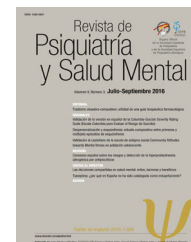




Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



EDITORIAL

Una década del proyecto de primeros episodios psicóticos (PEPs): avanzando hacia una psiquiatría de precisión



One decade of the first episodes project (PEPs): Advancing towards a precision psychiatry

Miquel Bernardo^{a,b,c,*}, Bibiana Cabrera^{a,c}, Celso Arango^{c,d}, Miquel Bioque^{a,b,c}, Josefina Castro-Fornieles^{b,c,e}, Manuel Jesús Cuesta^f, Amalia Lafuente^{c,g}, Mara Parellada^{c,d}, Jerónimo Saiz-Ruiz^{c,h} y Eduard Vieta^{c,i}

^a *Barcelona Clínic Schizophrenia Unit, Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España*

^b *Departamento de Medicina, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España*

^c *Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, España*

^d *Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (IiSGM), Facultad de Medicina, Universidad Complutense, CIBERSAM, Madrid, España*

^e *Servicio de Psiquiatría y Psicología Infantil y Juvenil, Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España*

^f *Departamento de Psiquiatría, Complejo Hospitalario de Navarra, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, Navarra, España*

^g *Departamento de Fundamentos Clínicos, Unidad de Farmacología, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España*

^h *Universidad de Alcalá, Hospital Ramón y Cajal, CIBERSAM, IRyCIS, Madrid, España*

ⁱ *Servicio de Psiquiatría y Psicología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España*

Los primeros episodios psicóticos (PEP) son uno de los principales retos para la investigación en Salud Mental¹ y plantean numerosas incógnitas y necesidades no cubiertas en su asistencia. Sin un diagnóstico diferencial adecuado y una intervención temprana, la evolución clínica después de un PEP puede llevar a un cuadro crónico y de clínica variable. Ello puede causar una gran merma en la calidad de vida de

los pacientes y de sus familias así como suponer un elevado coste para la sociedad¹⁻³.

En el marco de la puesta en marcha del Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), y recogiendo la experiencia de la Red de Investigación de Enfermedades Mentales (REM-TAP)⁴, en enero del 2009 se puso en marcha el proyecto multicéntrico-coordinado, «Interacción genotipo-fenotipo y ambiente. Aplicación a un modelo predictivo en primeros episodios psicóticos (Proyecto PEPs)»⁵. Este estudio fue en su momento el de mayor financiación otorgado por el Fondo de Investigación Sanitaria

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bernardo@clinic.ub.es (M. Bernardo).

(FIS PI08/0208) en el área de neurociencias, y recibió también financiación intramural de CIBERSAM como proyecto estratégico del consorcio. El objetivo del Proyecto PEPs está centrado en la identificación de los factores de riesgo genéticos y ambientales, y su interacción en la aparición de un primer episodio psicótico con el objetivo de contribuir a desarrollar estrategias más efectivas de diagnóstico diferencial, tratamiento y prevención de recaídas. En él han participado 16 centros de investigación biomédica consolidados de toda España y se ha coordinado desde la Unidad de Esquizofrenia del Hospital Clínic de Barcelona. Se realizó una evaluación longitudinal-prospectiva con seguimiento a 2 años en una muestra de 335 primeros episodios psicóticos de entre 7 y 35 años, cuya duración sintomática no superara el año y 253 individuos sanos con el mismo perfil socio-demográfico. El estudio se articuló en torno a un módulo básico en el que participaron todos los grupos integrantes y en el que se realizó la caracterización genética y clínica (mediante escalas sociodemográficas y clínicas estandarizadas) y 3 módulos específicos: neuroimagen, neurocognición y terapéutica-farmacogenética. En este artículo se revisarán los principales resultados y publicaciones del Proyecto PEPs.

Uno de los diagnósticos posibles tras un primer episodio psicótico es el de esquizofrenia. La evidencia genética en la esquizofrenia apoya un origen heterogéneo, poligénico y multifactorial⁶. Las hipótesis de investigación basadas en genes candidatos a padecer esquizofrenia no están respaldadas por los estudios de asociación de genoma completo⁷⁻⁹. Los factores de riesgos genéticos y ambientales deben ser considerados en conjunto, ya que ambos son importantes en la etiología de la esquizofrenia y no parecen funcionar aisladamente¹⁰. Los resultados más relevantes obtenidos en los estudios de genética del Proyecto PEPs aportan datos de gran interés clínico al demostrar que la combinación de los factores de riesgo, especialmente los ambientales y los genéticos, permite predecir el riesgo a presentar un primer episodio psicótico¹¹. El modelo predictivo desarrollado cuenta con una buena sensibilidad, una adecuada especificidad y precisión. Estos hallazgos destacan la importancia de la neurotransmisión de serotonina que interactúa con ciertos estímulos ambientales apoyando que el sistema serotoninérgico puede estar desempeñando un papel clave en la red reguladora del estrés y otros sistemas implicados en la aparición y el desarrollo de trastornos psicóticos. Otros aspectos generales obtenidos de la investigación en este módulo general han permitido la identificación de polimorfismos genéticos específicos, como el Val158Met del gen Catecol-Oxi-MetilTransferasa (COMT), que parecen ser más sensibles al efecto sinérgico de los factores ambientales incidiendo de forma temprana en el desarrollo neurológico, lo que conduce a fenotipos de vulnerabilidad como un ajuste temprano deficitario¹². Otra de las publicaciones del estudio PEPs investigó el ajuste de dosis de un fármaco (risperidona), comprobando que los clínicos llevan a cabo una dosificación intuitiva paralela al fenotipo CYP2D6. Estos resultados justifican el uso clínico de la genotipificación CYP2D6 en el camino de una medicina personalizada^{13,14}. En el Proyecto PEPs los síntomas negativos han recibido una especial atención estudiando los factores predictivos del curso sintomático que muestra una reducción en la

sintomatología negativa un año después de presentar el primer episodio de esquizofrenia, resultados que se mantienen a los 2 años¹⁵. Así la presencia de síntomas negativos de forma temprana en el curso de la enfermedad, junto con un ajuste premórbido deficitario, se muestra capaz de predecir los síntomas negativos más graves a medio plazo. Los pacientes con persistencia de la sintomatología negativa evolucionan peor. En este sentido, también encontramos que en muestras juveniles de inicio precoz la sintomatología negativa persistente va a condicionar un peor funcionamiento cognitivo y funcionalidad¹⁶.

El deterioro cognitivo es tan prevalente en pacientes con esquizofrenia que ha llevado a que se proponga como criterio diagnóstico para esta enfermedad, pero su alta variabilidad y la ausencia de especificidad limitan su utilidad diagnóstica¹⁷⁻²¹. Se considera una característica principal de los trastornos del espectro de la esquizofrenia y, entre otras razones, se reconoce importante por su impacto en el funcionamiento psicosocial^{22,23}. En el Proyecto PEPs, el Módulo de Neurocognición ha caracterizado a los pacientes mediante el estudio de la interacción entre variables socio-demográficas, clínicas y de ajuste premórbido, y su asociación con la cognición. Se ha replicado un deterioro cognitivo entre leve y moderado en comparación con los controles sanos y la existencia de una asociación entre un pobre ajuste premórbido que, en conjunción con variables socio-demográficas y mayores dosis de antipsicótico, contribuyen al desarrollo de los déficits cognitivos^{24,25}. En esta misma línea, Amoretti et al. identifican que la reserva cognitiva apunta a una reorientación de las intervenciones psicológicas, encaminadas a la rehabilitación cognitiva en personas con un primer episodio de esquizofrenia y a la rehabilitación funcional en aquellas con un primer episodio afectivo²⁶. Las diferencias clínicas y neurocognitivas entre PEP afectivos y no afectivos que existen en las etapas iniciales del trastorno, disminuyen a los 2 años. Un peor rendimiento en funciones ejecutivas en combinación con la gravedad de los síntomas fueron factores predictivos del mal resultado funcional de los pacientes con PEP²⁷. Por consiguiente, la intervención temprana es fundamental, tanto en los PEP con sintomatología afectiva predominante como en su ausencia²⁸.

Muchos estudios han demostrado un mejor rendimiento cognitivo en PEPs fumadores de tabaco en comparación con los no fumadores, aunque los hallazgos son controvertidos. El efecto del consumo de tabaco en la función cognitiva parece estar relacionado con un mejor rendimiento cognitivo, sin embargo, nuestros resultados no reflejan esta asociación²⁹. Los hallazgos en la investigación neurobiológica sobre el cannabis y la cognición en psicosis son discordantes. En el Proyecto PEPs se demuestra que el uso de cannabis se asocia con un mejor rendimiento en pacientes con un historial familiar de psicosis y peor rendimiento en aquellos sin antecedentes familiares de psicosis³⁰. Estos resultados, fácilmente malinterpretables, se discuten a la luz del resto de literatura científica, que señala un mejor funcionamiento premórbido en abusadores de cannabis. Se ha propuesto que la interacción entre los polimorfismos Val158Met de la COMT y el Val66Met del BDNF con el uso de cannabis aumentan el riesgo de aparición de psicosis, aunque los datos no son concluyentes. El consumo temprano de cannabis y la presencia del alelo met del polimorfismo

Val66Met BDNF se asociaron significativamente con la edad de inicio de la psicosis en el estudio PEPs³¹.

Otro aspecto que sigue siendo motivo de debate es la valoración del efecto de los fármacos antipsicóticos sobre el rendimiento cognitivo de los pacientes en las primeras etapas de las psicosis. Debido a ello, el grupo del Complejo Hospitalario de Navarra diseñó un estudio en la muestra PEPs para investigar el efecto de las cargas dopaminérgicas y anticolinérgicas de los fármacos antipsicóticos sobre el rendimiento cognitivo de los pacientes con primer episodio de psicosis. Se encontraron asociaciones significativas entre la carga dopaminérgica y peores rendimientos cognitivos en las funciones cognitivas de velocidad del procesamiento, memoria verbal y la cognición global. Y también asociaciones significativas entre una mayor carga anticolinérgica y peores rendimientos en memoria verbal^{32,33}. Estos resultados tienen gran aplicabilidad clínica en la medida en que se recomienda optimizar la dosis de fármacos antipsicóticos para conseguir unas dosis mínimas necesarias. La evolución de los déficits cognitivos a lo largo del tiempo y los cambios individuales que experimentan los pacientes con un primer episodio de psicosis ha sido un área escasamente estudiada. Se llevó a cabo el estudio de las trayectorias individuales en los rendimientos cognitivos en la muestra PEPs a 2 años³⁴. Este estudio permitió constatar que la mayor parte de los pacientes presentaron déficit cognitivos estables en el tiempo y que solo un 20% de los pacientes presentaron cambios fiables y clínicamente significativos (10% con empeoramiento y otro 10% con mejoría en la evolución de sus déficits cognitivos).

Las alteraciones globales de las estructuras cerebrales en pacientes con esquizofrenia se centran en reducciones del volumen cerebral así como de la conectividad, principalmente en las áreas que implican la corteza temporal medial y superior y la corteza prefrontal^{35,36}, no atribuibles a la medicación³⁷. Se observan reducciones de la densidad de la materia gris y anomalías en la materia blanca, así como un aumento del volumen de los ventrículos³⁸. Estas anomalías pueden progresar de manera temprana durante la enfermedad y se ha sugerido que son más prominentes en las formas de inicio temprano del trastorno. Hoy se postula que existen anomalías cerebrales antes, durante y después del inicio de un PEP³⁹. Los resultados del Proyecto PEPs destacan que las diferencias estructurales cerebrales varían según la edad de inicio de la enfermedad de una forma no lineal, con diferencias en las regiones frontales y temporales en las formas de inicio temprano en comparación con aquellas con un inicio en la edad adulta (Pina et al., 2016). Estos resultados sugieren estrategias metodológicas más adecuadas al estudiar personas con PEP en distintos momentos evolutivos que las que se están utilizando. Por otro lado, la pérdida de tejido cerebral y una sintomatología más grave se asocian con el recuento de neutrófilos en pacientes con un PEP. Estos resultados respaldan la hipótesis de un sistema inmunitario desregulado en las fases iniciales de la enfermedad y convierte el recuento de células sanguíneas en un indicador prometedor de la gravedad de la esquizofrenia e incluso podría dar lugar al establecimiento de nuevas terapias⁴⁰.

En el estudio PEPs, como consecuencia de su diseño realista y naturalístico, los pacientes mantuvieron su tratamiento habitual, lo que ha permitido obtener una

información global del tratamiento usual empleado y de los resultados en estos pacientes en España⁴¹. Se ha observado que la prescripción farmacológica general para el tratamiento de un PEP en España sigue las recomendaciones de las guías de práctica clínica y permite revisar las pruebas que respaldan la investigación futura de determinadas estrategias farmacológicas para el tratamiento de las fases tempranas de la psicosis, como el papel de la clozapina, los antipsicóticos de liberación prolongada, la combinación antipsicótica y el uso de benzodiazepinas⁴². También se ha descrito el riesgo extremadamente alto de los pacientes en las fases tempranas de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos a desarrollar comorbilidad cardiovascular y el rápido empeoramiento del perfil metabólico durante los 2 primeros años⁴³.

Un proyecto de la envergadura del PEPs ha permitido generar un subproyecto específico para testar las implicaciones inflamatorias en esta patología: el «Proyecto FLAMM-PEPs» (Alteraciones inflamatorias en esquizofrenia: búsqueda de marcadores biológicos en primeros episodios psicóticos). Se trata pues de un estudio asociado financiado por una convocatoria intramural y que se desarrolló durante los años 2010 y 2011 (P02). En el FLAMM-PEPs participaron parte de los centros del PEPs (6 centros clínicos y un centro básico) y se ha coordinado desde el Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, de la Universidad Complutense de Madrid. Es un estudio nacional multicéntrico, prospectivo, longitudinal, naturalístico y de seguimiento a un año. Su objetivo principal es identificar posibles vías bioquímicas que conduzcan a un estado oxidativo/nitrosativo e inflamatorio en una submuestra de alrededor de 100 pacientes con un primer episodio psicótico y 100 controles sanos apareados según criterios del estudio PEPs.

La reformulación de la teoría inflamatoria y su implicación en los trastornos mentales graves, principalmente en la esquizofrenia, nos lleva a su estudio en las etapas iniciales de la enfermedad^{44,45}. En el FLAMM-PEPs encontramos una desregulación de las vías pro y antiinflamatorias en células mononucleares de sangre periférica⁴⁶, acentuada en etapas patológicas más tardías⁴⁷. La literatura reciente sugiere que los trastornos mentales graves están asociados con procesos inflamatorios⁴⁸, principalmente en la esquizofrenia y trastornos relacionados^{44,49}. Un notable hallazgo de este estudio fue que el mediador antiinflamatorio 15d-PGJ₂ podría utilizarse como un biomarcador plasmático soluble para un PEP y podría ser un potencial factor protector para la aparición de un PEP, mientras que la COX-2 y el NO-2, los metabolitos solubles y estables del óxido nítrico se comportan como potenciales factores de riesgo. El estado inflamatorio y la función cognitiva se relacionan en un PEP. Cabrera et al. identifican biomarcadores antiinflamatorios de atención y de función ejecutiva, lo que podría ser útil para monitorizar el curso del deterioro cognitivo y permitiría identificar un subgrupo de pacientes en base en estas medidas, orientando los programas de tratamiento y proporcionando herramientas para seleccionar un enfoque personalizado⁵⁰. El FLAMM-PEPs ha permitido determinar propuestas de integración de los cuidados globales de salud física, en particular de asistencia sanitaria cardiovascular de forma precoz después del PEP⁵¹ y abre camino a estrategias complementarias de investigación, como las

centradas en la microbiota intestinal de los pacientes con PEP y otros trastornos mentales⁵². Este estudio intramural también permitió describir una disregulación periférica del sistema endocannabinoide en pacientes con un PEP⁵³. Posteriormente, se demostró la relación entre la expresión de determinados marcadores del sistema endocannabinoide y la función cognitiva⁵⁴.

Alcanzados los objetivos de caracterización de los pacientes con un primer episodio psicótico, y ante la constatación del elevado riesgo de recaída en los años posteriores a la remisión de dicho episodio, se planteó un diseño longitudinal a 3 años de estos pacientes. Así, utilizando la misma metodología que en el PEPs, se desarrolló un nuevo estudio: «Proyecto 2EPs» (Determinantes clínicos y neurobiológicos de segundos episodios de esquizofrenia. Estudio longitudinal de primeros episodios psicóticos). Este proyecto, también financiado por el FIS (PI11/00325), se inició en 2011 y actualmente se encuentra en la etapa de conclusión. En el 2EPs participan 15 de los 16 grupos integrantes del PEPs, además de un grupo básico, y se coordina asimismo desde la Unidad de Esquizofrenia del Hospital Clínic de Barcelona. Ha incluido a 233 pacientes con un primer episodio psicótico en fase de remisión de no más de 5 años de evolución y tiene como objetivo la identificación de los factores relacionados con las recaídas y su prevención. El protocolo de la investigación en segundos episodios está estructurado en 6 módulos. El módulo básico evalúa la presencia o no de recaídas e incluye las evaluaciones clínicas, de funcionamiento global, la genética de riesgo y la fármaco-genética de eficacia y efectos secundarios; un segundo módulo, de neuroimagen, comprende el análisis de las estructuras cerebrales implicadas en la recaída mediante una resonancia magnética; un tercero, de neurocognición tiene como propósito determinar perfiles cognitivos relacionados con una mayor probabilidad de recaer; un cuarto módulo, de adherencia incluye la determinación de niveles de antipsicóticos en saliva como método de monitorización del cumplimiento farmacológico y la evaluación del potencial beneficio del tratamiento psicológico o psicoeducativo; un quinto módulo, el biológico pretende la búsqueda de marcadores implicados en el estrés oxidativo, fenómenos inflamatorios y antiinflamatorios, homocisteína, epigenética y neurotrofinas potencialmente implicadas en los segundos episodios, y el último, el módulo de salud física focalizado en pacientes que presentan complicaciones de salud y su riesgo de presentar una recaída. El análisis de estos datos promete ayudar a definir intervenciones precoces enfocadas a la prevención de segundos episodios de esquizofrenia.

En resumen, el Proyecto PEPs ha sido una iniciativa emblemática que recoge el espíritu de la misión de CIBERSAM de promover la investigación biomédica de excelencia de carácter colaborativo y traslacional. Las últimas décadas han sido testigo de una acumulación de conocimiento gracias a los avances genéticos, de la epidemiología y la neuroimagen, y también de la farmacología y la neurocognición. Existe la necesidad de integrar esta nueva información para una mejor comprensión de la psicopatología y favorecer cambios en la estrategia para descubrir nuevos fármacos e intervenciones no farmacológicas para su tratamiento². Estamos contribuyendo a definir un camino hacia una psiquiatría de precisión. Esta experiencia apunta que con modelos de estadificación podríamos desarrollar estrategias

de prevención incluso primaria y secundaria⁵⁵. La prevención es posible y hemos de reducir el desfase entre la evidencia científica y su aplicación en la práctica clínica habitual, especialmente en el ámbito de las psicosis como paradigma de trastorno mental^{56,57}.

Financiación

Este estudio fue financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad (ref. ISCIII PI08/00208); Instituto de Salud Carlos III, Fondo Europeo de Desarrollo Regional, Unión Europea, "Una manera de hacer Europa"; Centro de Investigación Biomédica en Red de salud Mental, CIBERSAM, by the CERCA Programme / Generalitat de Catalunya and Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2014SGR441 y 2014SGR398).

Conflicto de intereses

El Dr. Miquel Bernardo ha recibido ayudas a la investigación y colaborado como asesor o ponente para las siguientes entidades: ABBiotics, Adamed, Angelini, Casen, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Takeda, Somatics y Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, Ministerio de Ciencia e innovación, Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Generalitat de Catalunya, Secretaría de Universidades e Investigación del Departamento de Economía y Conocimiento, Foundation European Group for Research In Schizophrenia (EGRIS) y el 7th Framework Program of the European Union. El Dr. Jeronimo Saiz-Ruiz ha participado como conferenciante o experto para Adamed, Lundbeck, Servier, Neurofarmagen, Otsuka, Indivior, Schwabe y Janssen y ha recibido ayudas para investigación de Agencias Públicas (CIBERSAM; FIS; CAM; Universidad de Alcalá), Fundación Canis Majoris, Lundbeck, Janssen, Medtronic y Ferrer. El Dr. Eduard Vieta ha recibido ayudas a la investigación y colaborado como asesor o ponente para las siguientes entidades: AB-Biotics, Actavis, Allergan, Angelini, 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, la Brain and Behaviour Foundation, el ministerio español de Ciencia e Innovación (CIBERSAM), el Seventh European Framework Programme (ENBREC), y el Stanley Medical Research Institute. El resto de los autores no refiere ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a todos los participantes. Al Instituto de Salud Carlos III, al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, al Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (PI080208, PI11/00325, PI14/00612) y al CIBERSAM y a la Generalitat de Catalunya, Secretaría de Universidades e Investigación del Departamento de Empresa y Conocimiento (2017SGR1355).

Bibliografía

- Bernardo M, Bioque M. What have we learned from research into first-episode psychosis? *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2014;7: 61–3.
- Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature.* 2010;468:187–93.
- Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, et al. Altering the course of schizophrenia: Progress and perspectives. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2016;15:485.
- Salagre E, Arango C, Artigas F, Ayuso-Mateos JL, Bernardo M, Castro-Fornieles J, et al. CIBERSAM: Ten years of collaborative translational research in mental disorders. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2018;12:1–8.
- Bernardo M, Bioque M, Parellada M, Saiz Ruiz J, Cuesta MJ, Llerena A, et al. Assessing clinical and functional outcomes in a gene-environment interaction study in first episode of psychosis (PEPs). *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2013;6:4–16.
- Lichtermann D, Karbe E, Maier W. The genetic epidemiology of schizophrenia and of schizophrenia spectrum disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2000;250:304–10.
- Corvin A, Sullivan PF. What next in schizophrenia genetics for the Psychiatric Genomics Consortium? *Schizop Bull.* 2016;42:538–41.
- Johnson EC, Border R, Melroy-Greif WE, de Leeuw CA, Ehringer MA, Keller MC. No Evidence that schizophrenia candidate genes are more associated with schizophrenia than noncandidate genes. *Biol Psychiatry.* 2017;82:702–8.
- Sullivan PF, Agrawal A, Bulik CM, Andreassen OA, Borglum AD, Breen G, et al. Psychiatric genomics: An update and an agenda. *Am J Psychiatry.* 2018;175:15–27.
- Van Os J, Rutten BP, Myin-Germeys I, Delespaul P, Viechtbauer W, van Zelst C, et al. Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: Contemporary challenges for integrated, large-scale investigations. *Schizop Bull.* 2014;40: 729–36.
- Bernardo M, Bioque M, Cabrera B, Lobo A, Gonzalez-Pinto A, Pina L, et al. Modelling gene-environment interaction in first episodes of psychosis. *Schizop Res.* 2017;189:181–9.
- Fraguas D, Diaz-Caneja CM, Corripio I, Gonzalez-Pinto A, Lobo A, Bioque M, et al. Gene-environment interaction as a predictor of early adjustment in first episode psychosis. *Schizop Res.* 2017;189:196–203.
- Mas S, Gasso P, Torra M, Bioque M, Lobo A, Gonzalez-Pinto A, et al. Intuitive pharmacogenetic dosing of risperidone according to CYP2D6 phenotype extrapolated from genotype in a cohort of first episode psychosis patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017;27:647–56.
- Vieta E. [Personalised medicine applied to mental health: Precision psychiatry]. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2015;8:117–8.
- Mezquida G, Cabrera B, Bioque M, Amoretti S, Lobo A, Gonzalez-Pinto A, et al. The course of negative symptoms in first-episode schizophrenia and its predictors: A prospective two-year follow-up study. *Schizop Res.* 2017;189:84–90.
- Puig O, Baeza I, de la Serna E, Cabrera B, Mezquida G, Bioque M, et al. Persistent negative symptoms in first-episode psychosis: Early cognitive and social functioning correlates and differences between early and adult onset. *J Clin Psychiatry.* 2017;78:1414–22.
- Keefe RS. Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry.* 2008;7:22–8.
- Tandon R, Maj M. Nosological status and definition of schizophrenia: Some considerations for DSM-V and ICD-11. *Asian J Psychiatr.* 2008;1:22–7.
- Cuesta MJ, Basterra V, Sanchez-Torres A, Peralta V. Controversies surrounding the diagnosis of schizophrenia and other psychoses. *Expert Rev Neurother.* 2009;9:1475–86.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DEM-5). 5th ed Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Martinez-Aran A, Vieta E. Cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25:151–7.
- Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizop Res.* 2004;72:41–51.
- Sanchez-Torres AM, Elosua MR, Lorente-Omenaca R, Moreno-Izco L, Peralta V, Ventura J, et al. Using the cognitive assessment interview to screen cognitive impairment in psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2016;266:629–37.
- Cuesta MJ, Sanchez-Torres AM, Cabrera B, Bioque M, Merchán-Naranjo J, Corripio I, et al. Premorbid adjustment and clinical correlates of cognitive impairment in first-episode psychosis. The PEPs Cog Study. *Schizop h Res May.* 2015;164(1-3):65–73.
- Jimenez-Lopez E, Sanchez-Morla EM, Lopez-Villarreal A, Aparicio AI, Martinez-Vizcaino V, Vieta E, et al. Neurocognition and functional outcome in patients with psychotic, non-psychotic bipolar disorder, and schizophrenia. A five-year follow-up. *Eur Psychiatry.* 2018;56:60–8.
- Amoretti S, Cabrera B, Torrent C, Mezquida G, Lobo A, Gonzalez-Pinto A, et al. Cognitive reserve as an outcome predictor: First-episode affective versus non-affective psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;138:441–55.
- Torrent C, Reinares M, Martinez-Aran A, Cabrera B, Amoretti S, Corripio I, et al. Affective versus non-affective first episode psychoses: A longitudinal study. *J Affect Disord.* 2018;238:297–304.
- Vieta E, Salagre E, Grande I, Carvalho AF, Fernandes BS, Berk M, et al. Early intervention in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2018;175:411–26.
- Sanchez-Gutierrez T, Garcia-Portilla MP, Parellada M, Bobes J, Calvo A, Moreno-Izco L, et al. Smoking does not impact social and non-social cognition in patients with first episode psychosis. *Schizop Res Sep.* 2018;199:64–74.
- Gonzalez-Pinto A, Gonzalez-Ortega I, Alberich S, Ruiz de Azua S, Bernardo M, Bioque M, et al. Opposite cannabis-cognition associations in psychotic patients depending on family history. *PLOS ONE.* 2016;11:e0160949.
- Mane A, Berge D, Penzol MJ, Parellada M, Bioque M, Lobo A, et al. Cannabis use, COMT BDNF and age at first-episode psychosis. *Psychiatry Res Apr.* 2017;250:38–43.
- Arango C, Baeza I, Bernardo M, Canas F, de Dios C, Diaz-Marsa M, et al. Long-acting injectable antipsychotics for the treatment of schizophrenia in Spain. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2018;25.
- Ballesteros A, Sanchez-Torres AM, Lopez-Ilundain JM, Canas F, de Dios C, Diaz-Marsa M, et al. Is cognitive impairment associated with antipsychotic dose and anticholinergic equivalent loads in first-episode psychosis? *Psychol Med.* 2018;48:2247–56.
- Sanchez-Torres AM, Moreno-Izco L, Lorente-Omenaca R, Cabrera B, Lobo A, Gonzalez-Pinto AM, et al. Individual trajectories of cognitive performance in first episode psychosis: A 2-year follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2018;268:699–711.
- Davidson LL, Heinrichs RW. Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2003;122:69–87.
- Nesvag R, Lawyer G, Varnas K, Fjell AM, Walhovd KB, Frigessi A, et al. Regional thinning of the cerebral cortex in schizophrenia: Effects of diagnosis, age and antipsychotic medication. *Schizop Res.* 2008;98(1-3):16–28.
- Gong Q, Lui S, Sweeney JA. A selective review of cerebral abnormalities in patients with first-episode schizophrenia before and after treatment. *Am J Psychiatry.* 2015;173:232–43.
- Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: Systematic review and

- meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*. 2006;188:510–8.
39. Reig S, Parellada M, Castro-Fornieles J, Janssen J, Moreno D, Baeza I, et al. Multicenter study of brain volume abnormalities in children and adolescent-onset psychosis. *Schizop Bull*. 2010;37:1270–80.
 40. Núñez C, Stephan-Otto C, Usall J, Bioque M, Lobo A, Gonzalez-Pinto A, et al. Neutrophil count is associated with reduced gray matter and enlarged ventricles in first-episode psychosis. *Schizop Bull Aug*. 2018;10.
 41. Mas S, Llerena A, Saiz J, Bernardo M, Lafuente A. Strengths and weaknesses of pharmacogenetic studies of antipsychotic drugs: The potential value of the PEPs study. *Pharmacogenomics*. 2012;13:1773–82.
 42. Bioque M, Llerena A, Cabrera B, Mezquida G, Lobo A, Gonzalez-Pinto A, et al. A pharmacovigilance study in first episode of psychosis: Psychopharmacological interventions and safety profiles in the PEPs Project. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19.
 43. Bioque M, Garcia-Portilla MAP, Garcia-Rizo C, Cabrera B, Lobo A, Gonzalez-Pinto A, et al. Evolution of metabolic risk factors over a two-year period in a cohort of first episodes of psychosis. *Schizop Res*. 2018;193:188–96.
 44. Leza JC, Garcia-Bueno B, Bioque M, Arango C, Parellada M, Do K, et al. Inflammation in schizophrenia: A question of balance. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;55:612–26.
 45. Fraguas D, Diaz-Caneja CM, Ayora M, Hernandez-Alvarez F, Rodriguez-Quiroga A, Recio S, et al. Oxidative stress and inflammation in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizop Bull Aug*. 2018;28.
 46. Garcia-Bueno B, Bioque M, MacDowell KS, Barcones MF, Martinez-Cengotitabengoa M, Pina-Camacho L, et al. Pro-/anti-inflammatory dysregulation in patients with first episode of psychosis: Toward an integrative inflammatory hypothesis of schizophrenia. *Schizop Bull*. 2013;40:376–87.
 47. Garcia-Bueno B, Bioque M, MacDowell KS, Santabarbara J, Martinez-Cengotitabengoa M, Moreno C, et al. Pro-/anti-inflammatory dysregulation in early psychosis: Results from a 1-year follow-up study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;18.
 48. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*. 2013;246:199–229.
 49. Zajkowska Z, Mondelli V. First-episode psychosis: An inflammatory state? *Neuroimmunomodulation*. 2014;21(2-3):102–8.
 50. Cabrera B, Bioque M, Penades R, Gonzalez-Pinto A, Parellada M, Bobes J, et al. Cognition and psychopathology in first-episode psychosis: Are they related to inflammation? *Psychol Med*. 2016;46:2133–44.
 51. Barcones MF, MacDowell KS, Garcia-Bueno B, Bioque M, Gutierrez-Galve L, Gonzalez-Pinto A, et al. Cardiovascular risk in early psychosis: Relationship with inflammation and clinical features 6 months after diagnosis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;21:410–22.
 52. Salagre E, Vieta E, Grande I. The visceral brain: Bipolar disorder and microbiota. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2017;10:67–9.
 53. Bioque M, Garcia-Bueno B, Macdowell KS, Meseguer A, Saiz PA, Parellada M, et al. Peripheral endocannabinoid system dysregulation in first-episode psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:2568–77.
 54. Bioque M, Cabrera B, Garcia-Bueno B, MacDowell KS, Torrent C, Saiz PA, et al. Dysregulated peripheral endocannabinoid system signaling is associated with cognitive deficits in first-episode psychosis. *J Psychiatr Res*. 2016;75:14–21.
 55. Salagre E, Dodd S, Aedo A, Rosa A, Amoretti S, Pinzon J, et al. Toward precision psychiatry in bipolar disorder: Staging 2.0. *Front Psychiatry*. 2018;9:641.
 56. Arango C, Bernardo M, Bonet P, Cabrera A, Crespo-Facorro B, Cuesta MJ, et al. When the healthcare does not follow the evidence: The case of the lack of early intervention programs for psychosis in Spain. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2017;10:78–86.
 57. McGorry PD, Ratheesh A, O'Donoghue B. Early intervention—an implementation challenge for 21st Century Mental Health Care. *JAMA Psychiatry*. 2018;75:545–6.