

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**



**RELACIÓN ENTRE EL FACTOR NEUROTROFICO
DERIVADO DEL CEREBRO (BDNF)
Y EL FUNCIONAMIENTO COGNITIVO
EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA**

RODRIGO NIETO ROJAS

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS**

Director Clínico de Tesis: Prof. Dr. Hernán Silva Ibarra

Director Básico de Tesis: Prof. Dr. Manuel Kukuljan Padilla

2014

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

**INFORME DE APROBACION TESIS DE
DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS**

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Doctorado en Ciencias Médicas presentada por el candidato

RODRIGO NIETO ROJAS

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de **Doctor en Ciencias Médicas** en Examen de Defensa de Tesis rendido el día 24 de abril de 2014.

**Prof. Dr. Manuel Kukuljan P.
Director Básico de Tesis**

Laboratorio de Neurobiología Celular y Molecular
Instituto de Neurociencias Biomédicas (BNI)
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

**Prof. Dr. Hernán Silva I.
Director Clínico de Tesis**

Clínica Psiquiátrica Universitaria
Instituto de Neurociencias Biomédicas (BNI)
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

COMISION INFORMANTE DE TESIS

Prof. Dra. Verónica Larach

Prof. Dra. Jenny Fiedler

Prof. Dr. Rubén Alvarado

Prof. Dr. Pedro Maldonado
Presidente Comisión de Examen

A mis padres, mi esposa, y mi hija

Agradecimientos

En primer lugar quiero agradecer a mi familia, por la inspiración, el aliento y por todo el apoyo.

Quiero agradecer a mis tutores y directores de tesis, Dr. Hernán Silva y Dr. Manuel Kukuljan, por el apoyo constante, por su valiosa orientación, y especialmente por su cercanía y calidez durante el proceso de guía en el desarrollo de esta tesis. Adicionalmente, a los miembros de la comisión evaluadora de tesis, Dra. Verónica Larach, Dra. Jenny Fiedler, Dr. Rubén Alvarado, y Dr. Pedro Maldonado, por los importantes consejos recibidos durante el proceso.

Quiero agradecer el valioso aporte del Hospital Psiquiátrico Dr. José Horwitz Barak, con quienes se ha llevado a cabo este proyecto colaborativo. Cabe mencionar especialmente a la Dra. Alejandra Armijo, del Programa de Antipsicóticos Atípicos, y al Dr. Rubén Nachar, al Dr. Alfonso González, y a Ps. Carmen Paz Castañeda del Sector 1. Desde luego este agradecimiento no se limita a ellos y es extensivo a todos los miembros de estos equipos, que desde distintos roles apoyaron la realización de este trabajo.

A la Clínica Psiquiátrica Universitaria, particularmente a sus directores, inicialmente Dra. Graciela Rojas y actualmente Dr. Luis Risco, por las facilidades para realizar este proyecto durante mi etapa de formación como psiquiatra y posteriormente durante mi participación como académico del departamento de psiquiatría. En este mismo sentido, a la Unidad de Hospitalizados de la clínica, particularmente a su jefe Dr. Pablo Arancibia. También al Hospital Clínico de la Universidad de Chile, por el financiamiento obtenido para el proyecto al ganar el Concurso de Investigación Clínica y Básico-Clínica.

Al Instituto de Neurociencia Biomédica, por el soporte institucional que permitió una mejor coordinación entre los aspectos básicos y clínicos de este proyecto. A los equipos completos de los laboratorios de mis directores de tesis, incluyendo a la Dra. Juana Villarroel, el Dr. Pablo Gaspar, y la Dra. Leonor Bustamante, del equipo de la Clínica Psiquiátrica Universitaria, y a Andrés Berndt, José Canovas, Katherine Saud, Cecilia López, Daniela Peña y Patricia Ayala, del Laboratorio de Neurobiología Celular y Molecular.

A la Dra. Sophia Vinogradov y su equipo de la Universidad de California San Francisco (UCSF), especialmente a Ps. Gina Poelke, por la capacitación necesaria para la implementación de la Batería Cognitiva de Consenso de MATRICS, y a la Dra. Melissa Fisher, por el trabajo conjunto que permitió ganar experiencia en el análisis de datos.

Al equipo de psicólogos que realizó evaluaciones neurocognitivas tanto en la Clínica Psiquiátrica Universitaria, particularmente Ps. Cristián Montes, como en el Hospital Psiquiátrico Dr. José Horwitz Barak, incluyendo a Ps. Tamara López y especialmente a Ps. Carmen Paz Castañeda.

Al equipo de becados que realizó evaluaciones clínicas durante su residencia y/o al término de ésta, incluyendo a los Dres. Cristian Aguirre, el Dr. Pablo Contreras, el Dr. Mirko Igor, la Dra. Javiera Donoso, y el Dr. Daniel Castillo. También quiero agradecer a la Dra. Aida Ruiz, por su participación durante la fase inicial de este proyecto.

A quienes participaron en la revisión y/o administración de bases de datos, incluyendo a Andrea Silva, Simón Medina, y el Dr. Juan Meneses. Adicionalmente, a los ayudantes Pablo Cortés y Rodrigo De Marinis, por su ayuda con la revisión de fichas.

A los enfermeros Elena Ramírez, Jaime Aguilera, Felipe Valenzuela y Leonor Contreras, por su excelente disposición para ayudarnos oportunamente con la toma de muestras de sangre. Asimismo, a la T.M. Valeria Salinas, por su colaboración en el transporte de muestras al laboratorio y en el procesamiento inicial de éstas.

A la Dra. Cecilia Rojas, por su invaluable ayuda durante la realización de los ELISA de BDNF.

Finalmente, quiero agradecer también a los pacientes y sus familiares, ya que sin su participación no habría sido posible llevar a cabo este proyecto.

A todos ellos, muchas gracias.

Índice

I. Introducción.	11
1. Esquizofrenia: síntomas cognitivos y su relevancia	
1.1. <i>Consideraciones históricas</i>	11
1.2. <i>Consideraciones desde la salud pública</i>	12
1.3. <i>Características clínicas de los síntomas cognitivos.</i>	13
1.4. <i>Antipsicóticos y síntomas cognitivos</i>	15
1.5. <i>Biomarcadores y su potencial utilidad clínica</i>	18
2. Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF): ¿biomarcador de síntomas cognitivos en esquizofrenia?	
2.1. <i>La familia de las neurotrofinas</i>	21
2.2. <i>BDNF y la etiopatogenia de la esquizofrenia</i>	23
2.3. <i>BDNF en aprendizaje y memoria</i>	25
2.4. <i>Modelo experimental: medición de niveles de BDNF</i>	27
3. Hipótesis y objetivos	
3.1. <i>Hipótesis</i>	31
3.2. <i>Objetivos</i>	32
II. Métodos	33
1. Universo y muestra	33
2. Evaluaciones psiquiátricas y neurocognitivas	37
3. Medición de niveles de BDNF	39
4. Análisis estadístico	41

III. Relación entre BDNF y funcionamiento cognitivo al corte transversal	42
1. Niveles de BDNF en pacientes con esquizofrenia y sujetos control	42
2. Funcionamiento cognitivo según MOCA y su relación con BDNF	47
2.1. <i>Análisis descriptivo de resultados de evaluación con MOCA</i>	47
2.2. <i>Análisis de correlación entre MOCA y BDNF</i>	51
2.3. <i>Niveles de BDNF y déficit cognitivo según MOCA</i>	55
3. Funcionamiento cognitivo según MATRICS y su relación con BDNF	57
3.1. <i>Análisis descriptivo de los resultados de MCCB</i>	57
3.2. <i>Análisis de correlación entre MCCB y niveles de BDNF</i>	60
3.3. <i>Comparación entre grupos de pacientes clasificados de acuerdo a MCCB</i>	64
IV. Relación entre BDNF y funcionamiento cognitivo al corte longitudinal	69
1. Cambios en los niveles de BDNF	69
2. Cambios en el funcionamiento cognitivo	71
2.1. <i>De acuerdo a la evaluación con MOCA</i>	71
2.2. <i>En relación a la evaluación con MCCB</i>	73
3. Correlación entre cambios observados durante este período	76
3.1. <i>Correlación entre variaciones en BDNF y en cognición según MOCA</i>	76
3.2. <i>Correlación entre variaciones en BDNF y en cognición según MCCB</i>	81
4. BDNF como predictor de respuesta a tratamiento para los síntomas cognitivos	84

V. Discusión	89
VI. Referencias	99

Resumen

La esquizofrenia es una enfermedad mental con consecuencias potencialmente devastadoras para los pacientes, sus familias y la sociedad. Se caracteriza por diversos síntomas que se pueden agrupar en categorías tales como síntomas positivos, negativos, afectivos y cognitivos, incluyendo alteraciones de la cognición social. El tratamiento farmacológico con antipsicóticos ha significado un importante avance para el manejo de esta enfermedad; sin embargo respecto a los síntomas cognitivos se cuenta sólo con estrategias parcialmente efectivas para algunos pacientes. Esto es importante porque los síntomas cognitivos se relacionan significativamente con la calidad de vida de los pacientes y con su capacidad de reinsertarse socialmente.

El estudio de biomarcadores que se relacionen con diversas dimensiones sintomáticas y con la respuesta a tratamiento ha despertado interés en psiquiatría, tanto por aumentar el conocimiento de las bases biológicas de los síntomas, como por abrir la posibilidad de contar con una herramienta de apoyo para elegir los tratamientos más apropiados para cada paciente. A pesar de la relevancia de los síntomas cognitivos en los pacientes con esquizofrenia, no se dispone de marcadores moleculares útiles para el manejo de este grupo de síntomas.

El Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) es la neurotrofina más abundante a nivel cerebral, y se ha relacionado con diversas patologías psiquiátricas, entre ellas la esquizofrenia. Es importante para la supervivencia neuronal, para el establecimiento y función de sinapsis, para la plasticidad neuronal y para el aprendizaje y la memoria. En esta tesis se plantea la hipótesis de que existe una correlación positiva entre funcionamiento cognitivo y niveles de BDNF en sangre periférica en pacientes con esquizofrenia.

Para verificar esta hipótesis se ha evaluado el funcionamiento cognitivo de pacientes con esquizofrenia con la Evaluación Cognitiva de Montreal (MOCA) y con la Batería Cognitiva de Consenso de MATRICS (MCCB), se han medido los niveles de BDNF en plasma y en suero sanguíneo, y se ha estudiado si existe relación al corte transversal entre los niveles de BDNF y el funcionamiento cognitivo en estos pacientes. Adicionalmente, luego de repetir las evaluaciones tras de un período de seguimiento de 6 meses, por un lado se ha estudiado si existe relación entre los cambios observados en ambas variables al corte longitudinal y, por otro lado, se ha observado si existen diferencias en los niveles iniciales de BDNF que se relacionen con la evolución desde el punto de vista cognitivo.

Se han obtenido diversos hallazgos positivos, estadísticamente significativos, que permiten confirmar la hipótesis y afirmar que efectivamente existe una correlación positiva entre cognición y niveles de BDNF en pacientes con esquizofrenia. Entre ellos cabe destacar una correlación positiva entre los niveles de BDNF en el suero y el puntaje obtenido en el dominio cognitivo atención/vigilancia de MCCB, así como una correlación positiva entre los niveles de BDNF plasmáticos y el puntaje obtenido en MOCA, en el grupo de pacientes con esquizofrenia con resultado compatible con déficit cognitivo. Al comparar distintos subgrupos de pacientes entre sí, clasificados de acuerdo a su rendimiento cognitivo en MCCB, los niveles de BDNF en plasma y suero fueron significativamente menores en los pacientes con esquizofrenia con peor funcionamiento cognitivo.

Respecto al corte longitudinal, considerando los cambios observados durante el período de seguimiento, se ha obtenido una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre los cambios en el puntaje MOCA y los cambios en los niveles de BDNF plasmático. Cabe mencionar que aquellos pacientes que mejoraron su cognición lo suficiente durante el período de seguimiento, como para pasar de una evaluación compatible con déficit a una con MOCA normal, tuvieron mayores niveles de BDNF al momento de su evaluación inicial. Aunque esta última diferencia no fue estadísticamente significativa, es una tendencia interesante que abre la perspectiva hacia futuros estudios sobre predictores de respuesta a tratamiento.

Estos resultados sugieren que los niveles plasmáticos de BDNF pueden tener un rol como biomarcador de mejor funcionamiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia. Esto tiene importancia tanto desde el punto de vista básico como desde el punto de vista clínico. Desde el punto de vista básico, aporta información sobre las alteraciones moleculares subyacentes al déficit cognitivo en la esquizofrenia y sobre el mecanismo de acción de los antipsicóticos en relación a su efecto sobre la cognición en estos pacientes. Desde el punto de vista clínico, podría ser importante para contribuir a determinar el pronóstico funcional del paciente, y estimar la necesidad de otras medidas terapéuticas, como rehabilitación neurocognitiva, en el contexto de un tratamiento integral.

I. Introducción

1. Esquizofrenia: síntomas cognitivos y su relevancia

1.1. Consideraciones históricas

La esquizofrenia es una enfermedad mental con consecuencias potencialmente devastadoras para los pacientes, sus familias y la sociedad. Se caracteriza por diversos síntomas que se pueden agrupar en categorías tales como síntomas positivos, negativos, afectivos y cognitivos, incluyendo alteraciones de la cognición social.

Los síntomas positivos, tales como alucinaciones y delirios, suelen ser los más llamativos, y durante largo tiempo el tratamiento se ha orientado al control de estas manifestaciones. Algunos autores clásicos, tales como Kurt Schneider, les han otorgado un rol preponderante para el diagnóstico de la enfermedad (Schneider, 1946), tradición que ha sido recogida en los manuales contemporáneos como el DSM-IV (APA, 1994) y el DSM-5 (APA, 2013). Sin embargo, es importante recordar que estos fenómenos psicopatológicos pueden ser hallados en otras enfermedades psiquiátricas y neurológicas (Schneider, 1946; APA, 1994 y 2013), por lo que difícilmente pueden ser considerados un elemento central de esta patología.

Emil Kraepelin fue el primero que conceptualizó esta entidad nosológica, en base al seguimiento evolutivo de los pacientes (Kraepelin, 1883 - 1908). Cabe destacar que la denominó “demencia precoz”, dando importancia al déficit cognitivo que observaba en estos pacientes y que no se recuperaba al terminar el primer brote de la enfermedad.

Posteriormente Eugene Bleuler acuñó el término esquizofrenia, que se mantiene hasta nuestros días (Bleuler, 1911). Una muestra de la relevancia de esta enfermedad, es que tanto su definición, como la caracterización de su cuadro clínico, han tenido un rol protagónico a lo largo de la historia de la psiquiatría.

1.2. Consideraciones desde la salud pública

Otro elemento importante para señalar la relevancia de esta enfermedad es su elevado costo social. Es uno de los problemas de salud que más contribuye a la carga global de enfermedades, a pesar de una prevalencia relativamente baja, producto de lo discapacitante de su sintomatología, de su inicio a edades tempranas, y del alto porcentaje de personas afectadas que mantienen alguna sintomatología a lo largo de su vida (Ministerio de Salud, 2009).

La prevalencia de vida de la esquizofrenia a nivel mundial se ha estimado en alrededor de 4,6 por mil habitantes (Saha y cols., 2005), con una distribución desigual entre distintas culturas y países (Messias y cols., 2007). En Chile se ha calculado una prevalencia de vida a nivel nacional de 0,6 % (Vicente y cols., 2002) y en el Gran Santiago de 1,02 % (Araya y cols., 2001). En Chile se estima que es responsable del 1,87% del total de años de vida perdidos por muerte prematura y enfermedad en nuestro país (Ministerio de Salud, 1996), en EEUU se ha calculado en 62,7 billones de dólares anuales el gasto de ese país entre costos directos e indirectos de la enfermedad (McEvoy, 2007), y a nivel mundial ocupa uno de los diez primeros lugares en el ranking de pérdida de años de vida saludables (Lopez y cols., 2006).

Los síntomas cognitivos estuvieron por mucho tiempo fuera del principal foco de estudio en esquizofrenia. Sin embargo, se relacionan significativamente con la calidad de vida de los pacientes y con su capacidad de reinsertarse socialmente (Green, 1996; Yamakuchi y cols., 2005). De hecho, la dificultad de los pacientes con esquizofrenia para vivir independientemente y obtener empleo de manera competitiva se debe en gran medida a la disfunción cognitiva (Sharma, 2003; Bowie y Harvey 2006; Heinrichs y cols., 2009).

Las consecuencias funcionales de los déficits neurocognitivos en los pacientes con esquizofrenia se han documentado desde hace algunas décadas. En este período el foco en los síntomas cognitivos ha aumentado dramáticamente con el hallazgo consistente de que son el mejor predictor de resultado funcional, independiente de los dominios de resultado funcional a evaluar y de la muestra de pacientes (Green, 1996; Bowie y Harvey, 2006).

En relación a estas observaciones, parte importante de la investigación en esquizofrenia se ha enfocado en el estudio de los síntomas cognitivos, retomando de alguna manera la mirada original de Kraepelin al definirla como “demencia precoz”.

1.3. Características clínicas de los síntomas cognitivos

Los déficits cognitivos son una manifestación central de la esquizofrenia, y la disfunción cognitiva ha sido identificada como un determinante mayor de la evolución a largo plazo y la calidad de vida (Sharma y cols., 2003; Gold, 2004; Yamakuchi y cols., 2005).

Diversas líneas de evidencia sugieren que los síntomas cognitivos y los síntomas positivos de la enfermedad son relativamente independientes. El curso temporal del desarrollo de los dos dominios es distinto, la correlación entre ambos al corte transversal es débil y la respuesta a la medicación antipsicótica es distinta. Incluso los déficits cognitivos pueden ser considerados factores de riesgo para desarrollar la enfermedad (Gold, 2004). Virtualmente todas las áreas de la cognición están alteradas en la esquizofrenia en algún grado. Las mediciones de memoria de trabajo, memoria episódica, fluidez ideacional y aspectos de atención compleja parecen ser las más alteradas por la enfermedad. Las medidas de conocimiento semántico y las habilidades visoperceptuales parecen ser las menos impactadas. Los déficits cognitivos están presentes en otros tipos de trastornos psicóticos, pero son más severos y generalizados en la esquizofrenia. (Zanelli y cols., 2010)

Un estudio de corte transversal caracterizó este déficit realizando una amplia batería de evaluaciones neuropsicológicas a 94 pacientes con primer episodio de esquizofrenia después del manejo inicial de su cuadro clínico psicótico y a un grupo control de 36 voluntarios sanos. Los pacientes mostraron un gran déficit neuropsicológico generalizado (1,5 desviaciones estándar en comparación con los voluntarios sanos). Adicionalmente, sobre este déficit generalizado los pacientes presentaron déficits relativos sutiles (menos de 0,5 desviaciones estándar en comparación con su propio perfil promedio) en las evaluaciones de memoria y funciones ejecutivas. La disfunción de aprendizaje y memoria fue la que mejor distinguió a

pacientes de individuos sanos, seguido de los déficits motores. Los pacientes con mejor rendimiento neurcognitivo tuvieron solo déficits de memoria, mientras que los pacientes con menor rendimiento cognitivo tuvieron tanto déficits de memoria como de funciones ejecutivas. Los déficits en funciones ejecutivas y en la atención fueron los más relacionados a dificultades en el funcionamiento global y peor pronóstico. (Bilder y cols., 2000)

A pesar del rol central de las manifestaciones cognitivas de la esquizofrenia, existen pacientes con esquizofrenia que presentan un rendimiento neuropsicológico normal. Las estimaciones de la proporción de pacientes con este diagnostico que no muestran alteración en las pruebas neurocognitivas varía considerablemente entre distintos estudios, pero se ha estimado que se encuentra en el rango entre 16 y 45% de los pacientes con esquizofrenia. (Reichenberg y cols., 2009).

De acuerdo a Sponheim y cols. (2010), sólo recientemente las investigaciones han comenzado a determinar cuándo se desarrolla la disfunción cognitiva en el individuo con esquizofrenia. La evidencia disponible entrega evidencia para sostener la existencia de déficits cognitivos significativos con anterioridad al debut de la enfermedad, pero hay menos información respecto al curso de la disfunción cognitiva desde el debut hasta la fase crónica de la esquizofrenia. A pesar de que estudios longitudinales serían óptimos para determinar la estabilidad de los déficits cognitivos, los efectos del tratamiento son a menudo factores confundentes y no se cuenta con estudios basados en muestras grandes y representativas de pacientes que hayan sido seguidos por largo tiempo. Estos autores evaluaron al corte transversal 41 pacientes con esquizofrenia de reciente comienzo y 106 pacientes con esquizofrenia crónica, sugiriendo que algunas mediciones de resolución de problemas y de destreza motora fina podían disminuir en los pacientes crónicos más allá de lo que se esperaría por efecto del envejecimiento. Sin embargo, los hallazgos indican que el compromiso cognitivo es similar en los pacientes con esquizofrenia de reciente comienzo y en los pacientes con esquizofrenia crónica.

Un estudio siguió por seis meses a 48 pacientes considerados en riesgo de desarrollar esquizofrenia y 20 pacientes reclutados en su primer episodio de esta enfermedad. Los

pacientes en riesgo mostraron una mejoría en la evaluación general de la inteligencia. En cambio, los pacientes tras su primer episodio presentaron una mejoría en el aprendizaje verbal pero un deterioro en la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento. De acuerdo a los autores, estas trayectorias divergentes sugieren que algunos dominios cognitivos pueden mejorar con la estabilización en las fases tempranas del cuadro clínico psicótico, mientras que otros pueden empeorar con la progresión de la enfermedad. (Jahshan y cols., 2010)

En suma, el nivel y patrón del déficit cognitivo en la esquizofrenia se ha documentado usando amplias baterías neuropsicológicas en docenas de estudios en las últimas dos décadas. Se puede afirmar que el déficit cognitivo en la esquizofrenia es un elemento central en este trastorno, con un perfil característico, y puede considerarse un predictor importante del resultado funcional del paciente. (Gold, 2004).

1.4. Antipsicóticos y síntomas cognitivos

El tratamiento farmacológico con antipsicóticos ha significado un importante avance para el manejo de esta enfermedad, especialmente respecto al control de los síntomas positivos. Sin embargo, respecto a los síntomas cognitivos sólo se cuenta con estrategias parcialmente efectivas para algunos los pacientes. Esto representa una carencia importante, dada la importancia de los síntomas cognitivos señalada anteriormente.

Tradicionalmente la efectividad de los antipsicóticos se ha evaluado en base a la mejoría en los síntomas positivos y negativos. El mayor estudio que ha evaluado la efectividad de los antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia (CATIE) consideró el tiempo para la discontinuación ya sea por efectos adversos o por falta de efectividad, la que se objetivó en primer lugar con las escalas de PANSS (Positive and Negative Symptoms Scale) y CGI (Global Clinical Impression) (Lieberman y cols., 2005).

Un grupo de pacientes incluidos en el estudio CATIE, correspondiente a 817 pacientes (del total de 1460 pacientes reclutados en ese estudio), fue evaluado también desde el punto de

vista cognitivo, observando que luego de un período de dos y/o seis meses de tratamiento, se obtenían cambios favorables en la neurocognición, pequeños pero significativos, con todos los antipsicóticos utilizado, tanto de primera generación (perfenazina), como de segunda generación (quetiapina, risperidona y ziprazidona). (Keefe y cols., 2007).

La noción más difundida apunta a que los antipsicóticos de primera generación (también llamados antipsicóticos convencionales o clásicos) no tendrían un efecto favorable sobre los síntomas cognitivos en pacientes con esquizofrenia. De hecho, se considera pueden empeorar aún más la función cognitiva, y que los pacientes que toman antipsicóticos de segunda generación (también llamados atípicos) tienen mejores resultados en algunos tests de habilidad neurocognitiva que aquellos que reciben antipsicóticos de primera generación (Velligan y Miller, 1999).

En relación a la plasticidad y el remodelamiento sináptico, los antipsicóticos de segunda generación inducen plasticidad neuronal y remodelamiento sináptico en el estriado y en otras áreas cerebrales como la corteza prefrontal y el hipocampo, importantes para el funcionamiento cognitivo. (Horacek y cols., 2006).

Si bien las potenciales ventajas de los antipsicóticos de segunda generación son apoyadas por algunos estudios clínicos que revisaremos a continuación (Harvey y cols., 2005; Keefe y cols., 2004 y 2006), el seguimiento a los 18 meses realizado en el estudio CATIE mostró niveles de mejoría mayores en el grupo con perfenazina que en los grupos con olanzapina y risperidona, lo que ha abierto interrogantes sobre la frecuentemente asumida supremacía de los antipsicóticos atípicos sobre los clásicos.

Harvey y cols. (2005) estudiaron los cambios cognitivos asociados al tratamiento con risperidona en comparación con el tratamiento con haloperidol (antipsicótico de primera generación) durante 3 meses de tratamiento. En el grupo tratado con risperidona, se encontró mejoría respecto al nivel basal en un amplio rango de categorías, tales como la memoria episódica, la fluencia verbal, la vigilancia, la función ejecutiva y la velocidad visomotora. Los pacientes tratados con haloperidol tuvieron cambios favorables en algunos aspectos, pero no

tuvieron mejoría de la función ejecutiva ni de la fluencia verbal. La comparación con los cambios en el PANSS sugirió que la mejoría cognitiva asociada al tratamiento con risperidona no era influenciada por la mejoría en los síntomas positivos, relación que sí era significativa para los pacientes tratados con haloperidol.

Keefe y cols. (2004, 2006) compararon los cambios cognitivos de pacientes con esquizofrenia tratados con olanzapina en comparación con haloperidol. Encontraron que ambos agentes antipsicóticos parecían mejorar la función neurocognitiva en estos pacientes, pero que el efecto de la olanzapina respecto a la mejoría neurocognitiva era mayor al del haloperidol en las semanas 12 y 24. Cabe mencionar que para los pacientes que continuaron el seguimiento a las 52 semanas no se detectaron diferencias significativas en el funcionamiento cognitivo entre los pacientes tratados con uno u otro antipsicótico.

Una de las limitaciones de los estudios que evalúan el impacto del tratamiento farmacológico en la función neurocognitiva en pacientes con esquizofrenia es la amplia diversidad de pruebas utilizadas. Para apoyar el desarrollo de agentes farmacológicos para mejorar los déficits neurocognitivos de la esquizofrenia el NIMH lanzó una iniciativa llamada “Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia” (MATRICS). Como resultado se desarrolló una batería neurocognitiva de consenso para ser utilizada en los nuevos ensayos clínicos que estudien los efectos farmacológicos en la neurocognición. (Green y Nuechterlein, 2004).

De todas maneras, los diversos estudios sobre los efectos del tratamiento farmacológico con antipsicóticos sobre la cognición, apoyan al menos la noción de que los déficits cognitivos son susceptibles de ser modificados favorablemente.

1.5. Biomarcadores y su potencial utilidad clínica

Los biomarcadores están en la interfaz entre el conocimiento científico y las aplicaciones prácticas. En neurociencias y psiquiatría en general, y particularmente en el estudio de la esquizofrenia, se han estudiado biomarcadores de distintos tipos, entre los que es posible mencionar aquellos imagenológicos (Zarogianni y cols., 2013; Fu y Costafreda, 2013), los electroencefalográficos (Hasey y Kiang, 2013; Basar y Guntekin, 2013) y los biomarcadores moleculares.

Estos últimos abarcan desde el estudio de variaciones genéticas, incluyendo por ejemplo polimorfismos de nucleótido único conocidos como SNP (Malhotra y cols., 2004), hasta la medición de los productos de la expresión génica (Mamdani y cols., 2013), como es el caso de la medición de niveles de péptidos y proteínas, incluyendo por ejemplo citoquinas y chemokinas (Stuart y Baune, 2014). Estos análisis moleculares pueden ser realizados a partir de sangre periférica, ya sea en el suero sanguíneo (Bahn y Schwarz, 2011) o en las plaquetas (Asor y Ben-Shachar, 2012), así como a partir de líquido cefalorraquídeo (Vasic y cols., 2012).

Dentro de los biomarcadores moleculares, una ventaja de medir niveles de proteínas por sobre el estudio de variaciones genéticas, es que se obtiene una medición dinámica, que puede cambiar en el tiempo en el mismo paciente, según tenga cambios (por ejemplo, debidos al tratamiento antipsicótico) que potencialmente puedan cambiar su expresión génica y así variar los niveles de proteínas (Martins-de-Souza y cols., 2012).

Recientemente, la búsqueda de biomarcadores a nivel molecular se ha expandido al estudio de microRNAs que regulan la expresión génica a nivel post-transcripcional (Jin y cols., 2013; Rao y cols., 2013). Por otra parte, otras líneas de investigación recientes buscan la integración de múltiples tipos de datos para definir conjuntos de biomarcadores de potencial utilidad clínica (Cao y cols., 2014)

El estudio de biomarcadores no se limita al estudio del riesgo de presentar la enfermedad, sino que también busca relacionar hallazgos biológicos, por ejemplo en neuroimágenes o electrofisiología, con dimensiones clínicas, como los síntomas cognitivos (Cho y cols., 2005). Respecto a los estudios moleculares, cabe mencionar que si bien se piensa que factores genéticos contribuyen a las alteraciones cognitivas en los pacientes con esquizofrenia, no está claro el rol de genes específicos (y de sus respectivas proteínas) en el desarrollo de este déficit cognitivo (Golimbert, 2008).

Por otra parte, los pacientes que reciben antipsicóticos difieren entre sí respecto a la respuesta a tratamiento y a las reacciones adversas que presentan. Predecir la posible respuesta a un determinado tratamiento para un individuo en particular es importante para elegir el manejo más útil para cada paciente, considerando los beneficios esperables y los potenciales efectos secundarios. La predicción de respuesta a tratamiento antipsicótico, con herramientas provenientes de la farmacogenómica, ha despertado interés creciente en psiquiatría. Esta aproximación ha entregado nuevos métodos para la disección de la heterogeneidad de la respuesta a tratamiento con psicotrópicos, lo que podría abrir la posibilidad de elegir los tratamientos más apropiados para cada paciente (Malhotra y cols., 2004).

El estudio de biomarcadores relacionados con el tratamiento antipsicótico ha estado inicialmente vinculado a las mediciones del funcionamiento del sistema dopaminérgico, principalmente la ocupación del receptor D2 (Hirvonen y cols., 2005), ya sea utilizando marcadores selectivos PET/SPECT o indirectamente midiendo los niveles de prolactina en el plasma. Sin embargo, la búsqueda de nuevos biomarcadores ha sido propuesta recientemente por sectores académicos, de servicios de salud, y de la industria, en base a la necesidad de desarrollar mejores tratamientos para la esquizofrenia y otros cuadros psicóticos. (Pich y cols., 2012)

Se ha estudiado la respuesta a tratamiento en esquizofrenia con diversos marcadores genéticos, incluyendo polimorfismos de receptores dopaminérgicos y también serotoninérgicos, pero los resultados han sido evaluados de acuerdo a la mejoría de los síntomas positivos y negativos. (Nnadi y Malhotra, 2007).

Algunos autores han planteado que alteraciones en proteínas que no son los blancos directos de los antipsicóticos, como por ejemplo factores de crecimiento neuronal (también llamadas neurotrofinas), podrían relacionarse con dimensiones sintomáticas específicas –como los síntomas cognitivos–, y potencialmente podrían asociarse a subgrupos de pacientes que respondan de manera diferente a la farmacoterapia (Arranz y de Leon, 2007).

2. Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF): ¿biomarcador de síntomas cognitivos en esquizofrenia?

2.1. La familia de las neurotrofinas

El factor neurotrófico derivado del cerebro, o BDNF, pertenece a la familia de las neurotrofinas. Durante el desarrollo del sistema nervioso central, las conexiones neuronales se establecen y redefinen a través de una serie de programas de desarrollo que involucran especificación de axones y dendritas, crecimiento de procesos, invasión de células blanco, muerte celular y sinaptogénesis. Muchos de estos procesos del desarrollo son regulados por proteínas derivadas de las células blanco y sus receptores, que señalizan de manera retrógrada a través de largas distancias desde los axones más distales hasta los cuerpos neuronales. Es decir, las neuronas dependen para su sobrevivencia de interacciones con sus células blanco, que liberan proteínas específicas que juegan un rol crucial en estas interacciones. A estas proteínas se les ha denominado neurotrofinas o factores de crecimiento neuronal. (Leibrock y cols., 1989; Zweifel y cols., 2005)

La primera neurotrofina en descubrirse fue NGF alrededor de 50 años atrás. Diversos estudios demostraron su participación en la regulación de la muerte neuronal, tanto en la respuesta posterior a un daño en el sistema nervioso como también durante el desarrollo. (Perez-Polo y cols., 1990). La dependencia de muchas neuronas sobre sus células blanco para un desarrollo normal, y la especificidad neuronal restringida de NGF (principalmente sistema nervioso periférico), sugirieron la existencia de otros factores neurotróficos. En 1990 se reportó la estructura del BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro, que promueve la sobrevivencia de poblaciones neuronales localizadas en el sistema nervioso central o directamente conectadas con él (Barde, 1990). En los años siguientes se identificaron rápidamente otras neurotrofinas con funciones similares, como por ejemplo NT-3 (Maisonpierre y cols., 1990; Hohn y cols., 1990) y NT-6 (Gotz y cols., 1994).

Todas estas neurotrofinas son proteínas pequeñas, básicas, secretorias, que permiten la sobrevivencia de poblaciones neuronales específicas. En sus formas biológicamente activas

muestran entre sí alrededor de un 50% de identidad de aminoácidos. Los genes que codifican a las neurotrofinas se expresan no sólo durante el desarrollo, sino que también en el adulto, en una variedad de tejidos incluyendo el sistema nervioso central. En el cerebro adulto, el sitio de mayor expresión de estos genes es la formación hipocampal (Barde, 1990). Cada neurotrofina puede señalar a través de dos diferentes tipos de receptores en la superficie celular: el receptor tirosina kinasa Trk y el receptor de neurotrofinas p75 (Chao, 2003). La figura 1 ilustra de manera simplificada la cascada de segundos mensajeros que se activan luego de la unión de BDNF al receptor TrkB (Autry y Monteggia, 2012).

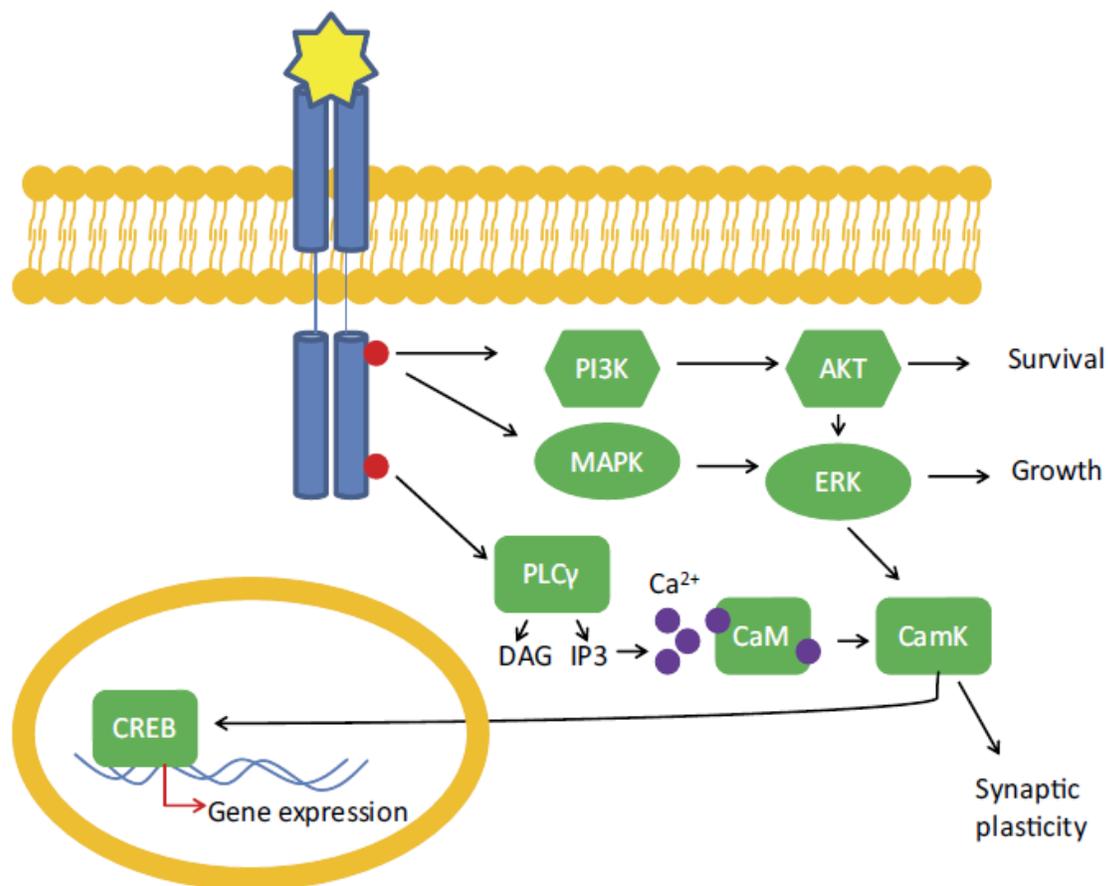


Figura 1. Esquema que representa la señalización de BDNF a través de los receptores TrkB. Tras la unión de BDNF, el receptor TrkB de tipo tirosina kinasa es fosforilado. La fosforilación en varios sitios lleva a la activación de cascadas de segundos mensajeros. La vía PI3K activa la Proteína Kinasa B (AKT), que lleva a la supervivencia neuronal. La vía MAPK/ERK lleva al crecimiento y diferenciación neuronal. La vía de la Fosfolipasa C (PLC) activa el receptor de inositol trifosfato (IP3) que libera el calcio almacenado intracelularmente, lo que lleva a un aumento en la actividad de la Calmodulina Kinasa (CamK), que es importante para la plasticidad sináptica. Todas estas vías convergen en el factor de transcripción CREB, que puede modificar la expresión génica.

Una vez que se describió bien el rol de las neurotrofinas como factores reguladores de la diferenciación y la supervivencia neuronal, nuevas evidencias indicaron que también actuaban como moduladores sinápticos. La actividad sináptica regula la síntesis, secreción y acción de las neurotrofinas. Éstas, a su vez, inducen cambios en la eficacia y morfología sináptica. De esta manera, las neurotrofinas participan en la plasticidad sináptica dependiente de actividad, ligando la actividad sináptica con las modificaciones de largo plazo de las conexiones sinápticas a nivel funcional y estructural. (Poo, 2001)

En las neuronas del sistema nervioso central, el BDNF puede incrementar el número de sinapsis excitatorias e inhibitorias, regulando la morfología axonal o directamente promoviendo la formación de sinapsis. Adicionalmente, promueve la maduración y estabilización de los componentes celulares y moleculares responsables de la liberación de neurotransmisores, y esto ulteriormente lleva a un incremento en el número de sinapsis funcionales. Estos cambios no sólo serían cruciales durante el desarrollo, sino también para la plasticidad sináptica en el adulto. (Vicario-Abejón y cols., 2002)

2.2. BDNF y la etiopatogenia de la esquizofrenia

El Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) es la neurotrofina más abundante a nivel cerebral y se ha relacionado con diversas patologías psiquiátricas, tales como la esquizofrenia (Angelucci y cols., 2005). Dado que BDNF no sólo es la neurotrofina más abundante en el cerebro sino que sus funciones son promover el crecimiento y la mantención de las conexiones entre neuronas, servir como modulador de la neurotransmisión, y participar en los mecanismos de plasticidad, tales como la potenciación de largo plazo y el aprendizaje (Shoval y Weizman, 2005), resulta lógico pensar que una señalización de BDNF anormal puede influir en la diferenciación neuronal y la función sináptica, llevando a un desarrollo y funcionamiento cerebral alterados (Palomino y cols., 2006).

La evidencia disponible crecientemente sugiere que la esquizofrenia es un sutil trastorno del desarrollo cerebral y la plasticidad (Ross y cols., 2006). Considerando las hipótesis del neurodesarrollo y de la neurodegeneración respecto a la esquizofrenia, se ha propuesto BDNF como uno de los candidatos para explicar parte de la etiopatogenia de esta enfermedad.

Alteraciones en factores neurotróficos como BDNF pueden contribuir a un desarrollo cerebral alterado, fallas en la neuroplasticidad, y desconectividad sináptica, y explicar al menos en parte algunas de las anormalidades morfológicas, citoarquitectónicas y neurobioquímicas encontradas en los cerebros de pacientes con esquizofrenia. (Durany y Thome, 2004; Shoval y Weizman, 2005; Buckley y cols., 2007; Favalli y cols., 2012).

Un apoyo neurotrófico inadecuado durante el desarrollo cerebral podría llevar a una desorganización estructural en la cual las redes de conexiones neurales se establecen en una manera que no es la óptima. Posteriormente, un apoyo neurotrófico inadecuado en el adulto puede ser un mecanismo subyacente para una menor capacidad del cerebro para realizar cambios adaptativos y una vulnerabilidad aumentada al daño neurotóxico. El BDNF tiene un rol demostrado en la supervivencia neuronal y la plasticidad de neuronas dopaminérgicas, colinérgicas y serotoninérgicas en el sistema nervioso central, vías implicadas en la fisiopatología de la esquizofrenia. (Angelucci y cols., 2005; Buckley y cols., 2007).

Algunos autores se han enfocado en los niveles de BDNF en el tejido cerebral, en estudios postmortem de pacientes con esquizofrenia. Durany y cols. (2001) encontró un aumento significativo en la concentración de BDNF en áreas corticales y una disminución significativa de esta neurotrofina en el hipocampo de pacientes, en comparación con controles. Takahashi y cols. (2000) encontró que los niveles de BDNF estaban elevados específicamente en la corteza cingulada anterior y en el hipocampo de pacientes con esquizofrenia, y que la expresión del receptor TrkB estaba reducida significativamente en el hipocampo y la corteza prefrontal. Por otra parte, Weickert y cols. (2003) detectó una reducción significativa de los niveles de BDNF y de su RNA mensajero en la corteza prefrontal dorsolateral de pacientes con esquizofrenia en comparación con individuos normales. Esto entrega evidencia adicional para la hipótesis del rol de las neurotrofinas en la etiopatogenia de las psicosis esquizofrénicas.

Por último, algunos estudios sugieren que el efecto a nivel celular sobre BDNF de los antipsicóticos de primera generación y segunda generación es distinto. En cultivos celulares de neuroblastoma, la presencia de un antipsicótico (aripiprazol, antipsicótico de segunda generación) se asoció a aumento de la actividad del promotor de BDNF y de los niveles de BDNF, así como a un aumento de los mensajeros secundarios a la señalización por BDNF (aumento de Bcl y de la fosforilación de GSK-3beta). Sin embargo, esto no ocurría con cualquier tipo de antipsicótico (como haloperidol). Estos datos sugieren que al menos algunos antipsicóticos utilizados para el tratamiento de la esquizofrenia pueden tener efectos neuroprotectivos en las células neuronales humanas (Park y cols., 2009).

2.3. BDNF en aprendizaje y memoria

Respecto a la biología celular y molecular que subyace a eventuales mejorías en la cognición, varios estudios permiten afirmar que BDNF tiene un rol clave, dada su participación en los procesos de plasticidad sináptica y en el aprendizaje. Tanto una mayor expresión de BDNF, como un mayor paso del precursor de BDNF a su forma madura, pueden tener un efecto positivo en la generación de LTP y en la memoria. (Lee y Silva, 2009)

Los modelos de plasticidad sináptica dependiente de la actividad, ya sea en el contexto del desarrollo o el del aprendizaje y la memoria, han postulado por largo tiempo la existencia de moléculas de señalización extracelular que refuerzan y estabilizan las sinapsis activas. El trabajo de diversos laboratorios ha demostrado que las neurotrofinas como BDNF cumplen los dos criterios mayores para ser un mediador de este tipo: su producción es regulada por la actividad neuronal, y los factores neurotróficos a su vez tienen efectos potentes en las propiedades de señalización de las neuronas blanco. (Lo, 1995)

La relación del BDNF con el aprendizaje y la memoria ha sido primeramente demostrada en modelos celulares y animales. Se ha demostrado que la secreción de BDNF es necesaria para la potenciación de largo plazo (LTP) y la depresión de largo plazo (LTD), que son los

mecanismos celulares que subyacen al aprendizaje y la memoria (Aicardi y cols., 2004; Poo, 2001). El rol del BDNF en la cognición también ha sido demostrado en estudios con ratones mutantes para BDNF que muestran déficits de aprendizaje hipocampo-dependientes y un patrón de discriminación alterado (Korte y cols., 1996; Gorski y cols., 2003).

Respecto a la memoria de largo plazo cabe mencionar que BDNF es suficiente para inducir la transformación de LTP de fase temprana a LTP de fase tardía, aún en presencia de inhibidores de la síntesis proteica. La inhibición de la señalización por BDNF altera la memoria de largo plazo (Lu y cols., 2005).

Estudios en humanos indican que alteraciones genéticas de BDNF (por ejemplo el SNP val66met) se relacionan con déficits en ciertas funciones cognitivas, en particular con la memoria dependiente de hipocampo (Egan y cols., 2003; Dempster y cols., 2005). En una revisión de las bases genéticas de la cognición, Savitz y cols. (2006) concluyen que es probable que la variante val66met de BDNF tenga un efecto en el funcionamiento cognitivo, considerando diversos estudios que han demostrado que el alelo met está asociado tanto a menor volumen o menor actividad funcional hipocampal, como a un peor rendimiento en pruebas de memoria y de función ejecutiva.

Voluntarios sanos que son portadores del alelo Met tienen alteraciones en resonancia magnética funcional a nivel del hipocampo cuando realizan una tarea de memoria declarativa (Hairi y cols., 2003), y volúmenes de materia gris reducidos a nivel hipocampal y prefrontal (Pezawas y cols., 2004; Szesko y cols., 2005).

En pacientes añosos, niveles menores de BDNF en el suero se asociaron a menores tamaños de hipocampo y peor rendimiento en pruebas de memoria, incluso luego de controlar estadísticamente la variación normal esperada para la edad. (Erickson y cols., 2010)

En pacientes con esquizofrenia en su primer episodio psicótico, vírgenes a tratamiento, Rizo y cols. (2011) investigaron también la correlación entre niveles de BDNF en el suero y

volumen hipocampal, encontrando también que niveles de BDNF menores se relacionaban con volúmenes de hipocampo menores.

También en pacientes con esquizofrenia, una deficiencia en la señalización mediada por el receptor de neurotrofinas principalmente utilizado por BDNF, es decir TrkB, se traduce en una reducción de la síntesis de GABA en la corteza prefrontal dorsolateral. Esto conlleva a una alteración en la inhibición perisomática de las neuronas piramidales que contribuye a una disminución de la capacidad para realizar actividad neuronal sincronizada de frecuencia gamma, que es requerida para la memoria de trabajo (Lewis y cols., 2005).

2.4. Modelo experimental: medición de niveles de BDNF

Los hallazgos de distintos niveles de BDNF en distintas zonas cerebrales descritos anteriormente, son importantes porque entregan evidencia adicional para la hipótesis del rol de las neurotrofinas en la etiopatogenia de las psicosis esquizofrénicas. Sin embargo, esta aproximación carece de la posibilidad de tener un estudio dinámico de los cambios en niveles de BDNF en relación al proceso esquizofrénico y su evolución clínica.

Una aproximación válida para el estudio del rol de BDNF en esquizofrenia es la medición de los niveles plasmáticos o en el suero sanguíneo. La capacidad de BDNF de cruzar la barrera hemato-encefálica sugiere que los niveles de BDNF medidos en sangre periférica pueden reflejar los niveles en el cerebro (Pan y cols., 1998). La relación entre los niveles de BDNF en sangre periférica y en el cerebro ha sido demostrada por estudios que han mostrado cambios paralelos en los niveles de BDNF en el plasma y en el líquido céfaloraquídeo, indicando que los niveles de BDNF reflejan los cambios de BDNF en el sistema nervioso central (Pillai y cols., 2010)

Los reportes de niveles plasmáticos de BDNF en pacientes con esquizofrenia crónica en relación a sujetos controles han sido inconsistentes, abarcando estudios en los que se describen

niveles mayores (Jockers-Scherubl y cols., 2004), y en los que se informan niveles menores (Toyooka y cols., 2002; Tan y cols., 2005; Grillo y cols., 2007).

Respecto a estudios en pacientes vírgenes a tratamiento que presentaban su primer episodio psicótico, Buckley y cols. (2007) encontraron una reducción significativa ($p = 0,001$) de los niveles plasmáticos de BDNF ($135 \pm 21,77$ pg/mL; $n = 15$) en comparación con sujetos controles ($290,5 \pm 38,81$ pg/mL; $n = 14$). En una población similar, Rizos y cols. (2008) también encontró niveles de BDNF en el suero significativamente menores ($p = 0,034$) en los pacientes con primer episodio de esquizofrenia ($23,92 \pm 5,99$ ng/mL; $n = 14$) en comparación con sujetos controles ($30,0 \pm 8,43$ ng/mL; $n = 15$). Sin embargo, un estudio previo comparó al corte transversal los niveles de BDNF en pacientes vírgenes a antipsicóticos ($n = 15$), pacientes medicados ($n = 25$), y sujetos control ($n = 40$), sin encontrar diferencias entre estos grupos (Shimizu y cols., 2003).

En un meta-análisis, Green y cols. (2011) concluyeron que los niveles de BDNF en sangre periférica se encuentran reducidos en pacientes con esquizofrenia, tanto medicados como vírgenes a tratamiento. La evidencia es de calidad moderada, es decir, precisa pero con una heterogeneidad considerable e inexplicada entre los distintos estudios.

En revisiones recientes, se constata que diversos autores han evaluado los efectos del tratamiento para la esquizofrenia, tanto farmacológico como no farmacológico, sobre los niveles de BDNF en sangre periférica. A pesar de resultados controversiales, se acepta la conclusión de que al parecer tanto pacientes medicados como no medicados tienen niveles de BDNF menores en comparación a controles (Martinotti y cols., 2012; Favalli y cols., 2012).

Es importante considerar que se ha descrito una relación entre alteraciones genéticas de BDNF, como el polimorfismo val66met, y los niveles de BDNF en el suero. Ozan y cols. (2009) demostraron que el ser portador del alelo met se asocia con tener menores niveles de BDNF en el suero ($23,08$ vs. $26,87$; $p \leq 0,002$), por lo que las alteraciones en la cognición descritas para sujetos portadores de este polimorfismo podrían ser encontradas también en sujetos con menores niveles de BDNF en el suero.

Respecto a la evolución de los niveles de BDNF en el corte longitudinal, Palomino y cols. (2006) estudiaron prospectivamente la evolución de los niveles plasmáticos de BDNF de 21 pacientes con diagnóstico final de esquizofrenia a los que se midió el nivel basal al inicio de su primer episodio psicótico ($4,19 \pm 2,26$ ng/ml) y en los meses siguientes luego de iniciar tratamiento (la mayoría de las veces con antipsicóticos atípicos), siendo mayor el nivel a los 6 meses de evolución ($6,53 \pm 2,48$ ng/ml), acercándose al nivel de los sujetos controles ($7,55 \pm 4,31$ ng/ml). Sin embargo, otros autores (Pirildar y cols., 2004) no han observado aumento de los niveles en suero de BDNF después del inicio del tratamiento antipsicótico.

Esta diversidad de resultados respecto a una posible correlación entre aumento de niveles de BDNF y tratamiento con antipsicóticos ha sido abordada por revisiones recientes. La evidencia que apunta a que los antipsicóticos típicos pueden disminuir la expresión de BDNF, mientras que con antipsicóticos atípicos se han encontrado resultados contradictorios (Favalli y cols., 2012; Martinotti y cols., 2012).

La relación entre los niveles plasmáticos de BDNF y la respuesta a tratamiento antipsicótico con risperidona ha sido estudiada por Lee y Kim (2009). Ellos encontraron que los niveles de BDNF plasmáticos al momento de la evaluación inicial, son significativamente menores en los pacientes que no responden a tratamiento, en comparación con los que sí responden. Por lo tanto, sugieren que los niveles de BDNF pueden correlacionarse positivamente con la respuesta a antipsicóticos, evaluada desde el punto de vista de síntomas positivos y negativos (medidos con PANSS).

Por otra parte, en pacientes con esquizofrenia en rehabilitación neurocognitiva, Vinogradov y cols. (2009) encontraron un aumento significativo de los niveles plasmáticos de BDNF durante el período de terapia cognitiva. En este contexto, el BDNF también ha sido propuesto como un biomarcador de la mejoría cognitiva.

A pesar de la relevancia de los síntomas cognitivos en los pacientes con esquizofrenia - descrita en las secciones iniciales-, y del hecho que algunos pacientes pueden tener una

respuesta favorable al tratamiento antipsicótico en cuanto a mejoras en su neurocognición - descrito también en las secciones anteriores-, no se dispone aún de biomarcadores moleculares que se relacionen con la respuesta a tratamiento antipsicótico para los síntomas cognitivos.

En este proyecto de tesis se pretende estudiar si el BDNF, dado su rol en el neurodesarrollo, la neuroprotección, la neuroplasticidad, el aprendizaje y la memoria, puede ser considerado un biomarcador de los síntomas cognitivos de la esquizofrenia.

El modelo conceptual sobre el cual se ha trabajado se representa en la figura 2.

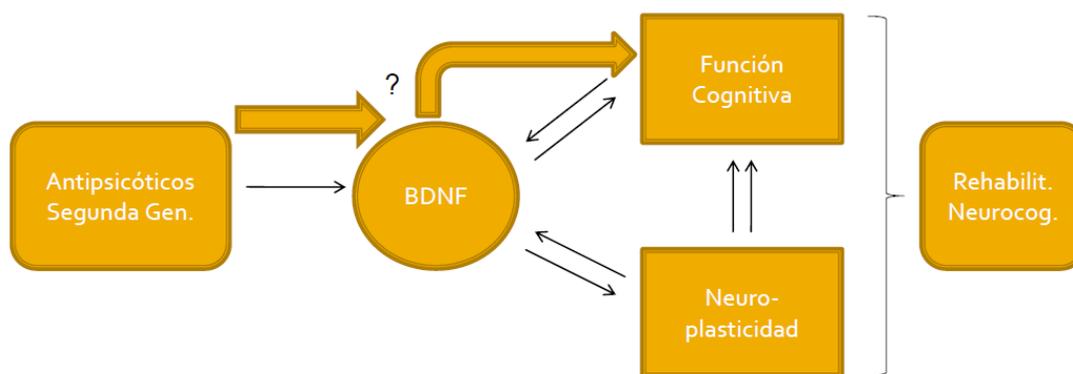


Figura 2. Esquema resumen que ilustra modelo conceptual. Se señala, por un lado, la relación de BDNF con la neuroplasticidad y el funcionamiento cognitivo, modelo subyacente a los estudios que señalan su rol como biomarcador de la mejoría cognitiva en el contexto de rehabilitación cognitiva, y por otro lado ilustra el efecto de los antipsicóticos, particularmente de aquellos de segunda generación, sobre la expresión de BDNF y sobre la función cognitiva. De esta manera, se señala el rol central que se atribuye a BDNF en estos procesos y al mismo tiempo se abre la interrogante de si BDNF participa en los mecanismos moleculares de la mejoría cognitiva en pacientes en tratamiento antipsicótico.

3. Hipótesis y objetivos

3.1. Hipótesis

El Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) modula el funcionamiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia. Esto se debe manifestar como una correlación positiva entre cognición y niveles de BDNF en sangre periférica en pacientes con esquizofrenia.

Preguntas a responder:

1. ¿Existe correlación al corte transversal entre funcionamiento cognitivo y los niveles periféricos de BDNF?
2. ¿Existe correlación entre los cambios en la cognición y los cambios en los niveles de BDNF observados durante un período de seguimiento?
3. ¿Existe diferencia en los niveles basales de BDNF entre pacientes que evolucionarán distinto desde el punto de vista cognitivo?

3.2. Objetivos

Objetivo General:

Estudiar la posible asociación entre el funcionamiento cognitivo y los niveles plasmáticos de BDNF en pacientes con esquizofrenia.

- Objetivos Específicos:

1. Medir de los niveles plasmáticos de BDNF en pacientes chilenos con esquizofrenia de acuerdo a los criterios del DSM-IV TR.
2. Evaluar el funcionamiento cognitivo en los pacientes de esta muestra.
3. Relacionar los niveles plasmáticos de BDNF con el funcionamiento cognitivo en la muestra anteriormente descrita
 - a. Definir si existe correlación al corte transversal
 - b. Definir si existe correlación respecto a los eventuales cambios observados en un período de 6 meses de seguimiento

II. Métodos

1. Universo y muestra

Universo

Para este estudio, el universo comprende a las personas que tienen diagnóstico de esquizofrenia, de acuerdo al DSM-IV TR, de ambos sexos, tanto ambulatorios como hospitalizados, que consulten en la Clínica Psiquiátrica Universitaria (Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico de la Universidad de Chile) y/o en el Hospital Psiquiátrico Dr. José Horwitz Barak, que se encuentren en las fases iniciales de la enfermedad, y que han iniciado tratamiento antipsicótico con uno o más antipsicóticos atípicos.

Por lo tanto, los criterios de inclusión para este estudio son:

1. Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo al DSM IV TR
2. Indicación de tratamiento con al menos un antipsicótico atípico
3. Menos de doce años de tiempo de evolución de la enfermedad

Se definieron también los siguientes criterios de exclusión:

1. Pacientes con dependencia a sustancias con consumo activo
2. Pacientes con comorbilidad médica y/o neurológica de importancia.

Tamaño muestral

El cálculo se basa en datos del estudio de Lee y cols. (2009), que comparó los niveles plasmáticos de BDNF entre pacientes con y sin respuesta al tratamiento antipsicótico desde el punto de vista de los síntomas positivos y negativos. Dada la inexistencia de datos publicados

que compararan los niveles de BDNF entre grupos de pacientes en tratamiento farmacológico con distinto rendimiento cognitivo, se tomaron estos valores como referencia.

En esa población el nivel plasmático promedio de los pacientes con respuesta fue de 1079 pg/ml y el nivel plasmático promedio de los pacientes sin respuesta fue de 631,26 ng/ml, con una desviación estándar promedio de 392,7 pg/ml. A partir de estos datos, para tener un poder de 80% y un nivel de significación de 0,05, se calculó que se requiere una muestra total de 40 pacientes.

Población estudiada

Se ha reclutado un grupo de 40 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo a los criterios del DSM-IV TR (APA, 1994; López-Ibor y Valdés, 2002). La población de pacientes en estudio incluyó a pacientes de los centros mencionados, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión descritos. Respecto al Hospital Psiquiátrico Dr. José Horwitz Barak, se reclutaron pacientes provenientes del Programa de Antipsicóticos Atípicos y del Sector 1 de Pacientes Hospitalizados. Para recolectar la muestra se seleccionó a los primeros pacientes que se pudo contactar y evaluar en cada servicio, de manera no aleatorizada.

Todos los sujetos que participaron en el estudio firmaron un consentimiento informado escrito, de acuerdo a lo aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Científica del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, el Comité de Ética de Investigación del Hospital Psiquiátrico Dr. José Horwitz Barak, y el Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Norte.

Se reclutó hasta diciembre de 2013 una población total de 60 sujetos para el estudio, incluyendo 44 pacientes con esquizofrenia y 16 sujetos control. De este grupo total, se realizó ELISA de BDNF a partir de las muestras correspondientes a 40 pacientes con esquizofrenia y a 14 sujetos del grupo control, cuyos resultados se consideran para este informe final de tesis.

Se describe en esta sección, por lo tanto, las características sociodemográficas y clínicas correspondientes a este grupo de 54 sujetos (ver tabla 1).

Con posterioridad al período de seguimiento de 6 meses, 28 de estos 40 pacientes fueron reevaluados (70%), y 12 pacientes fueron perdidos en el proceso de seguimiento (30%). De estos 28 pacientes que cuentan con evaluación de seguimiento, se realizó ELISA de BDNF a partir de las muestras correspondientes a 24 de ellos, por lo que los análisis al corte longitudinal consideran este número de sujetos (ver figura ¿2?).

Las muestras correspondientes a los restantes sujetos evaluados han quedado almacenadas para futuros ELISA de BDNF, en el contexto de la continuidad de esta línea de investigación.

Los pacientes fueron evaluados en un tiempo inicial y luego nuevamente a los seis meses de seguimiento, tanto para la medición de niveles plasmáticos de BDNF como para las evaluaciones psiquiátricas y neurocognitivas que se describen a continuación.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población estudiada

	Pacientes	Controles
Edad (años)	22,7 (\pm 4,7)	23,8 (\pm 3,5)
Género (M/F)	34/6 (85% M)	10/4 (71% M)
Años de Educación	12,4 (\pm 2,2)	15,9 (\pm 2,1)
Edad de inicio	20,1 (\pm 3,19)	(-)
Tiempo de evolución (años)	2,7 (\pm 3,2)	(-)
Hospitalizado actualmente	19/40 (47,5 %)	(-)
Alguna vez hospitalizado	24/40 (60 %)	(-)
Tratamiento con antipsicótico atípico	37/40 (92,5%)	(-)
Tratamiento con antipsicótico típico	6/40 (15%)	(-)
Tratamiento con más de un antipsicótico	15/40 (40,5%)	(-)
Dosis promedio (equivalentes clorpromazina)	422,5 (259,8)	(-)
Tratamiento con antidepresivos	9/40 (22,5%)	(-)
Tratamiento con estabilizadores del ánimo	4/40 (10%)	(-)
Síntomas Positivos y Negativos (PANSS)	70,04 (\pm 31,5)	(-)
Síntomas Depresivos (BDI)	11,45 (\pm 10,3)	(-)
Impresión Clínica Global (CGI)	2,84 (\pm 1,15)	(-)

Tabla 1. Datos sociodemográficos y clínicos relevantes de los pacientes con esquizofrenia y sujetos del grupo control que participaron en este estudio.

2. Evaluaciones psiquiátricas y neurocognitivas

Los pacientes incluidos en el estudio fueron evaluados por un médico psiquiatra con el SCID-I para confirmación de diagnóstico y exclusión de comorbilidad psiquiátrica (First y cols., 2002). Este instrumento también se utilizó también para descartar patología psiquiátrica actual en los sujetos del grupo control.

A todos los sujetos ingresados al estudio se les ha aplicado la Evaluación Cognitiva de Montreal MOCA (Nasreddine y cols., 2005). Ésta es una prueba breve de screening para deterioro cognitivo leve, que evalúa las siguientes áreas de la cognición: visuoespacial/ejecutiva, identificación, memoria (recuerdo diferido), atención, lenguaje, abstracción, y orientación. Como tiene un valor de corte normal establecido, permite diferenciar dos grupos de distinto rendimiento cognitivo: los que tienen cognición normal de acuerdo a este test de screening (MOCA mayor o igual a 26 puntos), y los que tienen resultados compatibles con déficit cognitivo de acuerdo a esta evaluación (MOCA menor a 26).

Desde la implementación de la Batería Cognitiva de Consenso de MATRICS (MCCB), adicionalmente se ha evaluado a los pacientes que participan en este estudio con esta herramienta, que incluye las diez pruebas que se enumeran a continuación: Trail Making Test: Part A, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: Symbol Coding, Hopkins Verbal Learning Test – R, Wechsler Memory Scale III: Spatial Span, Letter-Number Span, Neuropsychological Assessment Battery: Mazes, Brief Visuospatial Memory Test – R, Category Fluency: Animal Naming, Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test: Managing emotions, Continuous Performance Test: Identical Pairs.

El resultado obtenido en las diez pruebas que conforman esta batería se integra para obtener un puntaje de cognición global y un puntaje para cada uno de siete dominios cognitivos importantes para los pacientes con esquizofrenia: velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje verbal, aprendizaje visual, razonamiento y resolución de problemas, y cognición social (Nuechterlein y Green, 2006).



MATRICS Consensus Cognitive Battery

	<u>Admin Time (min)</u>
<u>Speed of Processing</u>	
Category Fluency	2.0
Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) – Symbol-Coding	3.0
Trail Making A	2.1
<u>Attention/Vigilance</u>	
Continuous Performance Test – Identical Pairs (CPT-IP)	13.4
<u>Working Memory</u>	
Verbal:	
Letter-Number Span	5.9
Nonverbal:	
Wechsler Memory Scale (WMS) - III Spatial Span	5.1
<u>Verbal Learning</u>	
Hopkins Verbal Learning Test (HVLT) - Revised	4.1
<u>Visual Learning</u>	
Brief Visuospatial Memory Test (BVMT) - Revised	4.7
<u>Reasoning and Problem Solving</u>	
Neuropsychological Assessment Battery (NAB) – Mazes	11.2
<u>Social Cognition</u>	
Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT) – Managing Emotions	12.0
Estimated Administration Time of Cognitive Battery:	63.5

Figura 3. Esquema resumen con las evaluaciones y dominios cognitivos de la MCCB. Se señalan las pruebas correspondientes a cada dominio cognitivo, así como los tiempos estimados originalmente para su aplicación.

La correspondencia de cada prueba con su respectivo dominio cognitivo, y el tiempo estimado de aplicación de cada una, se señala en la Figura 3. El tiempo real promedio de aplicación de cada conjunto de pruebas fue de 90 minutos.

Adicionalmente, los pacientes fueron evaluados con la escala para síntomas positivos y negativos PANSS (Kay y cols., 1987), con el inventario de Beck para síntomas depresivos BDI (Beck y cols., 1978). Estos últimos instrumentos fueron aplicados sólo con la finalidad de caracterizar la población estudiada respecto a síntomas positivos, negativos y depresivos, de modo de tener un patrón de comparación con otras poblaciones estudiadas. Adicionalmente, se aplicó la evaluación de impresión clínica global CGI (Guy, 1976).

Las evaluaciones psiquiátricas y neurocognitivas descritas han sido realizadas en la Clínica Psiquiátrica Universitaria y en el Hospital Dr. José Horwitz Barak.

3. Medición de niveles de BDNF

Se ha extraído una muestra de sangre de 10cc a los sujetos que han participado en este estudio, tanto al momento de la evaluación inicial como al momento de la evaluación de seguimiento. En cada una de estas evaluaciones, el total de la muestra fue recolectada en dos tipos de tubos: uno con anticoagulante EDTA (tubo lila) y uno sin anticoagulante (tubo rojo), y posteriormente transportada al laboratorio en las condiciones de temperaturas apropiadas para cada tipo de tubo (a 4°C el tubo lila, a temperatura ambiente el tubo rojo).

Adicionalmente, para disminuir la variabilidad relacionada con variaciones en los niveles de BDNF a lo largo del día, en todos los casos la toma de muestras se ha realizado aproximadamente a la misma hora del día. Las sesiones de toma de muestras fueron realizadas tanto en la Clínica Psiquiátrica Universitaria como en el Hospital Psiquiátrico Dr. José Horwitz Barak.

Una vez en el laboratorio, luego de aproximadamente 30 minutos, el contenido del tubo lila y el tubo rojo fue centrifugado a 1500 g por 10 minutos, tras lo cual se extrajo el sobrenadante para obtener muestras de plasma y de suero, respectivamente. El plasma y el suero han sido posteriormente divididos en alícuotas de 500 ul, las que se han almacenado a -80°C hasta el

momento de la medición de niveles de BDNF. Este proceso fue realizado en el Laboratorio de Neurobiología Celular y Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Los niveles plasmáticos y en suero de BDNF han sido medidos mediante ELISA, con el kit específico Quantikine Human BDNF Immunoassay (R&D Systems, Minneapolis, Minn., USA), de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Todas las mediciones se realizaron en duplicado. Los pasos correspondientes a cada sesión de ELISA se resumen en la figura 4.

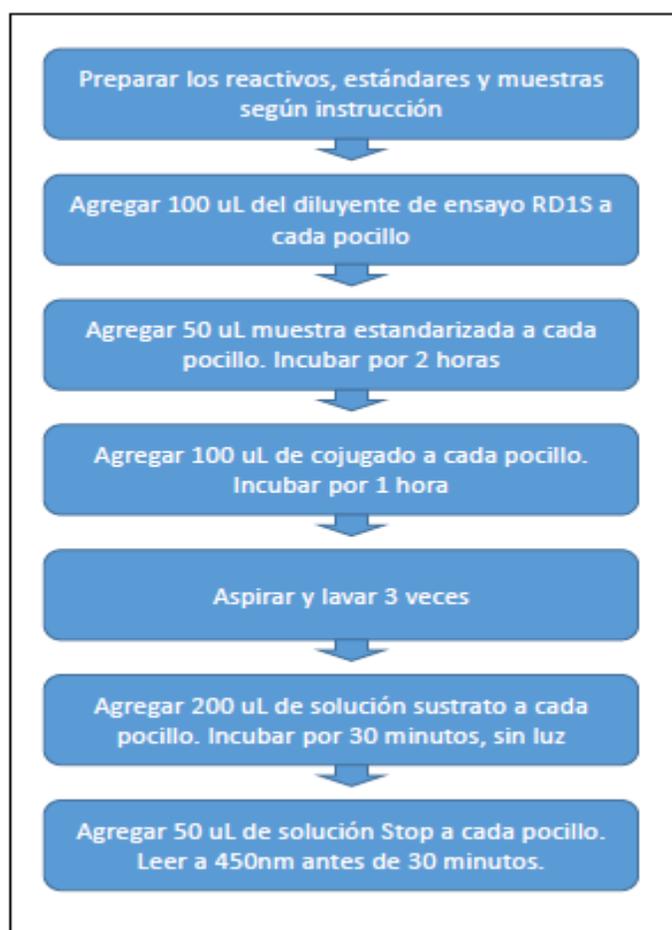


Figura 4. Resumen del procedimiento de cada ensayo de ELISA. Esquema que representa los pasos seguidos durante cada sesión de ELISA de BDNF. Cada muestra de suero debe ser diluida 20 veces, a diferencia de las muestras de plasma que no requieren dilución previa. Después de leer a 450 nm para determinar la densidad óptica de cada pocillo, se lee también a 540 nm y se calcula la diferencia, para corregir potenciales imperfecciones ópticas del kit de pocillos.

En cada sesión de ELISA de BDNF, se utilizó la totalidad de la placa de 12 columnas y 8 filas (96 pocillos) provista en el kit. Dos de estas filas (16 pocillos) se utilizaron en cada sesión para hacer una curva de calibración, que permite comparar resultados de mediciones hechas en distintos momentos.

Considerando que para cada sujeto se cuenta con muestras de plasma y de suero, y que cada una de ellas se debe ser medida en duplicado, con cada kit de ELISA (80 pocillos disponibles) se midieron los niveles de BDNF correspondientes a 20 evaluaciones de sujetos.

En total fue necesario realizar cuatro sesiones de ELISA de BDNF (utilizando un kit en cada una), para medir los niveles de BDNF en plasma y en suero del total de pacientes y controles incluidos en este estudio, además de las evaluaciones de seguimiento.

4. Análisis estadístico

Los datos se analizarán utilizando un programa de análisis estadístico computacional (SPSS 19). Para explorar la distribución normal de las variables se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk. Para los análisis posteriores, se decidió utilizar pruebas no paramétricas, considerando los resultados de las pruebas de normalidad.

Para estudiar diferencias entre muestras independientes, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para comparar dos grupos entre sí, y la prueba H de Kruskal-Wallis cuando fue necesario considerar más de dos grupos. Para estudiar diferencias entre muestras relacionadas, particularmente en el caso del estudio de cambios entre el período inicial y el período de seguimiento, se utilizó la prueba de Wilcoxon.

Para los análisis de correlación, se utilizó la prueba Rho de Spearman, con test de significación bilateral.

III. Relación entre BDNF y funcionamiento cognitivo al corte transversal

1. Niveles de BDNF en pacientes con esquizofrenia y sujetos control

Los niveles plasmáticos de BDNF al momento de la evaluación inicial, para los 40 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y 14 sujetos del grupo control, se muestran en la figura 5. Se obtuvo un valor promedio de 1,52 ng/ml para los pacientes y de 2,38 para los sujetos del grupo control, con desviaciones estándar de 1,22 y 1,43 respectivamente

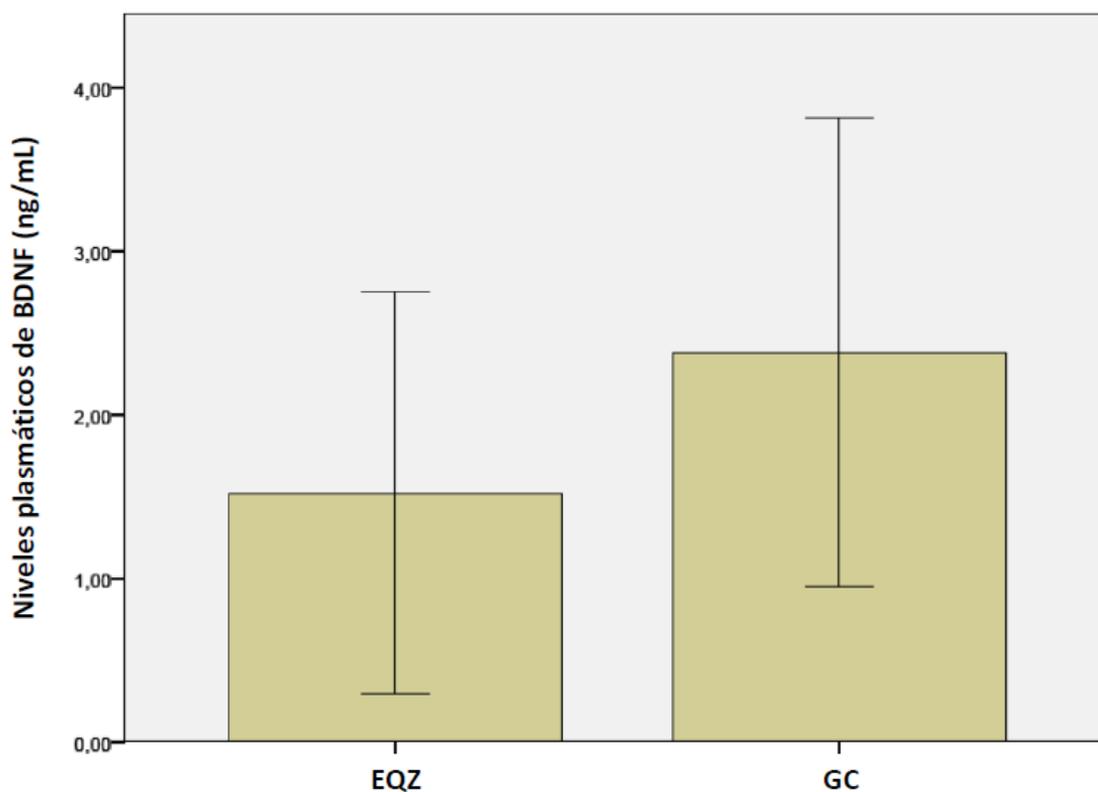


Figura 5. Niveles plasmáticos de BDNF en pacientes con esquizofrenia (EQZ) y en sujetos del grupo control (GC). Los resultados están expresados en expresados en ng/mL. Las barras de error representan +/- 1 desviación estándar.

Los valores de BDNF plasmático obtenidos en esta muestra no siguen una distribución normal, de acuerdo a la prueba de Shapiro-Wilk ($p = 0,001$), por lo que se utilizaron pruebas no paramétricas en el análisis estadístico. El histograma correspondiente se muestra en la figura 6.

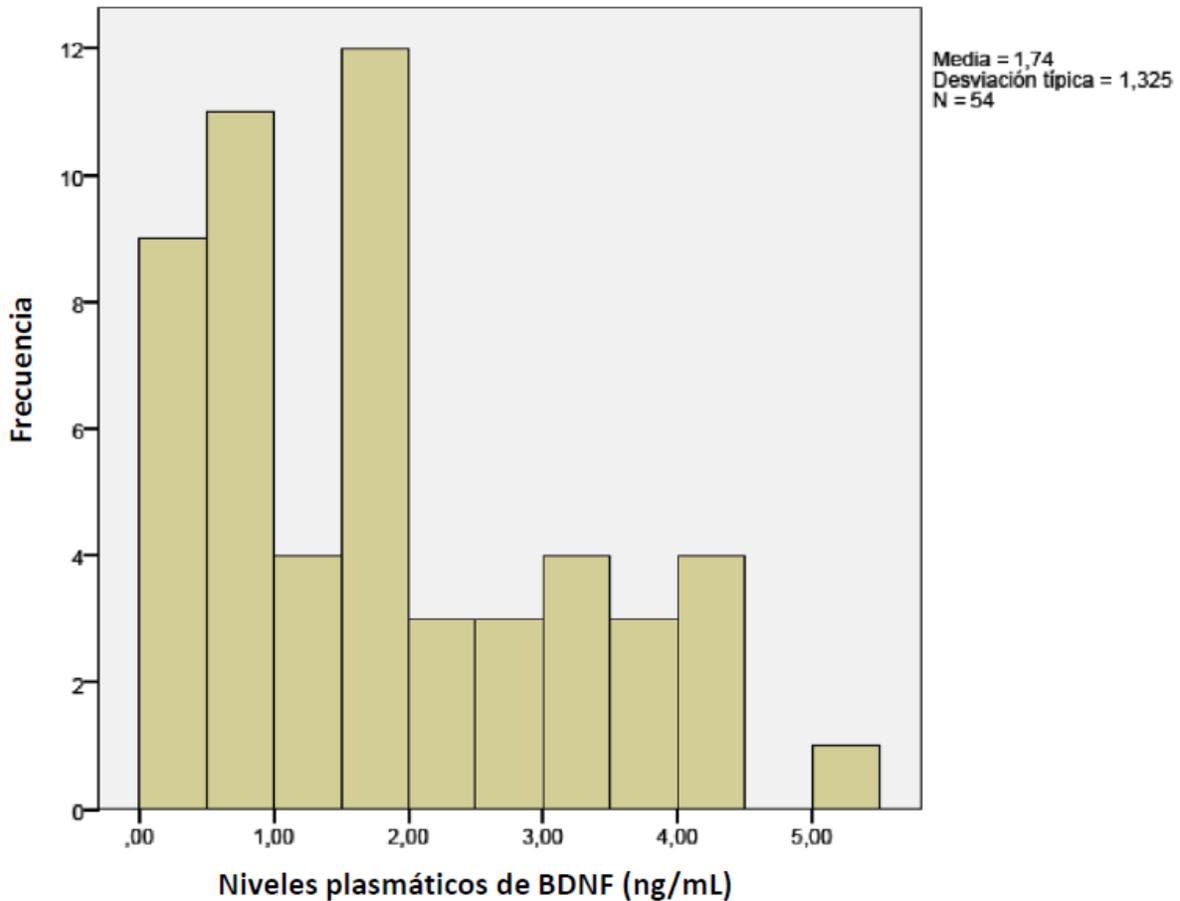


Figura 6. Histograma donde se muestra la frecuencia de valores obtenidos de BDNF plasmático. Se consideran los 54 sujetos de esta muestra, incluyendo 40 pacientes con esquizofrenia y 14 sujetos del grupo control.

Respecto a la comparación de niveles de BDNF entre el grupo de pacientes y el grupo control, los niveles son significativamente menores en el grupo de pacientes, de acuerdo a la prueba de Kruskal-Wallis de muestras independientes ($p = 0,04$).

Los niveles de BDNF en el suero, correspondientes a esta misma evaluación, se encuentran graficados en la figura 7. Se obtuvo un valor promedio de 28,61 ng/ml para los pacientes y de 30,98 ng/ml para los sujetos del grupo control, con desviaciones estándar de 8,67 y 7,46 respectivamente.

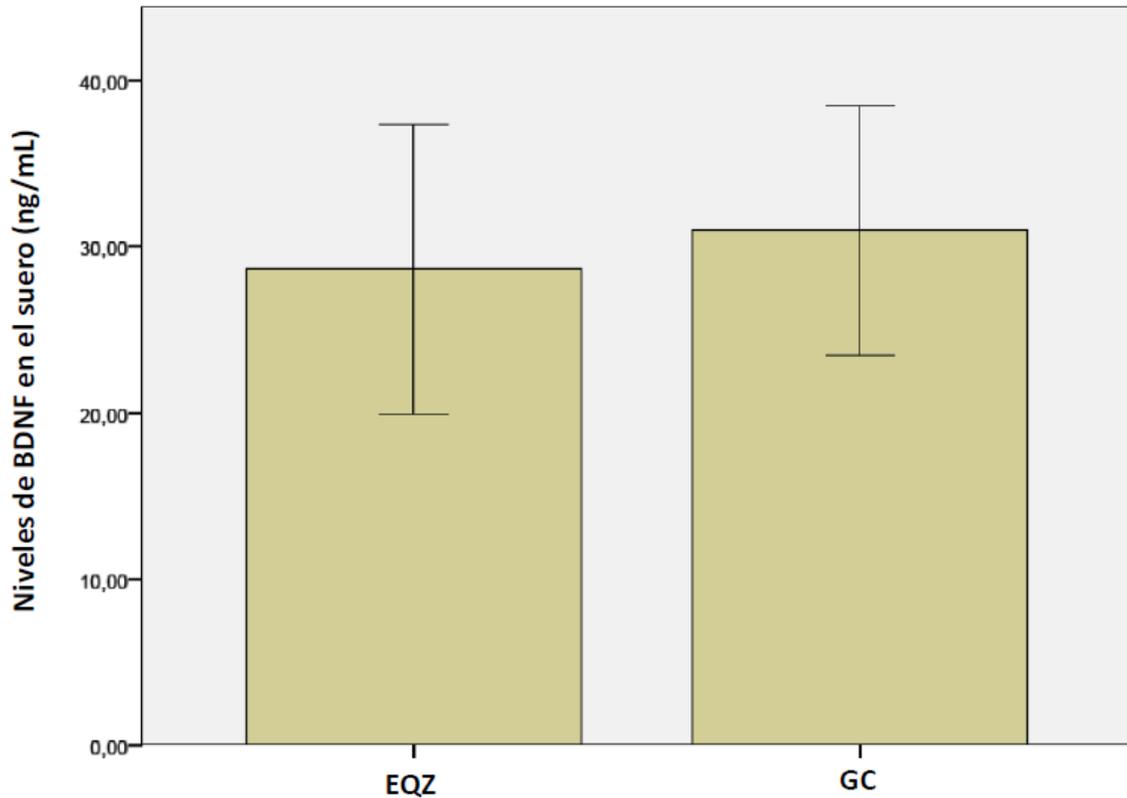


Figura 7. Niveles de BDNF en el suero en pacientes con esquizofrenia (EQZ) y en sujetos del grupo control (GC). Los resultados están expresados en expresados en ng/mL. Las barras de error representan +/- 1 desviación estándar.

Al comparar los niveles en suero BDNF entre el grupo de pacientes y el grupo control, la diferencia observada no es estadísticamente significativa, de acuerdo a la prueba de Kruskal-Wallis de muestras independientes ($p = 0,26$).

Los valores de BDNF en el suero pueden considerarse con una distribución normal, de acuerdo a la prueba de Shapiro-Wilk ($p = 0,137$), pero de todas maneras se utilizaron pruebas no paramétricas para mantener el mismo tipo de pruebas realizadas en el caso de los niveles plasmáticos de BDNF. El histograma correspondiente se muestra en la figura 8.

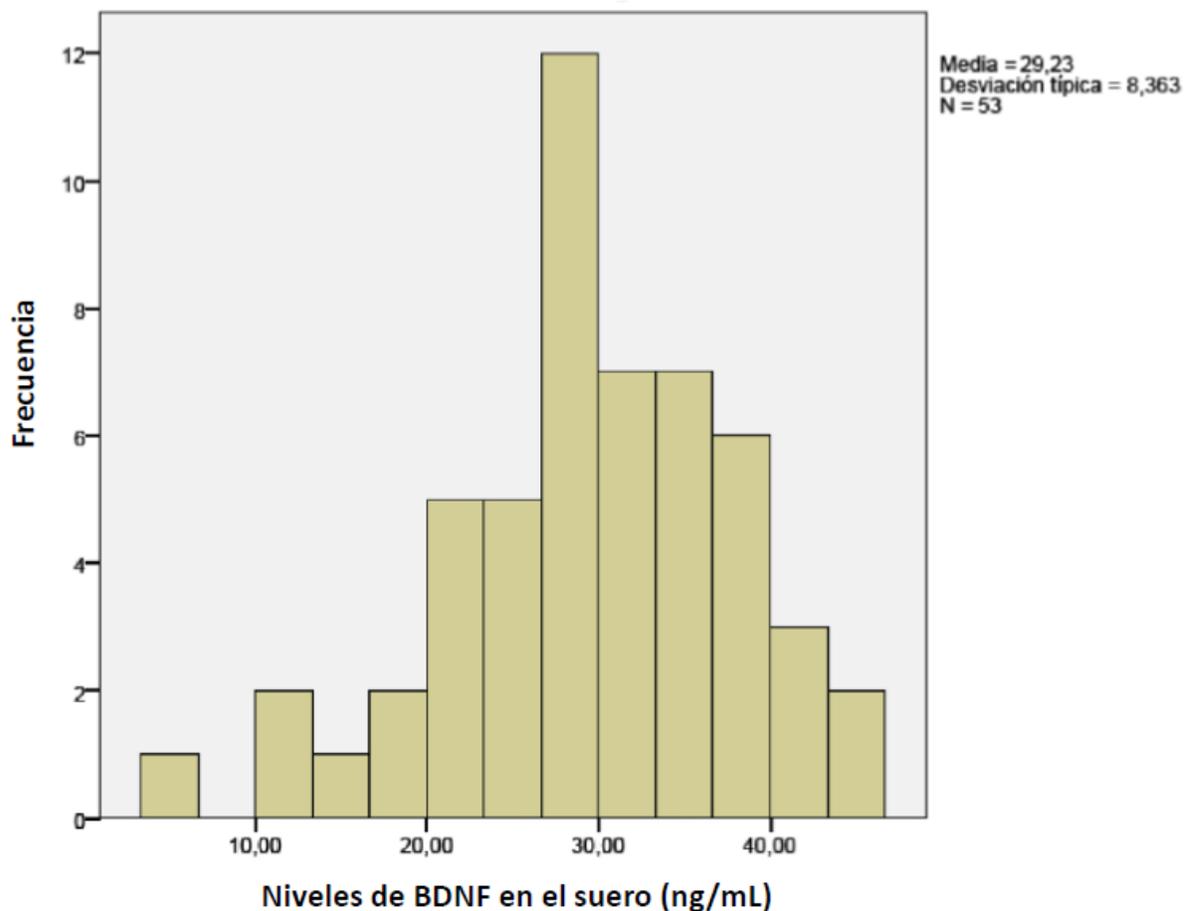


Figura 8. Histograma donde se muestra la frecuencia de valores obtenidos de BDNF en el suero. Se consideran los 54 sujetos de esta muestra, incluyendo 39 pacientes con esquizofrenia y 14 sujetos del grupo control. Se excluyó muestra de suero de uno de los pacientes, que no pudo ser procesada por problemas al momento de la toma de muestra.

La figura 9 integra los resultados de BDNF en suero y plasma, ilustrando que los niveles plasmáticos representan, tanto en pacientes con esquizofrenia como en sujetos del grupo control, una pequeña proporción de los niveles en suero de BDNF.

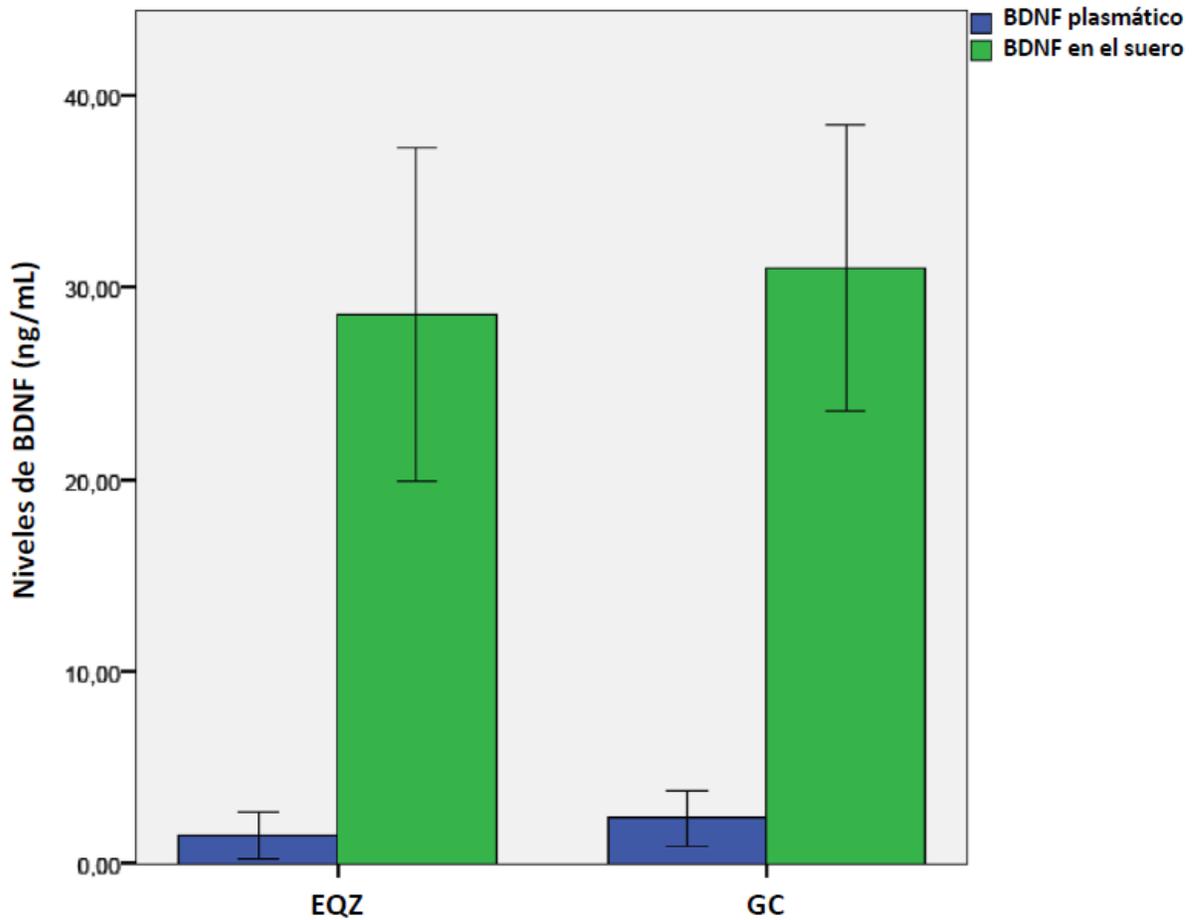


Figura 9. Niveles de BDNF en plasma y suero, para pacientes con esquizofrenia (EQZ) y sujetos del grupo control (GC). Los resultados están expresados en ng/mL. Las barras de error representan ± 1 desviación estándar.

2. Relación entre BDNF y funcionamiento cognitivo según MOCA

2.1. Análisis descriptivo de resultados de evaluación con MOCA

Los 40 pacientes con esquizofrenia evaluados con la Evaluación Cognitiva de Montreal (MOCA) obtuvieron en su evaluación inicial un puntaje promedio de 23,6 puntos, con una desviación estándar de 3,4. Un 70% de estos pacientes (n= 28) tuvieron un resultado compatible con déficit cognitivo, es decir, un puntaje menor a 26 puntos. Esto se ilustra en la figura 10.

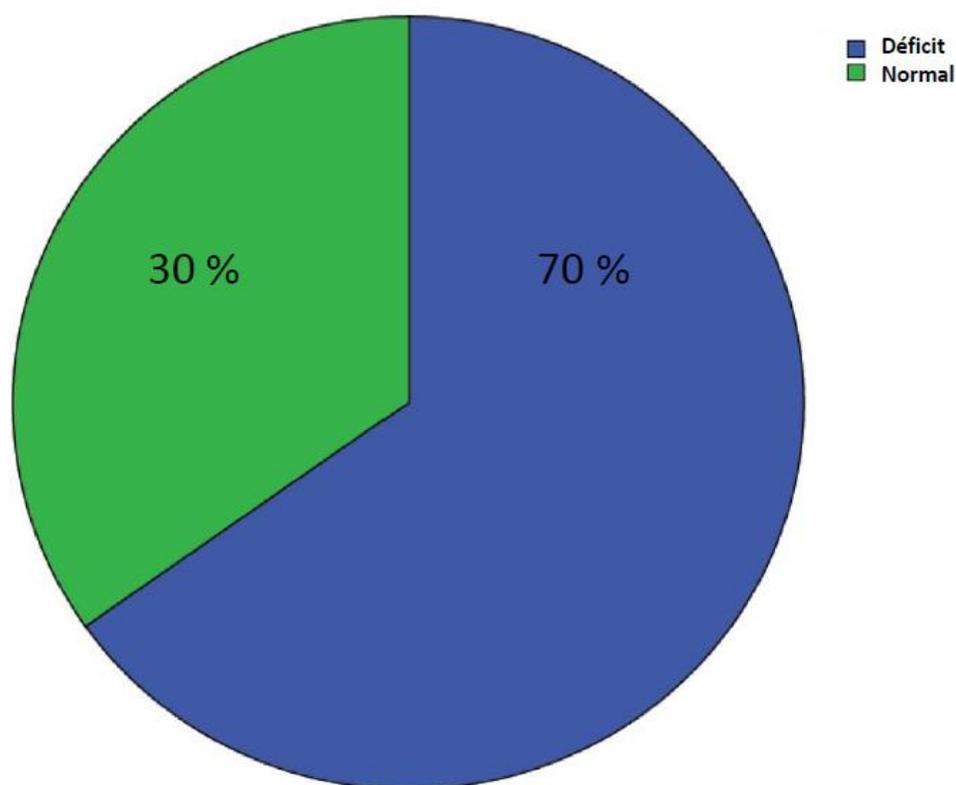


Figura 10. Proporción de sujetos con MOCA normal y con MOCA con resultado compatible con déficit cognitivo en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Se considera el total de pacientes con esquizofrenia evaluados (n = 40), y los resultados se expresan en porcentaje.

Los 14 sujetos del grupo control obtuvieron un puntaje promedio de 27,3 puntos con una desviación estándar de 1,8. Un 7% ($n = 1$) de estos sujetos obtuvo un resultado compatible con déficit cognitivo, en ese caso de 25 puntos. Esto se ilustra en la figura 11.

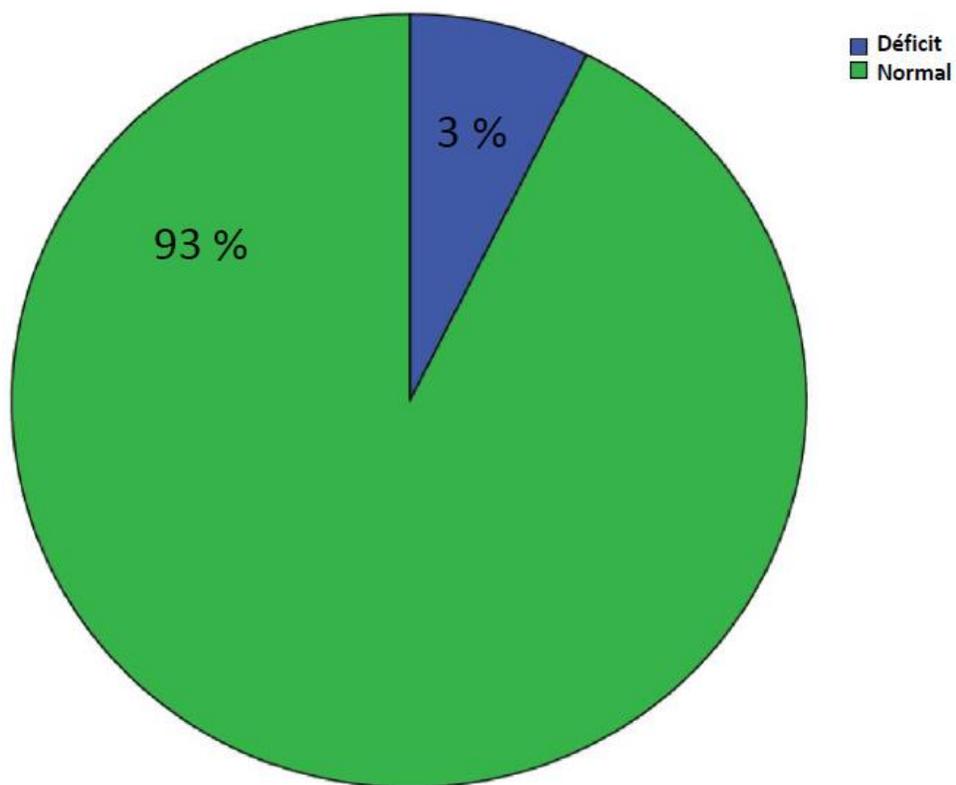


Figura 11. Proporción de sujetos con MOCA normal y con MOCA con resultado compatible con déficit cognitivo en los sujetos del grupo control. Se considera el total de sujetos del grupo control evaluados ($n = 14$), y los resultados se expresan en porcentaje.

Por otra parte, los resultados promedio en el MOCA obtenidos por los pacientes con esquizofrenia son significativamente menores que en los sujetos del grupo control ($p < 0,01$), de acuerdo a la prueba de Kruskal-Wallis de muestras independientes, lo que se ilustra en figura 12.

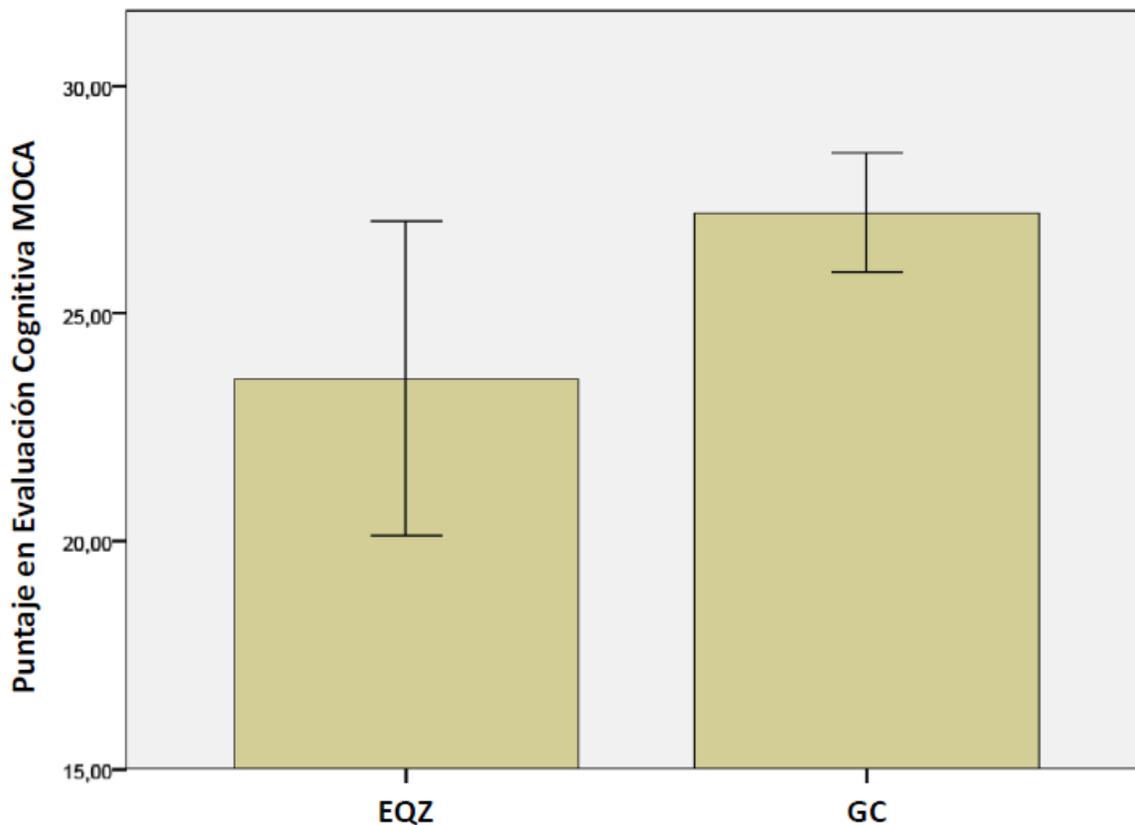


Figura 12. Puntajes obtenidos en evaluación cognitiva con MOCA en el grupo de pacientes con esquizofrenia (SZ) y en el grupo de sujetos control (HC). Los resultados muestran los resultados promedio y las barras de error representan +/- 1 desviación estándar.

Los puntajes obtenidos en la evaluación por MOCA no siguen una distribución normal, de acuerdo a la prueba de Shapiro-Wilk ($p < 0,001$). Por este motivo se utilizaron pruebas no paramétricas para el análisis estadístico. El histograma correspondiente a la distribución de los resultados MOCA en la muestra total se muestra en la figura 13.

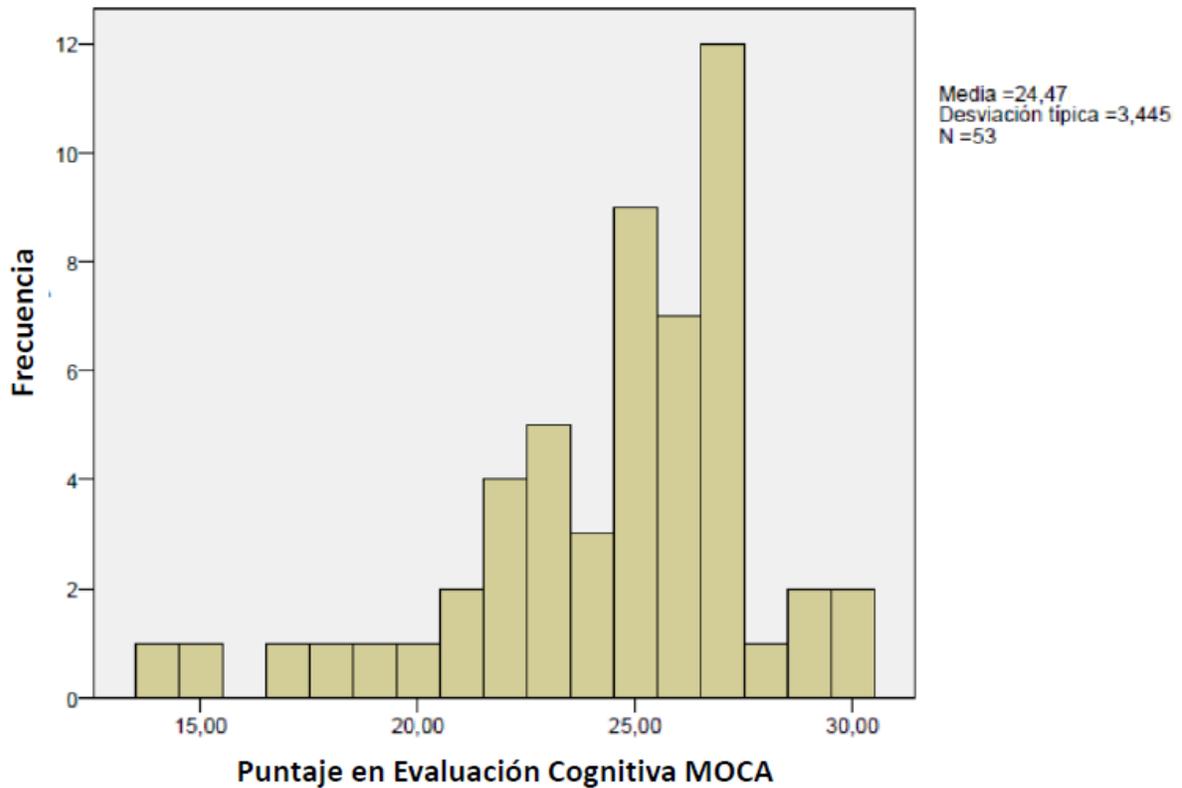


Figura 13. Histograma que muestra la distribución de los puntajes obtenidos en la evaluación cognitiva con MOCA. Se considera el total de sujetos evaluados, tanto pacientes como sujetos del grupo control.

2.2. Análisis de correlación entre MOCA y BDNF

Al hacer pruebas de correlación entre los resultados de MOCA y niveles de BDNF, se utilizó una prueba no paramétrica, Rho de Spearman, dada la ausencia de una distribución normal tanto de niveles de BDNF como de puntajes de MOCA, descritas en las secciones anteriores.

Al considerar la muestra de pacientes con esquizofrenia ($n = 40$), así como al considerar el conjunto de pacientes y controles ($n = 54$), no se obtienen correlaciones estadísticamente significativas entre el puntaje de MOCA y los niveles de BDNF, medidos tanto en plasma ($p = 0,90$ y $p = 0,51$, respectivamente) como en suero ($p = 0,27$ y $p = 0,11$, respectivamente).

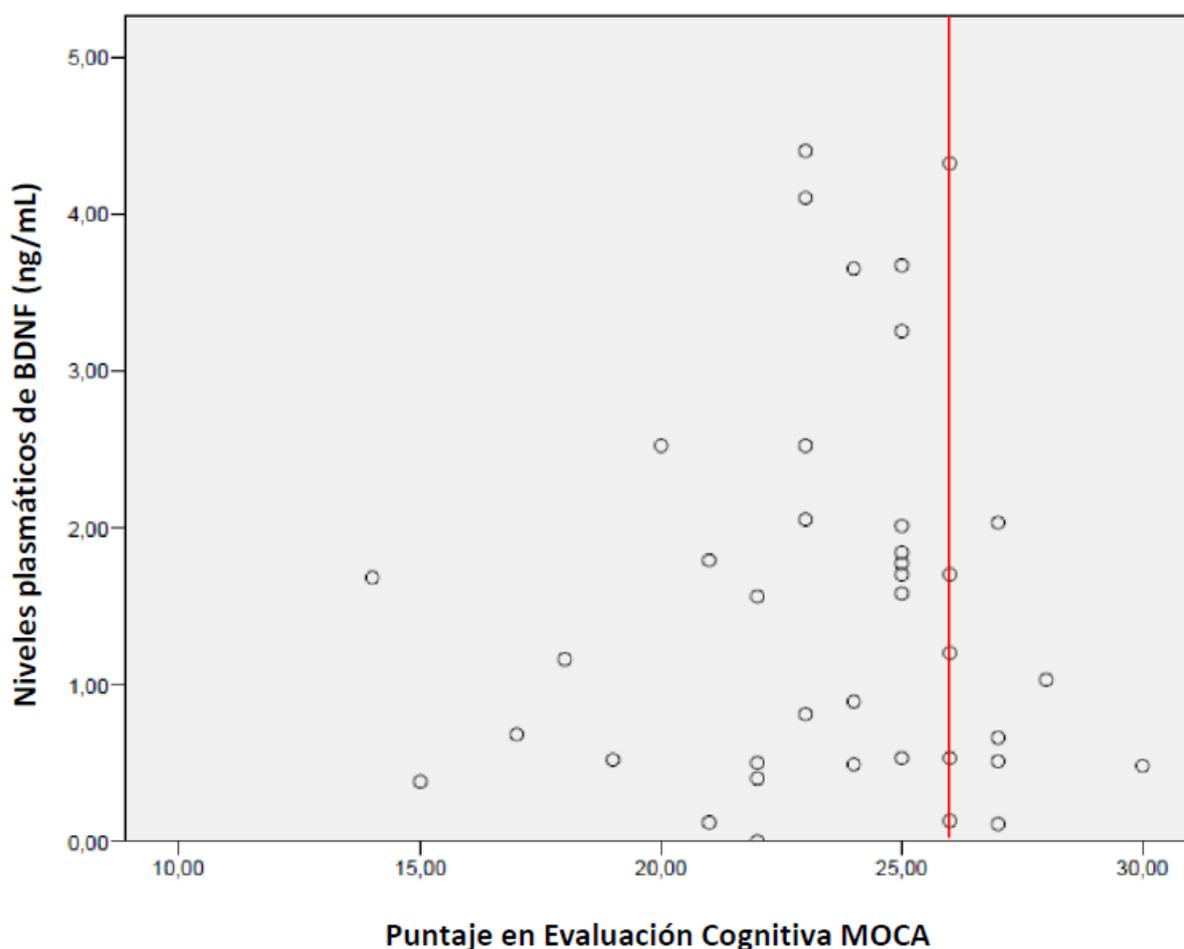


Figura 14. Niveles plasmáticos de BDNF para cada paciente con diagnóstico de esquizofrenia, en relación a su puntaje obtenido en la evaluación cognitiva con MOCA. Los niveles de BDNF son expresados en ng/ml. El punto de corte del puntaje compatible con una evaluación cognitiva con MOCA normal (26 puntos) se señala con la línea roja.

Las distribuciones de los niveles plasmáticos de BDNF en relación a cada resultado individual de MOCA en los pacientes con esquizofrenia se ilustran en la Figura 14. Es interesante observar que la tendencia a una correlación positiva o negativa no es uniforme, sino que parece comportarse de manera distinta en el rango de puntajes correspondientes a déficit cognitivo (menor a 26 puntos) en comparación al rango de puntajes correspondientes a un resultado normal (26 puntos o más).

Se observa una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre el puntaje de MOCA y nivel de BDNF plasmático, en el subgrupo de pacientes con esquizofrenia que tiene déficit cognitivo de acuerdo a esta evaluación ($p = 0,04$). Esto se ilustra en la figura 15.

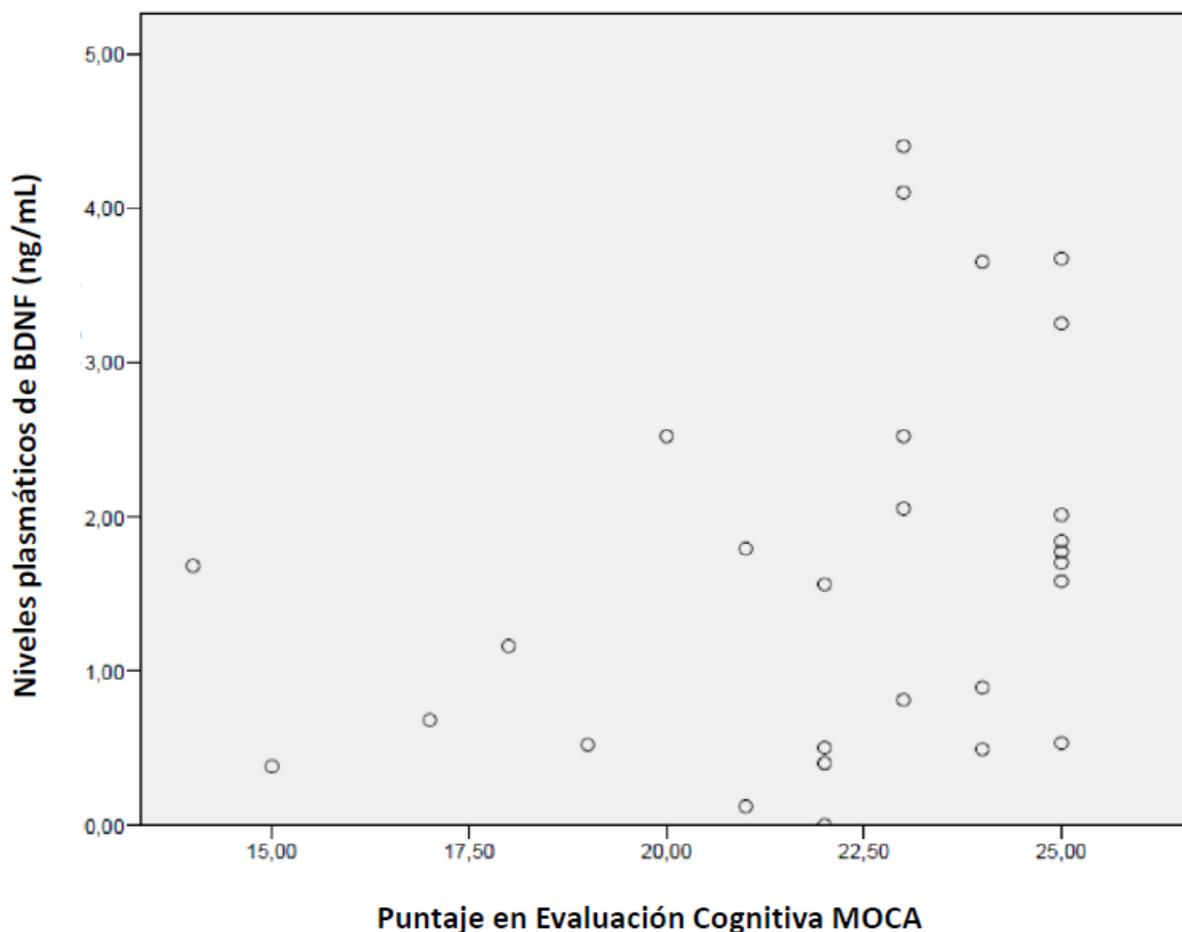


Figura 15. Niveles plasmáticos de BDNF, en relación al puntaje obtenido en la evaluación cognitiva con MOCA, para cada paciente con diagnóstico de esquizofrenia que presenta resultado de MOCA compatible con déficit cognitivo. Los niveles de BDNF son expresados en ng/ml.

Asimismo, también se observa una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre el puntaje de MOCA y el nivel de BDNF plasmático, en el grupo combinado de pacientes y controles que tienen resultado compatible con déficit cognitivo ($p = 0,02$).

Por otra parte, se observa una correlación negativa entre puntaje de MOCA y BDNF plasmático, que no es estadísticamente significativa, en los sujetos que presentan una evaluación con MOCA con resultado normal, tanto para el grupo de pacientes ($p = 0,41$), como para el grupo de controles ($p = 0,35$), como para el grupo combinado de pacientes y controles ($p = 0,50$). El resultado correspondiente a los pacientes con esquizofrenia con evaluación de MOCA normal se ilustra en la figura 16.

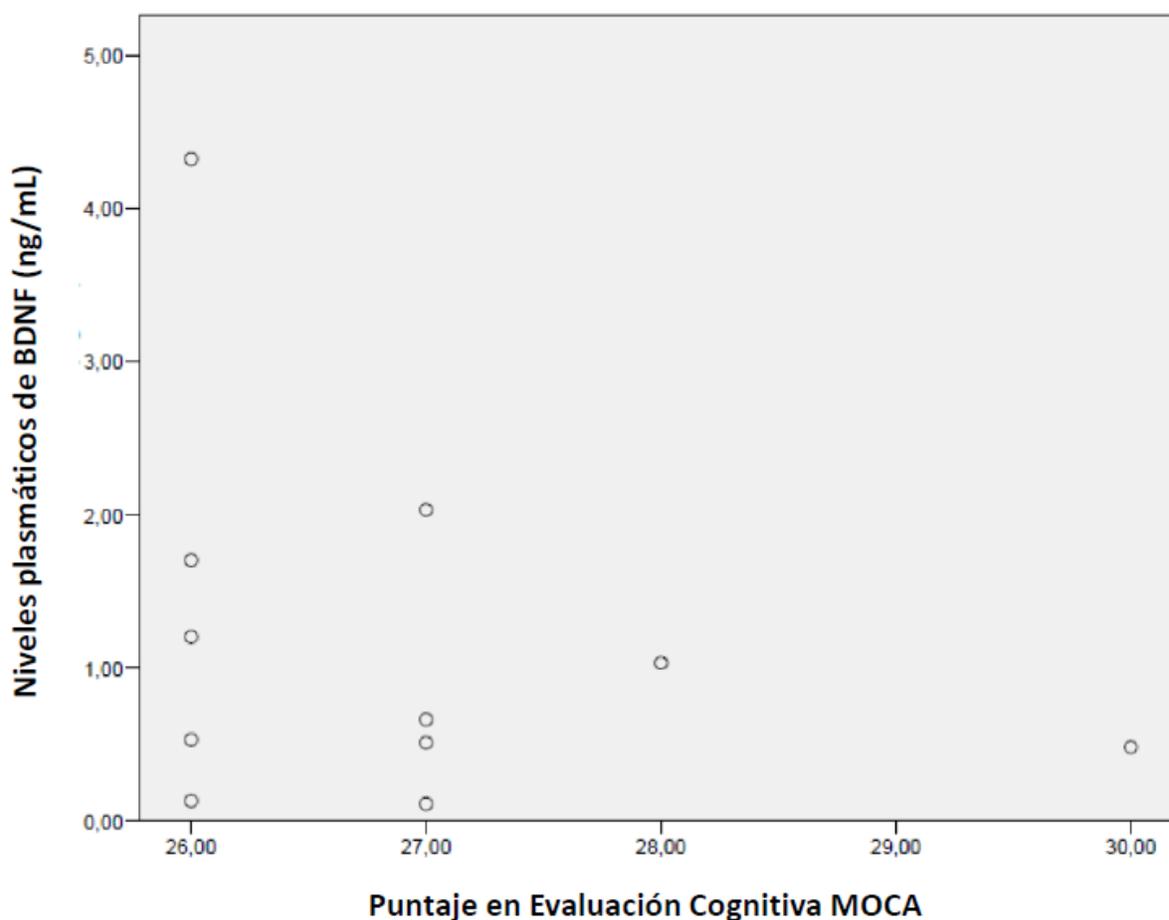


Figura 16. Niveles plasmáticos de BDNF, en relación al puntaje obtenido en la evaluación cognitiva con MOCA, para cada paciente con diagnóstico de esquizofrenia que presenta una evaluación cognitiva con MOCA dentro de rango normal. *Los niveles de BDNF son expresados en ng/ml.*

Al estudiar la relación entre puntajes de MOCA y niveles de BDNF en el suero (*ver Fig. 17*), se observan tendencias a correlaciones positivas, sin significación estadística, en los pacientes con evaluación cognitiva compatible con déficit cognitivo. Esto es posible de observar tanto en el grupo de pacientes con esquizofrenia ($p = 0,34$), como en el grupo combinado de pacientes y controles ($p = 0,26$).

Por otra parte, también se observa una discreta tendencia no significativa a una correlación negativa en el grupo de pacientes con evaluación cognitiva normal. Esto es posible de observar tanto en el grupo de pacientes ($p = 0,89$), como en el grupo combinado de pacientes y controles ($p = 0,84$), así como en el grupo de controles ($p = 0,59$).

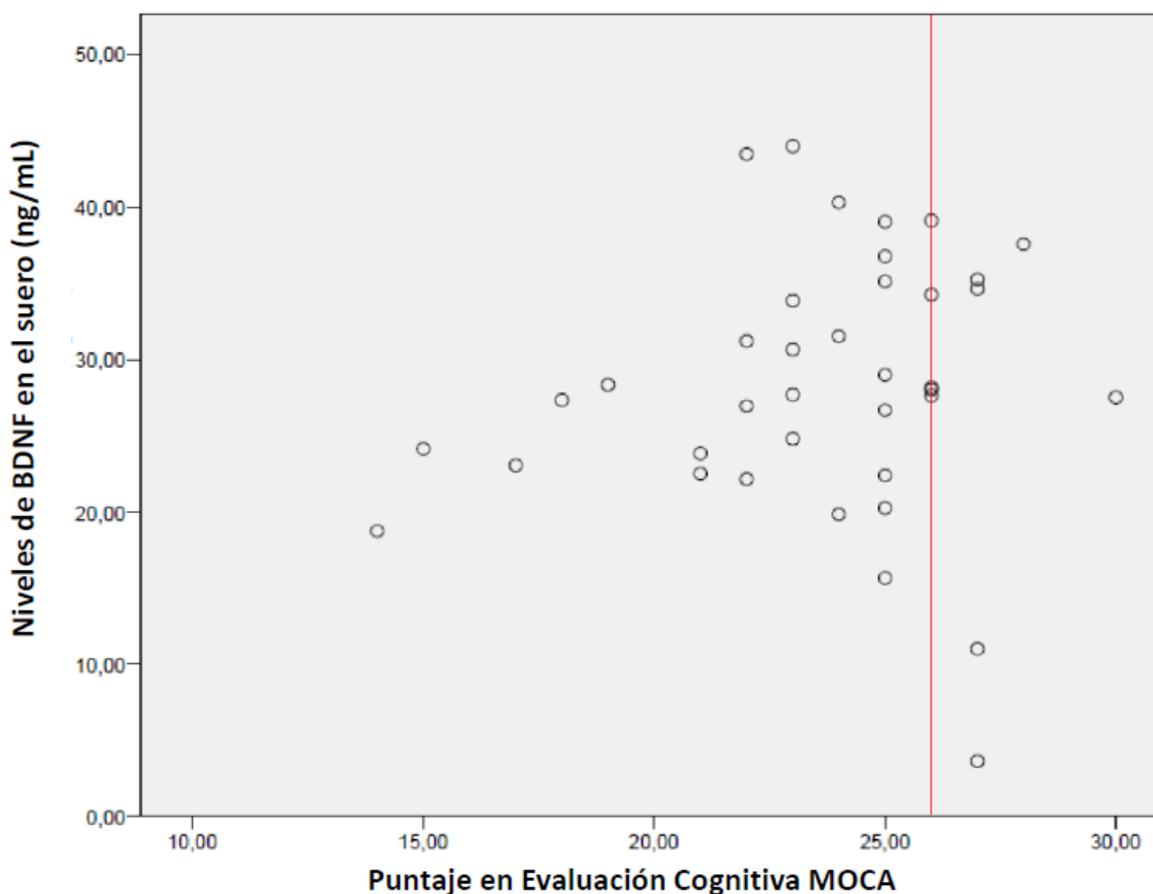


Figura 17. Niveles de BDNF en el suero para cada paciente con diagnóstico de esquizofrenia, en relación a su puntaje obtenido en la evaluación cognitiva con MOCA. Los niveles de BDNF son expresados en ng/ml.

2.3. Niveles de BDNF y déficit cognitivo según MOCA

Considerando que la evaluación cognitiva con MOCA tiene un punto de corte normal bien establecido (26 o más puntos), se compararon los niveles de BDNF en plasma y en suero entre los pacientes con déficit cognitivo y sin déficit cognitivo de acuerdo a esta evaluación.

Los resultados para niveles plasmáticos de BDNF se muestran en la figura 18. La comparación entre los grupos con y sin déficit cognitivo no es estadísticamente significativa al considerar ya sea la muestra de pacientes con esquizofrenia ($p = 0,22$), o la muestra total de pacientes y controles ($p = 0,98$), de acuerdo a la prueba de Kruskal-Wallis de muestras independientes.

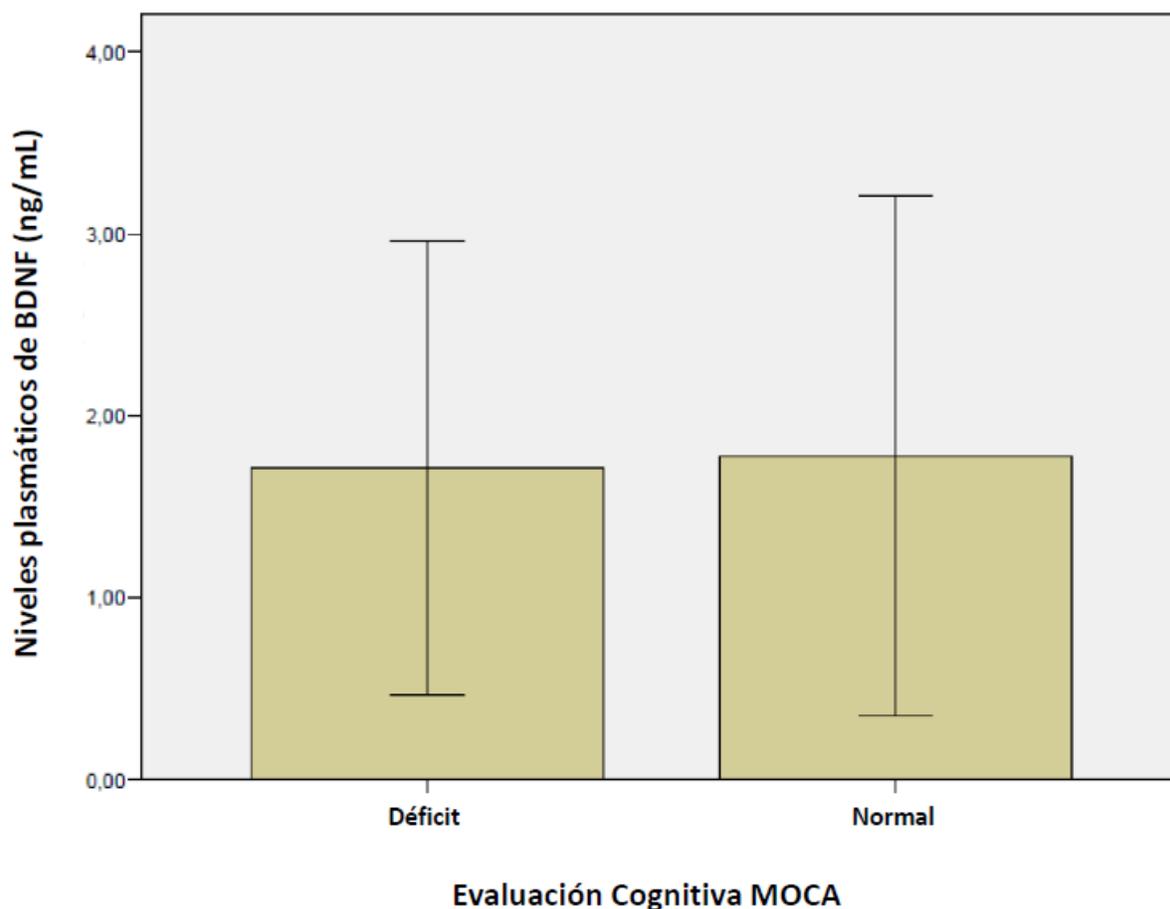


Figura 18. Niveles de BDNF plasmático en sujetos con déficit cognitivo y en sujetos con evaluación cognitiva normal, de acuerdo a la Evaluación Cognitiva con MOCA. Se consideran todos los sujetos evaluados, tanto pacientes con esquizofrenia como sujetos del grupo control. Punto de corte MOCA normal mayor o igual a 26 puntos. Los niveles de BDNF se expresan en ng/mL. Las barras de error representan +/- 1 desviación estándar.

Los resultados para niveles de BDNF en el suero se muestran en la figura 19. La comparación entre los grupos con y sin déficit cognitivo no es estadísticamente significativa, tanto al considerar la muestra de pacientes con esquizofrenia ($p = 0,35$), como la muestra total de pacientes y controles ($p = 0,17$), de acuerdo a la prueba de Kruskal-Wallis de muestras independientes.

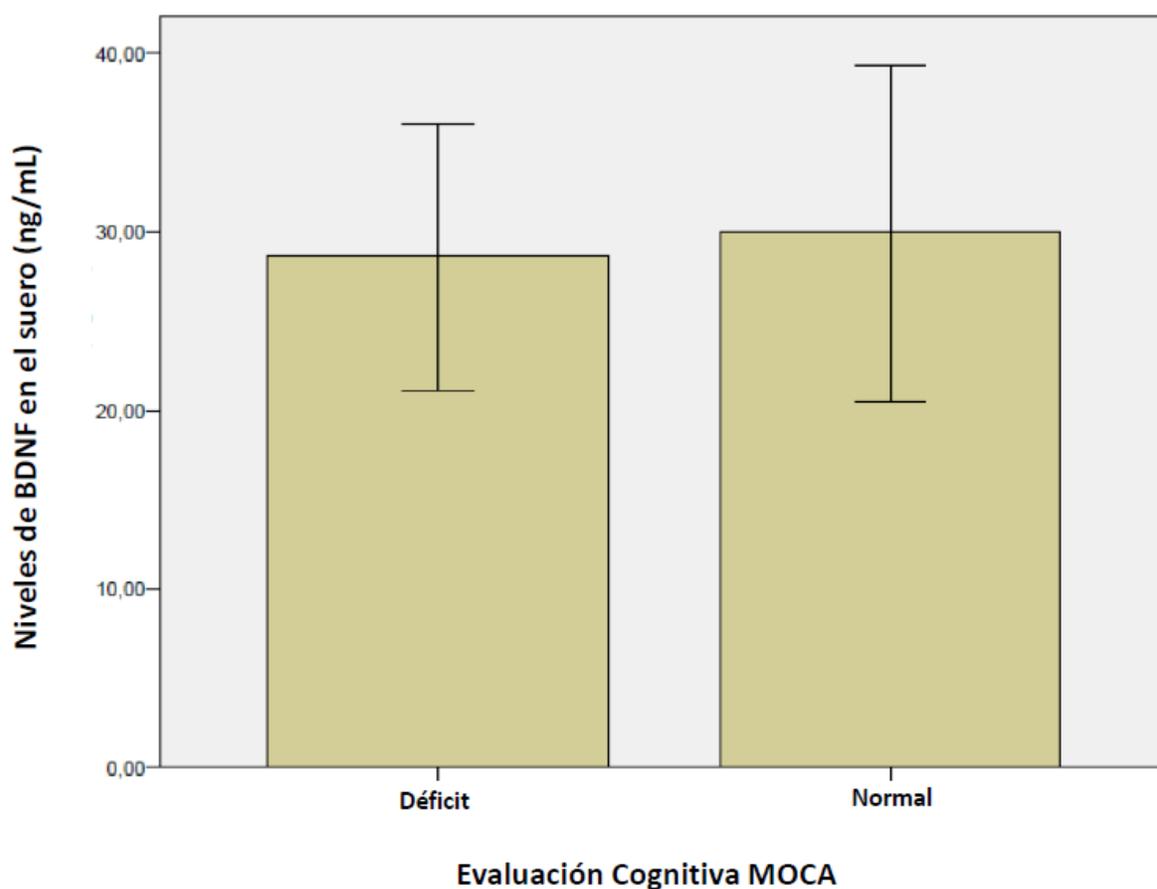


Figura 19. Niveles de BDNF en el suero en sujetos con déficit cognitivo y en sujetos con evaluación cognitiva normal, de acuerdo a la Evaluación Cognitiva con MOCA. Se consideran todos los sujetos evaluados, tanto pacientes con esquizofrenia como sujetos del grupo control. Punto de corte MOCA normal mayor o igual a 26 puntos. Los niveles de BDNF se expresan en ng/ML. Las barras de error representan +/- 1 desviación estándar.

3. Relación entre BDNF y funcionamiento cognitivo según MATRICS

3.1. Análisis descriptivo de los resultados de MCCB

Los pacientes evaluados con la Batería Cognitiva de Consenso de MATRICS (n = 28), obtuvieron un puntaje para cada uno de los siete dominios cognitivos evaluados (velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje verbal, aprendizaje visual, cognición social y razonamiento/resolución de problemas), y un puntaje compuesto denominado “cognición global”, que se expresan en Puntajes T, en relación a una población de edad y género similar.

El puntaje promedio de cognición global obtenido en estos pacientes fue de 23,32 puntos, con una desviación estándar de 2,48. Los puntajes promedios de los siete dominios cognitivos se encuentran en la tabla 2, y se ilustran en la figura 20.

Dominios Cognitivos	Puntaje T promedio	Desviación Est.
Velocidad de procesamiento	25,71	2,16
Atención/vigilancia	28,50	2,09
Memoria de trabajo	34,79	2,55
Aprendizaje verbal	35,54	1,23
Aprendizaje visual	34,00	2,43
Cognición social	41,46	1,64
Razonamiento/resolución de problemas	34,14	1,78
Cognición Global	23,32	2,48

Tabla 2. Puntajes T promedio obtenidos, con sus respectivas desviaciones estándar, para el puntaje de cognición global y para cada uno de los siete dominios cognitivos evaluados con la Batería Cognitiva de Consenso de MATRICS (MCCB).

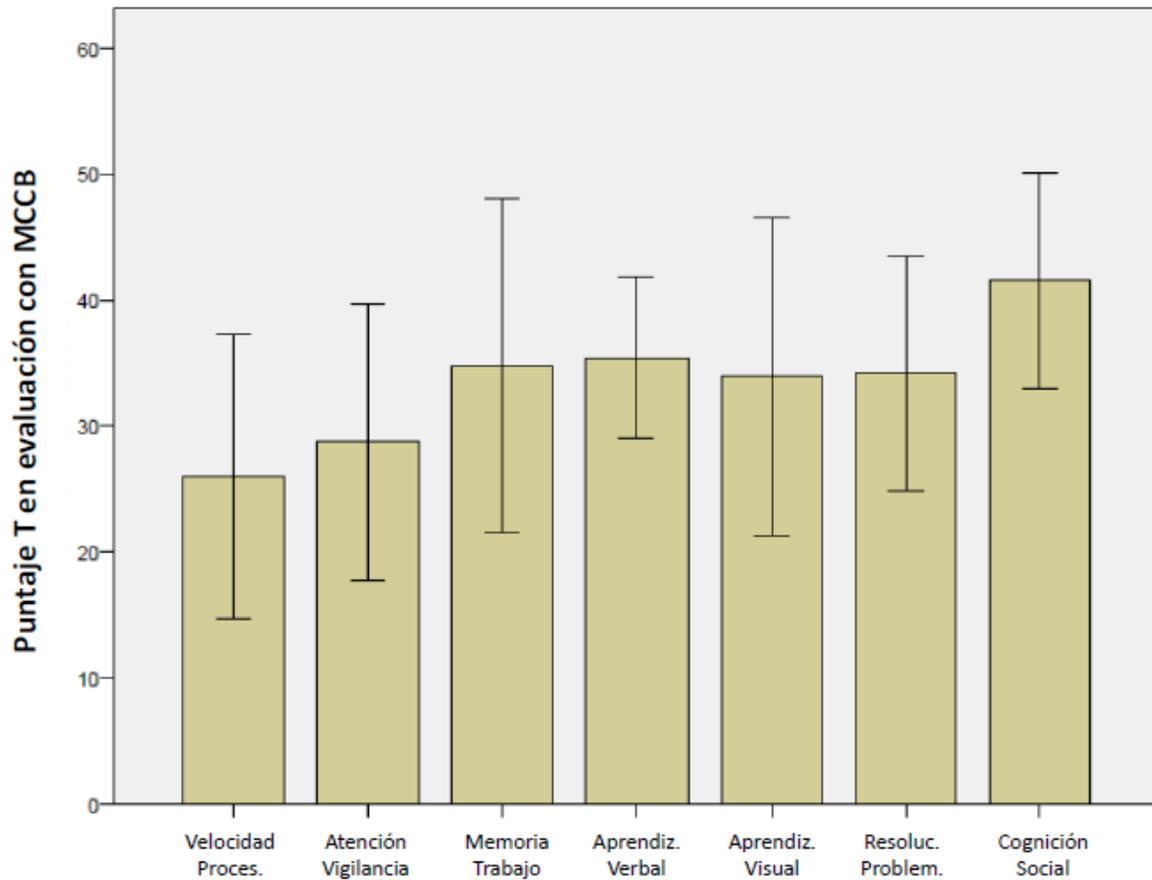


Figura 20. Representación gráfica para cada uno de los siete dominios cognitivos evaluados con la MCCB. Se señalan los promedios de los puntajes T obtenidos, las barras de error representan +/- 1 desviación estándar.

De acuerdo a la prueba de Shapiro Wilk, los puntajes obtenidos en esta muestra de pacientes sí siguen una distribución normal en cuanto al puntaje compuesto de cognición global ($p = 0,49$), lo que se ilustra en el histograma de la figura 21.

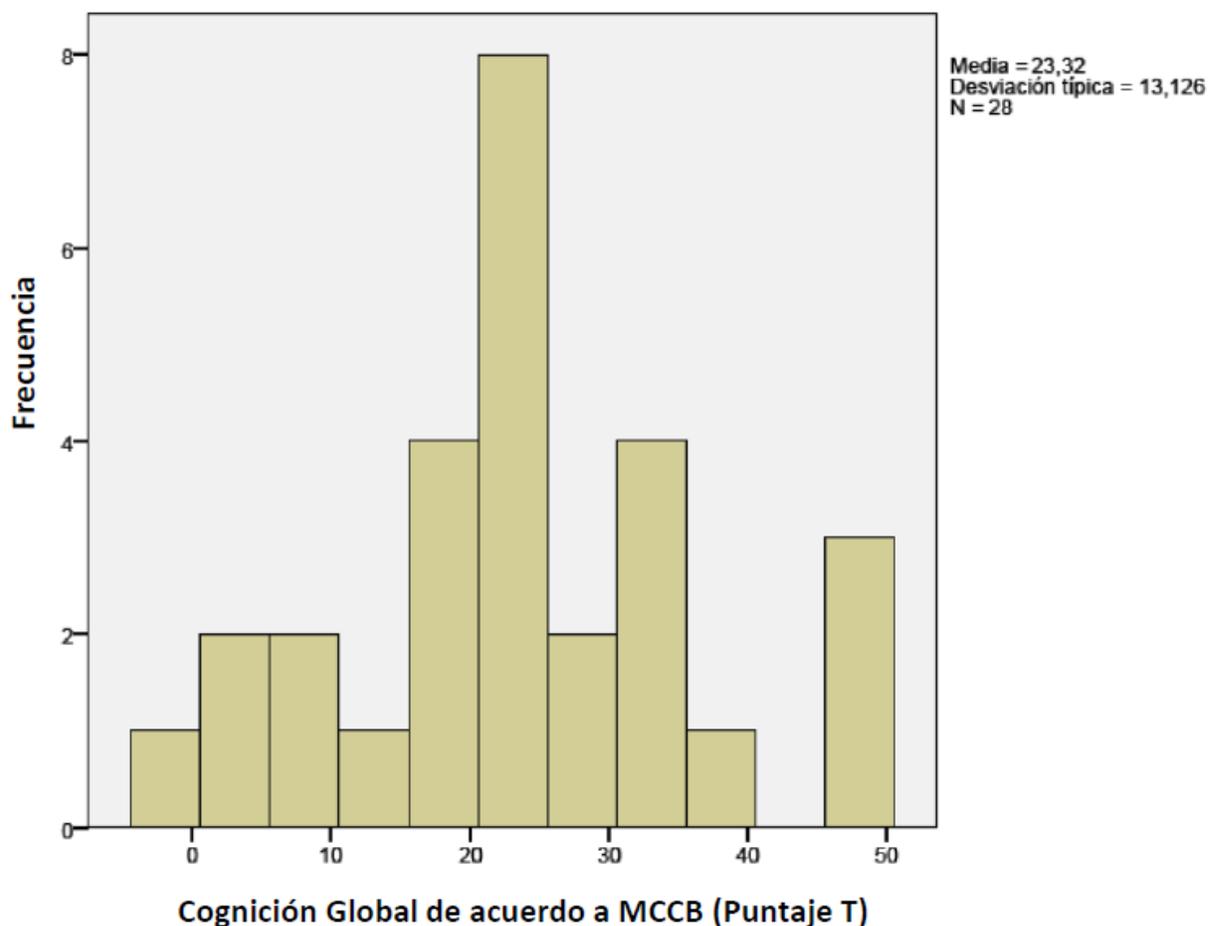


Figura 21. Histograma que muestra la distribución de los resultados obtenidos para cognición global en la evaluación cognitiva con MCCB. Se considera el total de pacientes evaluados con esta batería cognitiva.

También presentan una distribución normal los dominios cognitivos velocidad de procesamiento ($p = 0,26$), atención/vigilancia ($p = 0,50$), memoria de trabajo ($p = 0,89$) y aprendizaje visual ($p = 0,28$). Sin embargo, varios dominios cognitivos no presentan una distribución normal, incluyendo aprendizaje verbal ($p = 0,07$), razonamiento/resolución de problemas ($p = 0,01$), y cognición social ($p = 0,03$).

Por este motivo, se mantendrá el uso de pruebas no paramétricas, más exigentes, de modo de conservar una coherencia en el análisis estadístico.

3.2. Análisis de correlación entre MCCB y niveles de BDNF

Al realizar un análisis de correlación entre los niveles de BDNF y el puntaje de cognición global de la MCCB, no se observan correlaciones estadísticamente significativas, de acuerdo a la prueba Rho de Spearman. Sin embargo, se puede observar que la tendencia hacia una correlación positiva, tanto en el caso de los niveles plasmáticos ($R = 0,13$; $p = 0,52$), que se muestran en la figura 22, como en el caso de los niveles en suero ($R = 0,25$; $p = 0,20$), que se muestran en la figura 23.

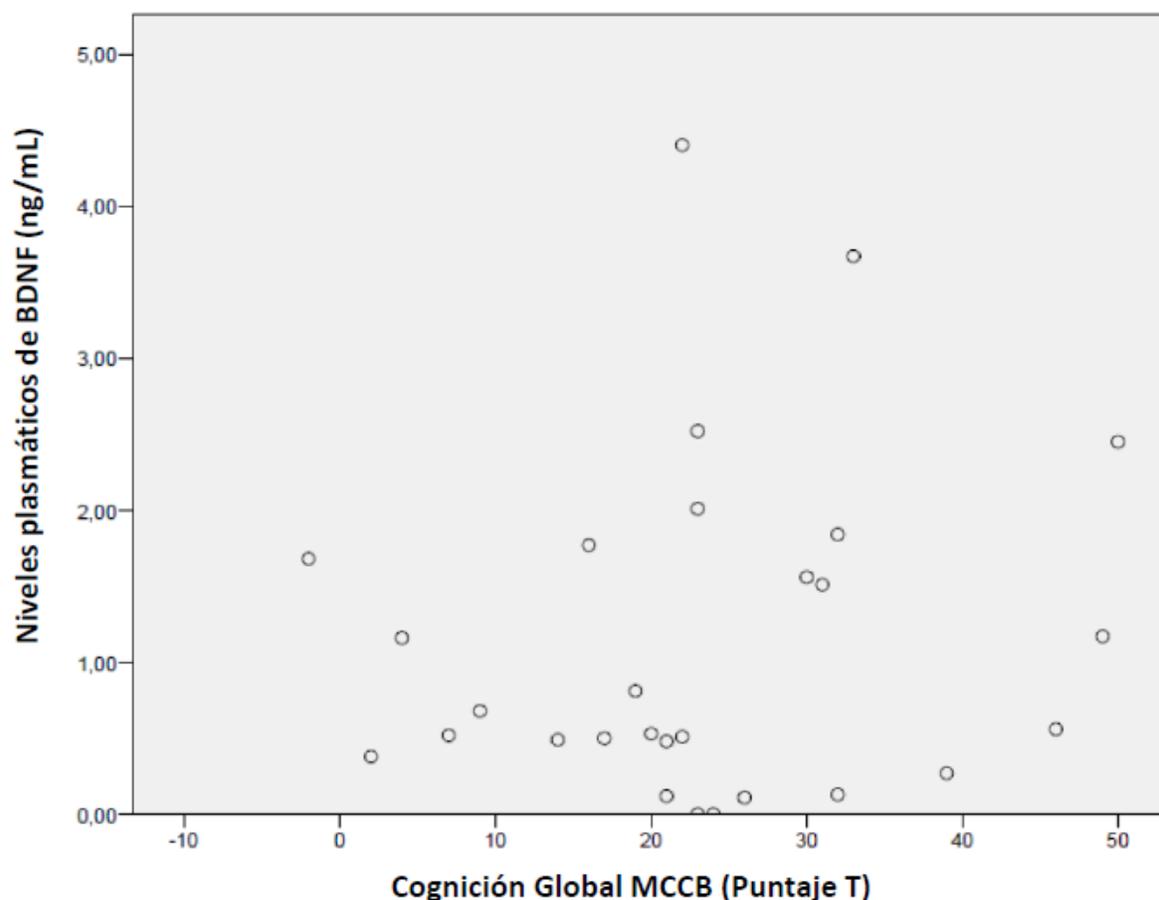


Figura 22. Niveles plasmáticos de BDNF, para cada paciente con diagnóstico de esquizofrenia, en relación a su puntaje de cognición global según MCCB. Los niveles de BDNF están expresados en ng/ml, el puntaje de cognición global señalado corresponde al puntaje T.

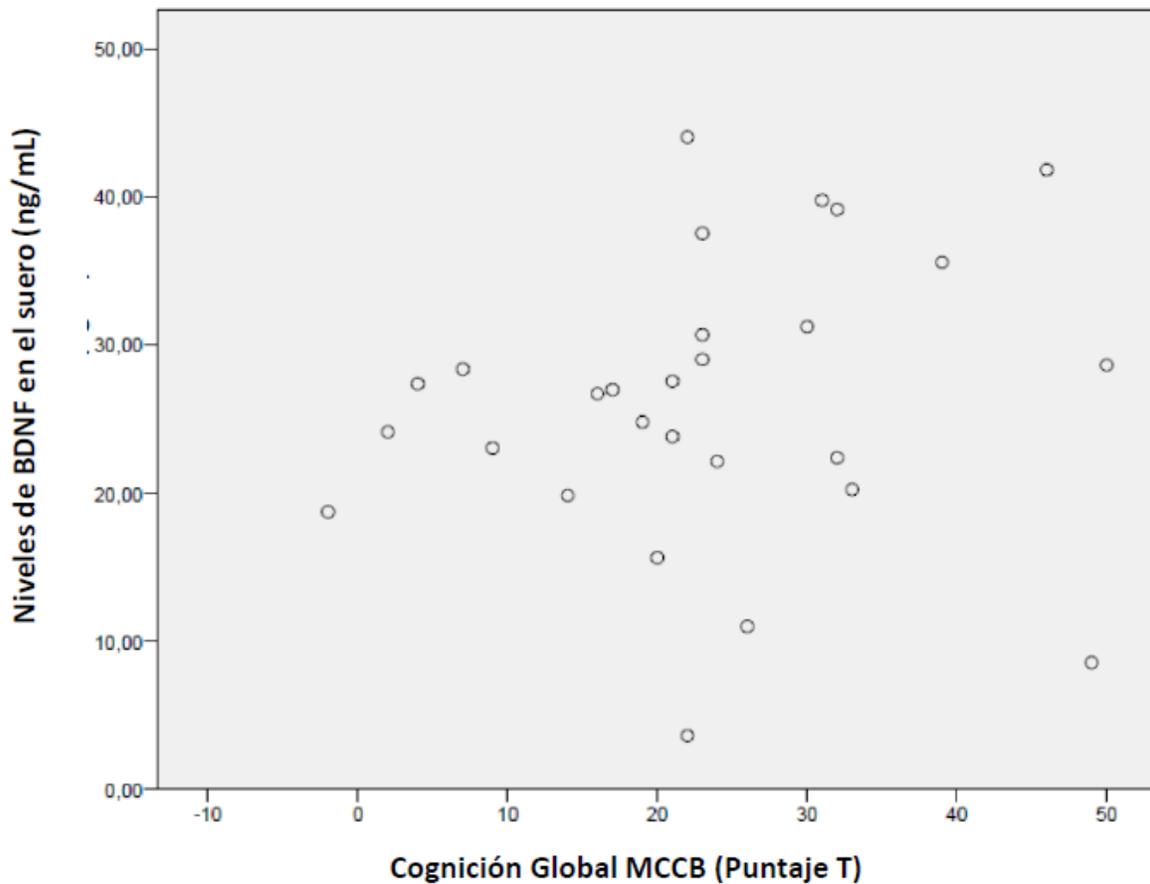


Figura 23. Niveles de BDNF en el suero, para cada paciente con diagnóstico de esquizofrenia, en relación a su puntaje de cognición global según MCCB. Los niveles de BDNF están expresados en ng/ml, el puntaje de cognición global señalado corresponde al puntaje T.

Es importante considerar los distintos dominios cognitivos evaluados, y estudiar la relación que cada uno de ellos tiene con los niveles de BDNF. El coeficiente de correlación (R), y el nivel de significación (p), Para cada uno de los siete dominios explorados por la MCCB, se encuentran en la tabla 3, para niveles plasmáticos, y en la tabla 4 para niveles en suero. Estos valores fueron calculados en base a la prueba Rho de Spearman.

Dominios Cognitivos	R	p
Velocidad de procesamiento	0,18	0,35
Atención/vigilancia	0,14	0,48
Memoria de trabajo	0,05	0,78
Aprendizaje verbal	0,15	0,46
Aprendizaje visual	0,16	0,42
Cognición social	- 0,13	0,50
Razonamiento/resolución de problemas	0,14	0,48
Cognición Global	0,13	0,52

Tabla 3. Coeficientes de correlación (*R*), y nivel de significación (*p*), para cada uno de los dominios cognitivos en relación a los niveles plasmáticos de BDNF.

Dominios Cognitivos	R	p
Velocidad de procesamiento	0,203	0,299
Atención/vigilancia	0,375	0,049 *
Memoria de trabajo	0,089	0,651
Aprendizaje verbal	0,149	0,448
Aprendizaje visual	0,178	0,366
Cognición social	0,111	0,572
Razonamiento/resolución de problemas	0,198	0,312
Cognición Global	0,252	0,196

Tabla 4. Coeficientes de correlación (*R*), y nivel de significación (*p*), para cada uno de los dominios cognitivos en relación a los niveles de BDNF en el suero.

(*) *Correlación estadísticamente significativa, con $p < 0,05$.*

Específicamente, se encuentra una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre el dominio cognitivo atención/vigilancia y los niveles en suero de BDNF ($R = 0,38$; $p < 0,05$). La representación gráfica de esta relación se ilustra en la figura 24.

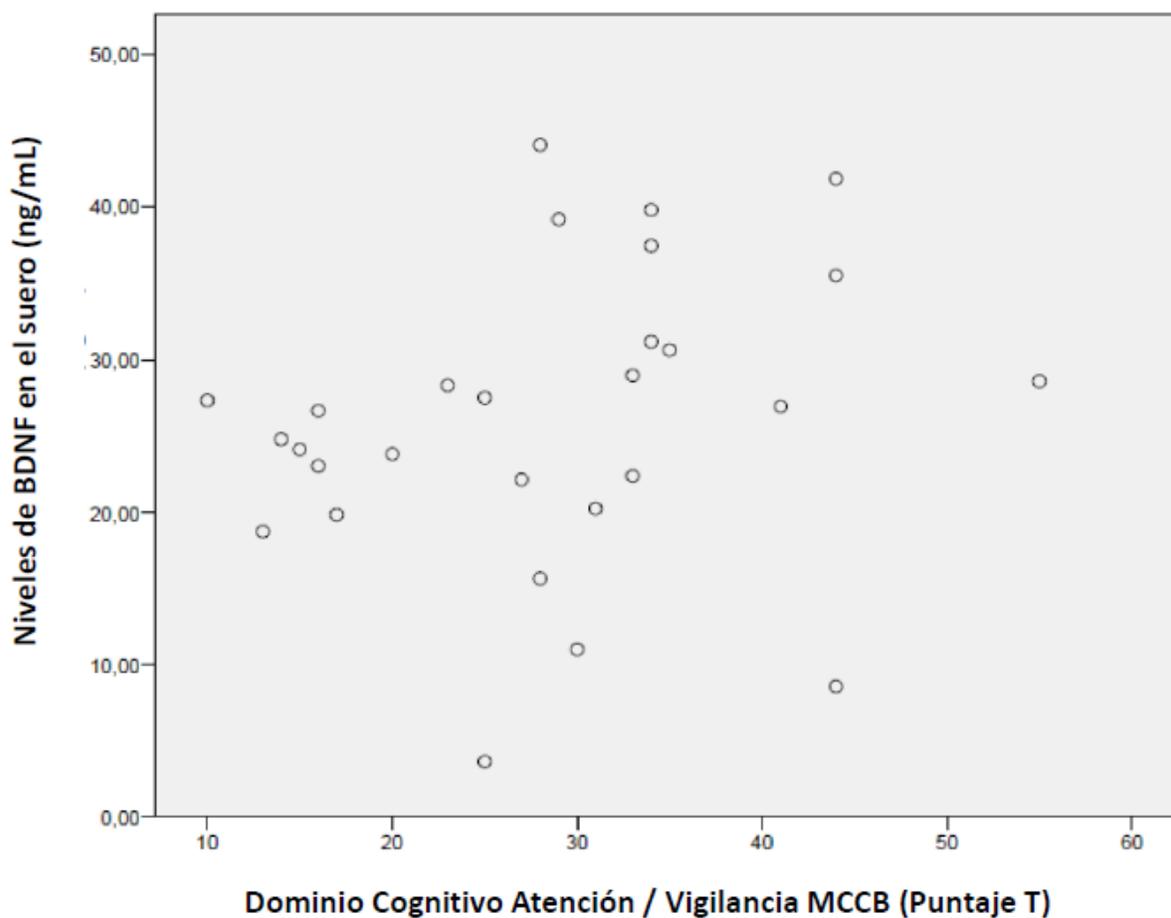


Figura 24. Niveles en suero de BDNF, para cada paciente con diagnóstico de esquizofrenia, en relación al puntaje obtenido en la evaluación del dominio cognitivo atención/vigilancia, de acuerdo a MCCB. Los niveles de BDNF están expresados en ng/ml, el puntaje de atención/vigilancia MCCB que se señala corresponde al puntaje T.

3.3. Comparación entre grupos de pacientes clasificados de acuerdo a MCCB

A partir de los resultados obtenidos en la evaluación con MCCB, es posible clasificar los pacientes según su resultado cognitivo. Considerando la distribución de los resultados, en relación al puntaje de cognición global obtenido, se ha optado por dividir los pacientes en 3 tercios. De esta manera, tenemos un subgrupo con mayor deterioro cognitivo, definido como Z Score menor a -3.0, es decir, T Score menor a 20 puntos (n = 9); un grupo intermedio, con Z Score entre -3.0 y -2.0, es decir, con T Score de 20 a 29 puntos (n = 10), y uno con mejor resultado cognitivo, con Z Score mayor a -2.0 es decir, con T Score de 30 o más puntos.

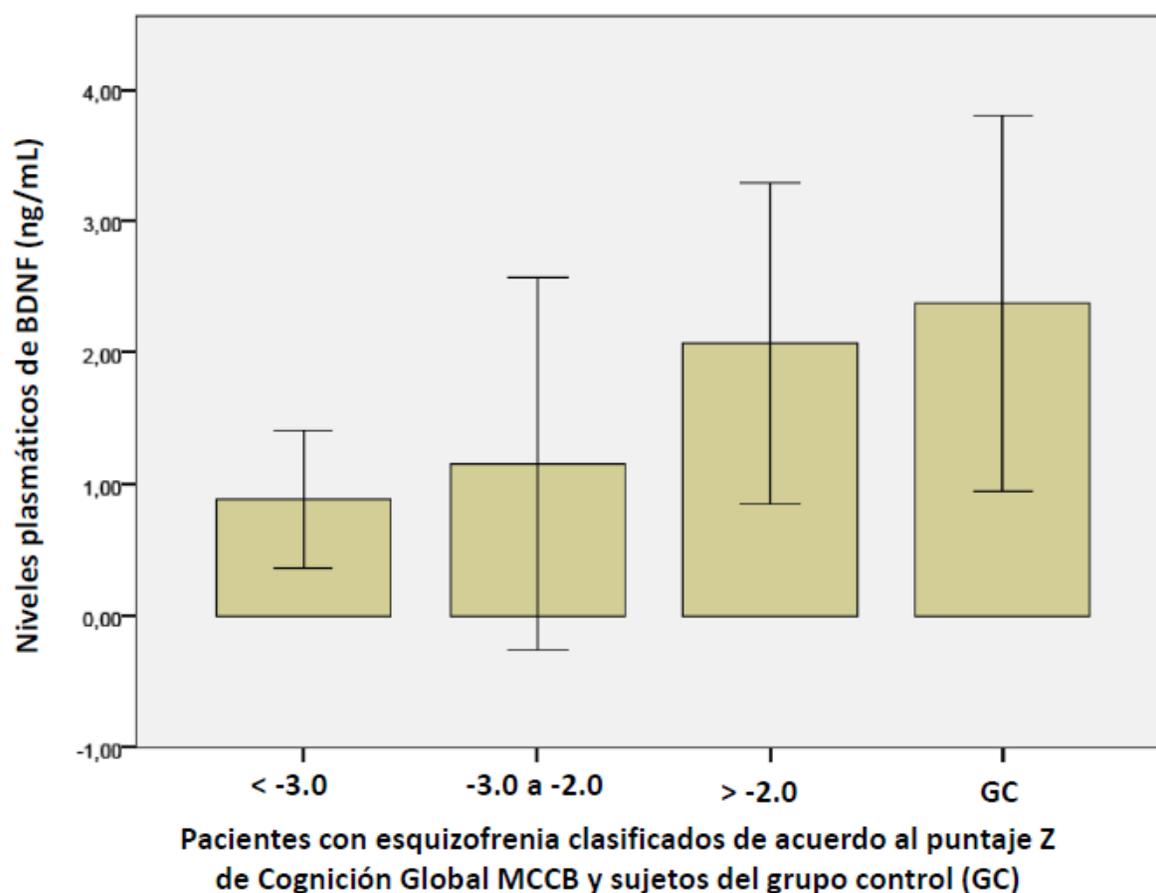


Figura 25. Niveles plasmáticos de BDNF en tres subgrupos de pacientes con esquizofrenia, clasificados de acuerdo a su rendimiento cognitivo según puntaje Z de Cognición Global MCCB. Adicionalmente, se muestran los niveles plasmáticos del grupo de sujetos control como referencia. Los niveles de BDNF promedio están expresados en ng/ml, las barras de error representan +/- 1 desviación estándar.

Los niveles plasmáticos de BDNF de cada uno de estos subgrupos de distinto rendimiento cognitivo se comparan entre sí y respecto al grupo control, que se incorpora como referencia, lo que se ilustra en la figura 25. El mismo proceso se ha repetido para los niveles en suero de BDNF, como se puede observar en la figura 26

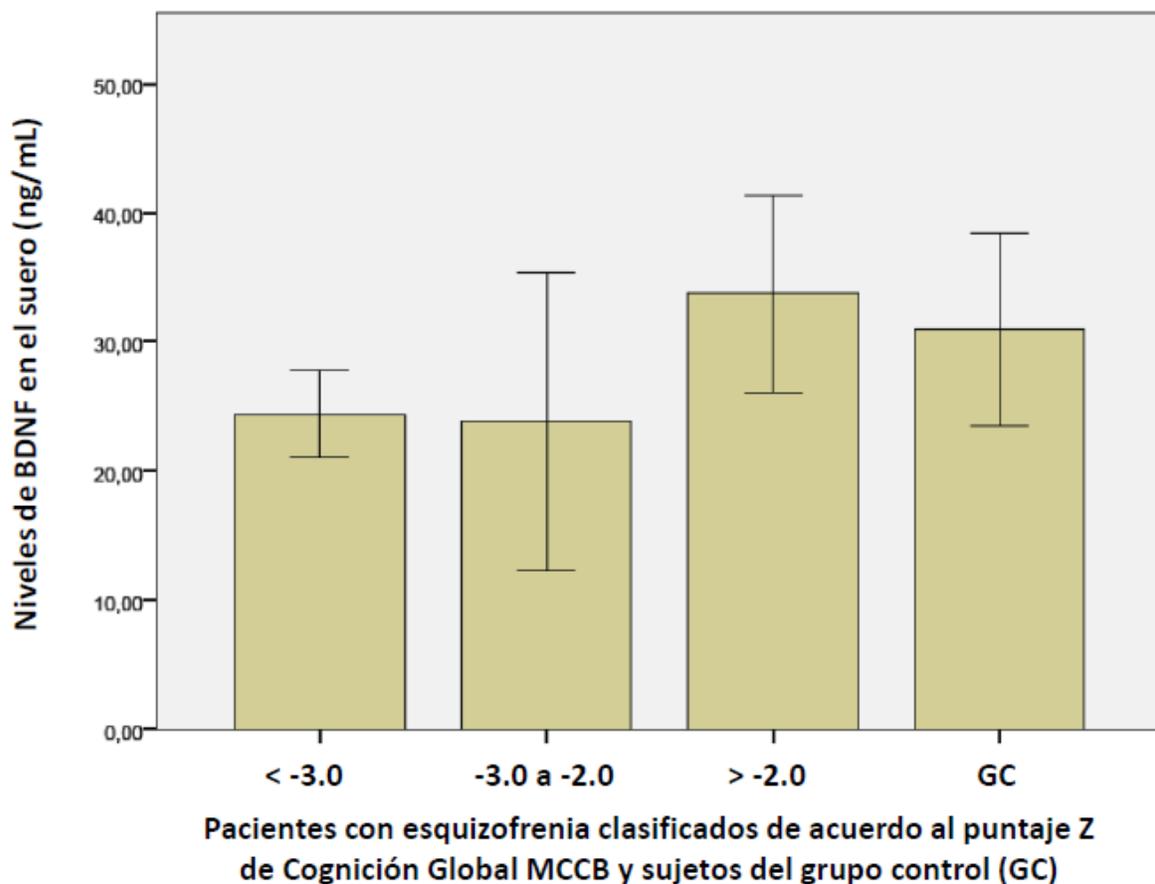


Figura 26. Niveles de BDNF en el suero, en tres subgrupos de pacientes con esquizofrenia, clasificados de acuerdo a su rendimiento cognitivo según puntaje Z de Cognición Global MCCB. Adicionalmente, se muestran los niveles plasmáticos del grupo de sujetos control como referencia. Los niveles de BDNF promedio están expresados en ng/ml, las barras de error representan +/- 1 desviación estándar.

Al buscar diferencias en los niveles de BDNF colectivamente entre estos distintos grupos de sujetos, se observa que son distintos entre sí de manera estadísticamente significativa, tanto los niveles plasmáticos ($p = 0,02$) como los niveles en suero ($p = 0,01$), de acuerdo a la prueba de Kruskal-Wallis.

Por otra parte, al buscar diferencias en los niveles de BDNF entre los tres subgrupos de pacientes con esquizofrenia, sin considerar los sujetos del grupo control como un grupo adicional de referencia, se obtiene una tendencia a ser significativamente distintos en cuanto a niveles plasmáticos ($p = 0,08$), y una diferencia estadísticamente significativa para los niveles en suero ($p = 0,04$), con la prueba de Kruskal-Wallis.

Lo anterior justifica el comparar específicamente cada uno de estos subgrupos de pacientes con el grupo control, y también el comparar entre sí distintos subgrupos de pacientes. Para esto se utilizó la prueba de Mann-Whitney, con búsqueda de significación bilateral. Los resultados se muestran en las tablas 5 y 6, para niveles de BDNF en plasma y suero, respectivamente.

Comparación entre subgrupos	Dif.	p
<i>Entre HC y subgrupos SZ</i>		
HC vs SZ con Z Score < a -3.0	1,49	0,01 (*)
HC vs SZ con Z Score > a -3.0 y < -2.0	1,22	0,03 (*)
HC vs SZ con Z Score > a -2.0	0,30	0,73
<i>Subgrupos SZ entre sí</i>		
SZ con Z Score > -2.0 vs SZ con Z Score < -3,0	1,19	0,03 (*)
SZ con Z Score > -3.0 y < -2.0 vs SZ con Z Score < -3.0	0,27	0,78
SZ con Z Score > -2.0 vs SZ con Z Score > -3.0 y < -2.0	0,92	0,10

Tabla 5. Comparación de niveles plasmáticos de BDNF entre distintos subgrupos de pacientes con esquizofrenia (SZ), clasificados de acuerdo al resultado de su puntaje de Cognición Global en la MCCB, y el grupo de sujetos control (HC). Adicionalmente se muestra la comparación de niveles plasmáticos de BDNF entre estos subgrupos de pacientes. Las diferencias de niveles plasmáticos se expresan en ng/ml. Se señalan los p values obtenidos con la prueba U de Mann-Whitney. (*) **Correlación estadísticamente significativa, con $p < 0,05$.**

Comparación entre subgrupos	Dif.	p
Entre HC y subgrupos SZ		
HC vs SZ con Z Score < a -3.0	6,56	0,01 (*)
HC vs SZ con Z Score > a -3.0 y < -2.0	7,09	0,07
HC vs SZ con Z Score > a -2.0	-2,74	0,37
Subgrupos SZ entre sí		
SZ con Z Score > -2.0 vs SZ con Z Score < -3,0	9,30	0,02 (*)
SZ con Z Score > -3.0 y < -2.0 vs SZ con Z Score < -3.0	-0,53	0,78
SZ con Z Score > -2.0 vs SZ con Z Score > -3.0 y < -2.0	9,83	0,05

Tabla 6. Comparación de niveles de BDNF en el suero entre distintos subgrupos de pacientes con esquizofrenia (SZ), clasificados de acuerdo al resultado de su puntaje de Cognición Global en la MCCB, y el grupo de sujetos control (HC). Adicionalmente se muestra la comparación de niveles de BDNF en el suero entre estos subgrupos de pacientes. Las diferencias de niveles en suero se expresan en ng/ml. Se señalan los p values obtenidos con la prueba U de Mann-Whitney. (*) **Correlación estadísticamente significativa, con $p < 0,05$.**

Al comparar específicamente el subgrupo de pacientes con peor rendimiento cognitivo con el grupo control, se observa que tanto los niveles plasmáticos como los niveles en suero de BDNF son significativamente menores en este subgrupo de pacientes en comparación al grupo control ($p = 0,01$ para niveles plasmáticos; $p = 0,01$ para niveles en suero). Adicionalmente, en el grupo de los niveles plasmáticos, hay también una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de rendimiento cognitivo intermedio y el grupo control ($p = 0,03$), tendencia que no alcanza la significación estadística en los niveles en suero ($p = 0,07$).

Al hacer comparaciones específicas entre el subgrupo de pacientes de mejor rendimiento y el grupo control, no se obtienen diferencias estadísticamente significativas ni para los niveles plasmáticos ($p = 0,78$), ni para los niveles en suero ($p = 0,78$).

Por otra parte, al comparar los distintos subgrupos de pacientes entre sí, cabe destacar que los niveles de BDNF son menores en subgrupo de peor rendimiento cognitivo, en comparación al subgrupo de pacientes de mejor rendimiento cognitivo, diferencia que es estadísticamente significativa tanto para niveles plasmáticos de BDNF ($p = 0,03$) como para niveles de BDNF en el suero ($p = 0,02$).

IV. Relación entre BDNF y funcionamiento cognitivo al corte longitudinal

1. Cambios en niveles de BDNF

Al analizar la evolución de los niveles de BDNF en el total de pacientes que tienen medición de niveles tanto en su evaluación inicial como en su evaluación de seguimiento (y que además tienen evaluación neurocognitiva con MOCA), se obtiene que los niveles de BDNF durante este período se mantienen sin diferencias significativas, de acuerdo a la prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas ($n = 24$).

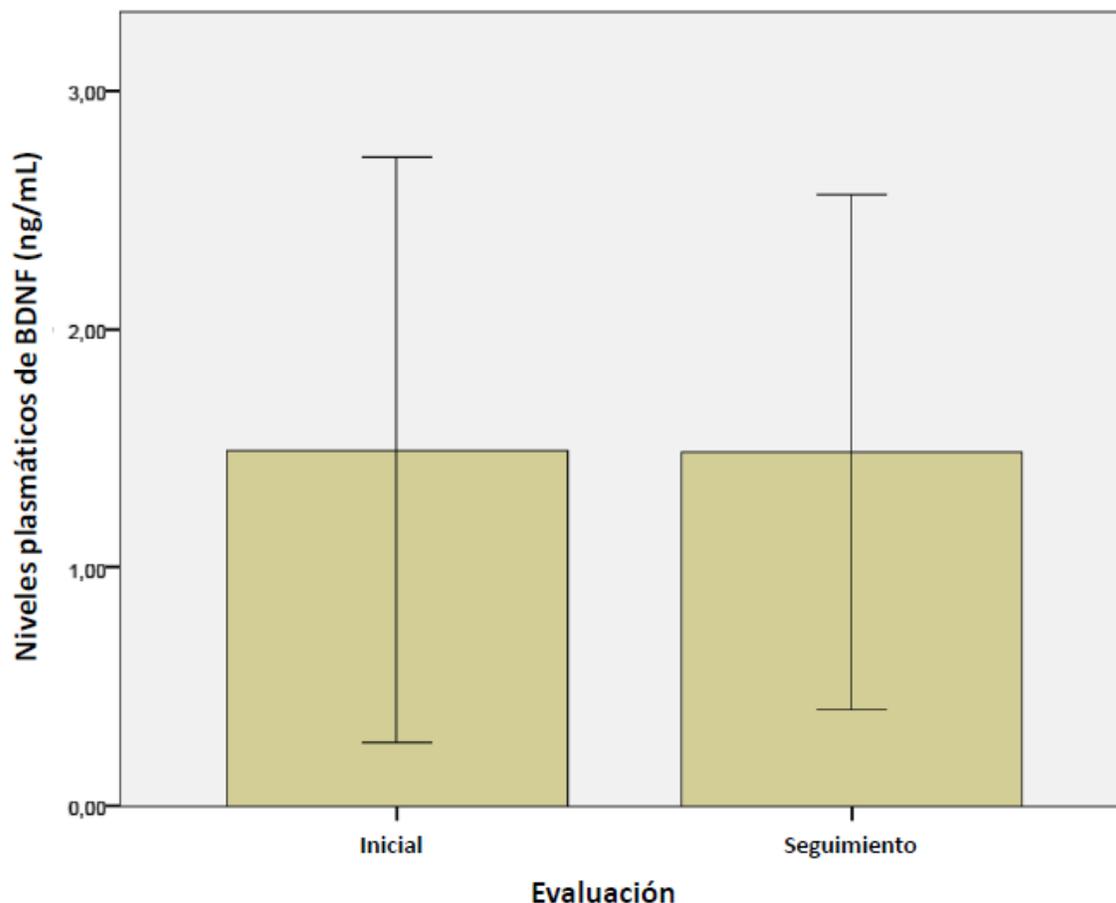


Figura 27. Niveles plasmáticos de BDNF, medidos tanto en la evaluación inicial como en la evaluación de seguimiento. Los niveles de BDNF son expresados en ng/ml, las barras de error representan ± 1 desviación estándar. Se considera el total de pacientes que contaron con evaluación de seguimiento ($n = 24$).

En el caso de los niveles plasmáticos de BDNF, no se observa una tendencia a ser distintos ($p = 0,88$), como se muestra en la figura 27. Sin embargo, en el caso de los niveles en suero de BDNF, se observa una tendencia a disminuir durante el período de seguimiento, que se muestra en la figura 28, la que no alcanza la significación estadística ($p = 0,26$).

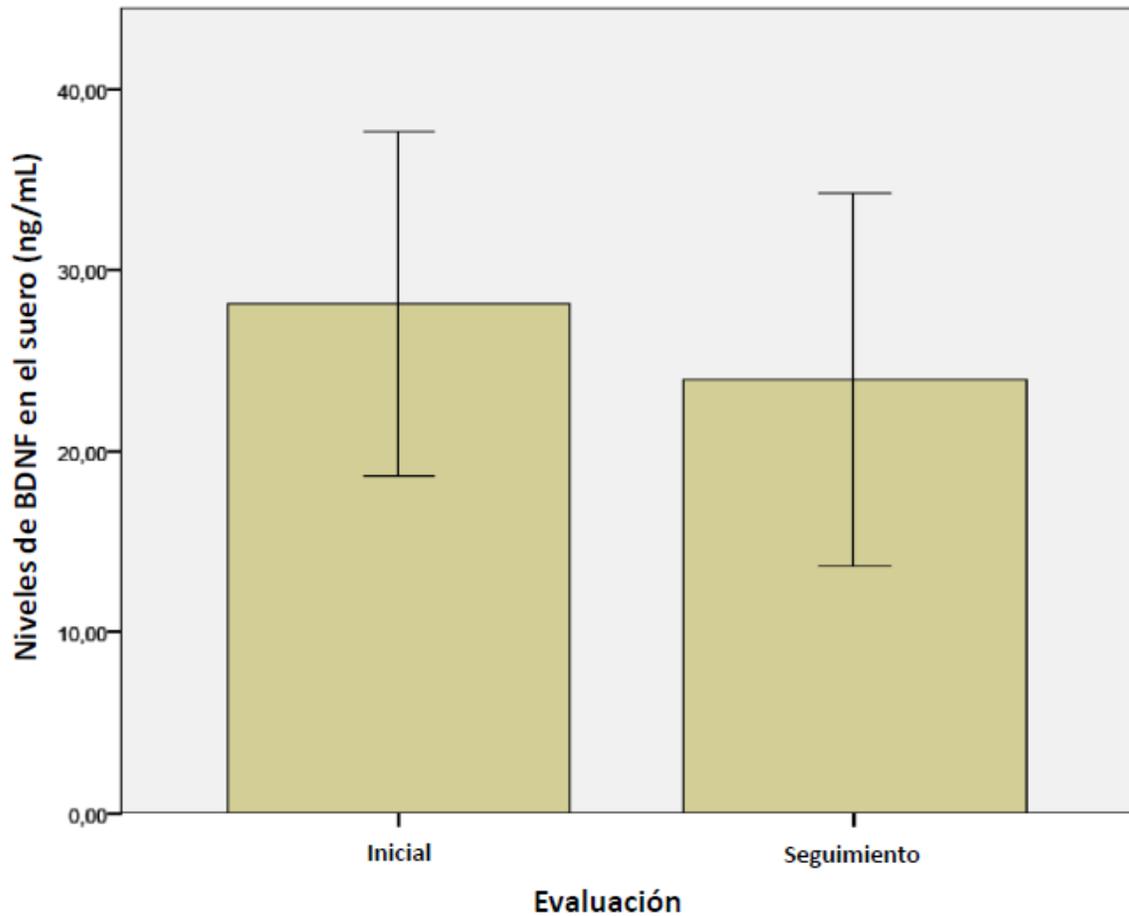


Figura 28. Niveles plasmáticos de BDNF, medidos tanto en la evaluación inicial como en la evaluación de seguimiento. Los niveles de BDNF son expresados en ng/ml, las barras de error representan +/- 1 desviación estándar. Se considera el total de pacientes que contaron con evaluación de seguimiento ($n = 24$).

2. Cambios en el funcionamiento cognitivo

2.1. Cambios en el funcionamiento cognitivo según MOCA

Para los 24 sujetos en los que se cuenta con evaluación cognitiva con MOCA en evaluación inicial y en evaluación de seguimiento, al comparar el puntaje obtenido en la evaluación de seguimiento (23,08 puntos, con desviación estándar 3,49), con el puntaje obtenido en los mismos sujetos en la evaluación inicial (25,42 puntos, con desviación estándar 3,34), se observa que durante este período se genera una mejoría en el puntaje de esta evaluación cognitiva, que en promedio es de 2,34 puntos ($n = 24$).

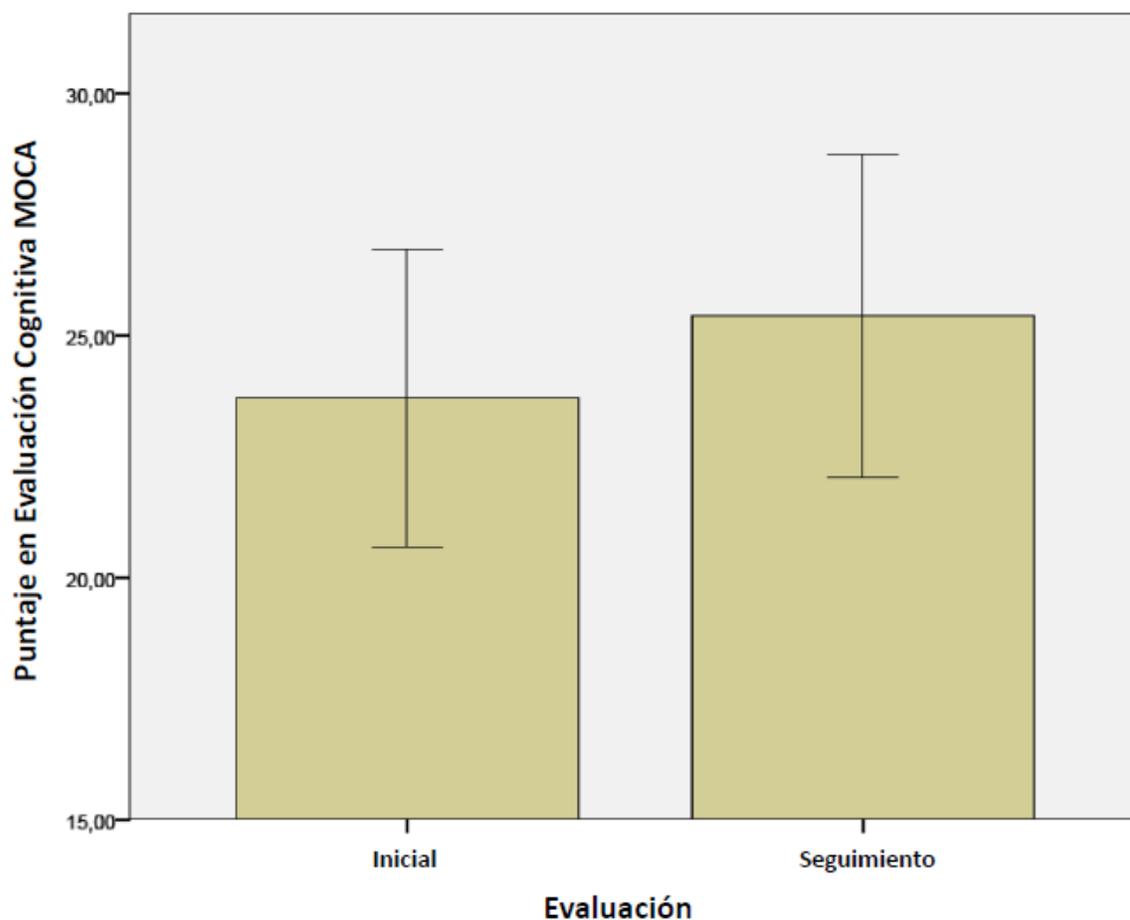


Figura 29. Puntaje en la evaluación cognitiva con MOCA, tanto en la evaluación inicial como en la evaluación de seguimiento. Las barras de error representan ± 1 desviación estándar. Se considera el total de pacientes que contaron con evaluación de seguimiento ($n = 24$).

Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p = 0,02$), de acuerdo a la prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas. Esto se ilustra en la figura 29.

Otra manera de expresar este cambio es señalando el cambio de porcentaje de pacientes con evaluación MOCA dentro de rango normal. Esto se ilustra en la figura 30.

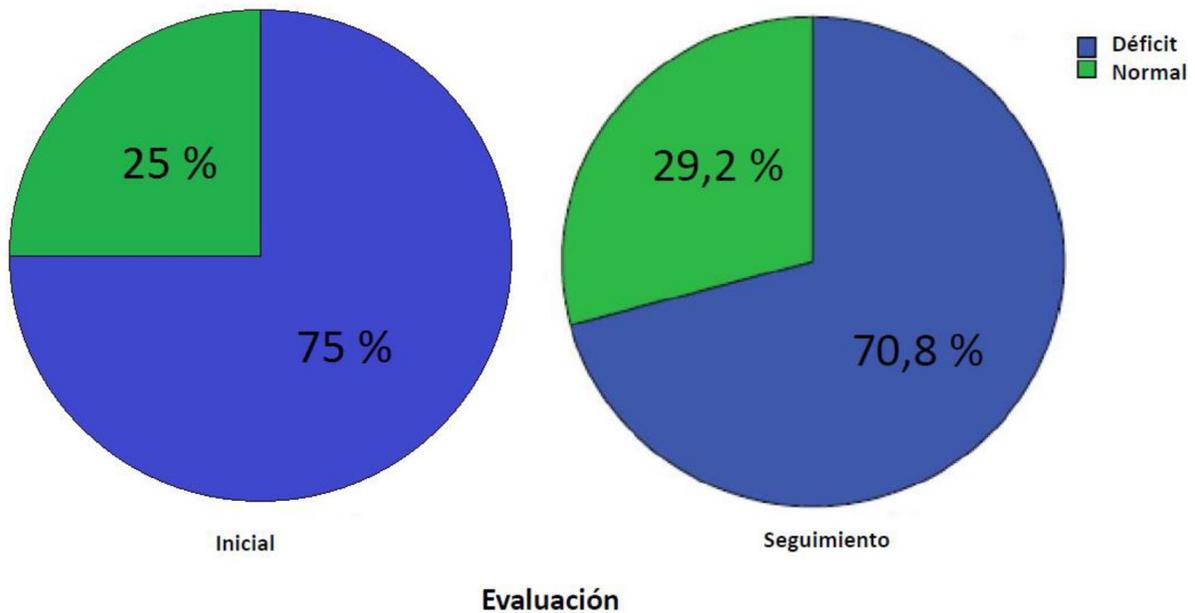


Figura 30. Distribución de pacientes con evaluación cognitiva MOCA normal y con déficit, para la evaluación inicial y para la evaluación de seguimiento.

En la evaluación inicial, los pacientes – aquellos con los que se cuenta con evaluación de seguimiento posterior – tuvieron en un 25% de los casos una evaluación normal, mientras que un 75% mostró un resultado compatible con déficit. En la evaluación de seguimiento, el porcentaje de pacientes con evaluación dentro de rango normal aumentó a 29,2%, mientras que un 70,8% persistió con un resultado compatible con déficit.

2.2. Cambios en el funcionamiento cognitivo según MCCB

Respecto a la evaluación con MCCB, para los 13 sujetos que cuentan con la aplicación de esta batería tanto en evaluación inicial como en evaluación de seguimiento, se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los resultados de los dominios cognitivos velocidad de procesamiento ($p = 0,01$), atención / vigilancia ($p = 0,01$), y razonamiento / resolución de problemas ($p = 0,02$), de acuerdo a la prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas. De manera concordante, se observa una diferencia estadísticamente significativa en los resultados del puntaje de cognición global ($p < 0,01$), que se ilustra en la figura 31.

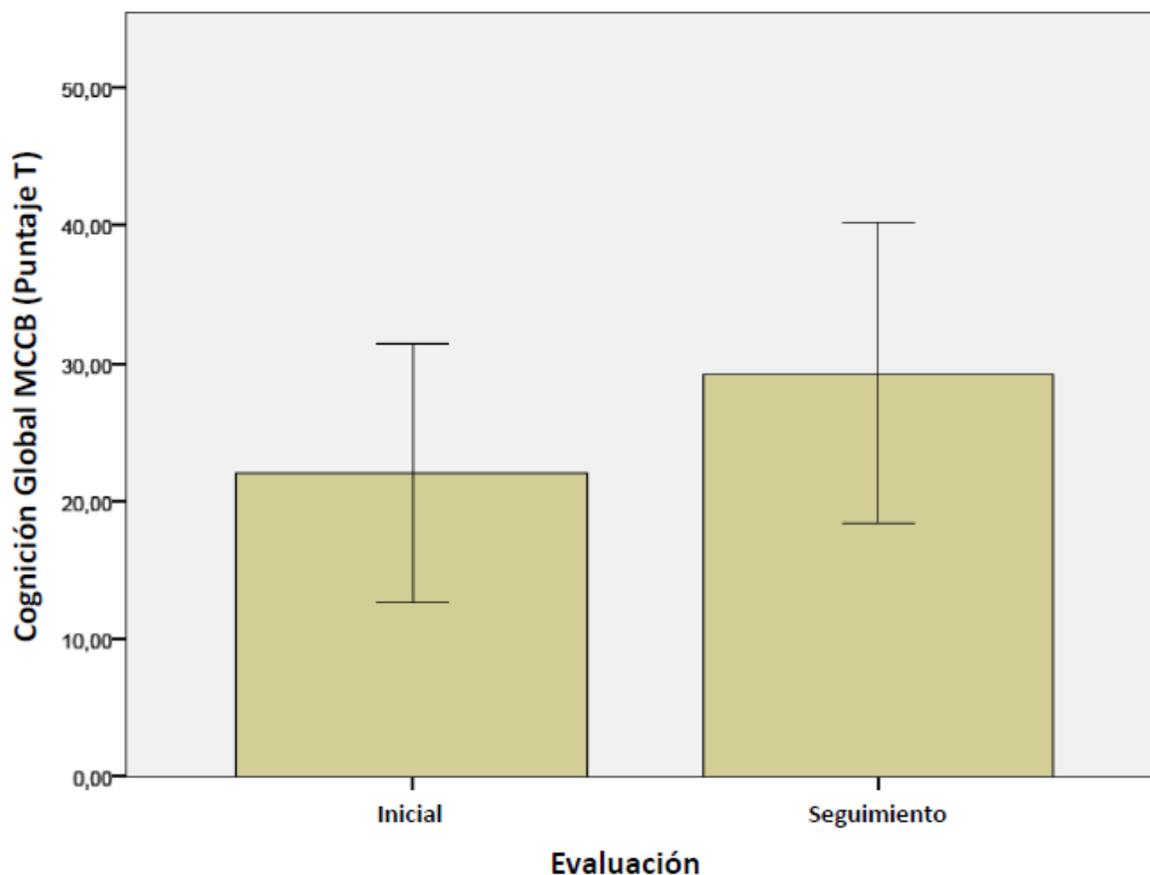


Figura 31. Puntaje de Cognición Global en la evaluación con MCCB, tanto en la evaluación inicial como en la evaluación de seguimiento. Las barras de error representan +/- 1 desviación estándar. Se considera el total de pacientes que contaron con evaluación de seguimiento con esta batería cognitiva ($n = 13$).

A pesar de una tendencia a mejorar su puntaje T a lo largo del período de seguimiento para cada dominio cognitivo, ilustrado en la figura 32, los otros dominios cognitivos (memoria de trabajo, aprendizaje verbal, aprendizaje visual, y cognición social) no muestran variaciones significativas durante este período de acuerdo a la prueba de Wilcoxon, como se muestra en la tabla 7.

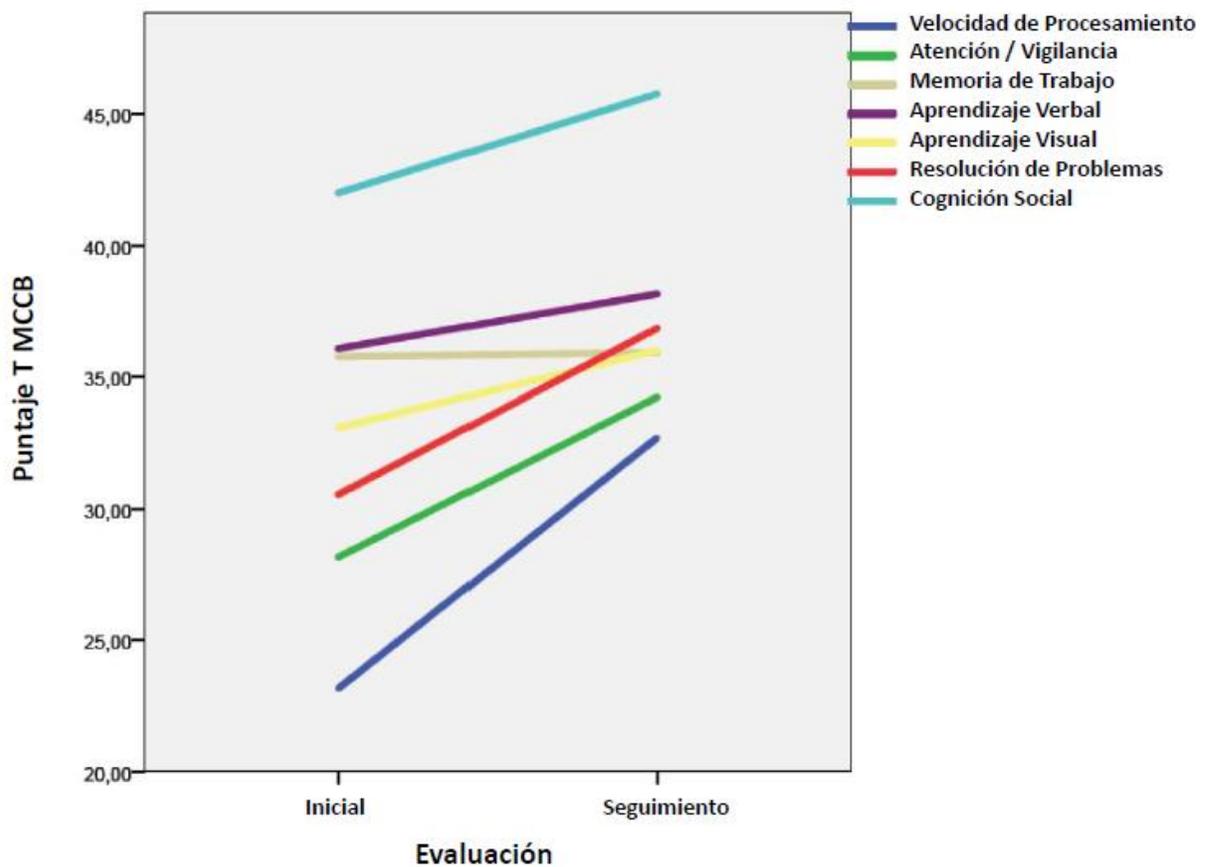


Figura 32. Puntaje T para cada uno de los siete dominios cognitivos de la MCCB al momento de la evaluación inicial y de la evaluación de seguimiento. Se considera el total de pacientes con evaluación de seguimiento con esta batería cognitiva ($n = 13$).

Dominios Cognitivos	Dif.	Razón	p
Velocidad de procesamiento	9,54	1,41	0,01 (*)
Atención/vigilancia	6,08	1,22	0,01 (*)
Memoria de trabajo	0,15	1,004	0,97
Aprendizaje verbal	2,08	1,06	0,36
Aprendizaje visual	2,92	1,09	0,42
Cognición social	1,49	1,09	0,24
Razonamiento/resol. de problemas	6,31	1,21	0,02 (*)
Cognición Global	1,24	1,32	< 0,01 (*)

Tabla 7. Diferencias en los puntajes T Score entre la evaluación baseline y la evaluación de seguimiento, para cada uno de los siete dominios cognitivos evaluados por la MCCB y para el puntaje de cognición global. Se señalan los p values obtenidos con la prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas (n = 13). (*) **Correlación estadísticamente significativa, con p < 0,05.**

3. Correlación entre cambios observados durante este período

3.1. Correlación entre variaciones en BDNF y en cognición según MOCA

Para estudiar la correlación entre los cambios observados en las evaluaciones cognitivas y las variaciones en los niveles de BDNF obtenidas durante el período de seguimiento, primero se definieron nuevas variables que den cuenta de estos cambios. Para el caso del puntaje de MOCA, así como para el caso de los niveles de BDNF, se calculó una relación entre los valores obtenidos en ambas evaluaciones (inicial y de seguimiento), de modo que un valor de 1 representa un puntaje igual, y un valor mayor a 1 representa un puntaje mayor en la evaluación de seguimiento. De esta manera se obtuvo un valor relativo, que refleja la proporcionalidad del cambio.

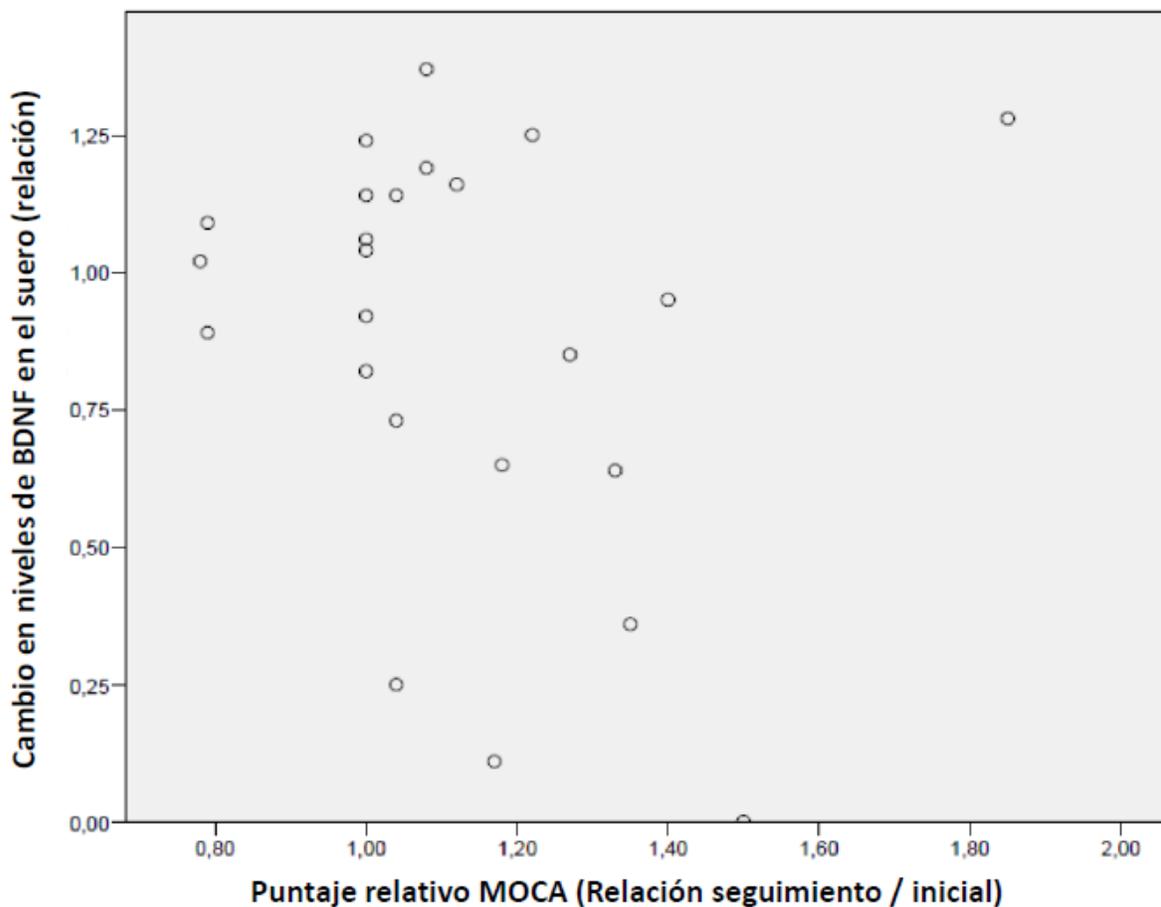


Figura 33. Distribución de valores relativos que expresan el cambio de puntaje MOCA y de los niveles de BDNF en el suero, entre la evaluación baseline y la evaluación de seguimiento (n = 24).

Al considerar la totalidad de los sujetos (n = 24) de los que se dispone de evaluaciones de seguimiento, al estudiar la correlación entre el valor relativo de cambio en MOCA y los valores relativos de cambio en niveles de BDNF, no se obtienen correlaciones estadísticamente significativas, calculadas tanto en plasma (p = 0,20) como en suero (p = 0,40), de acuerdo a la prueba Rho de Spearman. Esto se ilustra en las figuras 33 y 34.

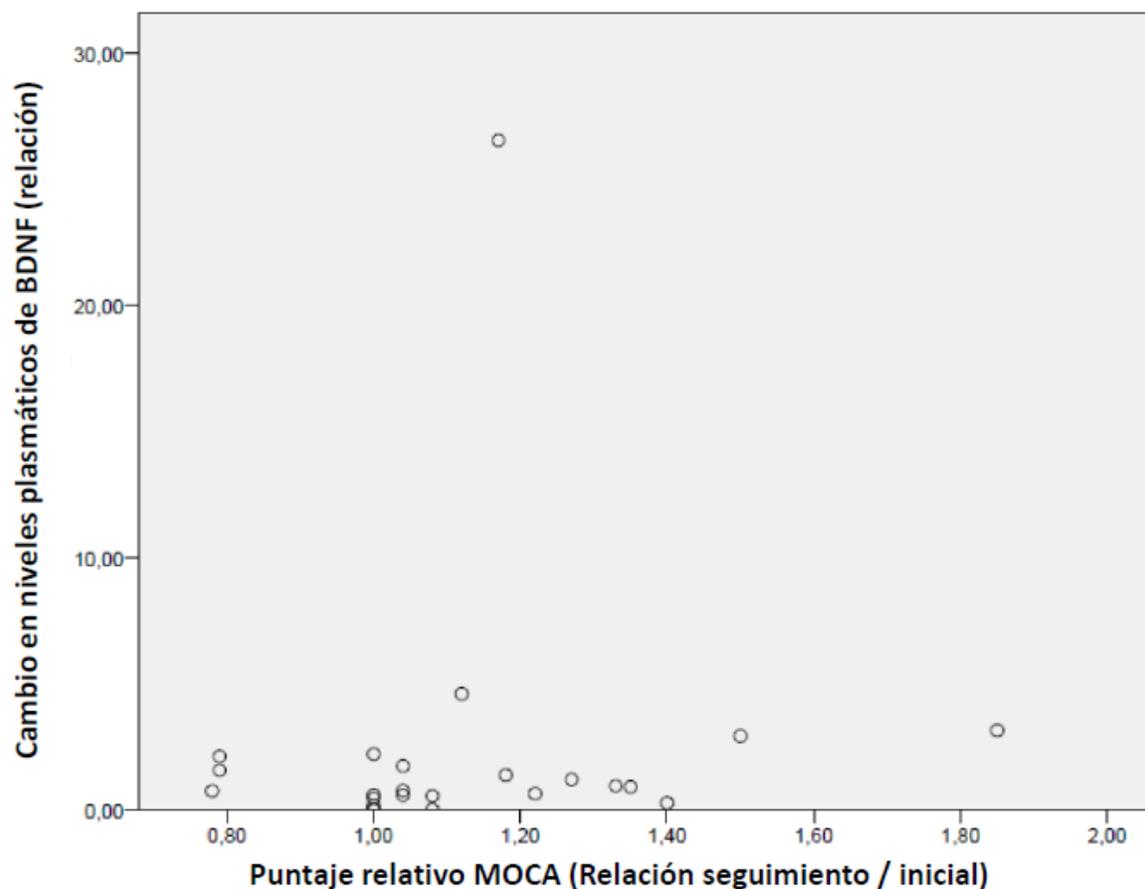


Figura 34. Distribución de valores relativos que expresan el cambio de puntaje MOCA y de los niveles plasmáticos de BDNF, entre la evaluación baseline y la evaluación de seguimiento (n = 24).

Sin embargo, es importante considerar la distribución de los valores relativos de MOCA para un adecuado análisis. Llama la atención que 3 individuos disminuyen su puntaje durante el período de seguimiento y se alejan del patrón mayoritario, en el cual los otros 21 sujetos o mantienen o mejoran su puntaje de MOCA. Esto se ilustra en la figura 35.

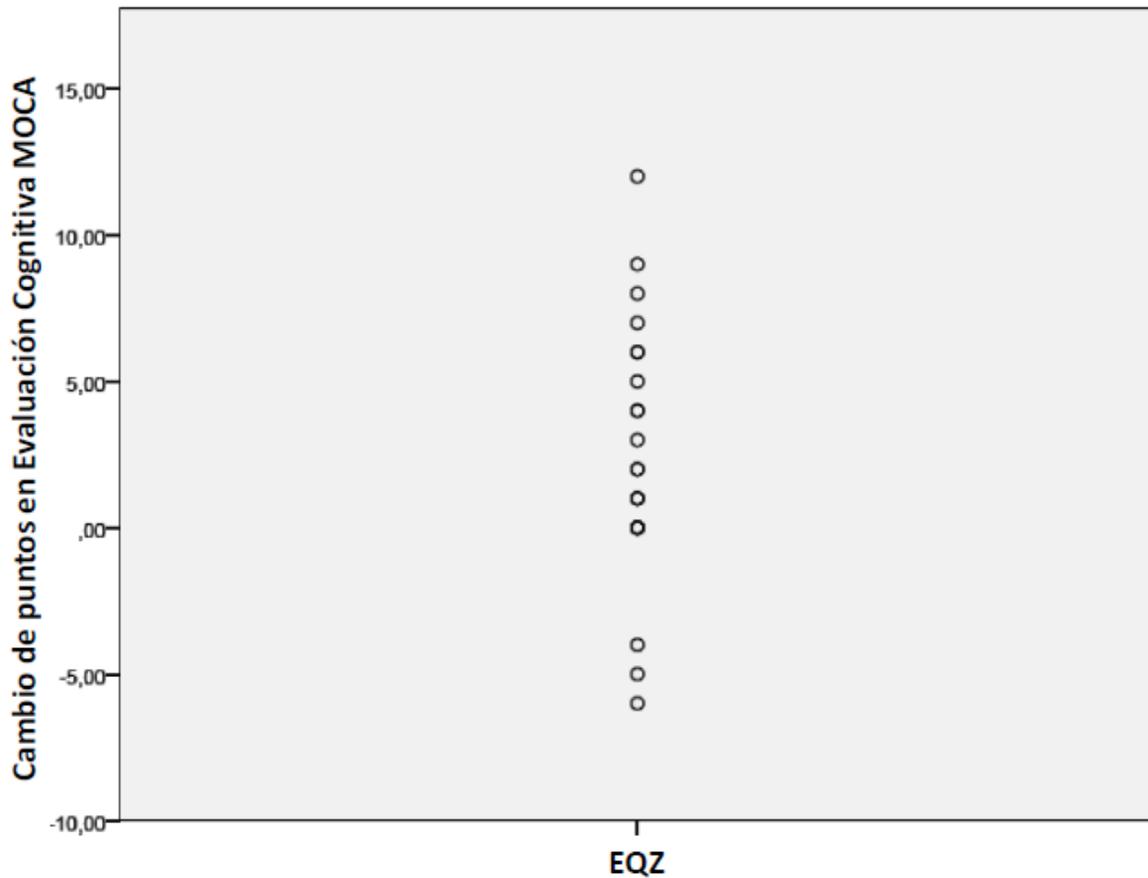


Figura 35. Variación para cada individuo de los resultados obtenidos en la evaluación cognitiva con MOCA en pacientes con esquizofrenia (EQZ). Se considera la diferencia entre el puntaje de la evaluación de seguimiento y la evaluación inicial.

En base a esta observación, para este subgrupo de 21 sujetos que presentan un cambio favorable en su cognición, se realizó nuevamente el análisis de correlación. Si bien para niveles en suero no se encuentra una correlación significativa ($p = 0,41$), sí se obtiene una correlación positiva estadísticamente significativa entre el valor relativo de niveles plasmáticos de BDNF y el valor relativo de MOCA y ($R = 0,48$; $p = 0,03$). Esto se ilustra en la figura 36.

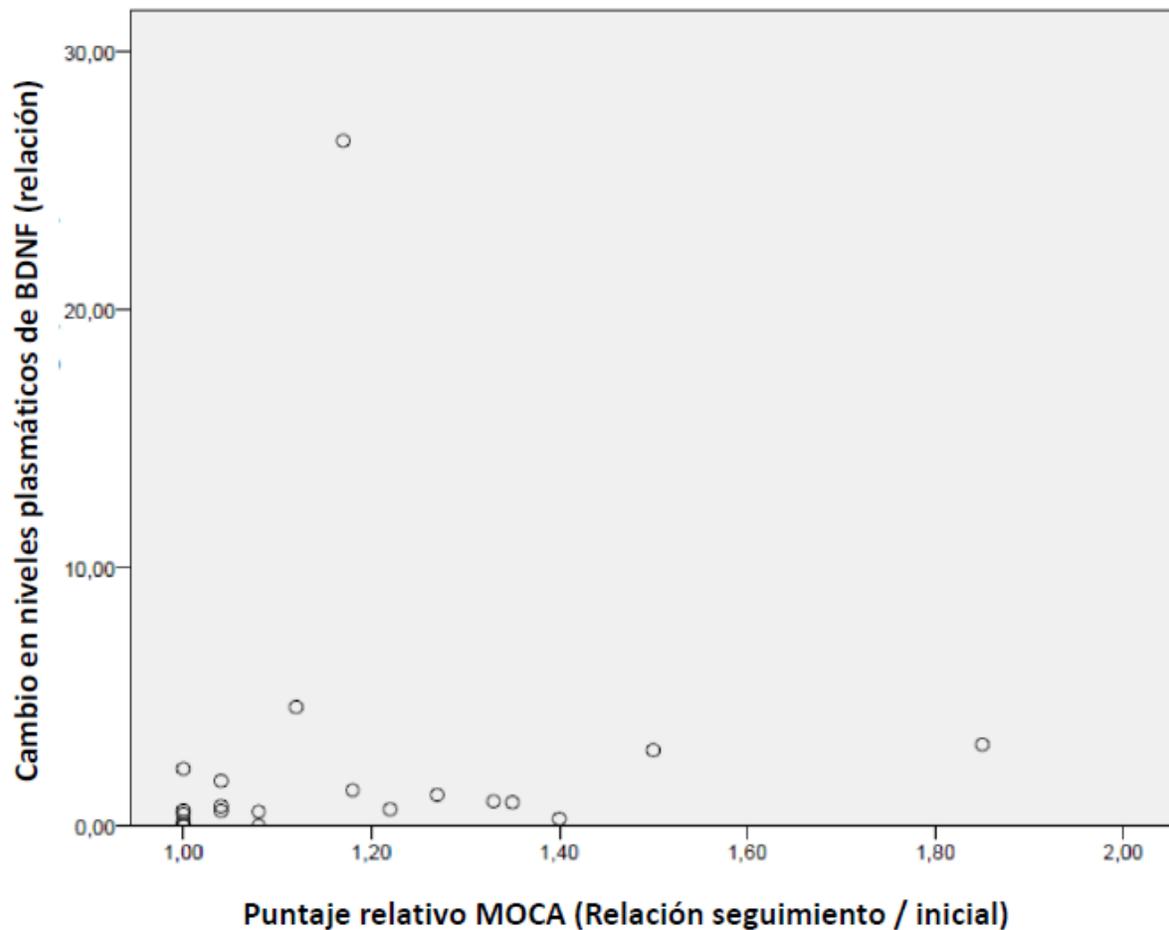


Figura 36. Relación entre el cambio relativo de puntaje en MOCA y el cambio relativo de los niveles de plasmáticos de BDNF, considerando la evaluación baseline y la evaluación de seguimiento (n = 21)

Esta relación estadísticamente significativa no está afectada por un caso que presenta un aumento de BDNF plasmático en una tasa muy superior al promedio. Si se excluye este caso, la relación positiva se mantiene ($R = 0,49$; $p = 0,03$), y se hace más evidente al análisis gráfico, como se ilustra en la figura 37.

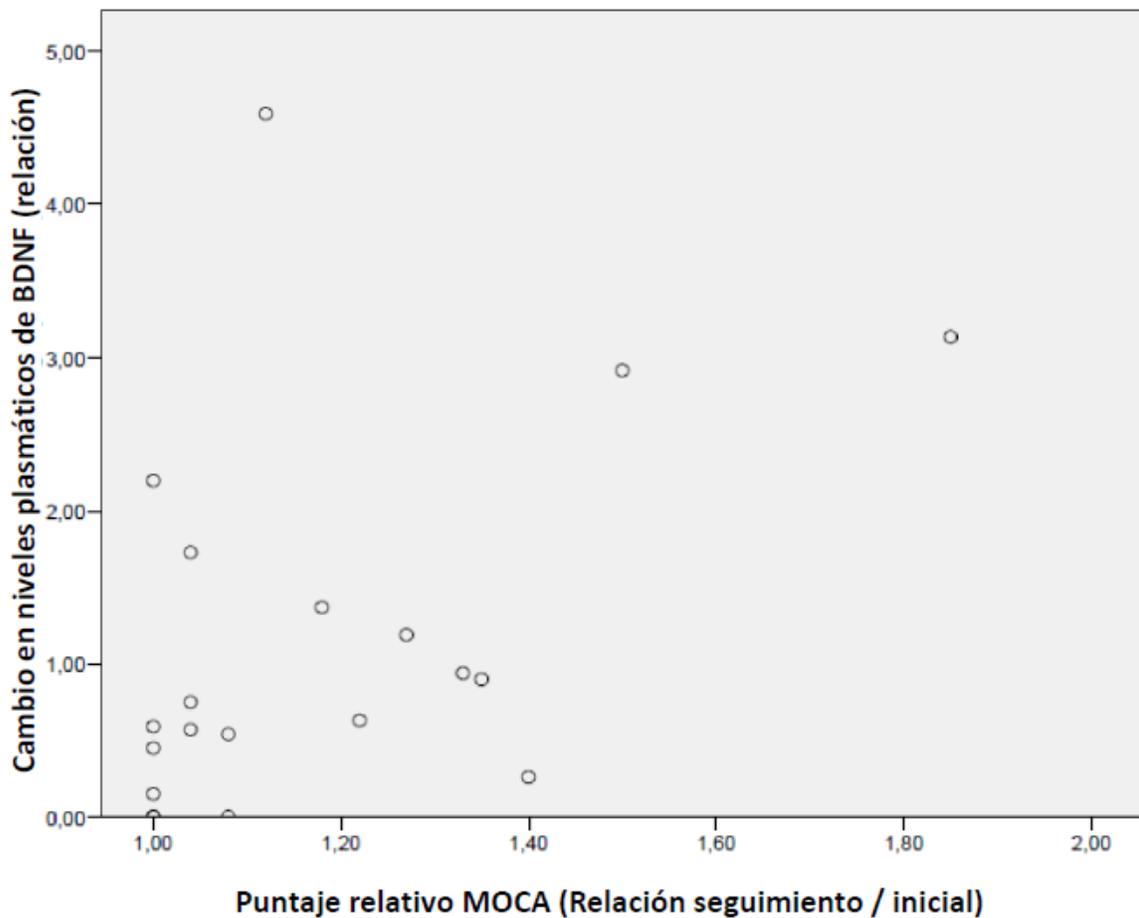


Figura 37. Relación entre el cambio relativo de puntaje en MOCA y el cambio relativo de los niveles de plasmáticos de BDNF, considerando la evaluación baseline y la evaluación de seguimiento (n = 20)

3.2. Correlación entre variaciones en BDNF y en cognición según MCCB

Para estudiar la relación entre los cambios en niveles de BDNF y los cambios en los resultados de la evaluación cognitiva con MCCB, considerando que se dispone de evaluaciones de seguimiento en un número relativamente pequeño ($n = 13$) se buscó una estrategia distinta a los análisis de correlación. Se ha optado por observar los niveles de BDNF en dos subgrupos de pacientes con evolución distinta desde el punto de vista cognitivo, realizando un análisis exploratorio descriptivo.

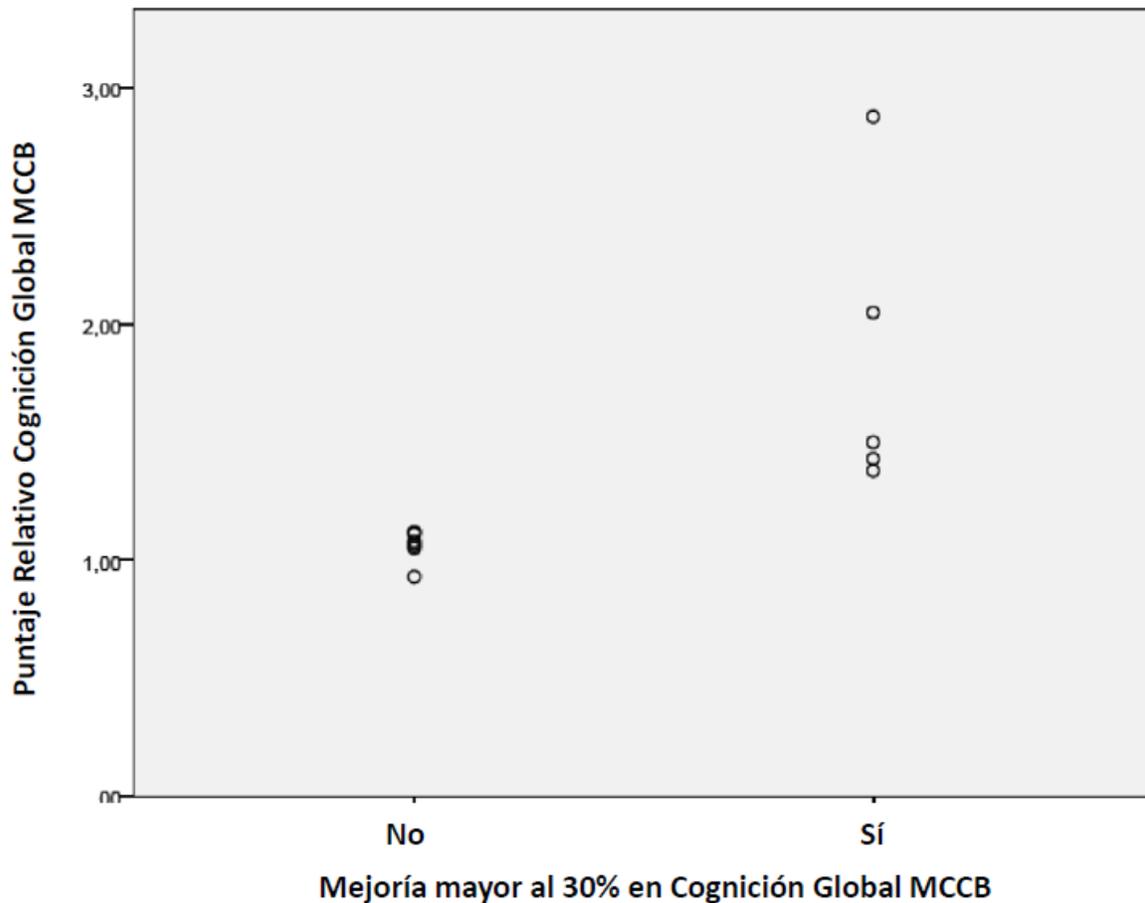


Figura 38. Distribución de puntajes relativos de cambio en cognición global MCCB, para los dos grupos definidos en base a la existencia de mejoría de puntaje mayor a 30% durante el período de seguimiento.

Al observar las variaciones obtenidas en el puntaje de cognición global de MCCB, se pueden distinguir dos grupos, definiendo un umbral de mejoría de 30% en el puntaje durante este período, lo que puede considerarse clínicamente relevante. De esta manera, como se ilustra en la figura 38, se obtiene un subgrupo prácticamente sin cambios ($n = 8$), en el cual los cambios observados oscilan entre un 7% menos y un 12% más de puntaje, en la evaluación de seguimiento en relación a la evaluación baseline, y un grupo donde el puntaje de la evaluación de seguimiento es al menos un 30% mayor en relación a la evaluación baseline ($n = 5$).

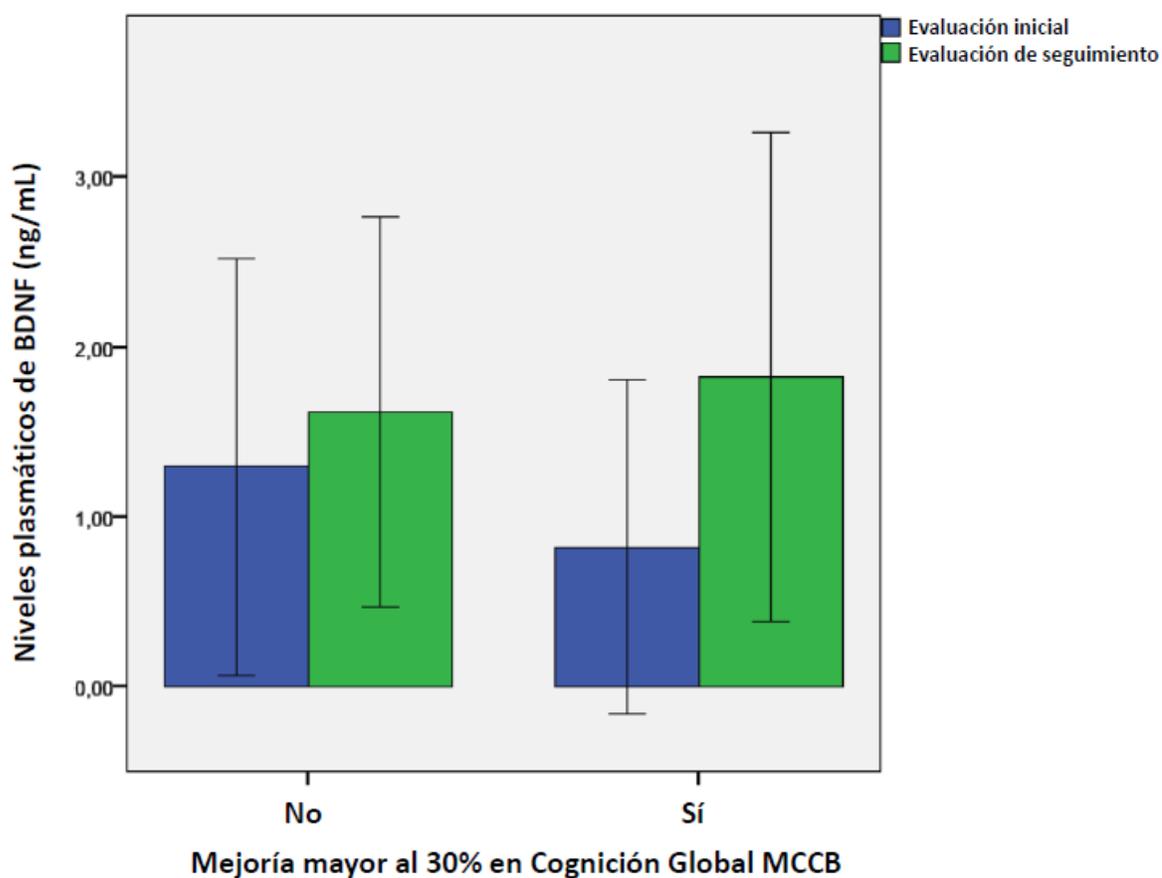


Figura 39. Variaciones en los niveles plasmáticos de BDNF, expresados en ng/ml, entre evaluación baseline y la evaluación de seguimiento, para los dos grupos de pacientes clasificados según el criterio de mejoría en puntaje MCCB de 30% o más.

Desde el punto de vista descriptivo, llama la atención que en el grupo de pacientes que mejora su puntaje de cognición global en MCCB en un 30% o más, se observa un aumento de los niveles plasmáticos de BDNF, como se muestra en la figura 39, mientras que los niveles en suero tienden a mantenerse en valores similares en este mismo grupo a lo largo del período de seguimiento.

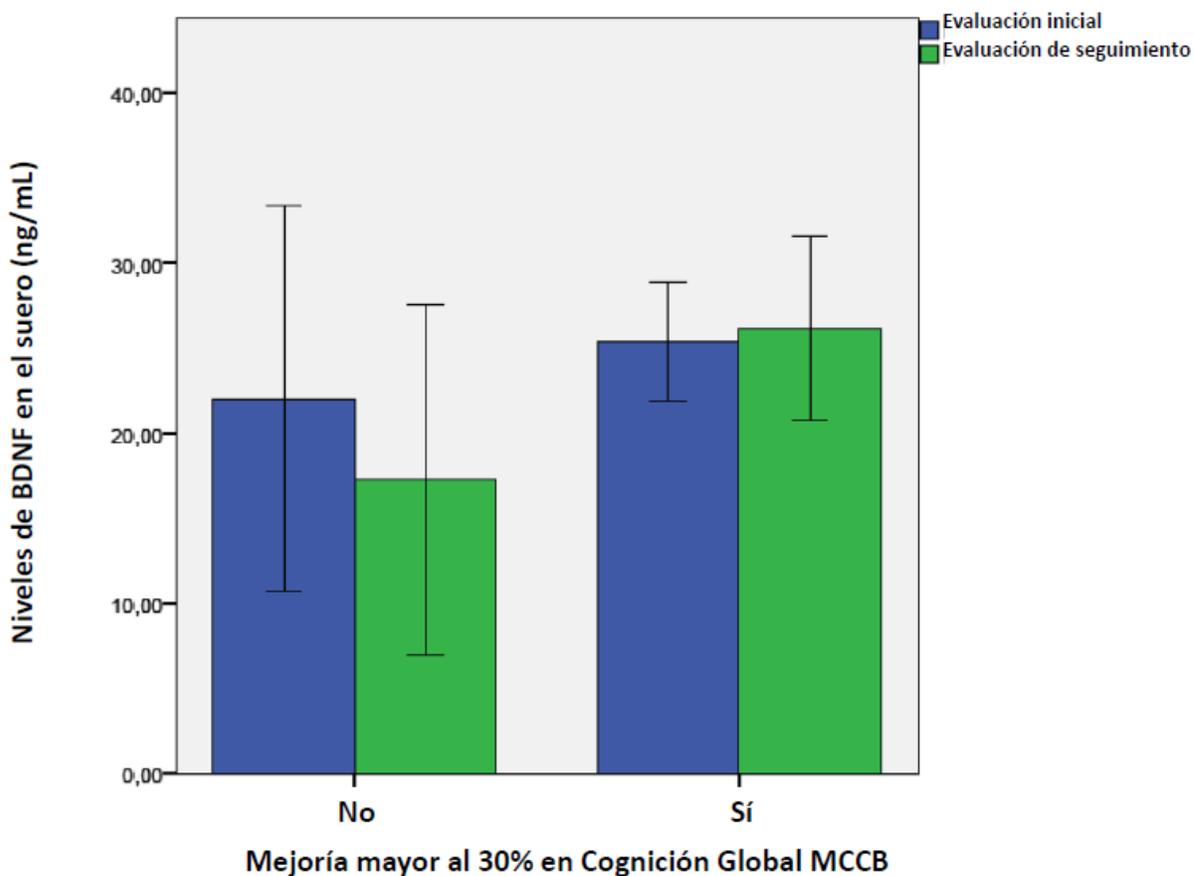


Figura 40. Variaciones en los niveles plasmáticos de BDNF, expresados en ng/ml, entre evaluación baseline y la evaluación de seguimiento, para los dos grupos de pacientes clasificados según el criterio de mejoría en puntaje MCCB de 30% o más.

En cambio, el grupo de pacientes que mantiene su puntaje de cognición global en MCCB sin mayores cambios, tiende a mantener sus niveles de BDNF plasmático, observándose en ellos una tendencia a disminuir los niveles de BDNF en el suero durante este período, lo que se muestra en la figura 40.

4. BDNF como predictor de respuesta a tratamiento para los síntomas cognitivos

Para estudiar el rol de BDNF como predictor de la evolución de los pacientes desde el punto de vista cognitivo, se analizó la correlación entre los niveles de BDNF al momento de la evaluación basal y los cambios en el puntaje de MOCA observados durante el período de tratamiento. Para los niveles de BDNF en el suero, se obtiene una correlación positiva, que no es estadísticamente significativa ($R = 0,23$; $p = 0,28$), considerando el total de pacientes reevaluados ($n = 24$).

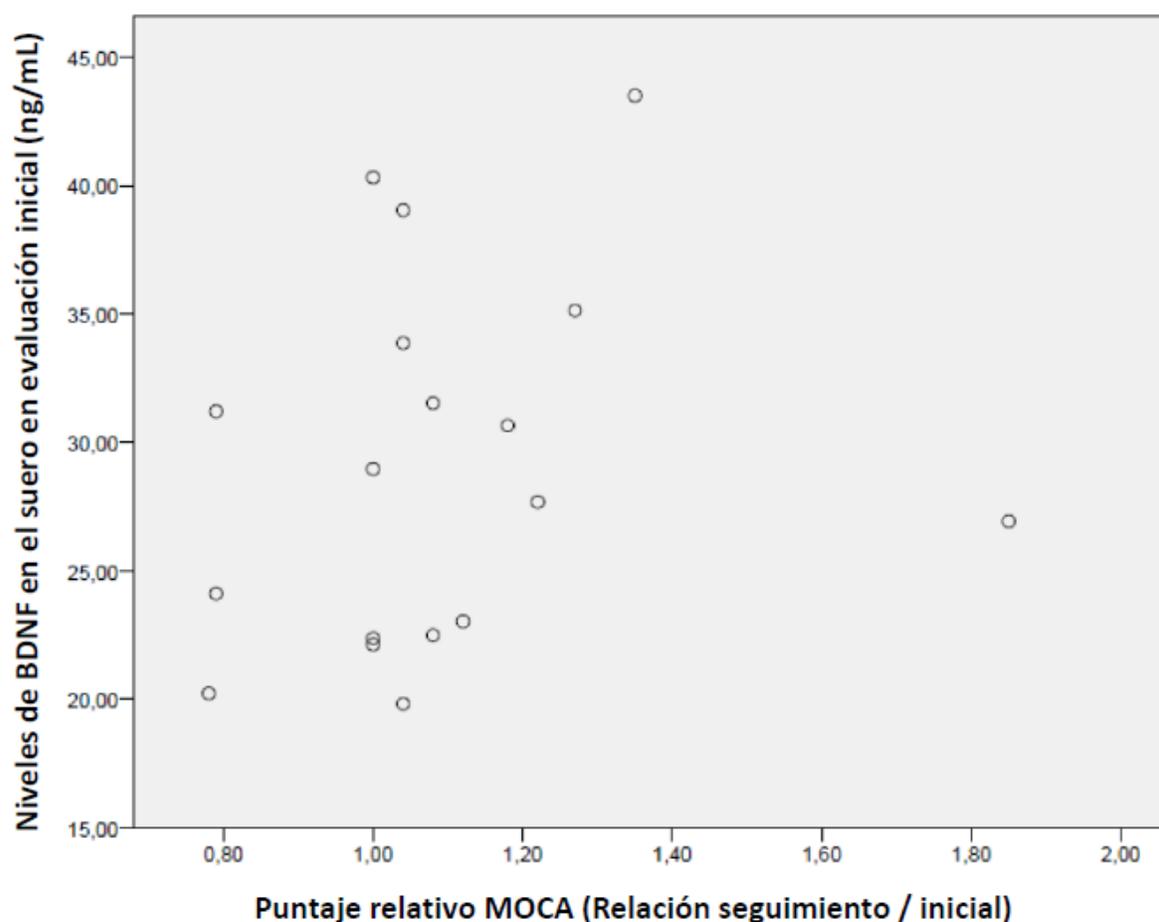


Figura 41. Distribución de valores de niveles de BDNF en el suero al momento de la evaluación basal, para pacientes con distinta evolución desde el punto de vista cognitivo. La relación es expresada como cambio relativo en puntaje de MOCA.

Si se analizan los resultados de niveles de BDNF en el suero para el subgrupo de pacientes que tenían MOCA compatible con déficit cognitivo al momento de su evaluación inicial (n = 18), la correlación positiva se acerca más a la significación estadística (R = 0,32; p = 0,19).

Para los niveles de BDNF plasmático, a diferencia de lo descrito para los niveles en suero, no se observan tendencias ni correlaciones significativas (p = 0,68). Esto se ilustra en las figuras 41 y 42.

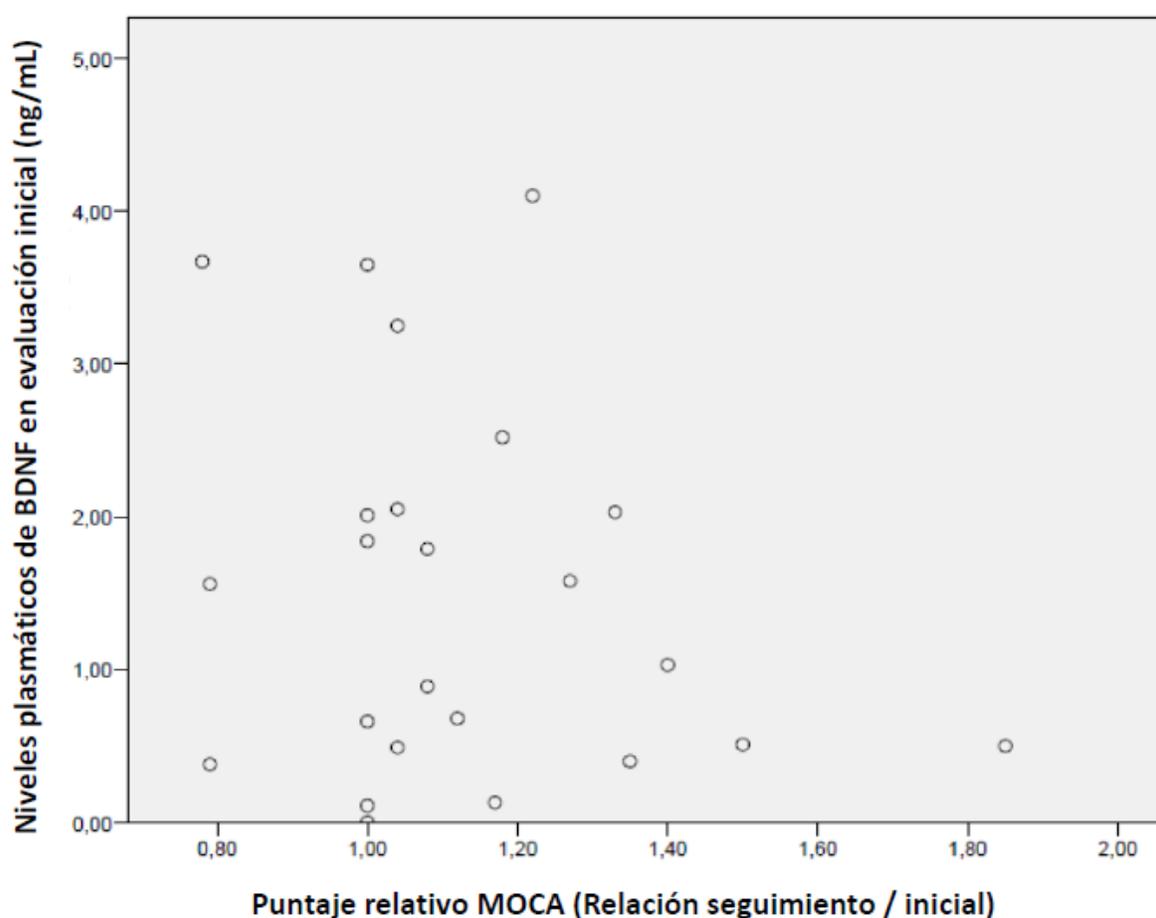


Figura 42. Distribución de valores de niveles de BDNF plasmático al momento de la evaluación basal, para pacientes con distinta evolución desde el punto de vista cognitivo. *La relación es expresada como cambio relativo en puntaje de MOCA.*

Otra aproximación posible para el estudio del rol de los niveles de BDNF como predictor de la evolución desde el punto de vista cognitivo, es la aproximación categorial, clasificando los pacientes que tienen déficit cognitivo al momento de la evaluación inicial en dos subgrupos: los que mejoran lo suficiente para tener una evaluación cognitiva normal al momento de la evaluación de seguimiento, y aquellos que mantienen una evaluación cognitiva compatible con déficit cognitivo a pesar del período de tratamiento.

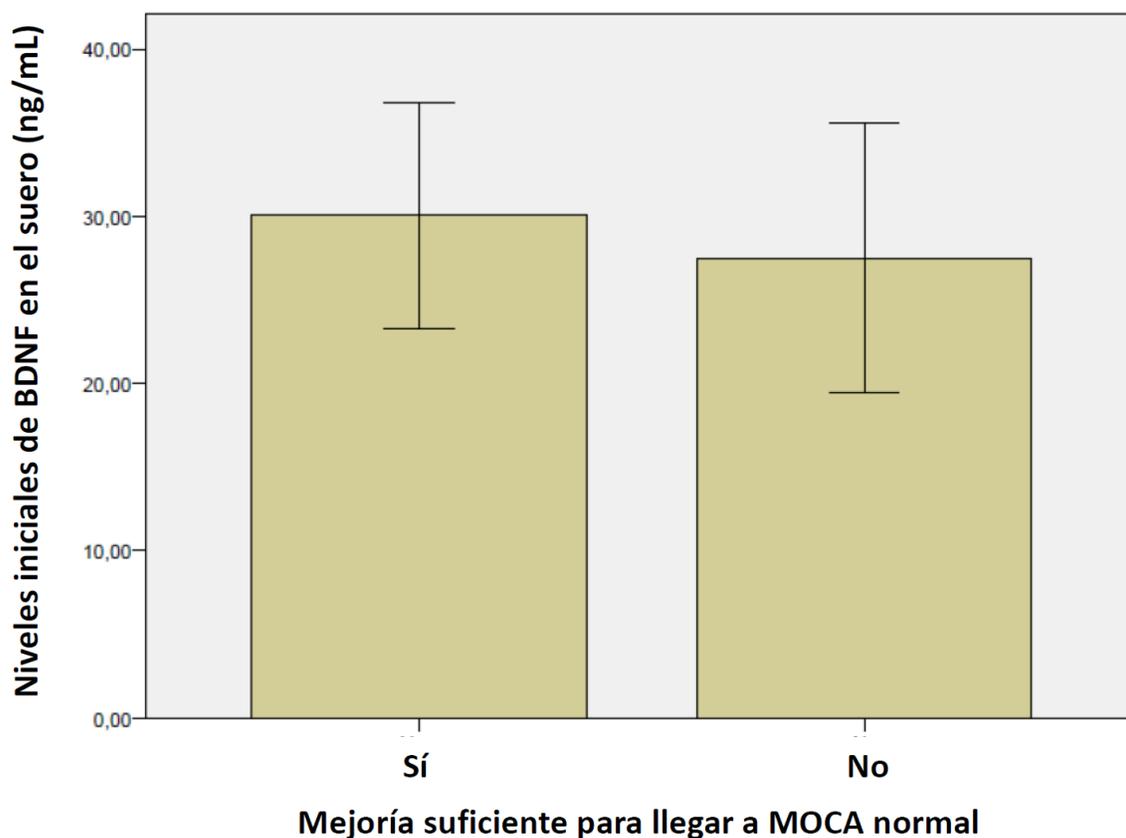


Figura 43. Niveles de BDNF en el suero en evaluación inicial, en dos subgrupos de pacientes con déficit cognitivo de acuerdo a MOCA y que evolucionarán distinto desde el punto de vista cognitivo durante el período de seguimiento. Se muestran los niveles de BDNF en el subgrupo de pacientes con déficit cognitivo en la evaluación inicial y que luego del período de 6 meses se normaliza, y en el subgrupo de pacientes en que el déficit cognitivo se mantiene. Se muestra la desviación estándar en las barras de error (+/-1 desviación estándar).

A partir de los pacientes que presentaban evaluación cognitiva con MOCA compatible con déficit cognitivo al momento de su evaluación inicial (n = 18), se observó la evolución y se constató que un 61% de ellos (n = 11) mejoraron lo suficiente para alcanzar un puntaje de MOCA normal al momento de su evaluación de seguimiento. Se compararon entonces los niveles de BDNF medidos al momento de evaluación basal entre estos dos subgrupos de pacientes de distinta evolución desde el punto cognitivo, resultados que se ilustran en las figuras 43 y 44.

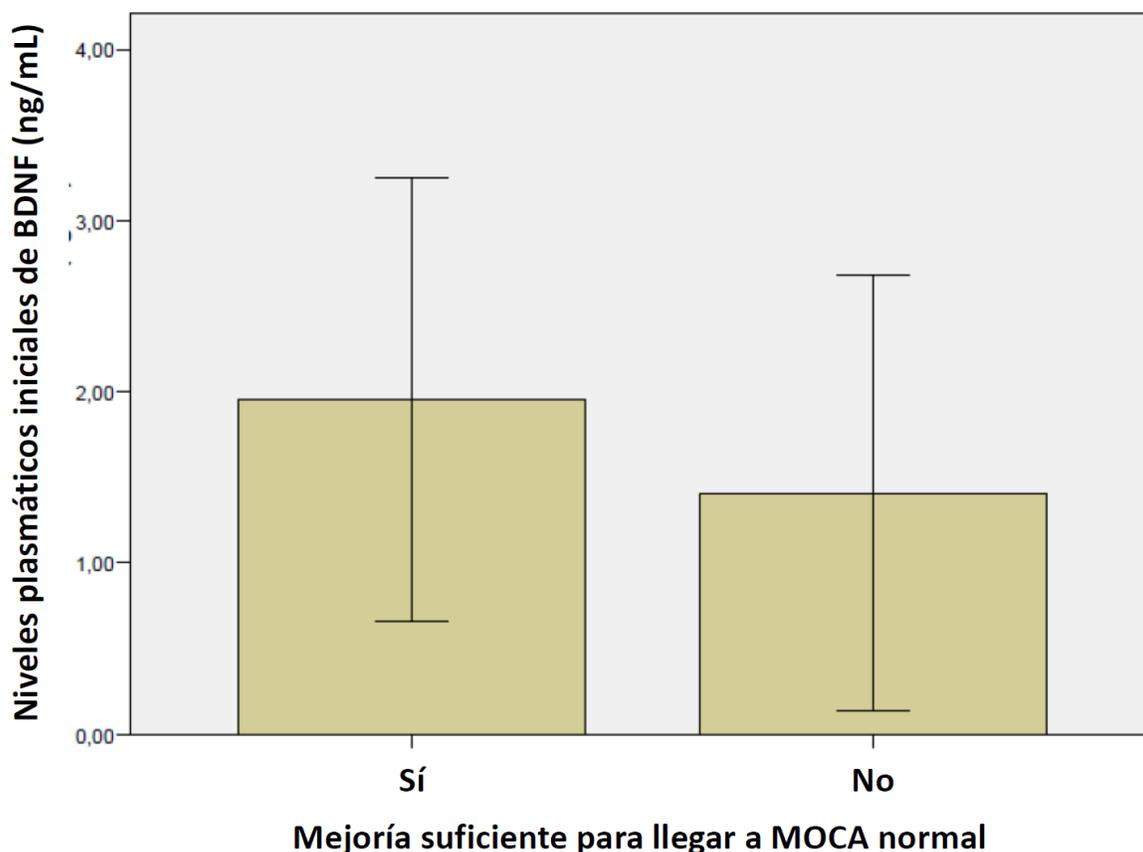


Figura 44. Niveles plasmáticos de BDNF en evaluación inicial, en dos subgrupos de pacientes con déficit cognitivo de acuerdo a MOCA y que evolucionarán distinto desde el punto de vista cognitivo durante el período de seguimiento. Se muestran los niveles de BDNF en el subgrupo de pacientes con déficit cognitivo en la evaluación inicial y que luego del período de 6 meses se normaliza, y en el subgrupo de pacientes en que el déficit cognitivo se mantiene. Se muestra la desviación estándar en las barras de error (+/-1 desviación estándar).

Los niveles plasmáticos de BDNF son mayores en el momento inicial en el subgrupo de pacientes que evolucionará mejor desde el punto de vista cognitivo y que llegan a tener un MOCA normal en la evaluación de seguimiento, pero esta diferencia no alcanza la significación estadística ($p = 0,29$). Lo mismo sucede para los niveles de BDNF en el suero ($p = 0,38$), de acuerdo a la U de Mann Whitney.

V. Discusión y conclusiones

En este estudio se han obtenido diversos hallazgos positivos, estadísticamente significativos, que permiten confirmar la hipótesis y afirmar que efectivamente existe una correlación positiva entre cognición y niveles de BDNF en sangre periférica en pacientes con esquizofrenia.

En primer lugar, se ha encontrado una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre el nivel de BDNF plasmático y el puntaje de MOCA, en el grupo de pacientes con esquizofrenia que presenta déficit cognitivo de acuerdo a esta evaluación neurocognitiva ($p = 0,04$).

En segundo lugar, se ha encontrado una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre el nivel de BDNF en el suero y el puntaje obtenido en el dominio cognitivo atención/vigilancia de la evaluación cognitiva con MCCB ($p < 0,05$).

Adicionalmente, se cuenta con diversos resultados que, si bien no alcanzaron significación estadística, muestran tendencias que apuntan en la misma dirección. Entre ellos podemos mencionar, por un lado, la tendencia a correlación positiva entre el puntaje de MOCA y los niveles de BDNF en el suero ($p = 0,11$), y por otro, la tendencia hacia una correlación positiva entre el puntaje de cognición global de la MCCB y los niveles de BDNF en el suero ($p = 0,20$).

Respecto a la aproximación categorial, los niveles de BDNF en el suero fueron menores en el grupo de sujetos que tuvieron evaluación MOCA compatible con déficit cognitivo ($p = 0,17$), en comparación a los sujetos con MOCA dentro de rango normal, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

La comparación de niveles de BDNF entre pacientes con esquizofrenia y sujetos del grupo control en nuestra muestra mostró niveles menores en los pacientes, diferencia significativa en

el caso de niveles plasmáticos ($p = 0,04$) y no significativa en el caso de niveles en suero ($p = 0,14$).

En la literatura sobre diferencias de niveles de BDNF entre pacientes y controles, se encuentran publicaciones que hablan de niveles mayores, otros de diferencias indistinguibles, y otros de niveles menores. En el meta-análisis reciente de Green y cols. (2011), se concluye que los niveles de BDNF en sangre periférica son menores en pacientes con esquizofrenia, pero con una heterogeneidad considerable e inexplicada entre los distintos estudios.

En base a nuestros resultados, es posible plantear que parte de esa heterogeneidad entre los estudios puede explicarse por la inclusión de pacientes con esquizofrenia de distinto rendimiento cognitivo. En los pacientes de nuestra muestra, al clasificarlos en subgrupos según su rendimiento cognitivo obtenido en la evaluación con MCCB, y luego volver a compararlos en cuanto a niveles de BDNF con el grupo control, se obtuvo que los niveles de BDNF son significativamente menores en los pacientes con esquizofrenia pertenecientes a los subgrupos de peor rendimiento cognitivo, tanto para niveles plasmáticos ($p = 0,01$) como para niveles en suero ($p = 0,01$). En cambio, los niveles de BDNF en los pacientes con esquizofrenia pertenecientes a los subgrupos de mejor rendimiento cognitivo, no son significativamente diferentes de los del grupo control, tanto para niveles plasmáticos ($p = 0,73$) como para niveles en suero ($p = 0,37$).

En el caso de los niveles en suero de BDNF, a pesar de que al dividir los pacientes en subgrupos se cuenta con un número de sujetos aún más pequeño para la comparación, la ventaja de contar con un grupo más homogéneo desde el punto de vista cognitivo permite que se observen diferencias en los niveles de BDNF que no se encuentran al considerar el grupo total.

Al comparar los distintos subgrupos de pacientes entre sí, clasificados según sus resultados en MCCB, los niveles de BDNF fueron significativamente menores en los pacientes con esquizofrenia de peor rendimiento cognitivo en comparación a los pacientes con esquizofrenia

de mejor rendimiento cognitivo, tanto para niveles de BDNF plasmático ($p = 0,03$) como para los niveles de BDNF en el suero ($p = 0,02$).

Todo este conjunto de hallazgos positivos, pertenecientes todos al análisis al corte transversal, entrega evidencia importante para sustentar la hipótesis, y da cuenta de parte importante de los objetivos de este proyecto. Sin embargo, es importante considerar también los hallazgos positivos obtenidos en el análisis al corte longitudinal.

Si bien no se encontraron variaciones significativas en los niveles de BDNF, lo que coincide con parte de la literatura sobre pacientes en tratamiento con antipsicóticos atípicos, cabe destacar que sí se encontraron cambios favorables en la cognición de los pacientes tras el período de seguimiento, tanto en la evaluación cognitiva con MOCA como en la evaluación cognitiva con MATRICS. Esto permite dar sustento al enfoque de estudiar biomarcadores que se relacionen con variaciones en la respuesta a tratamiento.

En este sentido, un hallazgo positivo relevante para este objetivo es el haber obtenido una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre los cambios en el puntaje MOCA y los cambios en los niveles de BDNF plasmático ($p = 0,03$) que se dieron durante el período de seguimiento. Para encontrar esta relación fue de gran utilidad expresar cada una de estas variables como valores relativos en relación al valor obtenido en la evaluación inicial.

Finalmente, el que algunos pacientes con déficit cognitivo según MOCA mejoran lo suficiente para llegar a tener un MOCA normal en su evaluación de seguimiento, mientras otros persisten con MOCA dentro de rango de déficit cognitivo, apoya la idea de que este puede ser un buen modelo para estudiar biomarcadores moleculares que puedan ser útiles como predictores de respuesta a tratamiento. Cabe destacar que, los niveles de BDNF al momento de la evaluación inicial fueron mayores en los pacientes que mejoraron lo suficiente durante el período de seguimiento para cambiar de categoría en el MOCA, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

En la literatura reciente, en los últimos tres años -con posterioridad al inicio de la fase de ejecución de este proyecto-, han aparecido algunas publicaciones que han estudiado también la relación entre niveles de BDNF y funcionamiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia, y que son concordantes nuestros resultados (Niitsu y cols., 2011; Zhang y cols., 2012; Ruiz de Azua y cols., 2013; Asevedo y cols., 2013).

Asevedo y cols. (2013) describieron que los niveles de BDNF tenían una correlación positiva con una tarea de generación semántica, en una muestra de pacientes con esquizofrenia crónica donde la mayoría (55%) de los pacientes cumplía el criterio de resistencia a tratamiento.

Zhang y cols. (2012) estudiaron una muestra de pacientes con esquizofrenia crónica resistente a tratamiento, y encontraron que los niveles de BDNF en el suero están correlacionados positivamente con la memoria verbal inmediata. En una publicación separada (2012), también reportaron que esta correlación puede ser dependiente del polimorfismo val66met.

Ruiz de Azua y cols. (2013) encontraron una asociación positiva entre niveles de BDNF plasmático y cinco dominios cognitivos (capacidad de aprendizaje, memoria inmediata y diferida, pensamiento abstracto y velocidad de procesamiento) en un estudio de pacientes hospitalizados que se encontraban cursando su primer episodio psicótico.

Niitsu y cols. (2011) estudiaron una muestra de pacientes ambulatorios con esquizofrenia crónica, los que se encontraban clínicamente estables. En estos pacientes no encontraron asociación entre BDNF y la mayoría de las evaluaciones cognitivas realizadas, con la excepción de una asociación positiva entre BDNF y la subprueba de información del Wechsler Adult Intelligence Scale Revised (WAIS-R).

En relación a estos estudios, cabe mencionar que nuestra muestra corresponde a pacientes en su mayoría con un corto tiempo de evolución, considerando que un 85% cumple criterios para esquizofrenia de comienzo reciente (“recent onset”), definido como menos de cinco años desde el momento de inicio de la enfermedad. Por otra parte, sólo la mitad de nuestros pacientes se encontraba recuperándose de su primer episodio psicótico al momento de la

evaluación inicial, mientras que la otra mitad ya no se encuentra dentro de este período crítico. En este contexto, las diferencias entre las poblaciones estudiadas por estos autores y la de este estudio pueden ser consideradas un aspecto de aporte original de este trabajo.

Otro aspecto importante que lo diferencia de estos estudios corresponde a las evaluaciones neuropsicológicas realizadas, ya que los estudios mencionados utilizan distintas pruebas neurocognitivas, siendo nuestro estudio el único que incorpora la batería cognitiva de consenso de MATRICS, aspecto que puede ser clave en el futuro para analizar similitudes o diferencias con otros estudios.

Es necesario también abordar ciertas limitaciones relevantes de nuestro estudio. En primer lugar, se cuenta con un tamaño muestral suficiente para el análisis al corte transversal de la relación entre niveles de BDNF y funcionamiento cognitivo de acuerdo a la evaluación con MOCA, de acuerdo al cálculo detallado en la metodología. Sin embargo, se cuenta todavía con un tamaño muestral que puede ser considerado insuficiente para el análisis de la relación entre niveles de BDNF y funcionamiento cognitivo de acuerdo a la evaluación con MCCB, y para la evaluación al corte longitudinal de los cambios ocurridos durante el período de seguimiento. En este contexto, en los casos en que no se encuentra asociación significativa, puede que no exista tal asociación, o que ésta exista pero no se haya detectado debido a una muestra de pacientes de tamaño insuficiente para detectar esta asociación. Este podría ser el caso de los análisis sobre niveles de BDNF en la evaluación inicial como predictor de respuesta a tratamiento.

Si bien se tomaron medidas para tener una población de pacientes lo más homogénea posible, de todas maneras existe cierto grado de heterogeneidad en la muestra, en términos de tratamiento y de tiempo de evolución de la enfermedad. Inicialmente, se definió como prioritario reclutar pacientes que tuvieran un tiempo de evolución de 5 años o menos desde el inicio de su enfermedad (correspondientes al concepto definido en la literatura como “recent-onset schizophrenia”), y que se encontraran en tratamiento antipsicótico con al menos un antipsicótico atípico. Sin embargo, considerando la necesidad de avanzar en el reclutamiento

de un número suficiente de pacientes dentro de plazos oportunos, se debió flexibilizar estos criterios hasta llegar a los descritos en la sección de metodología.

Respecto a la evaluación cognitiva con MOCA, es una herramienta válida como screening para deterioro cognitivo, pero que no fue diseñada para pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Sin embargo, al consultar con expertos en esta área de investigación (Vinogradov y cols.) se ha obtenido una apreciación favorable del uso de esta herramienta para estos objetivos. Adicionalmente, se cuenta con el permiso de los autores de esta prueba (Nasreddine y cols.) para su utilización en el contexto de esta investigación. Con posterioridad al inicio de este trabajo, ha sido también utilizada por otros autores para estudios de la función cognitiva en pacientes con esquizofrenia (Fisekovic y cols., 2012).

Respecto a la evaluación cognitiva con MCCB, la principal limitación es la referida a la implementación tardía con la consiguiente disminución en el número total de sujetos evaluados a la fecha. Sin embargo, el proceso de implementación de esta evaluación (desde la adquisición hasta la capacitación para su ejecución) puede ser considerado satisfactorio en el contexto del desarrollo de una línea de investigación.

Respecto a los niveles de BDNF, es necesario considerar varios potenciales aspectos de variabilidad en los resultados. Variaciones en las condiciones pre analíticas de las muestras de plasma, en particular respecto a la temperatura, pueden alterar los resultados. Al inicio se tomó conocimiento de la importancia de mantener cadena de frío durante el transporte de las muestras al laboratorio, y se tomaron de inmediato las medidas necesarias para asegurar el transporte a 4°C (Elfving y cols., 2010).

Otro aspecto relevante es la relación con el ejercicio físico y el índice de masa corporal (IMC), lo que se consignó en aproximadamente la mitad de los casos (desde que se implementó el preguntar sistemáticamente por tipo y frecuencia de ejercicio). Por otra parte, respecto a las variaciones cíclicas en los niveles de BDNF, es importante considerar las variaciones circadianas a lo largo del día, y aquellas relacionadas con el ciclo menstrual en las mujeres. Si bien se consideró controlar la variabilidad en mujeres relacionada con variaciones en los

niveles plasmáticos de BDNF a lo largo del ciclo menstrual, esto no fue posible en la práctica. Respecto a las variaciones circadianas a lo largo del día, las muestras sí fueron tomadas a la misma hora del día aproximadamente (alrededor del mediodía).

Es importante considerar la evaluación con PANSS para la evaluación de síntomas positivos y negativos y con BDI para la evaluación de síntomas depresivos, para estudiar su potencial relación tanto con los niveles de BDNF como con los síntomas cognitivos. Esta última se implementó con posterioridad al inicio de la evaluación de los primeros pacientes, ya que inicialmente se optó por la escala de Hamilton que mostró falencias al momento de su aplicación práctica. Si bien no fue posible realizar estas evaluaciones en todos los casos, considerando también que ante limitaciones de tiempo siempre se priorizó realizar las evaluaciones correspondientes al objetivo principal de este trabajo, sí se logró implementar estas evaluaciones y están disponibles para la continuidad de una línea de investigación.

Los resultados principales son consistentes también con lo descrito en la literatura en estudios básicos. A nivel básico, son consistentes con el rol descrito para BDNF como uno de los genes candidatos para explicar al menos parte de la etiopatogenia de la esquizofrenia y como una proteína clave para la neuroplasticidad, el aprendizaje y la memoria. Adicionalmente, en el caso de los resultados en el corte longitudinal, son consistentes con la capacidad de algunos antipsicóticos para actuar favorablemente sobre los síntomas cognitivos y para modular la expresión de BDNF.

Como se ha descrito, alteraciones en los factores neurotróficos como BDNF, en cuanto a los niveles de esta proteína, pueden contribuir a un desarrollo cerebral alterado, a falta de conectividad sináptica, y a problemas en la neuroplasticidad, y explicar al menos en parte, algunas de las anomalías morfológicas y neuroquímicas que se han encontrado en los cerebros de los pacientes con esquizofrenia (Durany y Thome, 2004; Shoval y Weizman, 2005; Buckley y cols., 2007). Por otra parte, el papel de BDNF en el aprendizaje y la memoria se ha demostrado en estudios en varios niveles. En estudios celulares y moleculares, se ha demostrado que se requiere la secreción de BDNF para la potenciación a largo plazo (LTP) y depresión a largo plazo (LTD), que son los mecanismos celulares subyacentes aprendizaje y la

memoria (Aicardi y cols., 2004; Poo 2001). En modelos animales, el papel de BDNF en la cognición se ha evaluado en estudios con ratones mutantes para BDNF que muestran déficits de aprendizaje y alteraciones en el patrón de discriminación dependiente del hipocampo (Korte y cols., 1996; Gorski y cols., 2003). En sujetos humanos, los niveles de BDNF bajo en suero están asociados con la reducción en el volumen del hipocampo en la aparición de la esquizofrenia (Rizos y cols., 2011). Todos ellos, hallazgos establecidos en la literatura que apuntan hacia un efecto positivo de la presencia de BDNF en el funcionamiento cognitivo, y que son por lo tanto concordantes con nuestros resultados principales.

En suma, a pesar de las limitaciones descritas, los resultados de este estudio –al igual que los estudios con resultados concordantes disponibles en la literatura, tanto básicos como clínicos– apoyan la hipótesis. Esto sugiere que los niveles plasmáticos de BDNF pueden tener un rol como biomarcador de mejor funcionamiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia.

Cabe mencionar que, al igual que en otros estudios sobre la neurobiología de la esquizofrenia, diferenciar los eventos primarios de epifenómenos es una tarea difícil (Harrison y Weinberger, 2005). En este sentido, este estudio muestra una correlación entre los niveles de BDNF y el funcionamiento cognitivo, lo que sugiere que BDNF puede participar en los mecanismos moleculares que modulan la cognición, pero en ningún caso prueba un efecto causal directo.

A pesar de la discusión anterior, es importante considerar que la caracterización de la relación entre BDNF y el funcionamiento cognitivo es relevante no sólo desde el punto de vista teórico, sino que además tiene potencial utilidad clínica. Las funciones cognitivas son relativamente difíciles de medir; considerando que su evaluación requiere un monto considerable de tiempo, profesionales capacitados, y tiene un costo elevado, en la práctica pocos pacientes cuentan con una evaluación formal de su funcionamiento cognitivo. En cambio, biomarcadores moleculares de los síntomas cognitivos como los niveles de BDNF pueden ser fácilmente obtenidos por ejemplo a partir de una muestra de sangre. De esta manera, a partir de un proceso similar a exámenes de laboratorio disponibles en otras áreas de la medicina, se podría contar con un indicador biológico de una función clínicamente relevante, en este caso de la

función cognitiva. Esto podría tener implicancias para la toma de decisiones sobre tratamiento o sobre la indicación de una evaluación neurocognitiva completa.

Adicionalmente, contar con un buen biomarcador molecular de los síntomas cognitivos puede ser considerado un paso inicial que permita avanzar en estudios futuros (o en la continuidad del presente estudio) para contar con un predictor de respuesta a tratamiento farmacológico para síntomas cognitivos. Esto es importante tanto desde el punto de vista básico como desde el punto de vista clínico. Desde el punto de vista básico, aporta información sobre las alteraciones moleculares subyacentes al déficit cognitivo en la esquizofrenia, y potencialmente podría aportar información sobre el mecanismo de acción de los antipsicóticos en relación a su efecto sobre la cognición en estos pacientes. Desde el punto de vista clínico, la medición de niveles de BDNF puede llegar a ser un examen de apoyo que sirva para contribuir a determinar el pronóstico funcional del paciente, estimar la necesidad de otras medidas terapéuticas no farmacológicas, como rehabilitación neurocognitiva, en el contexto de un tratamiento integral.

Es importante destacar que el presente trabajo no habría sido posible de no haberse definido como un proyecto colaborativo, multicéntrico, y con participación de equipos multidisciplinarios para cumplir con los objetivos. Tanto los resultados promisorios como esta experiencia favorable permiten plantear una continuidad de esta línea de investigación.

Como principal línea a futuro se encuentra el expandir el estudio de biomarcadores moleculares desde el nivel de proteína al nivel genético. En una primera etapa, esto contempla un estudio más completo de la función de BDNF, complementando la medición del nivel de esta proteína en plasma y suero sanguíneo con el estudio del polimorfismo val66met del gen BDNF en estos pacientes. Se obtuvo autorización por parte del comité de ética para introducir evaluación del polimorfismo val66met de BDNF en el consentimiento informado, se implementó la técnica en el laboratorio, y se cuenta ya con muestras recolectadas de parte importante de los pacientes que han participado en este estudio que dieron su consentimiento para esta evaluación.

Como paso siguiente, manteniendo la base actual de evaluaciones clínicas y neurocognitivas, se considera ampliar la búsqueda de biomarcadores a un análisis amplio de genes posiblemente relacionados con el funcionamiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia, con la técnica denominada GWAS (Estudio Extenso de Asociación del Genoma). Para esto se ha redactado el proyecto “Bases farmacogenómicas de la mejoría cognitiva en pacientes con esquizofrenia en tratamiento antipsicótico”, que ha sido recientemente aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, y que ya cuenta con financiamiento para su fase inicial, en contexto del Concurso de Investigación “Proyecto Semilla” del Biomedical Neuroscience Institute (BNI).

Adicionalmente, un importante lineamiento futuro es aumentar los niveles de colaboración con otras investigaciones que compartan interés en la misma población de pacientes y que estudien otros tipos de biomarcadores. Esto permitirá contar con una evaluación más completa de los pacientes, y potencialmente buscar asociaciones de biomarcadores moleculares con biomarcadores de otras áreas de la neurobiología, tanto para aumentar nuestra comprensión sobre el funcionamiento del cerebro como para construir herramientas de apoyo diagnóstico y pronóstico de potencial utilidad clínica.

Referencias

Aicardi G, Argilli E, Capello S, Santi S, Riccio M, Thoenen H, Canossa M. Induction of long-term potentiation and depression is reflected by corresponding changes in secretion of endogenous brain-derived neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15788-92

Asevedo E., Gadelha A., Noto C., Mansur R., Zugman A., Belangero S., Berberian A., Scarpato B., Leclerc E., Teixeira A., Gama C., Bressan R., Brietzke E. (2013) Impact of peripheral levels of chemokines, BDNF and oxidative markers on cognition in individuals with schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 10, 1376-82.

American Psychiatric Association: DSM IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed 4. Washington American Psychiatric Press, 1994

American Psychiatric Association: DSM 5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed. 5. Washington American Psychiatric Press, 2013

Angelucci F, Brene S, Mathé AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Molecular Psychiatry* 2005; 10:345-352

Asor E, Ben-Shachar D. Platelets: A possible glance into brain biological processes in schizophrenia. *World J Psychiatry.* 2012; 2(6):124-133.

Araya R, Rojas G, Fritsch R, Acuña J, Lewis G. Common Mental Disorders in Santiago, Chile: Prevalence and socio-demographic correlates. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 228-33

Arranz MJ, J de Leon. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Molecular Psychiatry* 2007; 12:707-747

Autry A, Monteggia L. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neuropsychiatric Disorders. *Pharmacological Reviews* 2012; 64:238-258

Bahn S1, Schwarz E. Serum-based biomarkers for psychiatric disorders. *Nervenarzt*. 2011; 82(11):1395-6

Barde YA. The nerve growth factor family. *Prog Growth Factor Res*. 1990; 2(4): 237-48

Başar E, Güntekin B. Review of delta, theta, alpha, beta, and gamma response oscillations in neuropsychiatric disorders. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2013; 62:303-41.

Beck, A.T., Rush, A.J., Shaw, B.F. y Emery, G. (1979). *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford Press.

Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, Pappadopulos E, Willson DF, Alvir JM, Woerner MG, Geisler S, Kane JM, Lieberman JA. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 2000; 157(4): 549-59

Bleuler, E. *Demencia Precoz o el grupo de las Esquizofrenias*. Ed. Hormé, Buenos Aires, 1960. Título original: "Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien." *Handbuch der Psychiatrie*. Leipzig and Vienna, 1911-1928

Bowie C, Harvey P. Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2006; 2: 531-6

Buckley P, MahadikS, Pillai A, Terry A. Neurotrophins and schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2007; 94: 1-11

Buckley PF, Pillai A, Evans D, Stirewalt E, Mahadik S. Brain derived neurotrophic factor in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research* 2007; 91: 1-5.

Cao H, Duan J, Lin D, Shugart YY, Calhoun V, Wang YP. Sparse representation-based biomarker selection for schizophrenia with integrated analysis of fMRI and SNPs. *Neuroimage*. 2014 Feb 12 [Epub ahead of print]

Chao M. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signaling pathways. *Nature Reviews Neuroscience* 2003; 4: 299-309

Cho RY, Ford JM, Krystal JH, Laruelle M, Cuthbert B, Carter CS. Functional neuroimaging and electrophysiology biomarkers for clinical trials for cognition in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2005; 31(4):865-9.

Dempster E, Touloupoulou T, McDonald C, Bramon E, Walshe M, Fibley F, Wickham H, Sham PC, Murray RM, Collier DA. Association between BDNF val66met genotype and episodic memory. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 134: 73-5

Durany N., Michel, T, Zöchling R., Boissl KW, Cruz-Sánchez FF, Riederer P , y cols. (2001). Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses. *Schizophr.Res.* 52, 79–86.

Durany N, Thome J. Neurotrophic factors and the pathophysiology of schizophrenic psychoses. *European psychiatry* 2004; 19: 326-337

Egan MF, Kojima M, Callicot JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003; 112: 257-69

Elfving B, Plougmann PH, Wegener G. Detection of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in rat blood and brain preparations using ELISA: pitfalls and solutions. *Journal of Neuroscience Methods* 187 (2010) 73-77

Erickson K, Prakash RS, Voss M, Heo S, McLaren M, Pence B, Martin S, Vieira V, Woods J, Kramer A. BDNF is Associated With Age-Related Decline in Hippocampal Volume. *J Neurosci.* 2010; 30: 5368–5375.

Favalli,G., Li,J., Belmonte-de-Abreu,P., Wong,A.H., and Daskalakis, Z.J. (2012). The role of BDNF in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 46, 1–11.

First M., Spitzer R, Gibbon M, and Williams J. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P) New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, November 2002.

Fisekovic S, Memic A, Pasalic A. Correlation between moca and mmse for the assessment of cognition in schizophrenia. *Acta Inform Med.* 2012 Sep; 20(3):186-9.

Fu CH, Costafreda SG. Neuroimaging-based biomarkers in psychiatry: clinical opportunities of a paradigm shift. *Can J Psychiatry.* 2013; 58(9):499-508.

Gold JM. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2004; 72: 21–28

Golimbet VE. Molecular genetics of cognitive deficit in schizophrenia. *Mol Biol (Mosk).* 2008 Sep-Oct;42(5):830-9.

Gorski JA, Balogh SA, Wehner JM, Jones KR. Learning deficits in forebrain-restricted brain-derived neurotrophic factor mutant mice. *Neuroscience* 2003; 121: 341-54

Gotz R, Koster R, Winkler C, Raulf F, Lottspeich F, Scharti M, Thoenen H. Neurotrophin-6 is a new member of the nerve growth factor family. *Nature* 1994; 372: 266-9

Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153: 321-30

Green MF, Nuechterlein KH. The MATRICS initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophrenia Research* 2004; 72: 1– 3

Green, M.J., Matheson, S.L., Shepherd, A., Weickert, C.S., and Carr, V.J. (2011). Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta analysis. *Mol. Psychiatry* 16, 960–972.

Grillo R, Ottoni G, Leke R, Souza D, Portela L, Lara D. Reduced serum BDNF levels in schizophrenic patients on clozapine or typical antipsychotics. *Journal of Psychiatric Research* 2007; 41: 31-35

Guy W: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology —Revised (DHEW Publ No ADM 76-338). Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976, pp 218–222

Hairi AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF, Weinberger DR. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci* 2003; 23:6690-4

Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry* 2005; 10: 40-68

Harvey P, Rabinowitz J, Eedekens M, Davidson M. Treatment of cognitive impairment in early psychosis: a comparison of risperidone and haloperidol in a large long-term trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1888-95.

Hasey GM, Kiang M. A review of recent literature employing electroencephalographic techniques to study the pathophysiology, phenomenology, and treatment response of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep.* 2013; 15(9):388

Heinrichs RW, Ammari N, Miles A, Vaz SM, Chopov B. Psychopathology and cognition in divergent functional outcomes in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2009; 109: 46-51

Hirvonen J, Van Erp TG, Huttunen J, Aalto S, Nägren K, Huttunen M, Lönqvist J, Kaprio J, Hietala J, Cannon TD. Increased caudate dopamine D2 receptor availability as a genetic marker for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Apr;62(4):371-8.

Hohn A, Leibrock J, Bailey K, Barde YA. Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor/brain-derived neurotrophic factor family. *Nature* 1990; 344: 229-41

Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, Höschl C. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2006; 20(5): 389-409

Jahshan C, Heaton RK, Golshan S, Cadenhead KS. Course of neurocognitive deficits in the prodrome and first episode of schizophrenia. *Neuropsychology* 2010; 24(1): 109-20

Jin XF, Wu N, Wang L, Li J. Circulating microRNAs: a novel class of potential biomarkers for diagnosing and prognosing central nervous system diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2013; 33:601-13.

Jockers-Scherubl MC, Danker-Hopfe H, Mahlberg R, Selig F, Rentzsch J, Schurer F, Lang UE, Hellweg R. Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations are increased in drug-naïve schizophrenic patients with chronic cannabis abuse and multiple substance abuse. *Neuroscience Letters* 2004; 371: 79-83

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261–276.

Keefe RS, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM, Lewine RR, Yurgelun-Todd DA, Gur RC, Tohen M, Tollefson GD, Sanger TM, Lieberman JA. Comparative Effect of Atypical and Conventional Antipsychotic Drugs on Neurocognition in First-Episode Psychosis: A Randomized, Double-Blind Trial of Olanzapine Versus Low Doses of Haloperidol. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 985–995

Keefe RS, Young CA, Rock SL, Purdon SE, Gold JM, Breier A; HGGN Study Group. One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2006; 81: 1– 15

Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, Meltzer HY, Green MF, Capuano G, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Davis CE, Hsiao JK, Lieberman JA. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 633–647.

Korte M, Griesbeck O, Gravel C, Carroll P, Staiger V, Thoenen H, Bonhoeffer T. Virus-mediated gene transfer into hippocampal CA1 region restores long-term potentiation in brain-derived neurotrophic factor mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 12547-52

Kraepelin E. Compendium der Psychiatrie. Ambrosius Abel, Leipzig, 1883 primera edición - 1908 octava edición.

Lee BH, Kim YK. Increased Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor, Not Nerve Growth Factor-Beta, in Schizophrenia Patients with Better Response to Risperidone Treatment. *Neuropsychobiology* 2009; 59: 51-58

Lee, Y., y Silva, A. (2009). The molecular and cellular biology of enhanced cognition. *Nat.Rev.Neurosci.* 10, 126–139.

Leibrock J, Lottspeich F, Hohn A, Hofer M, Hengerer B, Masiakowski P, Thoenen H, Barde YA. Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature* 1989; 341:149-52

Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience* 2005; 6(4): 312-24

Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *The New England Journal of Medicine* 2005 353; 12: 1209-23

Lo D. Neurotrophic Factors and Synaptic Plasticity. *Neuron* 1995; 15: 978-981.

Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367(9524): 1747-57.

López-Ibor J., Valdés M. DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. 2002. Barcelona: Masson

Lu B, Pang P, Woo N. The yin and yang of neurotrophin action. *Nature Reviews Neuroscience* 2005; 6: 603-614

Maisonpierre PC, Belluscio L, Squinto S, Ip NY, Furth ME, Lindsay RM, Yancopoulos GD. Neurotrophin 3: a neurotrophic factor related to NGF and BDNF. *Science* 1990; 247: 1446-51

Malhotra AK, Murphy GM Jr, Kennedy JL. Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am J Psychiatry* 2004; 161:780-796

Mamdani F, Martin MV, Lencz T, Rollins B, Robinson DG, Moon EA, Malhotra AK, Vawter MP. Coding and noncoding gene expression biomarkers in mood disorders and schizophrenia. *Dis Markers*. 2013 ;35(1): 11-21

Martinotti,G., DiIorio,G., Marini,S., Ricci,V., De Berardis,D., and DiGiannantonio, M. (2012). Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor concentrations in schizophrenia: a review. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 26, 347–356.

Martins-de-Souza D1, Guest PC, Rahmoune H, Bahn S. Proteomic approaches to unravel the complexity of schizophrenia. *Expert Rev Proteomics*. 2012; 9(1):97-108

McEvoy J. The Costs of Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(14): 4-7

Ministerio de Salud. Estudio de Carga de Enfermedad. Santiago, Chile, 1996

Ministerio de Salud. Guía Clínica Para el Tratamiento de Personas desde Primer Episodio de Esquizofrenia. Santiago, Chile, 2009

Messias E, Chen CY, Eaton W. Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. *Psychiatr Clin North Am*. 2007 September ; 30(3): 323–338

Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 53:695-699, 2005.

Niitsu, T., Shirayama, Y., Matsuzawa, D., Hasegawa, T., Kanahara, N., Hashimoto, T., y cols. (2011). Associations of serum brain-derived neurotrophic factor with cognitive impairments and negative symptoms in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35, 1836–1840.

Nnadi CU, Malhotra AK. Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics. *Curr. Psychiatry Rep.* 2007; 9: 313-318

Nuechterlein KH, Green MF. MATRICS Consensus Cognitive Battery Manual. Los Angeles: MATRICS Assessment; 2006.

Ozan E, Okur H, Eker C, Eker O, Gonul A, Akarsu N. The effect of depression, BDNF gene val66met polymorphism and gender on serum BDNF levels. *Brain Res Bull.* 2010; 81(1): 61-5.

Palomino A, Vallejo-Illarramendi A, González-Pinto A, Aldama A, González-Gómez C, Mosquera F, González-García G, Matute C. Decreased levels of plasma BDNF in first-episode schizophrenia and bipolar disorder patients. *Schizophrenia Research* 2006; 86: 321-322

Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacol.* 1998; 37: 1553-1561

Park SW, Lee JG, Ha EK, Choi SM, Cho HY, Seo MK, Kim YH. Differential effects of aripiprazole and haloperidol on BDNF-mediated signal changes in SH-SY5Y cells. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009; 19(5): 356-62

Perez-Polo JR, Foreman PJ, Jackson GR, Shan D, Tagliatela G, Thorpe LW, Werrbach-Perez K. Nerve growth factor and neuronal cell death. *Mol Neurobiol* 1990; 4(1-2): 57-91

Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Strayb RE, Egan MF, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. The brain-derived neurotrophic factor val66met

polymorphism and variation in human cortical morphology. *J Neurosci.* 2004; 24: 4401-11

Pich EM, Vargas G, Domenici E. Biomarkers for antipsychotic therapies. *Handb Exp Pharmacol.* 2012; 212:339-60.

Pillai,A., Kale,A., Joshi,S., Naphade, N., Raju,M.S., Nasrallah,H., et al. (2010). Decreased BDNF levels in CSF of drug-naïve first-episode psychotic subjects: correlation with plasma BDNF and psychopathology. *Int.J.Neuropsychopharmacol.* 13, 535–539.

Pirildar S, Gonul AS, Taneli F, Akdeniz F. Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia do not elevate after antipsychotic treatment. *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2004; 28: 709-713

Poo M. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nature Reviews Neuroscience* 2001; 2: 24-32

Rao P, Benito E, Fischer A. MicroRNAs as biomarkers for CNS disease. *Front Mol Neurosci.* 2013; 6:39.

Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR, Mojtabai R, Rabinowitz J, Heaton RK, Bromet E. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull.* 2009; 35(5): 1022-9.

Rizos E, Rontos I, Laskos E, Arsenis G, Michalopoulou PG, Vasilopoulos D, Gournellis R, Lykouras L. Investigation of serum BDNF levels in drug-naïve patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psych Biol Psych.* 2008; 32: 1308-1311

Rizos, E.N., Papathanasiou, M., Michalopoulou, P.G., Mazioti, A., Douzenis, A., Kastania, A., et al. (2011). Association of serum BDNF levels with hippocampal volumes in first psychotic episode drug-naïve schizophrenic patients. *Schizophr.Res.* 129, 201–204.

Ross C, Margolis R, Reading S, Plenikov M, Coyle J. Neurobiology of Schizophrenia. *Neuron* 2006; 52: 139-15

Ruiz de Azua, S., Matute, C., Stertz, L., Mosquera, F., Palomino, A., De la Rosa, I., y cols. (2013). Plasma brain-derived neurotrophic factor levels learning capacity and cognition in patients with first episode psychosis. *BMC Psychiatry* 13:27.

Saha S, Chant D, Welham, J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med.* 2005; 2: 413–433

Savitz, J., Solms, M., Ramesar, R. (2006). The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF. *Genes Brain Behav.* 5, 311–328.

Schneider K. Patopsicología Clínica. Ed. Paz Montalvo, Madrid, 1975. Título original de la obra: Klinische Psychopathologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1946 (primera edición).

Sharma T. Characterisation of cognitive impairment in schizophrenia. *Lancet Neurol.* 2003; 2(1): 10

Shimizu E, Hashimoto K, Watanabe H, Komatsu N, Okamura N, Koike K, Shinoda N, Nakazato M, Kumakiri C, Okada S, Iyo M. Serum brain-derived factor (BDNF) levels in schizophrenia are indistinguishable from controls. *Neuroscience letters* 2003; 351: 111-114

Shoval H, Weizman A. The possible role of neurotrophins in the pathogenesis and therapy of schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 2005; 15: 319-329

Sponheim SR, Jung RE, Seidman LJ, Mesholam-Gately RI, Manoach DS, O'Leary DS, Ho BC, Andreasen NC, Lauriello J, Schulz SC. Cognitive deficits in recent-onset and chronic schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2010; 44(7): 421-8

Stuart MJ, Baune BT. Chemokines and chemokine receptors in mood disorders, schizophrenia, and cognitive impairment: A systematic review of biomarker studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014; 42:93-115

Szeszko PR, Lipsky R, Mentschel C, Robinson D, Gunduz-Bruce H, Sevy S, Ashtari M, Napolitano B, Bilder RM, Kane JM, Goldman D, Malhotra AK. Brain-derived neurotrophic

factor val66met polymorphism and volume of the hippocampal formation. *Molecular Psychiatry* 2005; 10: 631-6

Takahashi,M., Shirakawa,O., Toyooka, K., Kitamura,N., Hashimoto,T., Maeda,K., et al. (2000). Abnormal expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the corticolimbic system of schizophrenic patients. *Mol. Psychiatry* 5, 293–300.

Tan YL, Zhou DF, Cao LY, Zou YZ, Zhang XY. Decreased BDNF in serum of patients with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics. *Neuroscience letters* 2005; 382: 27-32

Toyooka K, Asama K, Watanabe Y, Muratake T, Takahashi M, Someya T, Nawa H. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Research* 2002; 110: 249-257

Vasic N, Connemann BJ, Wolf RC, Tumani H, Brettschneider J. Cerebrospinal fluid biomarker candidates of schizophrenia: where do we stand? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2012; 262(5):375-91

Velligan DI, Miller AL. Cognitive dysfunction in schizophrenia and its importance to outcome: the place of atypical antipsychotics in treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(23): 25-8.

Vicario-Abejón C, Owens D, McKay R, Segal M. Role of neurotrophins in central synapse formation and stabilization. *Nature Reviews Neuroscience* 2002; 3: 965-74

Vicente B, Rioseco P, Saldivia S, Kohn R, Torres S. Estudio chileno de prevalencia de patología psiquiátrica (DSM III-R-R/CDI) (ECP). *Rev Méd Chile* 2002; 130: 527-36

Vinogradov S, Fisher M, Holland C, Shelly W, Wolkowitz O, Mellon SH. Is serum brain-derived neurotrophic factor a biomarker for cognitive enhancement in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 2009; 66(6): 549-53

Weickert,C.S., Hyde,T.M., Lipska, B.K., Herman,M.M., Weinberger,D.R., and Kleinman,J.E. (2003). Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Mol.Psychiatry* 8, 592–610.

Yamakuchi K, Aki H, Tomotake M, Iga J, Numata S, Motoki I, Izaki Y, Tayoshi S, Kinouchi S, Sumitani S, Tayoshi S, Takikawa Y, Kaneda Y, Taniguchi T, Ishimoto Y, Ueno S, Ohmori T. Predictors of subjective and objective quality of life in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008; 62(4): 404-11.

Zanelli J, Reichenberg A, Morgan K, Fearon P, Kravariti E, Dazzan P, Morgan C, Zanelli C, Demjaha A, Jones PB, Doody GA, Kapur S, Murray RM. Specific and generalized neuropsychological deficits: a comparison of patients with various first-episode psychosis presentations. *Am J Psychiatry* 2010; 167(1): 78-85

Zarogianni E, Moorhead TW, Lawrie SM. Towards the identification of imaging biomarkers in schizophrenia, using multivariate pattern classification at a single-subject level. *Neuroimage Clin.* 2013; 3:279-89.

Zhang, X.Y., Liang, J., Chenda, C., Xiu, M.H., Yang, F.D., Kosten, T.A., y cols. (2012). Low BDNF is associated with cognitive impairment in chronic patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)* 222, 277–284.

Zhang, X.Y., Chenda, C., Xiu, M.H., Haile, C.N., Luo, X., Xu, K., y cols. (2012). Cognitive and serum BDNF correlates of BDNF Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and normal controls. *Hum. Genet.* 131, 1187–1195.

Zweifel LS, Kuruvilla R, Ginty DD. Functions and mechanisms of retrograde neurotrophin signalling. *Nature Reviews Neuroscience* 2005; 6(8): 615-25