

Revisión actualizada de la relación BDNF, cognición y esquizofrenia/psicosis

BDNF, cognition and schizophrenia/ psychosis: an updated review

A. Carrasco¹, R. Nieto^{1,2}, R. Castillo¹, S. Corral¹, L. Bustamante^{1,3}, H. Silva¹

RESUMEN

El Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) se ha relacionado con los síntomas cognitivos de la esquizofrenia, lo que se ha documentado en revisiones previas. Sin embargo, recientemente el foco de la investigación neurobiológica ha pasado de estudiar la esquizofrenia como enfermedad a estudiar las psicosis como grupo. El objetivo de esta investigación fue realizar una revisión actualizada de las publicaciones de los últimos cinco años (2013 a 2018) respecto a BDNF y síntomas cognitivos, tanto en esquizofrenia como en psicosis en general. Para esto se revisaron en PubMed los artículos con las palabras clave *BDNF*, *cognitive* y *schizophrenia*, y luego se repitió este proceso con la palabra *psychosis*. Como resultado, en el desarrollo del artículo se describe la manera en que distintos estudios, tanto en seres humanos como en modelos animales, dan cuenta de la relación entre BDNF y cognición, y de cómo influyen en ella elementos importantes como por ejemplo el género o el ejercicio. Sin embargo, se constata que aún la mayor parte de la investigación respecto a BDNF y síntomas cognitivos en psicosis se realiza en torno a la esquizofrenia como enfermedad. Por lo tanto, es necesario ampliar el estudio de la relación entre BDNF y síntomas cognitivos a cuadros psicóticos de distintos estadios y orígenes.

Palabras clave: Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro, síntomas cognitivos, esquizofrenia crónica, primer episodio psicótico, estados mentales de riesgo para psicosis

¹ Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

² Departamento de Neurociencias, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

³ Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

ABSTRACT

Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) has been linked to cognitive symptoms of schizophrenia, which has been documented in previous reviews. However, recently the focus of neurobiological research has moved from studying schizophrenia as a disease to studying psychosis as a group. The main aim of this research was to carry out an updated review of all relevant publications in the last 5 years (2013 to 2018) regarding BDNF and cognitive symptoms, both in schizophrenia and in psychosis. In order to achieve this, the keywords BDNF, cognitive and schizophrenia were reviewed in PubMed, and then this process was repeated with the word psychosis. As a result, in this article we describe the way in which different studies, both in human beings and in animal models, account for the relation between BDNF and cognition, and for the way in which important elements such as gender or exercise influence it. However, we found that still most of the research regarding BDNF and cognitive symptoms in psychosis is done around schizophrenia as a disease. Therefore, it is necessary to expand the study of the relationship between BDNF and cognitive symptoms to psychotic illnesses of different stages and origins.

Keywords: *Brain-Derived Neurotrophic Factor, cognitive symptoms, chronic schizophrenia, first psychotic episode, at-risk-mental state (AMRS) / ultra-high-risk (UHR)*

INTRODUCCIÓN

El Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) es la neurotrofina más ampliamente distribuida en el cerebro, y se ha asociado con varios trastornos psiquiátricos, incluyendo trastornos psicóticos, y entre ellos en particular la esquizofrenia. En publicaciones previas de este grupo se ha establecido la relación entre BDNF y síntomas cognitivos en pacientes con esquizofrenia (1). Sin embargo, en los últimos años el foco de la investigación neurobiológica ha pasado de estudiar la esquizofrenia a estudiar las psicosis como grupo.

El objetivo de esta investigación fue realizar una revisión actualizada de las publicaciones de los últimos cinco años (2013 a 2018) respecto a BDNF y síntomas cognitivos, tanto en esquizofrenia como en psicosis en general. Para esto se revisaron en PubMed, por un lado, todos los artículos con las palabras clave en inglés *BDNF*, *cognitive* y *schizophrenia*, y por otro lado se repitió esta revisión reemplazando la palabra *schizophrenia* por *psychosis*.

Se encontraron un total de 196 artículos en el primer caso (esquizofrenia), y 54 en el segundo (psicosis). De ellos, se descartaron 70 y 20 publicaciones respectivamente, por ser previas a 2013. Adicionalmente, se descartaron otros 68 y 18 artículos respectivamente, por no estar relacionados al tema. De los 58 artículos recientes sobre BDNF, cognición y esquizofrenia, fue necesario descartar tres más por lenguaje incompatible (distinto de inglés y/o español), quedando con 55 artículos recientes disponibles. En el caso de BDNF, cognición y psicosis se obtuvieron 16 artículos durante este período, pero solo siete de ellos no repetidos en el grupo anterior. Los principales hallazgos recientes de la literatura en torno a este tema se discuten en el desarrollo del trabajo.

CONCEPTOS GENERALES

Cada vez se ha establecido con mayor claridad que las vías moleculares involucradas en esquizofrenia forman redes complejas e interconectadas, donde el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) es uno de los puntos en que

convergen distintos factores de riesgo (2). Por otra parte, la búsqueda de biomarcadores moleculares de la cognición ha sido el foco de gran parte de la investigación en pacientes con esquizofrenia, en la que el BDNF ha sido identificado como uno de los principales, junto a otros como marcadores inflamatorios (3).

Cabe aclarar que el BDNF se ha investigado como biomarcador ya sea diagnóstico o pronóstico en diversas patologías psiquiátricas, incluyendo la esquizofrenia, pero también en depresión, trastorno bipolar, así como en trastornos de ansiedad. El BDNF se ha relacionado en estas patologías con distintos dominios sintomáticos afectados, incluyendo lo cognitivo, pero también lo emocional y social, por lo que no sería un marcador patognomónico ni específico de algún trastorno o grupo sintomático en particular (4).

En la literatura se encuentran estudios sobre BDNF tanto en modelos animales como en seres humanos, incluyendo sujetos sanos y pacientes con alguno de los diagnósticos mencionados. Los métodos para aproximarse al estudio de BDNF en pacientes incluyen medir el nivel de esta proteína en plasma o suero sanguíneo (5) o estudiar variaciones a nivel genético (6).

Un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en la región promotora de BDNF, llamado el polimorfismo Val66Met, resulta en déficits en la secreción de BDNF dependiente de actividad neuronal. Se ha asociado tanto a disminución de la función neurocognitiva en adultos sanos como a aspectos clínicos de diversos trastornos psiquiátricos. La investigación en este polimorfismo ha aumentado significativamente en la última década, a pesar de lo cual aún existe una falta de integración entre los distintos campos interesados en los efectos de esta variante (6).

ESTUDIOS EN MODELOS ANIMALES

Efecto del estrés

El estrés durante la adolescencia o la adultez temprana puede tener consecuencias de largo plazo, incluyendo el desarrollo de patologías psiquiátricas mayores, como por ejemplo la esquizofrenia. Se ha estudiado la participación del BDNF como parte de los mecanismos mediadores del estrés en un modelo de ratas en las que se administra corticosterona por tiempos prolongados. Ratas Knockout parciales (heterocigotas o BDNF (+/-)), en comparación a ratas silvestres (BDNF (+/+)), al ser expuestas a esta intervención mostraron alteraciones en su desarrollo, incluyendo disminución del tamaño cerebral y déficits en la memoria espacial de corto plazo (7).

Por otro lado, el estrés prenatal también se ha relacionado a modelos animales de esquizofrenia. Las ratas expuestas a estrés prenatal presentan una memoria espacial deteriorada y actividad locomotora aumentada, en comparación al grupo control, y en ellos se registraron niveles disminuidos de BDNF tanto en el hipocampo como en la corteza prefrontal (8).

Combinando los modelos de estrés perinatal y de estrés durante adolescencia o adultez temprana, en esquizofrenia se ha establecido la hipótesis de los dos golpes ("two hit"), que propone que dos o más disrupciones mayores en momentos clave distintos del neurodesarrollo estarían involucrados en la patogénesis de la enfermedad. Esto también se ha estudiado en modelos de ratas, que combinan un estresor neonatal con tratamiento prolongado con corticoesterona en una etapa posterior. Estas ratas muestran alteraciones marcadas en la memoria espacial de corto plazo y signos compatibles con anhedonia (con variaciones de acuerdo al sexo de la rata: lo primero observado en machos, lo segundo en hembras). En el hipocampo de estas ratas se observaron alteraciones en la expresión de mRNA de BDNF,

variaciones en el nivel de BDNF maduro, y cambios en la expresión de su receptor TrkB, hallazgos que también fueron sexo-específicos (9).

Efecto del ejercicio físico

Uno de los genes candidatos para explicar parte de la etiopatogenia de la esquizofrenia es el *disrupted in schizophrenia 1* (DISC1), lo que ha dado origen a un modelo animal, con una pérdida parcial de función “dominante negativo” DN-DISC1. Se ha observado que el ejercicio voluntario en ratones DN-DISC1, en aquellos que tuvieron acceso a una rueda para correr, permitió mejorar los resultados de diversos tests neurocognitivos, incluyendo memoria espacial y reconocimiento social. Esto se correlacionó con un aumento significativo en la expresión hipocam-pal de BDNF y otros factores. Cabe mencionar que estos hallazgos fueron observados solo en el grupo de ratonas hembras, y no en los machos (10).

Efecto de hormonas sexuales

En un modelo de primates de esquizofrenia, basado en el uso de fenilciclidina, se observó que los monos machos adolescentes y juveniles tuvieron una mayor pérdida de espinas sinápticas en la corteza prefrontal dorsolateral que los monos machos adultos. En estos machos juveniles se apreció un déficit cognitivo asociado a disminución de niveles de expresión de mRNA de BDNF. En contraste, las monas hembras juveniles expuestas a este agente no mostraron déficit cognitivo, ni disminución de expresión de BDNF, ni disminución de espinas sinápticas en la corteza prefrontal dorsolateral (11).

Recientemente se han utilizado terapias basadas en estrógenos como tratamientos adjuntivos para los déficits cognitivos en esquizofrenia, pero los mecanismos por los cuales esto podría ser efectivo no son bien conocidos. En ratonas ovariectomizadas disminuye el rendimiento en

algunas pruebas de memoria espacial (laberinto Y) y memoria de reconocimiento (test de reconocimiento de objetos nuevos). La expresión de BDNF en el hipocampo dorsal también disminuye con este procedimiento. En las ratonas que junto con la ovariectomía recibieron un implante de estrógenos no se produjo ni el déficit en memoria espacial, ni la disminución de expresión de BDNF en el hipocampo dorsal. Se ha analizado la influencia de la variación genética en BDNF en este proceso, observando que las ratonas BDNF (+/-) no mostraron la misma respuesta. En el campo traslacional, esto sugiere que analizar polimorfismos genéticos de BDNF puede ser importante para predecir la posible respuesta cognitiva a tratamiento con compuestos estrogénicos (12).

Efecto de intervenciones farmacológicas

En un modelo murino de esquizofrenia basado en estrés prenatal, tanto olanzapina como aripiprazol han mostrado mejorar la memoria espacial. En las ratas expuestas a estrés prenatal se observaron niveles disminuidos de BDNF previo al tratamiento farmacológico. La administración crónica, ya sea de olanzapina o de aripiprazol, se asoció a un aumento en los niveles de BDNF en el hipocampo de estas ratas (13).

Otros estudios han abordado los mecanismos del sinergismo antipsicóticos –inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS). La combinación de haloperidol y fluvoxamina aumentó la expresión de BDNF y los niveles de expresión de su receptor TrkB, así como la fosforilación de la vía de CREB. Esto se correlacionó con hallazgos en células mononucleares periféricas de pacientes con esquizofrenia en tratamiento antipsicótico, donde se observó aumento de la expresión de BDNF tras la adición de fluvoxamina (14). En seres humanos se ha observado que la combinación de ISRS y antipsicóticos en algunos casos se puede asociar a mejorías en la memoria verbal,

y que esto se asocia con los cambios mencionados en la expresión de BDNF (15).

Por otra parte, la administración de una hierba oriental (WSKY) ha mostrado mejorar la función cognitiva en pacientes con esquizofrenia, y en modelos murinos de esquizofrenia se ha observado que lo hace reforzando la vía de señalización de BDNF (16). En estos modelos se han encontrado también efectos protectores de ácidos grasos polyinsaturados, que actuarían reforzando la vía de señalización de BDNF para aumentar la plasticidad sináptica y disminuir la pérdida de neuronas (17).

Impacto de la disrupción de BDNF en funciones cognitivas

Se han desarrollado modelos murinos con disrupción selectiva de la expresión de BDNF actividad-dependiente. Estos ratones muestran déficits en la inhibición mediada por GABA en la corteza prefrontal. Esto se relaciona con una disminución de la potenciación de largo plazo de fase tardía (L-LTP) dependiente de BDNF en la zona del hipocampo que proyecta a la corteza prefrontal (CA1), lo que a su vez se ha relacionado con una disminución de la memoria espacial reversa y con la extinción de memoria contextual. Por lo tanto, la expresión de BDNF actividad-dependiente en el hipocampo y en la corteza prefrontal pueden contribuir a la flexibilidad cognitiva y conductual. (18).

ESTUDIOS EN SERES HUMANOS

En sujetos con alto riesgo de desarrollar psicosis

A la fecha se encuentran dos estudios recientes que han investigado la relación entre niveles de BDNF en sangre periférica y cognición en sujetos con riesgo de desarrollar psicosis. Uno de estos grupos (19) llevó a cabo un estudio transversal en pacientes que estuvieran en una de tres po-

sibles etapas de la enfermedad, incluyendo pacientes con esquizofrenia crónica, pacientes con primer episodio psicótico y sujetos que cumplían criterios para ser considerados en alto riesgo de desarrollar psicosis (clinical high risk). Encontraron niveles de BDNF mayores en los pacientes con esquizofrenia crónica, intermedios en pacientes con primer episodio psicótico, y menores en ARMS. Estos hallazgos sugieren una posible caída de los niveles de BDNF previo al inicio de la psicosis. En este estudio los niveles de BDNF plasmático se relacionaron en lo cognitivo con la habilidad para planificar, en todos los grupos los sujetos de alto riesgo clínico.

Por otro lado, Sanada et al. (20) estudiaron otra población de sujetos considerados en riesgo de desarrollar psicosis. En este grupo de sujetos "clinical high risk" se encontraron niveles de BDNF menores que en un grupo de sujetos sanos de control. No se encontró relación entre los niveles de BDNF plasmático y los dominios cognitivos estudiados, ni en los sujetos de alto riesgo clínico, ni en el grupo de sujetos sanos. Tras un período de seguimiento, observaron que los niveles de BDNF en los sujetos de alto riesgo clínico persistían en niveles similares por al menos seis meses (20).

Por otro lado, cabe mencionar que en sujetos que no han desarrollado aún un episodio psicótico, pero que presentan rasgos de personalidad esquizotípicos, se ha observado que el polimorfismo Val66Met de BDNF puede asociarse a la capacidad de aprendizaje. En el estudio de Skilleter et al. (21), los participantes con el alelo Met de BDNF y con mayores rasgos esquizotípicos mostraron peor capacidad de aprendizaje.

En pacientes con primer episodio psicótico

En el período reciente, las publicaciones sobre relación entre BDNF y cognición en pacientes con primer episodio psicótico se han enfocado en pacientes vírgenes a tratamiento ("drug-

naïve”). Xiao et al. (22) estudiaron un grupo de 58 pacientes sin exposición a antipsicóticos y un grupo control, encontrando que los pacientes tuvieron peor rendimiento cognitivo en casi todas las pruebas neurocognitivas utilizadas. Sin embargo, los niveles de BDNF se correlacionaron inversamente con algunos tests (TMT parte B), y positivamente con otros (VTF-action). Cabe mencionar que estos hallazgos mantuvieron la misma dirección al estudiar las correlaciones de estas pruebas cognitivas con los niveles de otra neurotrofina (“Glial cell line-derived neurotrophic factor”, GDNF).

Por otra parte, el grupo de Man et al. (23) reclutó un grupo de 80 pacientes con primer episodio psicótico vírgenes a tratamiento. Reportan niveles de BDNF menores en los pacientes en comparación con los sujetos del grupo control, así como un rendimiento neurocognitivo menor en los pacientes en casi todos los dominios cognitivos estudiados (excepto el índice de habilidad visuoespacial). No encontraron relación entre niveles de BDNF y los resultados de las evaluaciones cognitivas realizadas. Sin embargo, reportaron que la subescala negativa del PANSS (“Positive and Negative Syndrome Scale”) se correlacionó negativamente con los índices de memoria inmediata y lenguaje. En concordancia con esto, el polimorfismo Val66Met de BDNF también se ha relacionado con las características clínicas de los pacientes (predominio de síntomas positivos o negativos) en un estudio genético en pacientes vírgenes a tratamiento (24).

Otros estudios en pacientes con primer episodio psicótico que han fallado en encontrar asociación entre niveles de BDNF y síntomas cognitivos, han encontrado en cambio una asociación entre BDNF y síntomas negativos. Es el caso del estudio de Mezquida et al. (25), que encontró una relación entre el polimorfismo Val66Met de BDNF y la severidad de síntomas negativos.

Adicionalmente, algunos estudios en pacientes con un primer episodio psicótico, que también buscaron y no encontraron relación con síntomas cognitivos, encontraron relación con el antecedente de abuso en la infancia. Theleritis et al. (26) encontraron un efecto significativo del antecedente de separación, abuso físico y abuso sexual en los niveles de BDNF, con niveles menores en quienes experimentaron el evento traumático en comparación con quienes no. Estos hallazgos sugieren un posible rol del BDNF en el inicio de la psicosis en individuos expuestos a trauma temprano, lo que lo propone como un potencial biomarcador de los efectos deletéreos del trauma infantil en la plasticidad cerebral (26).

En pacientes con esquizofrenia crónica

En pacientes con esquizofrenia crónica, los déficits cognitivos han sido relacionados con diversos factores, incluyendo la severidad de síntomas psicóticos, la edad, la medicación, así como los niveles BDNF. Atake et al. (27) estudiaron las asociaciones entre estas variables en un grupo de pacientes, observando que los niveles de BDNF en el suero se correlacionaron con la memoria de trabajo, la atención y velocidad de procesamiento, la función motora y la función ejecutiva.

Los pacientes con esquizofrenia de sexo masculino, en comparación a pacientes de sexo femenino, han mostrado peores resultados en algunas pruebas de memoria inmediata y diferida. Concordantemente, estos pacientes hombres han mostrado niveles menores de BDNF que estas pacientes mujeres. Se ha observado en este grupo una relación positiva de BDNF con memoria inmediata y con el puntaje total de la batería cognitiva RBANS en las pacientes mujeres, pero no en los hombres (28). Cabe destacar que, en este mismo estudio, entre hombres y mujeres del grupo control sano no se observaron diferencias en los resultados cognitivos, ni en los niveles de BDNF, ni en la relación BDNF/cognición.

Por otra parte, estudios que han profundizado en la relación entre el polimorfismo Val66Met de BDNF y cognición, separando grupos de hombres y mujeres, también han encontrado asociaciones género-específicas. En las pacientes mujeres portadoras del alelo Val se observaron menores tiempos de reacción y menos respuestas correctas tanto en el test de performance continua (CPT) como en el *trail making test* (TMT partes A y B). Sin embargo, estas asociaciones entre alelo Val y cognición no fueron evidentes en los pacientes de sexo masculino (29).

En un estudio llevado a cabo en pacientes específicamente con esquizofrenia paranoide, se observó que la mayoría de estos pacientes mostró algún grado de alteración cognitiva, pero con bastante variabilidad entre distintos individuos. Entre estos pacientes, aquellos con menores concentraciones de BDNF presentaron menor velocidad de procesamiento (30).

En pacientes con esquizofrenia crónica que han presentado durante su evolución diskinesia tardía, se han observado niveles menores de BDNF que en aquellos pacientes sin esta complicación. Asimismo, en los pacientes con diskinesia tardía se han encontrado peores resultados en diversas evaluaciones cognitivas, incluyendo memoria inmediata. Curiosamente, los niveles de BDNF se correlacionan de forma negativa con memoria inmediata en pacientes con diskinesia tardía, pero de forma positiva en pacientes sin esta complicación, lo que puede implicar distintos mecanismos neurobiológicos subyacentes (31).

Respecto al estudio de relaciones entre polimorfismos genéticos del gen BDNF y alteraciones cognitivas en pacientes con esquizofrenia, cabe agregar que esto se ha realizado no solo con el polimorfismo Val66Met (también conocido como rs6265 ó G196A), sino también con otros polimorfismos (con resultados positivos para rs12273539 y rs10835210). Este último mostró un

efecto significativo, específicamente a nivel del lenguaje (32).

En relación al tratamiento farmacológico

En pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en monoterapia con algún antipsicótico atípico, se han observado correlaciones positivas entre los niveles de BDNF en el suero y los puntajes de memoria verbal, atención y velocidad de procesamiento (33). El mismo grupo, en una publicación aparte, aborda pacientes con esquizofrenia, específicamente en tratamiento con aripiprazol, encontrando asociación entre los niveles de BDNF y los dominios cognitivos de memoria y aprendizaje verbal fluencia verbal, y función ejecutiva (34).

Respecto al tratamiento de pacientes con esquizofrenia que sufren una recaída aguda, Zhang Y et al. (35) estudiaron de forma prospectiva la evolución de un grupo de pacientes tratados con olanzapina. Durante la descompensación de su enfermedad estos pacientes tuvieron peores resultados cognitivos que un grupo control, así como niveles de BDNF menores. Tras un período de 12 semanas de tratamiento, los pacientes mejoraron en cuanto a síntomas positivos y negativos (según PANSS), mejoraron algunos parámetros cognitivos (memoria inmediata, atención, y puntaje total de la batería cognitiva RBANS) y tuvieron un aumento de niveles plasmáticos de BDNF. Los análisis de correlación mostraron que este aumento de niveles de BDNF se correlacionó con el cambio en el puntaje cognitivo descrito.

En las últimas décadas ha habido preocupación creciente por los efectos metabólicos de los antipsicóticos atípicos, lo que se ha planteado puede tener impacto en la disfunción cognitiva. Se ha observado que aquellos pacientes con esquizofrenia crónica en tratamiento de largo plazo con olanzapina que sí presentan síndrome metabólico tienen menores puntajes de memoria, tanto

inmediata como diferida, de atención y de puntaje total en la batería RBANS, así como menores niveles de BDNF (36).

En relación a tratamientos no farmacológicos

Diversos estudios han investigado la relación entre intervenciones no farmacológicas y niveles periféricos de BDNF en pacientes con esquizofrenia. Un meta-análisis reciente, que incluyó tanto iniciativas basadas en entrenamiento cognitivo como otras basadas en ejercicio físico, encontró que los niveles de BDNF estaban aumentados en los pacientes que participaban en este tipo de intervenciones no farmacológicas (37)

Respecto al efecto de rehabilitación cognitiva, Fisher et al. (38) mostraron que los participantes en el entrenamiento auditivo computarizado basado en un modelo de neurociencias tuvieron mejorías significativas en cognición global, velocidad de procesamiento, aprendizaje y memoria verbal. Estos pacientes tenían niveles de BDNF menores a lo normal antes de iniciar el entrenamiento, que aumentaban significativamente durante el entrenamiento (en comparación a un grupo control), para llegar a niveles normales post intervención.

Otro grupo (39) mostró que los pacientes con esquizofrenia que participaron en un estudio de rehabilitación neurocognitiva tuvieron mejorías significativas en la cognición y en la calidad de vida, pero no detectaron cambios significativos en los niveles de BDNF. Lo atribuyeron a variantes genéticas del polimorfismo Val66Met de BDNF, observando que el grupo Val/Val sí tuvo aumentos significativos en los niveles de BDNF en relación a la intervención.

Respecto a los efectos del ejercicio físico, diversos estudios han mostrado tanto mejoría en el rendimiento de varias pruebas cognitivas como aumentos significativos en los niveles de BDNF. Varios de estos estudios han encontrado una co-

relación positiva entre este aumento de BDNF y mejoría en lo cognitivo, sugiriendo un mecanismo molecular del efecto clínico. Sin embargo, algunos estudios no han observado esta relación, por lo que se considera prematuro para extraer conclusiones (40).

Algunos autores han sugerido combinar los efectos del ejercicio físico y del entrenamiento cognitivo para obtener mejores resultados (41, 42), sobre la base de la promesa que cada una de estas estrategias ha representado individualmente para mejorar los déficits cognitivos en pacientes con esquizofrenia. Se plantea que iniciar ejercicio aeróbico, en proximidad temporal cercana con estrategias de rehabilitación cognitiva, permitirá que se logre un estado propenso a la neuroplasticidad en el cerebro de mejor manera, facilitando la mejoría de funciones neurocognitivas. Aún no hay evidencia clínica suficiente, solo estudios piloto, pero se espera que los estudios futuros incorporen esta estrategia promisoriosa.

DISCUSIÓN

El rol de BDNF como biomarcador de distintos dominios sintomáticos en diversas patologías psiquiátricas ha sido estudiado desde varios puntos de vista. Su relación con la disfunción cognitiva, observada en pacientes con distintos estadios de psicosis, incluyendo pero no limitándose a la esquizofrenia crónica, acumula evidencia creciente.

A pesar de la conciencia sobre la necesidad de contar con intervenciones tempranas, sobre BDNF y cognición se encuentran menos estudios en pacientes con primer episodio psicótico que en pacientes con esquizofrenia crónica establecida. Cabe destacar que han empezado a aparecer publicaciones sobre BDNF y cognición en sujetos considerados en alto riesgo de desarrollar psicosis, pero estos estudios son aún escasos e incluyen un número de sujetos relativamente pequeño.

Por otra parte, la tendencia novedosa representada por el modelo RDoC de poder estudiar biomarcadores en pacientes con psicosis como grupo, en vez de utilizar las categorías diagnósticas tradicionales del DSM o la CIE, no parece haber permeado el campo del estudio de BDNF y síntomas cognitivos. Todavía la mayor parte de la investigación respecto a BDNF y síntomas cognitivos en psicosis se lleva a cabo en relación a la esquizofrenia como enfermedad, por lo que implementar estudios desprovistos del sesgo de las categorías diagnósticas tradicionales representa un desafío futuro para esta línea de investigación. De todas maneras cabe mencionar que los grupos de pacientes estudiados sí han sido ampliados, encontrándose mayor cantidad de estudios que antes con pacientes vírgenes a tratamiento, o con grupos de pacientes clasificados según subgrupos (por ej. esquizofrenia paranoide), o agrupados según efectos colaterales de medicamentos (por ej. pacientes con diskinesias tardías). Respecto a las pruebas cognitivas utilizadas, llama la atención que pocas investigaciones usan baterías de iniciativa de consenso validadas actualmente, tales como MATRICS o CNTRICS, y que aparece poca información respecto a cognición social. Por otro lado, parte importante de las publicaciones descritas han estudiado no solo asociación entre BDNF y síntomas cognitivos, sino también con otros dominios sintomáticos, destacando el hallazgo de su asociación con síntomas negativos.

Las investigaciones en modelos animales han profundizado el entendimiento de los mecanismos por los cuales el BDNF ejerce su efecto en la cognición. También han ayudado a clarificar las particularidades que la relación BDNF-cognición parece tener en términos de diferencias por género, donde las hormonas sexuales han aparecido incluso como una posible estrategia terapéutica. Asimismo, han sido importantes para explicar la biología subyacente a los efectos positivos del ejercicio físico en la cognición, que se posiciona de forma cada vez más clara como

parte de las intervenciones no farmacológicas necesarias, en conjunto con la rehabilitación neurocognitiva.

Es importante reconocer las limitaciones metodológicas de este trabajo, al realizar la búsqueda solo en una base de datos (PubMed), a pesar de que ésta es considerada la más importante. Por otra parte la mayoría de los estudios encontrados son de corte transversal, lo que limita la comprensión del rol de BDNF en el proceso evolutivo de la enfermedad. La implementación de nuevos estudios longitudinales es un desafío pendiente para este campo del conocimiento.

En conclusión, es necesario ampliar el estudio de la relación entre BDNF y síntomas cognitivos a cuadros psicóticos de distintos estadios y orígenes, así como tomar en cuenta las lecciones de los estudios en modelos animales para orientar potenciales estrategias terapéuticas en el futuro.

REFERENCIAS

1. Nieto R., Kukuljan M., Silva H. "BDNF and schizophrenia: from neurodevelopment to neuronal plasticity, learning, and memory". *Front Psychiatry*. 2013 Jun. 17, 4: 45. 10.3389/fpsy.2013.00045.
2. Goff D.C. "Future perspectives on the treatment of cognitive deficits and negative symptoms in schizophrenia". *World Psychiatry*. 2013 Jun. 12(2): 99-107. 10.1002/wps.20026.
3. Penades R., García-Rizo C., Bioque M., González-Rodríguez A., Cabrera B., Mezquida G., Bernardo M. "The search for new biomarkers for cognition in schizophrenia". *Schizophr Res Cogn*. 2015 Dec. 17; 2(4): 172-178. 10.1016/j.scog.2015.10.004. eCollection 2015 Dec.

4. Galvez-Contreras A.Y., Campos-Ordonez T., Lopez-Virgen V., Gomez-Plascencia J., Ramos-Zuniga R., Gonzalez-Perez O. "Growth factors as clinical biomarkers of prognosis and diagnosis in psychiatric disorders". *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016 Dec.; 32: 85-96. doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.08.004.
5. Fernandes B.S., Steiner J., Berk M., Molendijk M.L., Gonzalez-Pinto A., Turck C.W., Nardin P., Gonçaves C.A. "Peripheral brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia and the role of antipsychotics: meta-analysis and implications". *Mol Psychiatry.* 2015 Sep.; 20(9): 1108-19. doi: 10.1038/mp.2014.117. Epub 2014, Sep. 30.
6. Notaras M., Hill R., Van den Buuse M. "The BDNF gene Val66Met polymorphism as a modifier of psychiatric disorder susceptibility: progress and controversy". *Mol Psychiatry.* 2015 Aug.; 20(8): 916-30. doi: 10.1038/mp.2015.27.
7. Gururajan A., Hill R.A., van den Buuse M. "Brain-derived neurotrophic factor heterozygous mutant rats show selective cognitive changes and vulnerability to chronic corticosterone treatment". *Neuroscience.* 2015 Jan. 22; 284: 297-310. doi: 10.1016/j.neuroscience. 2014.10.009. Epub 2014 Oct. 17.
8. Ratajczak P., Kus K., Murawiecka P., Słodzińska I., Giermaziak W., Nowakowska E. "Biochemical and cognitive impairments observed in animal models of schizophrenia induced by prenatal stress paradigm or methylazoxymethanol acetate administration". *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2015; 75(3): 314-25.
9. Hill R.A., Klug M., Kiss Von Soly S., Binder M.D., Hannan A.J., van den Buuse M. "Sex-specific disruptions in spatial memory and anhedonia in a "two hit" rat model correspond with alterations in hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression and signaling". *Hippocampus.* 2014 Oct; 24(10): 1197-211. doi: 10.1002/hipo.22302. Epub 2014 May. 16.
10. Segal-Gavish H., Barzilay R., Rimoni O., Offen D. "Voluntary exercise improves cognitive deficits in female dominant-negative DISC1 transgenic mouse model of neuropsychiatric disorders". *World J Biol Psychiatry.* 2017 Jun. 8: 1-10. doi: 10.1080/15622975.2017.1323118.
11. Elsworth J.D., Groman S.M., Jentsch J.D., Leranath C., Redmond D.E. Jr., Kim J.D., Diano S., Roth R.H. "Primate phencyclidine model of schizophrenia: sex-specific effects on cognition, brain derived neurotrophic factor, spine synapses, and dopamine turnover in prefrontal cortex". *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014 Oct. 31; 18(6). pii: pyu048. doi: 10.1093/ijnp/pyu048.
12. Wu Y.W., Du X., van den Buuse M., Hill R.A. "Analyzing the influence of BDNF heterozygosity on spatial memory response to 17 β -estradiol". *Transl Psychiatry.* 2015 Jan. 20; 5:e498. doi: 10.1038/tp.2014.143.
13. Nowakowska E., Kus K., Ratajczak P., Cichocki M., Woźniak A. "The influence of aripiprazole, olanzapine and enriched environment on depressant-like behavior, spatial memory dysfunction and hippocampal level of BDNF in prenatally stressed rats". *Pharmacol Rep.* 2014 Jun.; 66(3): 404-11. doi: 10.1016/j.pharep.2013.12.008.
14. Einoch R., Weinreb O., Mandiuk N., Youdim M.B.H., Bilker W., Silver H. "The involvement of BDNF-CREB signaling pathways in the pharmacological mechanism of combined SSRI- antipsychotic treatment in schizophrenia". *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017 May; 27(5): 470-483. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.03.005

15. Silver H., Mandiuk N., Einoch R., Susser E., Danovich L., Bilker W., Youdim M., Weinreb O. "Improvement in verbal memory following SSRI augmentation of antipsychotic treatment is associated with changes in the expression of mRNA encoding for the GABA-A receptor and BDNF in PMC of schizophrenic patients". *Int Clin Psychopharmacol.* 2015 May; 30(3): 158-66. doi: 10.1097/YIC.0000000000000070.
16. Guo X., Chen Z.H., Wang H.L., Liu Z.C., Wang X.P., Zhou B.H., Yang C., Zhang X.P., Xiao L., Shu C., Chen J.X., Wang G.H. "WSKY, a traditional Chinese decoction, rescues cognitive impairment associated with NMDA receptor antagonism by enhancing BDNF/ERK/CREB signaling". *Mol Med Rep.* 2015 Apr.; 11(4): 2927-34. doi: 10.3892/mmr.2014.3086.
17. Fang M.S., Li X., Qian H., Zeng K., Ye M., Zhou Y.J., Li H., Wang X.C., Li Y. " ω -3PUFAs prevent MK-801-induced cognitive impairment in schizophrenic rats via the CREB/BDNF/TrkB pathway". *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2017 Aug.; 37(4):491-495. doi: 10.1007/s11596-017-1762-4.
18. Sakata K., Martinowich K., Woo N.H., Schloesser R.J., Jimenez D.V., Ji Y., Shen L., Lu B. "Role of activity-dependent BDNF expression in hippocampal-prefrontal cortical regulation of behavioral perseverance". *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Sep. 10; 110(37): 15103-8. doi 10.1073/pnas.1222872110.
19. Heitz U., Pappmeyer M., Studerus E., Egloff L., Ittig S., Andreou C., Vogel T., Borgwardt S., Graf M., Eckert A., Riecher-Rössler A. "Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and their association with neurocognition in at-risk mental state, first episode psychosis and chronic schizophrenia patients". *World J Biol Psychiatry.* 2018 Jun. 25: 1-10. doi: 10.1080/15622975.2018.1462532.
20. Sanada K., de Azúa S.R., Nakajima S., Alberich S., Ugarte A., Zugasti J., Vega P., Martínez-Cengotitabengoa M., González-Pinto A. "Correlates of neurocognitive functions in individuals at ultra-high risk for psychosis-A 6-month follow-up study". *Psychiatry Res.* 2018 Oct.; 268: 1-7. doi: 10.1016/j.psychres.2018.06.053.
21. Skilleter A.J., Weickert C.S., Moustafa A.A., Gendy R., Chan M., Arifin N., Mitchell P.B., Weickert T.W. "BDNF val66met genotype and schizotypal personality traits interact to influence probabilistic association learning". *Behav Brain Res.* 2014 Nov 1; 274: 137-42. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.041.
22. Xiao W., Ye F., Liu C., Tang X., Li J., Dong H., Sha W., Zhang X. "Cognitive impairment in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia: Relationships with serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor". *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017 Jun. 2; 76: 163-168. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.03.013.
23. Man L., Lv X., Du X.D., Yin G., Zhu X., Zhang Y., Soares J.C., Yang X.N., Chen X., Zhang X.Y. "Cognitive impairments and low BDNF serum levels in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia". *Psychiatry Res.* 2018 May; 263: 1-6. doi:10.1016/j.psychres.2018.02.034.
24. Zhai J., Yu Q., Chen M., Gao Y., Zhang Q., Li J., Wang K., Ji F., Su Z., Li W., Li X., Qiao J. "Association of the brain-derived neurotrophic factor gene G196A rs6265 polymorphisms and the cognitive function and clinical symptoms of schizophrenia". *Int J Clin Exp Pathol.* 2013 Jul. 15; 6(8): 1617-23.

25. Mezquida G., Penadés R., Cabrera B., Savulich G., Lobo A., González-Pinto A., Penzol M.J., Corripio I., Fernandez-Egea E., Gassó P., Cuesta M.J., Bernardo M.; PEPs group. "Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with negative symptoms severity, but not cognitive function, in first-episode schizophrenia spectrum disorders". *Eur Psychiatry*. 2016 Oct.; 38: 61-69. doi: 10.1016/j.eurpsy.2016.04.011
26. Theleritis C., Fisher H.L., Schäfer I., Winters L., Stahl D., Morgan C., Dazzan P., Breedvelt J., Sambath I., Vitoratou S., Russo M., Reichenberg A., Falcone M.A., Mondelli V., O'Connor J., David A., McGuire P., Pariante C., Di Forti M., Murray R.M., Bonaccorso S. "Brain derived Neurotropic Factor (BDNF) is associated with childhood abuse but not cognitive domains in first episode psychosis". *Schizophr Res*. 2014 Oct.; 159(1): 56-61. doi: 10.1016/j.schres.2014.07.013.
27. Atake K., Nakamura T., Ueda N., Hori H., Katsuki A., Yoshimura R. "The Impact of Aging, Psychotic Symptoms, Medication, and Brain-Derived Neurotrophic Factor on Cognitive Impairment in Japanese Chronic Schizophrenia Patients". *Front Psychiatry*. 2018 May 29; 9: 232. doi: 10.3389/fpsy.2018.00232.
28. Zhang X.Y., Chen D.C., Tan Y.L., Tan S.P., Wang Z.R., Yang F.D., Xiu M.H., Hui L., Lv M.H., Zunta-Soares G.B., Soares J.C. "Gender difference in association of cognition with BDNF in chronic schizophrenia". *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Oct.; 48: 136-46. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.06.004. Epub 2014 Jun 17.
29. Kim S.W., Lee J.Y., Kang H.J., Kim S.Y., Bae K.Y., Kim J.M., Shin I.S., Yoon J.S. "Gender-specific Associations of the Brain-derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism with Neurocognitive and Clinical Features in Schizophrenia". *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016 Aug. 31; 14(3): 270-8. doi: 10.9758/cpn.2016.14.3.270.
30. Dorofeikova M., Neznanov N., Petrova N. "Cognitive deficit in patients with paranoid schizophrenia: Its clinical and laboratory correlates". *Psychiatry Res*. 2018 Apr.; 262: 542-548. doi: 10.1016/j.psychres.2017.09.041. Epub 2017 Sep. 20.
31. Wu J.Q., Chen D.C., Tan Y.L., Tan S.P., Hui L., Lv M.H., Soares J.C., Zhang X.Y. "Altered BDNF is correlated to cognition impairment in schizophrenia patients with tardive dyskinesia". *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Jan.; 232(1): 223-32. doi: 10.1007/s00213-014-3660-9.
32. Zhang X.Y., Chen da C., Tan Y.L., Tan S., Luo X., Zuo L., Soares J.C. "BDNF Polymorphisms Are Associated with Cognitive Performance in Schizophrenia Patients Versus Healthy Controls". *J Clin Psychiatry*. 2016 Aug.; 77(8): e1011-8. doi: 10.4088/JCP.15m10269.
33. Hori H., Yoshimura R., Katsuki A., Atake K., Igata R., Konishi Y., Nakamura J. "Relationships between serum brain-derived neurotrophic factor, plasma catecholamine metabolites, cytokines, cognitive function and clinical symptoms in Japanese patients with chronic schizophrenia treated with atypical antipsychotic monotherapy". *World J Biol Psychiatry*. 2017 Aug.; 18(5): 401-408. doi: 10.1080/15622975.2016.1212172.
34. Hori H., Yoshimura R., Katsuki A., Atake K., Igata R., Konishi, Beppu H., Tominaga H. "Blood Biomarkers Predict the Cognitive Effects of Aripiprazole in Patients with Acute Schizophrenia". *Int J Mol Sci*. 2017 Mar. 6; 18(3). pii: E568. doi: 10.3390/ijms18030568.

35. Zhang Y., Fang X., Fan W., Tang W., Cai J., Song L., Zhang C. "Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for cognitive recovery in acute schizophrenia: 12-week results from a prospective longitudinal study". *Psychopharmacology* (Berl). 2018 Apr.; 235(4): 1191-1198. doi: 10.1007/s00213-018-4835-6.
36. Zhang C., Fang X., Yao P., Mao Y., Cai J., Zhang Y., Chen M., Fan W., Tang W., Song L. "Metabolic adverse effects of olanzapine on cognitive dysfunction: A possible relationship between BDNF and TNF-alpha". *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Jul.; 81: 138-143. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.04.014.
37. Sanada K., Zorrilla I., Iwata Y., Bermúdez-Ampudia C., Graff-Guerrero A., Martínez-Cengotitabengoa M., González-Pinto A. "The Efficacy of Non-Pharmacological Interventions on Brain-Derived Neurotrophic Factor in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Int J Mol Sci*. 2016 Oct. 24; 17(10). pii: E1766.
38. Fisher M., Mellon S.H., Wolkowitz O., Vinogradov S. "Neuroscience-informed Auditory Training in Schizophrenia: A Final Report of the Effects on Cognition and Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor". *Schizophr Res Cogn*. 2016 Mar. 1; 3:1-7.
39. Penadés R., López-Vílchez I., Catalán R., Arias B., González-Rodríguez A., García-Rizo C., Masana G., Ruíz V., Mezquida G., Bernardo M. "BDNF as a marker of response to cognitive remediation in patients with schizophrenia: A randomized and controlled trial". *Schizophr Res*. 2017 Dec. 20. pii: S0920-9964(17)30754-5. doi: 10.1016/j.schres.2017.12.002.
40. Firth J., Cotter J., Carney R., Yung A.R. "The pro-cognitive mechanisms of physical exercise in people with schizophrenia". *Br J Pharmacol*. 2017 Oct.; 174(19): 3161-3172. doi: 10.1111/bph.13772.
41. Campos C., Rocha N.B.F., Lattari E., Nardi A.E., Machado S. "Exercise Induced Neuroplasticity to Enhance Therapeutic Outcomes of Cognitive Remediation in Schizophrenia: Analyzing the Role of Brain-derived Neurotrophic Factor". *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017; 16(6): 638-651. doi: 10.2174/1871527315666161223142918.
42. Nuechterlein K.H., Ventura J., McEwen S.C., Gretchen-Doorly D., Vinogradov S., Subotnik K.L. "Enhancing Cognitive Training Through Aerobic Exercise After a First Schizophrenia Episode: Theoretical Conception and Pilot Study". *Schizophr Bull*. 2016 Jul.; 42 Suppl 1: S44-52. doi: 10.1093/schbul/sbw007.

Correspondencia a:
Rodrigo Nieto R.
nieto@uchile.cl