugs

The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness compared effectiveness of first-generation antipsychotic (FGA) and second-generation antipsychotic (SGA) drugs in patients with chronic schizophrenia. Differences in time to discontinuation of treatment due to ineffectiveness were lower with olanzapine, although there were no differences between the FGA perphenazine and SGA drugs such as risperidone or quetiapine.⁴⁰ The EUFEST study also found that the risk of discontinuation was lower with olanzapine than with haloperidol (33% vs 72%). In fact, the risk of discontinuation due to any cause was higher with haloperidol than with all SGAs. With respect to discontinuation due to nonadherence, there were also no differences between first- and second-generation drugs.³⁸

Another study compared 298 schizophrenic patients starting antipsychotic treatment with FGAs (n = 93) or SGAs (n = 205), the SGAs being associated with significantly less treatment switching and less use of concomitant medications than FGAs. On the other hand, in the 1-year follow-up, it was observed that both groups of patients took the drugs on 60% of days.⁴² In line with these findings, in a review of the risks of nonadherence, Lacro et al¹⁶ reported that there was inconclusive evidence of a relationship between nonadherence and the type of treatment.

In a recent systematic review, that only included studies in schizophrenia, Send et al⁵¹ found no significant differences in rates of adherence between the 2 types of antipsychotics. On the other hand, in bipolar disorder, Sajatovic et al⁴⁹ observed that patients who take FGAs were more adherent than those taking SGAs.

To sum up, it seems that some SGAs give some advantages in relation to adherence versus FGA. Nevertheless, the rates of nonadherence are high, and new therapeutic approaches are required.

Depot Versus Oral

Formulation type has been found not to be a consistent predictor of nonadherence.^{45,51} The main reasons for changing from an oral to an intramuscular or depot antipsychotic^{30,34,44} are usually nonadherence and resistance to oral antipsychotics.^{34,44,45} Prescription of a depot medication must, however, be accompanied by discussion with the patient about personal benefits, because beliefs and attitudes have an important influence on adherence to depot medication.⁴⁵

Factors Associated With Social Relationships

A good therapeutic alliance between the patient and the physician^{17,54} and the level of family support^{31,46} have been found to be significantly associated with good treatment adherence in both pathologies.¹⁹ In the multivariate analysis carried out by Zeber et al,⁵⁴ with patients with bipolar disorder, the overall score on

the Health Care Climate Questionnaire (a measure of therapeutic alliance) was found to be significantly positively associated with the number of days on which medication was not missed. Furthermore, in schizophrenic patients, Coldham et al³¹ found a higher level of family involvement in the adherent group (80%) than the nonadherent group (51%).

Factors Associated With the Health Service Provider

Barriers to or difficulties accessing treatment (lack of economic resources for buying medication or lack of transport to reach health service providers) were found to be predictive of nonadherence in schizophrenic and bipolar patients in the reviews conducted by Perkins⁴⁶ and Velligan et al,¹⁹ respectively. Patient experience with the health system was also found to be associated with subsequent adherence to drug treatments in both types of disorder.^{17,19}

To summarize the findings in a clear way, Table 2 lists all factors associated with nonadherence rates found in literature by diagnosis. We can observe that a number of factors are common to both types of disorders, whereas other factors are more closely related to the clinical symptoms of each diagnosis.

DISCUSSION

Adherence to antipsychotics by patients diagnosed with psychosis is notably low; a review found a mean rate of 42%.¹⁴ This has negative consequences for patients, their families, and communities. For clinicians, it makes treatment nonadherence one of the most important challenges in treating these highly prevalent psychiatric conditions. Overall, it is clear that great efforts are needed to enhance adherence. From this review, we conclude that the most important factors to consider are associated with patients themselves and with the medication.

The nonmodifiable factors associated with patients themselves include young age, and although results differed between

TABLE 2. Factors Common to Both Pathologies and Specific Factors by Diagnosis

Factors Commonly Involved in Nonadherence

- Low level of education
- Young age
- Cognitive impairment
- High intensity of delusional symptoms and suspiciousness
- Substance abuse/dependence
- Minority ethnicity
- Poor insight
- Poor therapeutic alliance
- Low socioeconomic status
- Barriers to treatment, bad patient experience of admission

Factors Potentially Involved in Nonadherence in Bipolar Disorder

- Psychotic symptoms
- High severity of depressive episodes
- Rapid cycling
- High affective morbidity
- Comorbidity with other conditions (anxiety, obsessive compulsive disorder)
- Adverse effects: weight gain, cognitive effects
- Longer duration of episodes suicide attempts

Factors Potentially Involved in Nonadherence in Schizophrenia

- Positive symptoms
- High severity of depression at baseline
- Early dysphoric response
- Short illness duration
- Adverse effects: extrapyramidal symptoms, neuroleptic dysphoria, akathisia, sexual dysfunction, and weight gain.
- Poor response to or tolerance of treatment
- Early treatment discontinuation rate
- Hostility to treatment

studies, as we have said previously, we found this association in most cases.³¹ In particular, adolescents may be less tolerant to the adverse effects of antipsychotics (sexual dysfunction, sedation), more concerned about the stigma of the illness, or more impulsive and impatient if treatment is complex or does not improve symptoms sufficiently fast, and these attitudes can lead to treatment discontinuation.⁵⁵ Furthermore, ethnicity is associated with significant differences in adherence, antipsychotic adherence rates tending to be lower in black than white patients.^{36,37,54} On the other hand, level of education and quality of life also have an impact on adherence; patients with a low level of education or poor quality of life are more prone to nonadherence.³⁷

Regarding modifiable factors, a psychological model has been proposed, the Health Belief Model, which aims to explain and predict health behaviors, focusing on attitudes and beliefs of individuals that may have an influence on adherence.¹⁶ This model indicates 2 behaviors that play a very important role in medication acceptance: (1) patients must be aware of their own condition (they must perceive their vulnerability and the seriousness of the illness) and (2) they must know and interiorize the benefits of treatment adherence.^{24,31,46} These 2 requisites are of particular importance in patients with first psychotic episodes, given that they tend to occur during adolescence,⁵⁶ a critical period of development at biological, personal, and social levels.^{45,57} For this reason, a specialized early intervention program is needed at this stage of the illness in young patients,^{58,59} to attempt to minimize the consequences of the psychosis.⁶⁰ A study on adolescents, all treated with antipsychotics, assessed their subjective experience with medication with the "Drug Attitude Inventory" and found that a change to more positive medication attitudes was associated with significantly greater medication adherence, decreases in psychopathology, and improvement in functioning.⁶¹ To achieve this change in patient attitude, it is essential to include psychoeducation in the treatment program, to teach patients about their illness, medication and adverse effects, and relapse prevention.¹⁹

Cognitive Behavioral Therapy is a model of psychotherapy intervention focused on understanding patient's perception of their problems and treatment. Cognitive Behavioral Therapy therapists help patients identify and modify negative automatic thoughts about medications and strengthen their belief that taking their medication is a step toward recovery and improving their well-being. This type of therapy has been found to improve adherence and symptom management and to enhance insight in patients with schizophrenia.¹⁹

In addition, psychoeducation may be extended to include the patient's family, as seen in previous studies,^{31,46} and then treatment becomes more effective in reducing relapse rates and the symptoms of the illness than if psychoeducation is given only to the patient.⁶² As long as the patient consents, involvement of a family member would help improve the management of the patient's treatment program, providing support through the course of the disease and reminding the patient take medications, attend health appointments, etc, and improving the patient environment.

Therapeutic alliance has also been identified as a relevant factor for improving adherence to antipsychotics.^{17,54,63} A study on patients with bipolar disorder found that patient collaboration was significantly associated with good adherence, that is, patients being involved as a comanager of their own illness, with the psychiatrist considering their opinions and comments during the intervention process, helped improve the management of the illness, and hence led to better treatment adherence.⁶⁴ These 2 factors, therapeutic alliance and patient collaboration, together with social support and a positive environment^{31,46} are also predictive of good adherence during treatment.

Therefore, the first contact between the patient and the health system is a key factor because it influences patient perception. The following factors help patients develop a more positive perception of their illness and drug treatment: approachable clinicians, who discuss the beliefs, fears, and needs of patients regarding their illness and treatment; continuity of care provided by a single health care team; more frequent and/or longer visits¹⁹; and easy access to their health center.⁶⁵ Regarding the last of these factors, physical or economic barriers, such as a lack of public transport to reach the health center or difficulties meeting the costs of new antipsychotics, clearly hinder patients' capacity to adhere to medication.^{19,46} Health centers should explore ways to facilitate access, and clinicians should provide support and advice as part of the treatment, being proactive in the breaking down of barriers, for example, offering free samples of drugs to start the treatment,⁶⁶ or informing patients and families about the drugs, and helping them obtain grants to cover the cost of drugs, especially in the case of people with low economic resources. These gestures could also contribute to improve patient-clinician relationships.

In line with these ideas for improvement, new strategies for therapeutic interventions include offering economic rewards to patients with a psychotic disorder to investigate whether financial incentives would affect their adherence to antipsychotic medication. A study with 73 patients with schizophrenia and bipolar disorder demonstrated the effectiveness of this type of intervention, showing benefits in adherence, contact, monitoring, and patient trust in 77% of cases.⁶⁷ Further research is needed into this type of intervention; however, benefits were only found in the short-term, intrinsic demotivation being observed in the long term.⁶³

Other important modifiable risk factors are alcohol and drug abuse, which can be said to have an almost direct relationship with nonadherence to antipsychotic drugs.^{23,33,43,47,52} Notably, in a study with patients with bipolar disorder, alcohol dependence was the factor most strongly associated with nonadherence, above and beyond being young, and even the potential adverse effects of treatment.²⁹ The findings of Barbeito et al⁶⁸ in the first psychotic episodes support the view that there is a link between nonadherence and cannabis use, and interestingly, they found not only that patients who had never used cannabis had better adherence but also that patients who were nonusers with a history of dependence were also good adherers to treatment. These results are in line with those of the 2006 study of Sajatovic et al,⁶⁹ in which past substance use disorder did not differ between adherent and nonadherent patients. Hence, we conclude that cannabis abuse does not cause irreversible damage in patients and that the aim of interventions should be to create a targeted and personalized treatment, not only to increase medication adherence but also to encourage the cessation of substance abuse.

Among the adverse effects of antipsychotics, weight gain is probably the health problem that is most likely to result in nonadherence.¹⁹ In fact, there is an association between adherence and patient BMI, adherence being lower among those with higher BMIs, and more subjective distress was related to weight gain.⁵³ Extrapyramidal adverse effects such as pseudoparkinsonism, akathisia, dyskinesia, and sexual dysfunction were also found to be of great importance in nonadherence.⁴⁶ One way to address this type of factor would be to create strategies for offering specific treatments depending on patients' characteristics, carefully considering the risk-benefit ratio of each drug and selecting those least likely to have relevant adverse effects in given patients.⁷⁰⁻⁷⁴ Type of antipsychotic may be a factor underlying loss of adherence in some patients, related to low efficacy or severe adverse effects, but results were mixed across the articles reviewed. Specifically, not all studies found significant differences in adherence between FGA and SGA drugs that would be able to guide our

choice, and more importantly, loss of adherence was observed with both types of antipsychotic.

Regarding the route of administration, depot formulations are the type most widely chosen for patients with severe lack of adherence, although again data are mixed, results differing by trial design.⁷⁵ Despite the use of depot medication, patient lack of insight or poor therapeutic alliance over time and among others factors mean that patients tend to become nonadherent again.

We conclude that neither lack of medication effectiveness nor the choice of route of administration is the real factor that prevents patients from continuing treatment. If possible, it is important to accompany treatment with an informative and explanatory discussion about the benefits thereof and to reduce polypharmacy (which increases the risk of adverse events and pharmacokinetic interactions, thereby increasing the likelihood of nonadherence). In addition, reducing the number of pills, when possible, is a good way to increase adherence, making the treatment easier for patients to remember and follow.⁶⁶

Regarding adverse events, there are innovations in personalized medicine, with growth in the area of pharmacogenetics. Numerous studies have found polymorphism in genes that are involved in the metabolism of antipsychotics. Moreover, in relation to adherence, there is a direct relationship between some polymorphisms and the development of adverse events. For example, it has been found that genetic polymorphisms in the genes encoding cytochrome P450 enzymes CYP2D6 and CYP2C19 provide an explanation as to why some patients do not respond to drugs as expected, whereas others show an exaggerated response or serious adverse effects after receiving a standard dose that should have been safe for them. These differential responses to treatment are related to 2 phenotypes in the population, the extensive metabolizer and the poor metabolizer. The gene coding for CYP2D6 is highly polymorphic, and several mutations have been identified in poor metabolizers, all leading to the absence of functional CYP2D6. It is relatively common that poor metabolizers of CYP2D6 and CYP2C19 show an exaggerated drug response and adverse effects when they receive standard doses, whereas at the other extreme, so-called ultrarapid metabolizers do not respond to standard doses. Recently, the molecular basis of ultrarapid metabolism has been identified as the CYP2D6 gene amplification.^{76,77} Given this, new personalized medicine has the potential to reduce adverse events and indirectly increase adherence.⁷⁸

Another new area of knowledge has emerged, namely, pharmacogenovigilance.⁷⁹ The most common adverse effects of drug therapy are observed before approval for clinical use. The less common adverse effects may not be observed, however, until after regulatory approval in clinical practice; in some cases, serious effects may be discovered many decades after a drug receives regulatory approval.⁸⁰ The aim of pharmacovigilance is to monitor drug safety and effectiveness after approval and understand the epidemiology and mechanisms of vast heterogeneity in drug-related outcomes, at individual and population levels. This area together with pharmacogenomics, seeking to explain the genomic basis of interindividual differences in efficacy and safety of drugs, creates the new term “pharmacogenovigilance.” This union enables a more mechanical approach, allowing extrapolation of early signs of drug-related events from 1 population to another, when the worldwide distribution of pharmacogenomics biomarkers linked to a given drug safety or efficacy event is known.⁷⁹ It also helps us understand the pharmacokinetic and pharmacodynamic performance of drugs in population extremes, such as poor and ultrarapid metabolizers, mentioned previously and thus prompts a population-scale overview during postmarketing surveillance.⁸¹

A third new area of knowledge is pharmamicrobiomics. In relation to the Human Microbiome Project, it has been observed that drug-microbiome interactions may shed light on the influence that individual microbiota can have on the effects and adverse events of therapies in individuals. Gut microbiota can vary from 1 person to other because of differences in diet, health, use of medicines, place of residence, or age. Some drugs are particularly affected by gut microbes, and this is a little explored area that may help us understand patterns of adherence.⁷⁸ For instance, it has been demonstrated that the gut microbiota has a role in the metabolic dysfunction associated with olanzapine in an animal model.⁸² In the future, the microbiome will be taken into account along with other factors, in personalized medicine. It is likely that considering the microbiome in the development of personalized medicine will initially be too expensive. Nevertheless, the use of this new tool may be justified and provide benefits in some patients with serious adverse events.

On the other hand, it has been observed that long hospital stays favor medication adherence. In particular, they allow pharmacotherapy to be optimized and to be more effective, given that patients' beliefs and attitudes regarding their illness and medication can slowly change during admission, enabling a therapeutic alliance to develop, and this subsequently helps maintain treatment adherence.⁸³ In relation to this, psychoeducation therapies mentioned previously play a very important role in the preparation of patients for the type of response they should expect, how their symptoms will improve, the management of adverse effects, and how to adjust their medication dosage.

Another very important area in which there is margin for improving practice relates to cognitive impairment in patients with psychiatric illnesses. In recent years, several studies have been conducted in an attempt to clarify the relationship between cognitive dysfunction and nonadherence. Jeste et al⁵ indicated that memory and conceptualization dysfunction were very good predictors of poor medication management. However, the results regarding predictive factors are mixed. On the one hand, Martinez-Aran et al¹⁸ analyzed cognitive dysfunction in a sample of patients with bipolar disorder and found that patients with the lowest levels of adherence had greater cognitive impairments. In this type of patients, adherence can be improved with the use of electronic pill boxes or alerts, to remind them to take their medication and hence adhere to their treatment.⁸⁴ Furthermore, Perlis et al⁴⁸ observed that memory impairment was the only significant predictor of nonadherence in 3460 patients with bipolar disorder, which might suggest that nonadherence is likely to result, at least in part, from the cognitive deficits that are increasingly recognized in these patients.⁸⁵

In line with this, a study by Torrent et al⁸⁶ in patients with bipolar disorder and moderate to severe cognitive disability showed functional improvement after a functional remediation program compared with usual care and psychoeducation. In this new type of intervention, patients perform exercises to improve memory, attention, problem solving and reasoning, multitasking, and organization, to strengthen their cognitive and general functioning. With the same objective, Velligan et al⁸⁷ developed a program called cognitive adaptation training, which seems to be a promising strategy to improve adherence. Cognitive adaptation training focused on medication adherence uses individually tailored environmental supports (eg, signs, checklists, electronic cuing devices, organization of belongings) to cue adaptive behavior in the patient's home environment and help compensate for cognitive deficits. It also addresses logistic issues related to obtaining medication (eg, picking up prescriptions) and getting to appointments. In a study published in 2008 involving patients with schizophrenia, Velligan et al⁸⁷ found that a full cognitive

adaptation training program, focused on many aspects of community adaptation, and a cognitive adaptation training program, focused only on adherence to medication and appointments, were both better than treatment as usual in improving adherence, reducing relapse rates, and increasing time to relapse or exacerbation of symptoms. The full program produced greater improvements in functional outcome than the other 2 interventions.

On the other hand, unlike the aforementioned studies, Perkins et al⁴⁷ and Maeda et al⁴¹ found that patients with the poorest adherence had better cognitive performance. Such contradictions between studies make it necessary to conduct further research in this area and, in turn, identify techniques that are useful for patients.

In several studies, symptom at baseline was found to be a relevant factor. In particular, the duration of episodes was observed to be a key factor in patients with bipolar disorder, adherence being better in patients with short episodes than those with longer ones.²⁴ In patients with schizophrenia, Lindenmayer et al¹ found that the time to medication discontinuation was significantly longer in patients with high levels of hostility toward the study and those with poor insight.^{33,88} Taking into account these results, characterizing the symptom, monitoring symptom response on an ongoing basis (eg, using a daily checklist or mood chart),¹⁹ and reducing patient hostility may contribute to preventing future nonadherence.

Table 3 summarizes factors that it might be feasible to modify through interventions to improve patient adherence. A psychoeducational intervention in which patients are provided with a global overview of all these factors, with emphasis on aspects that are most relevant to their own profiles, may help encourage them to take a proactive role in the management of their illness.

Limitations

The findings of the review are limited by the wide range of rates of adherence found in the scientific literature (from 10 to 76% in schizophrenia¹⁴ and 20 to 66% in bipolar disorder),¹⁵ this being attributable to the different measures and definitions of

adherence used. The percentages of studies included in our review that used subjective (66%), objective (2%), or both (16%) kinds of measures are consistent with figures in other studies described in the clinical guidelines developed by Velligan et al.¹⁹ These authors¹⁹ evaluated 161 studies on adherence, and 77% used only subjective measures. Nosé et al² also found that only 1% of studies used objective measures (urine tests).

As we explained previously, the rate of adherence differs markedly between studies that use subjective measures (34%^{52–80%}³⁹). Errors associated with this approach can be seen in the study of Baldessarini et al²⁹: adherence measured by self-report resulted in more than half (56%) of patients being classified as nonadherent, whereas in assessments carried by psychiatrists, only 6% of patients were classified as nonadherent.

There are also sources of error when using objective measures. Plasma or urine measures only determine whether the patient is taking the medication at the time but cannot be considered proof of their usual behavior.⁴³ If the patient only took the medication before the test, adherence would be overestimated.¹³ In particular, it is essential to use objective measures for testing adherence, when nonadherence is denied by the patient and ignored by the family.¹⁸

Pill counting can also overestimate adherence, because patients can throw away pills without ingesting them.¹ In brief, by describing these results, we want to underline the wide range of measurements in the literature and the need for agreeing on an appropriate methodology, to enable more accurate research in this field and comparisons between studies.

In terms of our methodology, another limitation is that the assessment of the quality of each article using critical reading sheets is open to a degree of subjective interpretation, although we have attempted to compensate for this to some extent by 2 different researchers reviewing each article independently.

Despite these limitations, in this systematic review, we have been able to classify the multiple factors associated with adherence to antipsychotics, in patients from the 38 selected studies, into 4 groups related to patients themselves, the drug treatment, their environment (social issues), and the health system provider. Finally, all factors were grouped by diagnosis to clarify the results,

TABLE 3. Potential Areas for Intervention to Improve Adherence

Factors associated with patients

- Pay special attention to young patients for early intervention programs.
- Tackle dependence on alcohol and other drugs, encouraging cessation.
- Increase awareness of the illness and of the benefits of antipsychotic treatment (eg, through psychoeducation and psychotherapy interventions).
- Prevent or minimize adverse effects of antipsychotics, implementing personalized treatment.
- In cases of cognitive dysfunction, use programs and/or technical devices to support treatment adherence.
- Assess patient education and quality of life and take the results into account in planning treatment.
- Characterize the symptom at onset and during the course of the illness.
- Consider patient ethnicity as a potential risk factor for nonadherence.

Factors associated with pharmacological treatment

- Accompany treatment with an informative and explanatory discussion about the benefits of treatment.
- Reduce polypharmacy, making the treatment easier for patients to remember and follow.

Factors associated with social relationships

- Improve the patient-physician relationship (strengthening the therapeutic alliance).
- Involve the family in the illness of the patient.

Factors associated with the service provision system

- Avoid patients' first contact with the health system being a traumatic experience.
- Reduce access barriers to treatment and health centers (eg, offering free samples of medications to start the treatment or inform patients of grants available to cover the medication costs).

allowing us to produce a summary of all the key factors that may affect patients in the management of their medication.

We can conclude that great efforts must be made to enhance adherence in patients with schizophrenia and bipolar disorder. Among the most important factors influencing this behavior, there are nonmodifiable factors, such as young age (adolescents having lower levels of adherence) and ethnicity but also many potentially modifiable factors, and these include the following: symptom at baseline, alcohol and drug abuse, illness awareness, therapeutic alliance and family support, adverse effects (weight gain and extrapyramidal adverse effects being the most important for patients), quality of life, level of education, previous experience with health services, and level of cognitive impairment.

Improvements in patient symptoms and quality of life are dependent on good adherence to drug treatment. In the era of precision psychiatry, the choice of the right treatment for the right patient may be an affordable unmet need,⁸⁹ and this may be particularly relevant when trying to predict poor treatment adherence. Hence, early interventions focused on adherence enhancement may be particularly relevant.⁹⁰ Accordingly, this systematic review seeks to facilitate efforts to improve patient behavior, by identifying factors associated with adherence in specific diagnoses and proposing potential strategies to address modifiable factors.

AUTHOR DISCLOSURE INFORMATION

This study was supported by health research funds from the Spanish Government, cofinancing FEDER (PI12/02077, PI11/01977, PI14/01900); the Basque Foundation for Health Innovation and Research (BIOEF); Networking Center for Biomedical Research in Mental Health (CIBERSAM); and the University of the Basque Country (GIC12/84). The psychiatric research department in University Hospital Araba is supported by the Stanley Research Foundation (03-RC-003). Dr Gonzalez-Pinto has received grants and served as consultant, advisor, or CME speaker for the following entities: Ammiral, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Eli Lilly, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Jazz, Johnson & Johnson, Lundbeck, Merck, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Shering-Plough, Solvay, the Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM), the Ministry of Science (Carlos III Institute), the Basque Government, the Stanley Medical Research Institute, and Wyeth. Dr Vieta has received grants and served as consultant, advisor, or CME speaker for the following entities: AB-Biotics, Actavis, Allergen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Ferrer, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Shire, Sunovion, Takeda, Telefónica, the Brain and Behaviour Foundation, the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (CIBERSAM and PI 12/00910), the Seventh European Framework Programme (ENBREC), the Stanley Medical Research Institute, and the Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya (2014 SGR 398), Aequus, Adamed, Alexza, Bial, Dainippon Sumitomo Pharma, Elan, Eli Lilly, Gedeon Richter, Janssen-Cilag, Jazz, Johnson & Johnson, Merck, Novartis, Organon, Pierre-Fabre, Qualigen, Shering-Plough, Solvay, Sumitomo Dainippon, Telenofica, Teva, the Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM), United Biosource Corporation, and Wyeth. The other authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

- Lindenmayer JP, Liu-Seifert H, Kulkarni PM, et al. Medication nonadherence and treatment outcome in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with suboptimal prior response. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:990–996.
- Nosé M, Barbui C, Tansella M. How often do patients with psychosis fail to adhere to treatment programmes? A systematic review. *Psychol Med*. 2003;33:1149–1160.
- Haynes RB, Sackett DL, Gibson ES, et al. Improvement of medication compliance in uncontrolled hypertension. *Lancet*. 1976;1:1265–1268.
- Kampman O, Lehtinen K. Compliance in psychoses. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;100:167–175.
- Jeste SD, Patterson TL, Palmer BW, et al. Cognitive predictors of medication adherence among middle-aged and older outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003;63:49–58.
- Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, et al. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:549–555.
- Novick D, Haro JM, Suarez D, et al. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010;176:109–113.
- Schumann C, Lenz G, Berghöfer A, et al. Non-adherence with long-term prophylaxis: a 6-year naturalistic follow-up study of affectively ill patients. *Psychiatry Res*. 1999;89:247–257.
- Scott J, Pope M. Self-reported adherence to treatment with mood stabilizers, plasma levels, and psychiatric hospitalization. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1927–1929.
- Vieta E. Improving treatment adherence in bipolar disorder through psychoeducation. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(Suppl 1):24–29.
- Kemp R, David A. Psychological predictors of insight and compliance in psychotic patients. *Br J Psychiatry*. 1996;169:444–450.
- Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophr Bull*. 1997;23:637–651.
- Jónsdóttir H, Opjordsmoen S, Birkenaes AB, et al. Predictors of medication adherence in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127:23–33.
- Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv*. 1998;49:196–201.
- Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;105:164–172.
- Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, et al. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:892–909.
- Day JC, Bentall RP, Roberts C, et al. Attitudes toward antipsychotic medication: the impact of clinical variables and relationships with health professionals. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:717–724.
- Martínez-Arán A, Scott J, Colom F, et al. Treatment nonadherence and neurocognitive impairment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:1017–1023.
- Velligan DL, Weiden PJ, Sajatovic M, et al. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(Suppl 4):1–46quiz 47–8.
- Remington G, Teo C, Mann S, et al. Examining levels of antipsychotic adherence to better understand nonadherence. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33:261–263.
- Häfner H, Hambrecht M, Löffler W, et al. Is schizophrenia a disorder of all ages? A comparison of first episodes and early course across the life-cycle. *Psychol Med*. 1998;28:351–365.
- Mutsatsa SH, Joyce EM, Hutton SB, et al. Clinical correlates of early medication adherence: West London first episode schizophrenia study. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;108:439–446.
- Verdoux H, Lengronne J, Liraud F, et al. Medication adherence in psychosis: predictors and impact on outcome. A 2-year follow-up of first-admitted subjects. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;102:203–210.

24. González-Pinto A, Reed C, Novick D, et al. Assessment of medication adherence in a cohort of patients with bipolar disorder. *Pharmacopsychiatry*. 2010;43:263–270.
25. Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Alonso M, et al. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. *Bipolar Disord*. 2006;8:618–624.
26. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6:e1000100.
27. López de Argumedo M, Reviriego E, Andrió E, et al. *Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica*. Madrid: Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba); Report No.: OSTEBa No 2006/02.
28. Adams J, Scott J. Predicting medication adherence in severe mental disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101:119–124.
29. Baldessarini RJ, Perry R, Pike J. Factors associated with treatment nonadherence among US bipolar disorder patients. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23:95–105.
30. Bond DJ, Pratoomsri W, Yatham LN. Depot antipsychotic medications in bipolar disorder: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;3–16.
31. Coldham EL, Addington J, Addington D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;106:286–290.
32. Hayward P, Chan N, Kemp R, et al. Medication self-management: a preliminary report on an intervention to improve medication compliance. *J Ment Health*. 1995;4:511–517.
33. Czobor P, Van Dorn RA, Citrome L, et al. Treatment adherence in schizophrenia: a patient-level meta-analysis of combined CATIE and EUFEST studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25:1158–1166.
34. Davis JM, Matalon L, Watanabe MD, et al. Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. *Drugs*. 1994;47:741–773.
35. Faries D, Ascher-Svanum H, Phillips G, et al. Construct validity of 2 measures to assess reasons for antipsychotic discontinuation and continuation from patients' and clinicians' perspectives in a clinical trial. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:142.
36. Fleck DE, Keck PE, Corey KB, et al. Factors associated with medication adherence in African American and white patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:646–652.
37. Johnson FR, Ozdemir S, Manjunath R, et al. Factors that affect adherence to bipolar disorder treatments: a stated-preference approach. *Med Care*. 2007;45:545–552.
38. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008;371:1085–1097.
39. Karow A, Czekalla J, Dittmann RW, et al. Association of subjective well-being, symptoms, and side effects with compliance after 12 months of treatment in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:75–80.
40. Lieberman JA. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia: efficacy, safety and cost outcomes of CATIE and other trials. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:e04.
41. Maeda K, Kasai K, Watanabe A, et al. Effect of subjective reasoning and neurocognition on medication adherence for persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2006;57:1203–1205.
42. Menzin J, Boulanger L, Friedman M, et al. Treatment adherence associated with conventional and atypical antipsychotics in a large state Medicaid program. *Psychiatr Serv*. 2003;54:719–723.
43. Miller R, Ream G, McCormack J, et al. A prospective study of cannabis use as a risk factor for non-adherence and treatment dropout in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009;113:138–144.
44. Olivares JM, Rodriguez-Martinez A, Burón JA, et al. Cost-effectiveness analysis of switching antipsychotic medication to long-acting injectable risperidone in patients with schizophrenia : a 12- and 24-month follow-up from the e-STAR database in Spain. *Appl Health Econ Health Policy*. 2008;6:41–53.
45. Patel MX, de Zoysa N, Bernadt M, et al. A cross-sectional study of patients' perspectives on adherence to antipsychotic medication: depot versus oral. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:1548–1556.
46. Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:1121–1128.
47. Perkins DO, Gu H, Weiden PJ, et al. Predictors of treatment discontinuation and medication nonadherence in patients recovering from a first episode of schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, flexible-dose, multicenter study. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:106–113.
48. Perlis RH, Ostacher MJ, Miklowitz DJ, et al. Clinical features associated with poor pharmacologic adherence in bipolar disorder: results from the STEP-BD study. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:296–303.
49. Sajatovic M, Valenstein M, Blow FC, et al. Treatment adherence with antipsychotic medications in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2006;8:232–241.
50. Sajatovic M, Jenkins JH, Cassidy KA, et al. Medication treatment perceptions, concerns and expectations among depressed individuals with type I bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2009;115:360–366.
51. Sendt KV, Tracy DK, Bhattacharyya S. A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Res*. 2015;225:14–30.
52. van Nimwegen-Campailla L, van Beveren N, Laan W, et al. Effect of early dysphoric response and cannabis use on discontinuation of olanzapine or risperidone in patients with early psychosis. *Pharmacopsychiatry*. 2010;43:281.
53. Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res*. 2004;66:51–57.
54. Zeber JE, Copeland LA, Good CB, et al. Therapeutic alliance perceptions and medication adherence in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008;107:53–62.
55. Nasrallah HA, Targum SD, Tandon R, et al. Defining and measuring clinical effectiveness in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2005;56:273–282.
56. Ballageer T, Malla A, Manchanda R, et al. Is adolescent-onset first-episode psychosis different from adult onset? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44:782–789.
57. Redmond C, Larkin M, Harrop C. The personal meaning of romantic relationships for young people with psychosis. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2010;15:151–170.
58. Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD004718.
59. McGorry PD, Killackey E, Yung A. Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions. *World Psychiatry*. 2008;7:148–156.
60. Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998;172:53–59.
61. Molteni S, Giaroli G, Rossi G, et al. Drug attitude in adolescents: a key factor for a comprehensive assessment. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34:99–108.
62. Lincoln TM, Wilhelm K, Nestorci Y. Effectiveness of psychoeducation for relapse, symptoms, knowledge, adherence and functioning in psychotic disorders: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2007;96:232–245.
63. Montreuil TC, Cassidy CM, Rabinovitch M, et al. Case manager- and patient-rated alliance as a predictor of medication adherence in first-episode psychosis. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32:465–469.

64. Sylvia LG, Hay A, Ostacher MJ, et al. Association between therapeutic alliance, care satisfaction, and pharmacological adherence in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33:343–350.
65. Singh SP, Merino C. Treatment of first-episode and prodromal signs. *Psychiatry*. 2008;7:467–471.
66. Abdel-Baki A, Lesage A, Nicole L, et al. Schizophrenia, an illness with bad outcome: myth or reality? *Can J Psychiatry*. 2011;56:92–101.
67. Highton-Williamson E, Barnicot K, Kareem T, et al. Offering financial incentives to increase adherence to antipsychotic medication: the clinician experience. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35:120–127.
68. Barbeito S, Vega P, Ruiz de Azúa S, et al. Cannabis use and involuntary admission may mediate long-term adherence in first-episode psychosis patients: a prospective longitudinal study. *BMC Psychiatry*. 2013;13:326.
69. Sajatovic M, Bauer MS, Kilbourne AM, et al. Self-reported medication treatment adherence among veterans with bipolar disorder. *Psychiatr Serv*. 2006;57:56–62.
70. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD006633.
71. Gasquet I, Flandre P, Heurtebize N, et al. Pattern and evolution of the prescription of olanzapine during one year: Results of the cohort study ECOL [in French]. *Encephale*. 2009;35:25–31.
72. Jones PB, Barnes TR, Davies L, et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:1079–1087.
73. Lieberman JA, Phillips M, Gu H, et al. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naive first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:995–1003.
74. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull*. 2012;38:167–177.
75. Haddad PM, Kishimoto T, Correll CU, et al. Ambiguous findings concerning potential advantages of depot antipsychotics: in search of clinical relevance. *Curr Opin Psychiatry*. 2015;28:216–221.
76. Coutts RT, Urichuk LJ. Polymorphic cytochromes P450 and drugs used in psychiatry. *Cell Mol Neurobiol*. 1999;19:325–354.
77. Eichelbaum M, Evert B. Influence of pharmacogenetics on drug disposition and response. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1996;23:983–985.
78. ElRakaiby M, Dutilh BE, Rizkallah MR, et al. Pharmacomicrobiomics: the impact of human microbiome variations on systems pharmacology and personalized therapeutics. *OMICS*. 2014;18:402–414.
79. Şardaş S, Endrenyi L, Gürsoy UK, et al. A call for pharmacogenovigilance and rapid falsification in the age of big data: why not first road test your biomarker? *OMICS*. 2014;18:663–665.
80. Ladewski LA, Belknap SM, Nebeker JR, et al. Dissemination of information on potentially fatal adverse drug reactions for cancer drugs from 2000 to 2002: first results from the research on adverse drug events and reports project. *J Clin Oncol*. 2003;21:3859–3866.
81. Warnich L, Drögemöller BI, Pepper MS, et al. Pharmacogenomic research in South Africa: lessons learned and future opportunities in the Rainbow Nation. *Curr Pharmacogenomics Person Med*. 2011;9:191–207.
82. Davey KJ, Cotter PD, O'Sullivan O, et al. Antipsychotics and the gut microbiome: olanzapine-induced metabolic dysfunction is attenuated by antibiotic administration in the rat. *Transl Psychiatry*. 2013;3:e309.
83. Reutfors J, Brandt L, Stephansson O, et al. Antipsychotic prescription filling in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33:759–765.
84. Stip E, Abdel-Baki A, Bloom D, et al. Long-acting injectable antipsychotics: an expert opinion from the Association des médecins psychiatres du Québec [in French]. *Can J Psychiatry*. 2011;56:367–376.
85. Arts B, Jabben N, Krabbendam L, et al. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med*. 2008;38:771–785.
86. Torrent C, Bonnin C del M, Martínez-Arán A, et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. *Am J Psychiatry*. 2013;170:852–859.
87. Velligan DI, Diamond PM, Mintz J, et al. The use of individually tailored environmental supports to improve medication adherence and outcomes in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008;34:483–493.
88. Czobor P, Volavka J, Derks EM, et al. Insight and hostility as predictors and correlates of nonadherence in the European First Episode Schizophrenia Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33:258–261.
89. Vieta E. Personalised medicine applied to mental health: precision psychiatry [in Spanish]. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2015;8:117–118.
90. Grande I, Berk M, Birmaher B, et al. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016;387:1561–1572.