

Silvia Yelmo-Cruz^a
Armando L. Morera-Fumero^{b,c}
Sunil Lakhwani^d
Pedro Abreu-González^e

Factor neurotrófico derivado del cerebro y primeros episodios psicóticos. Estudio pronóstico de un año

^a Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

^b Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de la Laguna (ULL). La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

^c Consultoría Psiquiátrica SC. Santa Cruz de Tenerife. España.

^d Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

^e Departamento de Ciencias Médicas Básicas: Unidad de Fisiología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de la Laguna (ULL). La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

RESUMEN

Introducción. El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es una neurotrofina que se ha relacionado con la hipótesis del neurodesarrollo de la esquizofrenia. Varios estudios confirman que los niveles de BDNF en el primer episodio psicótico (PEP) son más bajos que en los controles sanos. Sin embargo, los datos al respecto de la evolución de los niveles tras un PEP y el valor pronóstico de dichos niveles son controvertidos.

Método. Se compararon los niveles séricos de BDNF al ingreso de 28 pacientes hospitalizados con PEP con 28 controles sanos. También se midió el BDNF al momento del alta, a los tres, seis, nueve y doce meses. Los niveles de BDNF se presentan en ng/ml. Se buscó correlación con la sintomatología psicótica medida con la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) y se evaluó en valor pronóstico de los niveles basales para predecir mala funcionalidad (medida por la Evaluación Global del Funcionamiento) y/o recaída, así como el diagnóstico ulterior de un trastorno psicótico crónico.

Resultados. Al ingreso, los niveles de BDNF de los pacientes fueron significativamente más bajos que los niveles de los controles sanos ($18,52 \pm 4,51$ vs. $26,55 \pm 3,22$, $p < 0,001$). Al alta los niveles de PEP aumentaron hasta niveles de los controles sanos ($25,95 \pm 3,96$ vs. $26,55 \pm 3,22$, $p = 0,539$). En las siguientes determinaciones, los niveles de BDNF en PEP disminuyeron, alcanzando los valores de ingreso y siendo significativamente más bajos que los controles sanos y los niveles al alta (pacientes: tres meses: $19,68 \pm 3,88$; seis meses: $19,02 \pm 4,13$; nueve meses: $17,64 \pm 5,24$; doce meses: $17,51 \pm 3,45$ vs. con-

troles sanos: $26,55 \pm 3,22$, todos $p < 0,001$). Se encontró una correlación negativa entre el BDNF al ingreso y las puntuaciones de la subescala de síntomas negativos de la PANSS con una tendencia hacia la significación ($r = -0,303$, $p = 0,093$). Los niveles de BDNF al ingreso de los pacientes con mala funcionalidad y/o recaída a los 12 meses eran inferiores a los aquellos pacientes con buena funcionalidad a los 12 meses y sin recaídas, diferencia con tendencia a la significación ($15,38 \pm 4,72$ vs. $19,57 \pm 4,06$; $p = 0,071$). No encontramos diferencias en los niveles basales de BDNF entre los pacientes que posteriormente desarrollaron un trastorno psicótico crónico frente a los que no.

Conclusiones. Nuestros resultados refuerzan la hipótesis de las neurotrofinas. Los niveles basales (al diagnóstico) de un PEP podrían predecir el pronóstico en cuanto a funcionalidad y riesgo de recaída en el primer año.

Palabras clave. BDNF, primer episodio psicótico, esquizofrenia, pronóstico

Actas Esp Psiquiatr 2023;51(3): 130-40 | ISSN: 1578-2735

BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) AND FIRST-EPIISODE PSYCHOSIS. A LONGITUDINAL ONE-YEAR PROGNOSIS STUDY

ABSTRACT

Introduction. The brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a neurotrophin that has been linked to the schizophrenia neurodevelopmental hypothesis. Several studies confirm that the BDNF levels in first-episode psychosis (FEP) are lower than in healthy controls (HC). However, data about evolution of BDNF levels after a FEP and about the prognostic value of these levels are controversial.

* Autor de correspondencia:

Silvia Yelmo-Cruz

Teléfono +34 606597442

correo electrónico: silviayelmo@gmail.com

Method. Serum BDNF levels at admission of 28 inpatients with FEP were compared with 28 HC. BDNF was also measured at discharge, three, six, nine and twelve months. BDNF levels are presented in ng/ml. We looked for correlation of BDNF levels with the psychotic symptomatology measured with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and also the prognostic value of basal levels was evaluated to predict poor functionality (measured by the Global Assessment of Functioning) and/or relapse, as well as the subsequent diagnosis of a chronic psychotic disorder.

Results. At admission, patients BDNF levels were significantly lower than HC levels (18.52 ± 4.51 vs. 26.55 ± 3.22 , $p < 0.001$). At discharge FEP levels increase until HC levels (25.95 ± 3.96 vs. 26.55 ± 3.22 , $p = 0.539$). Upon the following determinations, BDNF FEP levels decreased, reaching the admission values, and being significantly lower than the HC and the levels at discharge (patients: three months: 19.68 ± 3.88 ; six months: 19.02 ± 4.13 ; nine months: 17.64 ± 5.24 ; twelve months: 17.51 ± 3.45 vs. HC: 26.55 ± 3.22 , all $p < 0.001$). A negative correlation was found between admission BDNF levels and the PANSS negative symptoms subscale score with a trend towards significance ($r = -0.303$, $p = 0.093$). BDNF levels at admission of patients with poor functionality and/or relapse at 12 months were lower than BDNF levels of patients with good functionality and without relapse, this difference had a trend towards significance. (15.38 ± 4.72 vs. 19.57 ± 4.06 ; $p = 0.071$). We didn't find differences between basal BDNF levels of patients who developed a chronic psychotic disorder and patients who didn't.

Conclusions. Our results reinforce the neurotrophin hypothesis. Basal levels (at diagnosis) of a FEP could predict the prognosis in terms of functionality and risk of relapse in the first year.

Key words. BDNF, first episode psychosis, schizophrenia, prognosis

INTRODUCCIÓN

Los primeros episodios psicóticos (PEP) son la forma de presentación de diferentes trastornos psiquiátricos, entre los que destaca principalmente la esquizofrenia¹. La incidencia de PEP se estima para psicosis no afectiva de 23,2 por 100.000 personas-año y para un primer episodio que evolutivamente cumple criterios de esquizofrenia de 15,2 por 100.000 personas-año². La evolución y pronóstico de un PEP es variable. Muchos pacientes van a tener una remisión sintomática, aunque la tasa de remisiones sintomáticas varía en las diferentes series y en función de la definición de la remisión, así como de la naturaleza del episodio psicótico (si corresponde a una esquizofrenia o no) pudiendo fluctuar

entre un 15% y un 70% de los pacientes^{3,4}. Sin embargo, la recaída de la psicosis ocurrirá en la mayoría de los pacientes, especialmente si el tratamiento se suspende abruptamente, se mantiene el consumo de tóxicos o existe un pobre ajuste premórbido⁵. La tasa de recaídas tras un PEP difiere según los estudios, clásicamente se ha estimado que hasta el 80% de los pacientes tendrán una recaída en los siguientes 5 años⁶, aunque un estudio más reciente español observó una tasa de recaída a 3 años solo del 49,6%, asociándose a un mayor riesgo de desarrollar un trastorno psicótico crónico y a una evolución con pobre funcionalidad¹.

A pesar de alcanzar una remisión sintomática, la mayoría de los pacientes no tendrán una recuperación funcional, sobre todo si el PEP supone el inicio de la esquizofrenia⁷. La recuperación funcional se define como una puntuación en la Evaluación Global del Funcionamiento (del inglés *Global Assessment of Functioning* o GAF) > 60 y la ausencia de necesidad de hospitalización o residencia en un piso protegido en los últimos dos años⁸. Las tasas de recuperación funcional total de un PEP oscilan entre el 10 y el 25%⁹. Algunos factores están asociados con una buena recuperación funcional como un alto funcionamiento premórbido, niveles más bajos de psicopatología al inicio, una corta duración de la psicosis no tratada (del inglés *duration of untreated psychosis* o DUP), un buen nivel cognitivo, ausencia de síntomas depresivos al inicio, alto nivel de educación, respuesta rápida al tratamiento, ausencia de consumo de sustancias al inicio y buena adherencia al tratamiento¹⁰. Sin embargo, hasta donde sabemos, no existe ninguna buena escala o biomarcador que pueda predecir el pronóstico de un PEP.

En los últimos 15 años se ha relacionado la esquizofrenia con la hipótesis de las neurotrofinas. Las neurotrofinas se dividen en el factor neurotrófico derivado del cerebro (del inglés *Brain Derived Neurotrophic Factor* o BDNF), el factor de crecimiento nervioso (del inglés *Nerve Growth Factor* o NGF), la neurotrofina 3 (NT-3) y la neurotrofina 4/5 (NT 4/5)¹¹. El BDNF es la neurotrofina más abundante en el cerebro, predominantemente en el hipocampo, y actúa a través de la activación del receptor de tirosin-kinasa B o TrkB¹². El BDNF juega un papel importante en el desarrollo, proliferación, supervivencia, regeneración y mantenimiento de la función neuronal del sistema nervioso central^{13,14}. También participa en mecanismos de plasticidad, como la potenciación y el aprendizaje a largo plazo¹⁵. Algunas funciones se inician durante el desarrollo prenatal y continúan durante el desarrollo posnatal^{16,17}. También interactúa con otros sistemas de neurotransmisores que están implicados en la esquizofrenia, como la dopamina, el glutamato, la serotonina y el GABA¹⁵. En la esquizofrenia se han encontrado anomalías en el neurodesarrollo o en la señalización de la neurotransmisión, por lo que el BDNF puede desempeñar

un papel en la fisiopatología de esta enfermedad. Otras enfermedades se han relacionado con el BDNF, especialmente trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer¹⁸ y trastornos afectivos como la depresión¹⁹ o el trastorno bipolar²⁰.

Se sabe que el BDNF atraviesa la barrera hematoencefálica²¹. Existe una correlación positiva entre el BDNF sérico y el BDNF en la corteza cerebral de roedores¹⁶, y existe una buena correlación entre el BDNF en la corteza prefrontal y las muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) de sujetos con esquizofrenia post mortem²², así como entre el LCR y el BDNF en plasma en PEP o controles sanos²³. Por lo tanto, se acepta que el BDNF en suero o plasma puede reflejar los niveles de BDNF en la corteza cerebral. Los niveles de BDNF en plasma son 10 veces más altos que en el LCR y 500 veces más altos en suero que en el LCR²⁴. Esta diferencia se debe a que las plaquetas actúan como reservorio sanguíneo de BDNF y, cuando se activan para formar un coágulo, se libera BDNF.

Hay numerosos estudios que han investigado los niveles de BDNF en la esquizofrenia (en tejido cerebral de sujetos post mortem y en suero o plasma de pacientes) y en PEP. En la esquizofrenia crónica, parece que la concentración de BDNF en la corteza prefrontal de sujetos post mortem, así como los niveles séricos y plasmáticos en pacientes, están por debajo de los controles en la mayoría de los estudios²⁵⁻³² y varios metaanálisis concluyen que los niveles sanguíneos de BDNF están reducidos en pacientes con esquizofrenia³³⁻³⁵. La mayoría de los estudios realizados en PEP en suero o plasma muestran niveles disminuidos de BDNF^{23,36-45} y solo unos pocos no muestran diferencias significativas entre PEP sin tratamiento previo y controles^{46,47}. También varios metaanálisis^{33,48} concluyen que los niveles sanguíneos basales de BDNF están reducidos en pacientes con un PEP. Se ha intentado relacionar la sintomatología psicótica positiva o negativa con los niveles de BDNF, casi siempre a través de la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (del inglés *Positive and Negative Syndrome Scale* o PANSS), tanto en pacientes con esquizofrenia crónica como en PEP aunque los resultados no son concluyentes con muchas discrepancias^{23,36-38,40,41,44,45,49}. La evolución de los niveles de BDNF de pacientes con un PEP tras el tratamiento ha sido evaluada en varios estudios también con resultados no concluyentes^{33,39,41,44,49}. Hay pocos estudios que evalúan los niveles basales de BDNF como factor pronóstico tanto como predictor de recaídas^{49,50} como con la recuperación funcional, sin resultados concluyentes^{41,51}.

Por ello, hemos realizado un estudio longitudinal donde determinamos los niveles basales de BDNF en pacientes con un PEP, así como los niveles cada 3 meses durante el primer año y su relación con la sintomatología psicótica positiva

y negativa y la funcionalidad o recaída de estos pacientes. También investigamos si los niveles basales de BDNF en un PEP pueden ser un indicador pronóstico de trastorno psicótico crónico a largo plazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción

Participaron veintiocho pacientes hospitalizados con PEP no afectivo (18 hombres/10 mujeres) sin haber recibido tratamiento previo, con una edad media de $29,68 \pm 11,70$ años que ingresaron en la Unidad de Psiquiatría del Hospital Universitario de Canarias desde julio de 2010 hasta julio de 2011. Todos los pacientes fueron diagnosticados de forma independiente por dos psiquiatras clínicos (SYC y ALMF) siguiendo la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV Eje-I (del inglés *Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders* o SCID-I)⁵². Realizamos determinaciones analíticas y pruebas psicopatológicas al ingreso, al alta, 3, 6, 9 y 12 meses después del alta. Solo 20 pacientes completaron el estudio de seguimiento de un año (se incluyeron 28 pacientes al ingreso y alta, 23 pacientes a los 3, 6 y 9 meses y 20 pacientes a los 12 meses de evaluación). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para participar después explicarles en qué consistía el estudio, y se obtuvo el permiso del Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario de Canarias.

Los criterios de exclusión fueron: sospecha de un trastorno del estado de ánimo o psicosis afectiva, retraso mental previo al inicio del trastorno, embarazo, enfermedad grave, enfermedad psiquiátrica previa o incapacidad para comprender o firmar el consentimiento escrito por parte del paciente o representante legal. Dada la alta prevalencia de consumo de drogas en estos pacientes, no se ha considerado un factor de exclusión sino una variable a controlar en el diseño del estudio.

Se realizó anamnesis completa, exploración física y psicopatológica, analítica de sangre total, TAC de cráneo, pruebas psicométricas y niveles de BDNF. Los pacientes fueron evaluados con la PANSS⁵³ y la GAF⁵⁴.

El grupo de sujetos sanos estaba formado por 28 personas: 17 hombres (H) y 11 mujeres (M) con una edad media de $31,21 \pm 11,49$ años que eran trabajadores o estudiantes de la Universidad de La Laguna y del Hospital Universitario de Canarias y se habían realizado voluntariamente un análisis de sangre. Los controles sanos no cumplieron con los criterios diagnósticos para ningún trastorno del Eje I (después de SCID-I)⁵². Hemos excluido a quienes tenían enfermedad mental, enfermedad orgánica o embarazo.

Los pacientes fueron emparejados con el grupo sano en cuanto a edad (pacientes: $29,68 \pm 11,70$ vs. controles: $31,21 \pm 11,49$, $p=0,622$), sexo (paciente M/H: 10/18 vs. controles M/H: 11/17, $p=0,108$) e índice de masa corporal (IMC

(pacientes: $22,61 \pm 3,13$ vs. controles: $22,58 \pm 3,75$, $p=0,977$). Analizamos otras variables como el estado civil, educativo y laboral (ver tabla 1).

Tabla 1		Características clínicas y demográficas en pacientes y controles		
		Pacientes con PEP	Controles	P
n		Ingreso / alta / 3 / 6 / 9 / 12m 28 / 28 / 23 / 23 / 23 / 20	28	
Edad (años)		$29,68 \pm 11,70$	$31,21 \pm 11,49$	0,622
Género (mujeres/hombres)		10 / 18	11 / 17	0,108
Índice de masa corporal (kg/m ²)		$22,61 \pm 3,13$	$22,58 \pm 3,75$	0,977
Estado civil (casado/soltero)		3/25	---	---
Educación (Primaria/Secundaria/Universidad)		15 / 11 / 2	---	---
Profesión (activo/desempleado)		8 / 20	---	---
Tabaco (si/no)		17 / 11	2 / 26	---
Edad inicio psicosis		29 ± 11	---	---
Duración psicosis no tratada (meses)		3 ± 5	---	---
Días de hospitalización		$16,62 \pm 7,93$	---	---
Dosis equivalentes de clorpromazina (mg/día)		ingreso 0 alta $360,49 \pm 236,12$ 3 meses $301,43 \pm 213,06$ 6 meses $300,70 \pm 425,68$ 9 meses $191,42 \pm 165,19$ 12 meses $234,12 \pm 240,46$	---	---
BDNF (ng/ml)		ingreso $18,52 \pm 4,51$ alta $25,95 \pm 3,96$ 3 meses $19,68 \pm 3,88$ 6 meses $19,02 \pm 4,13$ 9 meses $17,64 \pm 5,24$ 12 meses $17,51 \pm 3,45$	$26,55 \pm 3,22$	---
PANSS (positiva-P, negativa-N, psicopatología general-PG)		ingreso P $22,78 \pm 6,26$ N $17,85 \pm 7,35$ PG $39,67 \pm 11,24$ alta P $8,51 \pm 1,34$ N $11,07 \pm 5,26$ PG $20,11 \pm 4,49$ 3 meses P $7,82 \pm 0,88$ N $11,73 \pm 5,16$ PG $20,34 \pm 4,74$ 6 meses P $8,04 \pm 1,94$ N $10,91 \pm 4,89$ PG $19,56 \pm 3,73$ 9 meses P $7,13 \pm 0,45$ N $10,56 \pm 4,88$ PG $18,43 \pm 2,84$ 12 meses P $7,80 \pm 1,28$ N $10,95 \pm 4,92$ PG $19,75 \pm 4,41$	---	---

El criterio de funcionamiento en un nivel normal o "buen funcionamiento" aunque varía según diferentes autores, se acepta mayoritariamente una puntuación GAF igual o superior a 61⁵⁵. Nosotros definimos de forma evolutiva dos grupos pronósticos en base a la GAF y recaídas estableciendo un "grupo de buen pronóstico" (sin recaída y GAF 61-100), y un "grupo de mal pronóstico" (con recaídas y/o GAF 1-60) a los seis meses y 12 meses del PEP. También evaluamos el desarrollo o no de un trastorno psicótico crónico como evolución del PEP, revisando las historias clínicas de los pacientes diez años después de desarrollar el mismo.

Mediciones de BDNF

La primera extracción analítica se realizó antes de iniciar el tratamiento antipsicótico, y las siguientes extracciones analíticas se realizaron al alta, 3, 6, 9 y 12 meses después del alta. Los pacientes estaban en ayunas y en reposo. La extracción se realizó entre las 08:00 y las 09:00 h. Las muestras (dos tubos sin anticoagulante) se dejaron coagular unos 10 minutos a temperatura ambiente y luego se centrifugaron a 3000 rpm para separar el suero de los elementos formes de la sangre. Posteriormente, el suero se repartió en alícuotas en tubos Eppendorf y se congeló a -70°C hasta su análisis.

Los niveles séricos de BDNF se determinaron mediante kits ELISA (del inglés *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* o ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) de BDNF humano (Boster Biological Technology CA, EE. UU.). Se aplicaron las instrucciones del fabricante tanto para la calibración como para las mediciones de las muestras. La intensidad del cromógeno amarillo se midió a 450 nm (λ_{max}) en un espectrofotómetro de microplaca (Benchmark Plus, Bio-RAD, Hercules, CA, EE. UU.). El límite de detección se fijó en 15,5 pg/ml. Los coeficientes de variación (CV) de ELISA fueron 7,2 % intra-ensayo y 8,9% interensayo. La curva de calibración se fijó en un rango entre 31,2 y 2.000 pg/ml. Las reacciones antígeno-anticuerpo se llevaron a cabo a una temperatura de 37°C y los resultados de los niveles séricos de BDNF se expresaron en ng/ml.

Para minimizar la variación del ensayo, todas las muestras de suero se analizaron el mismo día con el mismo lote de laboratorio y por el mismo analista. Respecto a las muestras, el analista desconoció en todo momento a que grupo pertenecían o en qué momento de la evaluación se encontraban.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando la versión 19 del SPSS (del inglés *Statistical Package for the Social Sciences*, Chicago, Illinois, EE. UU.). La comparación de variables cualitativas se realizó mediante el Chi cuadrado. Se compro-

bó si las variables cuantitativas cumplían una distribución normal mediante la prueba de Shapiro-Wilk. La comparación de variables cuantitativas con distribución normal se realizó mediante la prueba t de student para datos independientes o apareados. La comparación de variables cuantitativas que no cumplían la condición de normalidad se realizó mediante prueba de Mann-Whitney para datos independientes o mediante la prueba de Wilcoxon para datos apareados. Para evaluar la relación de dos variables cuantitativas se utilizó la prueba de correlación de Pearson cuando las variables tenían una distribución normal o la prueba de Spearman cuando no era así. Se aceptó como nivel de significación $\leq 0,05$, mientras que hablamos de tendencia a la significación con valores de p entre 0,051 y 0,1.

RESULTADOS

El BDNF sérico de los pacientes con PEP al ingreso ($18,52 \pm 4,51$ ng/ml) se redujo de manera significativa en comparación con los controles sanos ($26,55 \pm 3,22$ ng/ml) ($p < 0,001$). Esta diferencia desapareció al alta, es decir, los niveles de BDNF habían aumentado ("se habían normalizado") y eran similares a los de los controles (pacientes al alta: $25,95 \pm 3,96$ ng/ml versus (vs.) controles: $26,55 \pm 3,22$ ng/ml, $p = 0,539$).

Si comparamos por género, es decir, pacientes mujeres al ingreso vs. al alta versus mujeres controles, hubo diferencias estadísticamente significativas entre mujeres al ingreso vs. mujeres al alta ($16,25 \pm 4,01$ ng/ml vs. $25,66 \pm 4,42$ ng/ml; $p = 0,02$) y entre mujeres al ingreso vs. controles mujeres ($16,25 \pm 4,01$ ng/ml vs. $24,87 \pm 3,93$ ng/ml; $p = 0,03$), sin diferencias entre las mujeres al alta y los controles mujeres ($25,66 \pm 4,42$ ng/ml vs. $24,87 \pm 3,93$ ng/ml; $p = 0,87$). En el grupo de los hombres se obtuvieron resultados similares (hombres al ingreso vs. hombres al alta: $19,08 \pm 3,82$ ng/ml vs. $26,12 \pm 3,74$ ng/ml, $p = 0,01$; hombres al ingreso vs. controles hombres: $19,08 \pm 3,82$ ng/ml vs. $27,62 \pm 2,16$ ng/ml, $p < 0,001$; hombres al alta vs. controles hombres: $26,12 \pm 3,74$ ng/ml vs. $27,62 \pm 2,16$ ng/ml, $p = 0,41$).

Si comparamos los niveles séricos de BDNF en pacientes entre el ingreso, el alta, los 3 meses, los 6 meses, los 9 meses y los 12 meses, hubo un efecto significativo de la influencia del tiempo en el BDNF, aumentando al alta y luego disminuyendo gradualmente de forma similar a los niveles de ingreso (BDNF ingreso: $18,52 \pm 4,51$ ng/ml; BDNF alta: $25,95 \pm 3,96$ ng/ml; BDNF 3 meses: $19,68 \pm 3,88$ ng/ml; BDNF 6 meses: $19,02 \pm 4,13$ ng/ml; BDNF 9 meses: $17,64 \pm 5,24$ ng/ml; BDNF 12 meses: $17,51 \pm 3,45$ ng/ml), siendo estadísticamente significativas las diferencias de los niveles de BDNF a los 3, 6, 9 y 12 meses frente a los niveles al alta y frente a los niveles de controles sanos (Figura 1).

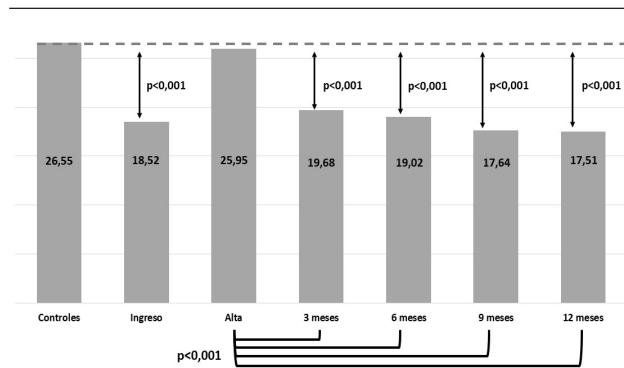


Figura 1

Niveles de BDNF (ng/ml) en controles sanos y pacientes al ingreso, al alta y cada 3 meses hasta un año

Todos los pacientes eran fármaco-naïve al ingreso, por lo que en la primera extracción analítica no hubo efecto del tratamiento antipsicótico. Los pacientes recibieron antipsicóticos atípicos (23 pacientes, 82,1 %) o una combinación de antipsicóticos típicos+atípicos (5 pacientes, 17,9 %). Ningún paciente recibió únicamente antipsicóticos típicos. Se observó que el incremento de los niveles de BDNF a lo largo de la hospitalización (diferencia BDNF alta - BDNF ingreso) fue mayor en el grupo que recibió solo antipsicóticos atípicos, con tendencia a la significación estadística (diferencia niveles BDNF en grupo antipsicóticos atípicos: $8,71 \pm 6,25$ ng/ml; diferencia niveles BDNF en el grupo de atípicos + típicos: $3,12 \pm 1,25$ ng/ml; $p=0,091$). Para analizar el efecto de las dosis de antipsicóticos recibidas, se convirtió en dosis equivalentes de clorpromazina (del inglés *chlorpromazine equivalent dose* o CED)⁵⁶, con una media al alta de $360,5 \pm 236,1$ mg/día, y una media a los 12 meses de $234,1 \pm 240,5$ mg/día. No se encontró correlación entre los niveles de BDNF y CED en ninguna de las evaluaciones realizadas. Los resultados de las puntuaciones de las diferentes subescalas de la PANSS

se muestran en la tabla 1. Asimismo, se analizó la correlación entre los niveles de BDNF en los pacientes y la PANSS (PANSS-positiva, negativa y psicopatología general). Como se muestra en la tabla 2, se encontró una correlación negativa entre los niveles de BDNF al ingreso y PANSS-negativa ($r=-0,303$), con tendencia a la significación ($p=0,093$). Al alta esta correlación desapareció y tampoco se encontró a los 3 meses. Sin embargo, a los 6 meses hubo una correlación positiva entre BDNF y PANSS-negativa ($r=0,366$) con tendencia a la significación ($p=0,086$), mientras que a los 9 y 12 meses no se encontró correlación significativa.

No encontramos ninguna correlación entre niveles BDNF y GAF en ninguna de las seis evaluaciones analizadas (ingreso, alta, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses). También analizamos si los niveles de BDNF al ingreso podían predecir la funcionalidad y/o la recaída a los 6 y 12 meses. A los 6 meses encontramos que 6 pacientes estaban en el grupo de mala evolución (GAF entre 1 y 60 y/o recaída) y 17 pacientes en el grupo de buena evolución (GAF entre 61 y 100 y ausencia de recaída). A los 12 meses encontramos que 5 pacientes estaban en el grupo de mala evolución (GAF entre 1 y 60 y/o recaída) y 15 pacientes en el grupo de buena evolución (GAF entre 61 y 100 y ausencia de recaída). Como se muestra en la tabla 3, los pacientes con peor evolución tienen valores de BDNF más bajos al ingreso que aquellos con mejor evolución. A los 6 meses no hubo diferencias significativas, pero a los 12 meses hay una tendencia a la significación (mala evolución: BDNF $15,38 \pm 4,72$ ng/ml; buena evolución: BDNF $19,57 \pm 4,06$ ng/ml; $p=0,071$).

Al revisar las historias clínicas de los 28 pacientes diez años más tarde, encontramos que en 21 casos hay un trastorno psicótico crónico diagnosticado (10 pacientes están diagnosticados de esquizofrenia, 3 de trastorno esquizoafectivo, 4 de trastorno de ideas delirantes, uno de trastorno bipolar y en 3 casos hay un trastorno psicótico no especificado). En los restantes 7 casos, la clínica psicótica no volvió a recidivar

	BDNF ingreso (N=28)	BDNF alta (N=28)	BDNF 3 meses (N=23)	BDNF 6 meses (N=23)	BDNF 9 meses (N=23)	BDNF 12 meses (N=20)
	Correl. / signif.	Correl. / signif.	Correl. / signif.	Correl. / signif.	Correl. / signif.	Correl. / signif.
PANSS-P	0,092 / 0,643	0,080 / 0,692	0,144 / 0,511	-0,096 / 0,662	-0,173 / 0,430	0,078 / 0,745
PANSS-N	-0,303 / 0,093	-0,056 / 0,781	0,035 / 0,875	0,366 / 0,086	0,243 / 0,265	0,099 / 0,677
PANSS-PG	-0,090 / 0,649	-0,293 / 0,138	0,329 / 0,125	0,117 / 0,596	0,121 / 0,582	-0,085 / 0,720

Correl.= coeficiente de correlación de Pearson o Spearman según proceda; signif = significación (bilateral); PANSS-P = PANSS-positiva; PANSS-N = PANSS-negativa; PANSS-PG = PANSS-psicopatología general

Tabla 3		BDNF y GAF		
	Grupo	N	BDNF al ingreso \pm ds	p
6 meses	GAF 1-60 y/o recaída	6	16,55 \pm 4,88	0,260
	GAF 61-100 y ausencia de recaída	17	18,94 \pm 4,18	
12 meses	GAF 1-60 y/o recaída	5	15,38 \pm 4,72	0,071
	GAF 61-100 y ausencia de recaída	15	19,57 \pm 4,06	

GAF: Global Assessment of Functioning o escala global de funcionamiento; ds=desviación estandar

y en la mayoría el PEP correspondía a una psicosis inducida por tóxicos. No encontramos diferencias significativas en los niveles basales de BDNF al ingreso del PEP entre los pacientes que luego desarrollaron un trastorno psicótico crónico frente a los que no (18,53 \pm 4,55 ng/ml vs. 16,67 \pm 1,68 ng/ml; p=0,30). Tampoco encontramos diferencias significativas en los niveles basales de BDNF al ingreso del PEP entre los pacientes que luego desarrollaron una esquizofrenia frente a los que no (19,81 \pm 4,41 ng/ml vs. 17,25 \pm 3,72 ng/ml; p=0,13).

DISCUSIÓN

En este estudio encontramos que los niveles de BDNF basales, previo al inicio del tratamiento antipsicótico, en pacientes con un PEP son significativamente menores que en controles sanos. Estos resultados confirman lo obtenido en la mayoría de estudios previos y varios metanálisis^{23,33,36-45,48}, a pesar de que algunos trabajos no hayan encontrado estas diferencias^{46,47}. Evolutivamente nosotros encontramos que los niveles de BDNF en pacientes con un PEP suben durante el ingreso tras el inicio del tratamiento antipsicótico hasta equipararse prácticamente a los de sujetos controles. Resultados similares han sido reportados por otros autores^{39,41,44}, pero también algunos trabajos no encuentran diferencias significativas entre los niveles basales y tras iniciar tratamiento antipsicótico en pacientes sin tratamiento previo, aunque estas series son pequeñas^{57,58}. Tras esa elevación al alta, posteriormente en nuestra serie, a pesar del tratamiento antipsicótico, los niveles descienden nuevamente y se mantienen bajos a lo largo de todo el año de seguimiento con diferencias significativas respecto a controles sanos y a los niveles al alta. Este patrón evolutivo explicaría que en pacientes esquizofrénicos crónicos los niveles de BDNF sean

inferiores que en controles sanos³³⁻³⁵, e incluso menores que en pacientes con un PEP³⁵. También explica que en algunos estudios longitudinales de pacientes con un PEP que empiezan el seguimiento tras la remisión sintomática no se haya encontrado diferencias en la evolución^{49,59}. Sin embargo, algunos autores encuentran que tras la elevación de niveles de BDNF inicial, estos niveles se mantienen elevados a lo largo de 6 o 12 meses^{39,41}. En estos trabajos, los pacientes eran tratados con dosis fijas de un antipsicótico atípico a diferencia de nuestro estudio, en que los pacientes recibieron el tratamiento y los ajustes de dosis que consideró su psiquiatra. Por todo ello, el papel que juegan los antipsicóticos sobre los niveles de BDNF es muy controvertido, habiendo incluso dos metaanálisis con resultados contradictorios respecto a si el tratamiento antipsicótico corrige o no los niveles de BDNF^{33,35}. También se ha planteado si hay diferencias entre antipsicóticos típicos o atípicos o incluso entre diferentes antipsicóticos atípicos con una aparente mayor capacidad de corrección de los niveles de BDNF para los atípicos y dentro de ellos la clozapina o el aripiprazol^{30,44}. En nuestra serie vimos cómo aquellos pacientes que recibieron antipsicóticos típicos + atípicos tuvieron un incremento de los niveles de BDNF mayor que los que recibieron solo atípicos, diferencia con tendencia a la significación estadística.

En numerosos estudios se ha buscado correlación de los niveles de BDNF con la sintomatología psicótica, casi siempre a través de la escala PANSS, tanto en PEP como en pacientes esquizofrénicos crónicos. Los resultados de los diferentes estudios no son concordantes ya que mientras algunos encuentran una correlación negativa entre los síntomas psicóticos positivos y/o negativos^{23,36-38,49,57} otros no encuentran correlación^{44,45,51} o incluso encuentran una correlación positiva⁴⁰. Parece lógico pensar que, siguiendo la hipótesis de las neurotrofinas en la esquizofrenia, la correlación debería ser negativa con niveles más bajos de BDNF en pacientes con mayor sintomatología. Nosotros encontramos una correlación negativa solo con síntomas negativos al ingreso, con tendencia a la significación que no se mantuvo durante la evolución.

Varios trabajos han intentado relacionar los niveles de BDNF con el pronóstico de los pacientes de diferentes formas. Por un lado, algunos estudios intentan ver si los niveles de BDNF basales pueden predecir recaída del episodio psicótico, sin encontrar asociación^{49,50}. Por otro lado, en otros estudios se ha intentado buscar asociación con la recuperación funcional. Así en un trabajo se encontró correlación entre los niveles de BDNF y la puntuación de la GAF a lo largo de un año⁴¹ mientras en otro trabajo se encontró que los niveles de BDNF basales eran más bajos en pacientes con peor situación funcional a los 6 meses⁵¹. También se ha encontrado correlación entre los niveles evolutivos de BDNF y las funciones cognitivas³⁹. Se ha identificado que la expresión del receptor

del BDNF, TrkB, que tiene una forma completa activa y una forma truncada inactiva, cambia en la evolución tras un PEP de psicosis no afectivas. El cociente entre la expresión de la forma activa y la forma truncada basal ha demostrado ser predictivo de la situación funcional a un año⁵⁹. Nosotros encontramos que los niveles basales de BDNF eran más bajos en pacientes que tenían peor situación funcional al año o que habían recaído a lo largo de ese año, aunque esta diferencia solo tenía una tendencia a la significación estadística. Por otro lado, no encontramos diferencias entre los niveles basales de BDNF de pacientes que posteriormente fueron diagnosticados de un trastorno psicótico crónico frente a los que no, y tampoco entre los que fueron diagnosticados de esquizofrenia frente al resto.

Existen varias limitaciones en nuestro estudio. En primer lugar, la muestra de pacientes es pequeña, al tratarse de un único centro y un periodo limitado. Además, hubo que excluir a algunos pacientes porque habían recibido alguna dosis de antipsicóticos antes de la extracción de los niveles. En segundo lugar, el seguimiento de estos pacientes fue difícil porque muchos abandonaron. En tercer lugar, no se analizó el efecto de los antipsicóticos individuales porque el número de pacientes tratados con un solo antipsicótico es pequeño, por lo que todas las dosis de antipsicóticos se convirtieron a CED.

Por otro lado, nuestro estudio tiene algunas fortalezas que vale la pena señalar. En primer lugar, nuestros pacientes eran estrictamente vírgenes (naïve) a los antipsicóticos en el momento de la inclusión. En segundo lugar, se modificaron las dosis de antipsicótico según la evolución psicopatológica a lo largo de las diferentes valoraciones, asemejándose a una situación clínica totalmente real.

CONCLUSIONES

La hipótesis neurobiológica de las neurotrofinas ha ido adquiriendo cada vez más peso en los últimos 15-20 años. De todos los estudios realizados hasta la fecha, se puede decir que el BDNF juega un papel relevante en la fisiopatología de los PEP y la esquizofrenia. Su determinación en suero o plasma se ha asumido como un marcador periférico de lo que ocurre en SNC. Nuestros resultados apoyan firmemente la hipótesis de las neurotrofinas y en ese sentido los niveles basales de BDNF podrían predecir el pronóstico de un PEP. Sin embargo, la evidencia científica actual no es suficiente para considerarlo un biomarcador diagnóstico o pronóstico de la esquizofrenia. Son necesarios más estudios para confirmar si se relaciona o no con los síntomas psicóticos, la respuesta al tratamiento, el pronóstico y la funcionalidad. En este sentido está justificada la realización de más investigaciones sobre el papel de BDNF en los PEP.

Fuente de financiación.

Ninguna

Conflicto de intereses.

Todos los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Bioque M, Mezquida G, Amoretti S, García-Rizo C, López-Ilundain JM, Díaz-Caneja CM, et al. Clinical and treatment predictors of relapse during a three-year follow-up of a cohort of first episodes of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2022; 243: 32-42. doi: 10.1016/j.schres.2022.02.026. Epub 2022 Feb 26. PMID: 35231832.
2. Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ. Incidence of Schizophrenia and Other Psychoses in England, 1950-2009: A Systematic Review and Meta-Analyses. *PLoS One.* 2012; 7: e31660. doi: 10.1371/journal.pone.0031660
3. Cassidy CM, Norman R, Manchanda R, Schmitz N, Malla A. Testing definitions of symptom remission in first-episode psychosis for prediction of functional outcome at 2 years. *Schizophr Bull.* 2010;36(5):1001-1008. doi:10.1093/schbul/sbp007
4. Millan M, Andrieux A, Bartzokis G, Cadenhead K, Dazzan P, Fusar-Poli P, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 15, 485-515 (2016). doi.org/10.1038/nrd.2016.28
5. Lieberman JA, Koren AR, Chakos M, Sheitman B, Woerner M, Alvir JM, et al. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 1996; 57: 5-9.
6. Bergé D, Mané A, Salgado P, Cortizo R, Garnier C, Gomez L, et al. Predictors of Relapse and Functioning in First-Episode Psychosis: A Two-Year Follow-Up Study. *Psychiatr Serv.* 2016; 67: 227-33. doi: 10.1176/appi.ps.201400316
7. Santesteban-Echarri O, Paino M, Rice S, González-Blanch C, McGorry P, Gleeson J, et al. Predictors of functional recovery in first-episode psychosis: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clin Psychol Rev.* 2017; 58: 59-75. doi: 10.1016/j.cpr.2017.09.007. Epub 2017 Oct 6. PMID: 29042139.

8. Albert N, Bertelsen M, Thorup A, Petersen L, Jeppesen P, Le Quack P, et al. Predictors of recovery from psychosis Analyses of clinical and social factors associated with recovery among patients with first-episode psychosis after 5 years. *Schizophr Res.* 2011; 125: 257-66. doi: 10.1016/j.schres.2010.10.013
9. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2013; 39: 1296-306. doi: 10.1093/schbul/sbs130.
10. Austin SF, Mors O, Secher RG, Hjorthøj CR, Albert N, Bertelsen M, et al. Predictors of recovery in first episode psychosis: the OPUS cohort at 10 year follow-up. *Schizophr Res.* 2013; 150: 163-8. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.03
11. Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J.* 1982;1: 549-53.
12. Buckley PF, Mahadik S, Pillai A, Terry A Jr. Neurotrophins and schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007; 94: 1-11. doi: 10.1016/j.schres.2007.01.025
13. Lewin GR, Barde YA. Physiology of the neurotrophins. *Annu Rev Neurosci.* 1996; 19: 289-317. doi: 10.1146/annurev.ne.19.030196.001445
14. Maisonpierre PC, Le Beau MM, Espinosa R 3rd, Ip NY, Belluscio L, de la Monte SM, et al. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions, and chromosomal localizations. *Genomics.* 1991; 10: 558-68. doi: 10.1016/0888-7543(91)90436-i
15. Shoval G, Weizman A. The possible role of neurotrophins in the pathogenesis and therapy of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005; 15: 319-29. doi: 10.1016/j.euroneuro.2004.12.005
16. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci Lett.* 2002; 328: 261-4. doi: 10.1016/s0304-3940(02)00529-3
17. Poo MM. Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci.* 2001; 2: 24-32. doi: 10.1038/35049004.
18. Allen SJ, Watson JJ, Shoemark DK, Barua NU, Patel NK. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. *Pharmacology & Therapeutics.* 2013; 138: 155-75. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.01.004.
19. Duncan LE, Hutchison KE, Carey G, Craighead WE. Variation in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene is associated with symptoms of depression. *J Affect Disord.* 2009; 115: 215-9. doi: 10.1016/j.jad.2008.08.016
20. Machado-Vieira R, Dietrich MO, Leke R, Cereser VH, Zanatto V, Kapczinski F, et al. Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. *Biol Psychiatry.* 2007; 61: 142-4. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.03.070
21. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Bluth J, Kastin AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology.* 1998; 37: 1553-61. doi: 10.1016/s0028-3908(98)00141-5.
22. Issa G, Wilson C, Terry AV Jr, Pillai A. An inverse relationship between cortisol and BDNF levels in schizophrenia: data from human postmortem and animal studies. *Neurobiol Dis.* 2010; 39: 327-33. doi: 10.1016/j.nbd.2010.04.017
23. Pillai A, Kale A, Joshi S, Naphade N, Raju MS, Nasrallah H, et al. Decreased BDNF levels in CSF of drug-naive first-episode psychotic subjects: correlation with plasma BDNF and psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010; 13: 535-9. doi: 10.1017/S1461145709991015
24. Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J, et al. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost.* 2002; 87: 728-34.
25. 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. *Neurosci Lett.* 2005;382(1-2):27-32. doi:10.1016/j.neulet.2005.02.054
26. Xiu MH, Hui L, Dang YF, et al. Decreased serum BDNF levels in chronic institutionalized schizophrenia on long-term treatment with typical and atypical antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33(8):1508-1512. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.08.011
27. Toyooka K, Asama K, Watanabe Y, Muratake T, Takahashi M, Someya T, et al. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 2002;110: 249-57. doi: 10.1016/s0165-1781(02)00127-0.
28. 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: 549-53. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.02.017.
29. Carlino D, Leone E, Di Cola F, Baj G, Marin R, Dinelli G, et al. Low serum truncated-BDNF isoform correlates with higher cognitive impairment in schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 2011; 45: 273-9. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.06.012
 30. Grillo RW, Ottoni GL, Leke R, Souza DO, Portela LV, Lara DR. Reduced serum BDNF levels in schizophrenic patients on clozapine or typical antipsychotics. *J Psychiatr Res.* 2007;41: 31-5. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.01.005.
 31. Ikeda Y, Yahata N, Ito I, Nagano M, Toyota T, Yoshikawa T, et al. Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor and epidermal growth factor in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008; 101: 58-66. doi: 10.1016/j.schres.2008.01.017
 32. 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 Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004; 28: 709-13. doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.05.008
 33. Fernandes BS, Steiner J, Berk M, Molendijk ML, Gonzalez-Pinto A, Turck CW, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia and the role of antipsychotics: meta-analysis and implications. *Mol Psychiatry.* 2015; 20: 1108-19. doi: 10.1038/mp.2014.117
 34. Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, Weickert CS, Carr VJ. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2011; 16: 960-72. doi: 10.1038/mp.2010.88.
 35. Rodrigues-Amorim D, Rivera-Baltanás T, Bessa J, Sousa N, Vallejo-Curto MC, Rodríguez-Jamardo C, et al. The neurobiological hypothesis of neurotrophins in the pathophysiology of schizophrenia: A meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2018;106:43-53. doi:10.1016/j.jpsychires.2018.09.007
 36. Buckley PF, Pillai A, Evans D, Stirewalt E, Mahadik S. Brain derived neurotropic factor in first-episode psychosis. *Schizophr Res.* 2007; 91: 1-5. doi: 10.1016/j.schres.2006.12.026.
 37. Rizos E, Rontos I, Laskos E, Arsenis G, Michalopoulou P, Vasilopoulos D, et al. Decreased serum levels of BDNF in first episode patients with schizophrenia and its psychopathological correlations. *Schizophr Res.* 2008; 102: 208-9. doi:10.1016/S0920-9964(08)70630-3
 38. Rizos EN, Michalopoulou PG, Siafakas N, Stefanis N, Douzenis A, Rontos I, et al. Association of serum brain-derived neurotrophic factor and duration of untreated psychosis in first-episode patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 2010; 62: 87-90. doi: 10.1159/000315438
 39. Ruiz de Azua S, Matute C, Stertz L, Mosquera F, Palomino A, de la Rosa I, et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor levels, learning capacity and cognition in patients with first episode psychosis. *BMC Psychiatry.* 2013; 13: 27. doi: 10.1186/1471-244X-13-27.
 40. Chen DC, Wang J, Wang B, Yang SC, Zhang CX, Zheng YL, et al. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in drug-naive first-episode schizophrenia: relationship to clinical phenotypes. *Psychopharmacology (Berl).* 2009; 207: 375-80. doi: 10.1007/s00213-009-1665-6.
 41. González-Pinto A, Mosquera F, Palomino A, Alberich S, Gutiérrez A, Haidar K, et al. Increase in brain-derived neurotrophic factor in first episode psychotic patients after treatment with atypical antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010;25:241-5. doi:10.1097/yic.0b013e328338bc5a
 42. Palomino A, Vallejo-Illarramendi A, González-Pinto A, Aldama A, González-Gómez C, Mosquera F, et al. Decreased levels of plasma BDNF in first-episode schizophrenia and bipolar disorder patients. *Schizophr Res.* 2006;86(1-3):321-2. doi:10.1016/j.schres.2006.05.028
 43. Jindal RD, Pillai AK, Mahadik SP, Eklund K, Montrose DM, Keshavan MS. Decreased BDNF in patients with antipsychotic naive first episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010; 119: 47-51. doi: 10.1016/j.schres.2009.12.035.
 44. Yoshimura R, Hori H, Ikenouchi-Sugita A. Aripiprazole altered plasma levels of brain-derived neurotrophic factor and catecholamine metabolites in first-episode untreated Japanese schizophrenia patients. *Hum Psychopharmacol.* 2012; 27: 33-8. doi: 10.1002/hup.1257.
 45. Rizos EN, Papatheanasiou M, Michalopoulou PG, Mazioti A, Douzenis A, Kastania A, et al. Association of serum BDNF levels with hippocampal volumes in first psychotic episode drug-naive schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 2011; 129: 201-4. doi: 10.1016/j.schres.2011.03.011.

46. Shimizu E, Hashimoto K, Watanabe H, Komatsu N, Okamura N, Koike K, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenia are indistinguishable from controls. *Neurosci Lett.* 2003; 351: 111-4. doi: 10.1016/j.neulet.2003.08.004
47. Goto N, Yoshimura R, Kakeda S, Moriya J, Hayashi K, Ikenouchi-Sugita A, et al. Associations between plasma levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) and negative symptoms or cognitive impairments in early-stage schizophrenia. *Hum Psychopharmacol.* 2009; 24: 639-45. doi: 10.1002/hup.1070.
48. Singh S, Roy D, Marzouk T, Zhang JP. Peripheral Blood Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Patients with First Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sci.* 2022;12(4):414. Published 2022 Mar 22. doi:10.3390/brainsci12040414
49. Martínez-Pinteño A, Mezquida G, Bioque M, López-Ilundain JM, Andreu-Bernabeu Á, Zorrilla I, et al. The role of BDNF and NGF plasma levels in first-episode schizophrenia: A longitudinal study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2022;57:105-17. doi:10.1016/j.euroneuro.2022.02.003
50. Pillai A, Schooler NR, Peter D, Looney SW, Goff DC, Kopelowicz A, et al. Predicting relapse in schizophrenia: Is BDNF a plausible biological marker?. *Schizophr Res.* 2018;193:263-8. doi:10.1016/j.schres.2017.06.059
51. Garcia-Lecumberri B, Gonzalez-Ortega I, Barbeito S, Ruiz de Azua S, Saenz M, Gonzalez-Pinto A. Brain derived neurotrophic factor, cognition and functioning of patients with first psychotic episode. *European Psychiatry.* 2012; 27: Supplement 1: 1. doi: 10.1016/S0924-9338(12)74529-7.
52. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders, Patient edition (SCID-P), version 2. New York: New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research, 1995.
53. Kay S, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987; 13, 261-76. doi: 10.1093/schbul/13.2.261.
54. First MB. DSM-IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado, Masson, Barcelona, 2000 (in Spanish).
55. Whitehorn D, Brown J, Richard J, Rui Q, Kopala L. Multiple dimensions of recovery in early psychosis. *Int Rev Psychiatry.* 2002; 14: 273-83. doi: 10.1080/0954026021000016914.
56. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64: 663-7. doi: 10.4088/jcp.v64n0607.
57. Chiou YJ, Huang TL. Serum brain-derived neurotrophic factors in Taiwanese patients with drug-naïve first-episode schizophrenia: Effects of antipsychotics. *World J Biol Psychiatry.* 2017;18(5):382-391. doi:10.1080/15622975.2016.1224925
58. Chung YC, Cui Y, Sumiyoshi T, Kim MG, Lee KH. Associations of fatty acids with cognition, psychopathology, and brain-derived neurotrophic factor levels in patients with first-episode schizophrenia and related disorders treated with paliperidone extended release. *J Psychopharmacol.* 2017;31(12):1556-1563. doi:10.1177/0269881117731169
59. Martínez-Cengotitabengoa M, MacDowell KS, Alberich S, Diaz FJ, Garcia-Bueno B, Rodriguez-Jimenez R, et al. BDNF and NGF Signalling in Early Phases of Psychosis: Relationship with Inflammation and Response to Antipsychotics After 1 Year. *Schizophr Bull.* 2016;42(1):142-51. doi:10.1093/schbul/sbv078