



Original breve

[Artículo traducido] Evaluación del efecto neuroprotector de los antipsicóticos mediante la cuantificación sérica de la proteína S100B



José D. Santotoribio^{a,b}, Pilar Lozano^c, Consuelo Cañavate-Solano^{a,b}, Juan Corral-Pérez^{b,d,*} y Cristina O'Ferrall-González^{b,e}

^a Unidad de Gestión Clínica de Laboratorio, Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real, Cádiz, España

^b Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz (INIBICA), Cádiz, España

^c Comunidad Terapéutica de Salud Mental, Unidad de Gestión Clínica de Salud Mental, Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real, Cádiz, España

^d ExPhy Research Group, Department of Physical Education, Instituto de Investigación e Innovación Biomédica de Cádiz (INIBICA), Universidad de Cádiz, Cádiz, España

^e Facultad de Enfermería y Fisioterapia, Universidad de Cádiz, Cádiz, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de noviembre de 2023

Aceptado el 28 de mayo de 2024

On-line el 18 November 2024

Palabras clave:

S100B

Esquizofrenia

Antipsicótico

Efectos neuroprotectores

R E S U M E N

Objetivo: esta investigación explora la compleja interacción entre los medicamentos antipsicóticos y la neuroprotección, enfocándose en la proteína S100B, un actor central en la regulación de la actividad neuroapoptótica.

Método: se incluyeron muestras de sangre para evaluar los niveles séricos de la proteína S100B utilizando un inmunoanálisis de inmunoelectroquimioluminiscencia. Las 2 primeras muestras se recogieron con un intervalo de 3 meses entre cada una, y la tercera muestra se obtuvo 6 meses después de la anterior. Los cambios en los niveles de la proteína S100B a lo largo del estudio se evaluaron utilizando la prueba ANOVA de Friedman. Posteriormente, se realizó la prueba de rango con signo de Wilcoxon con corrección de Bonferroni para tener en cuenta las múltiples comparaciones.

Resultados: este estudio involucró a 40 pacientes diagnosticados con trastornos mentales graves (34 con esquizofrenia, 4 con trastorno esquizoafectivo, uno con trastorno bipolar y uno con trastorno límite de la personalidad). Estos pacientes habían estado recibiendo tratamiento antipsicótico durante una duración promedio de 17 años. Los resultados revelaron que la proteína S100B se mantuvo dentro de niveles fisiológicos (medianas de: 39,0 ng/l para la primera muestra, 41,0 ng/l para la segunda, y 40,5 ng/l para la tercera) sin cambios significativos ($p = 0,287$), con todos los valores de los medicamentos antipsicóticos consistentemente por debajo de 50 ng/l, un valor inferior comparado con el rango máximo de 105 ng/l. Es importante destacar que no hubo diferencias significativas en los niveles de la proteína S100B entre los pacientes en monoterapia y aquellos en terapia combinada con antipsicóticos ($p = 0,873$), lo que sugiere que la terapia combinada no aumentó la actividad neuroapoptótica.

Conclusiones: estos hallazgos proporcionan evidencia convincente de los posibles efectos neuroprotectores del tratamiento antipsicótico a largo plazo en individuos con trastornos mentales graves. Al mantener niveles fisiológicos de la proteína S100B, los medicamentos antipsicóticos pueden ayudar a proteger contra el daño y la disfunción neuronal. Esta investigación aporta valiosos conocimientos sobre los mecanismos neuroprotectores de los medicamentos antipsicóticos, mejorando nuestra comprensión de sus posibles beneficios en el tratamiento de trastornos mentales graves.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Evaluation of the neuroprotective effect of antipsychotics by serum quantification of protein S100B

A B S T R A C T

Objective: This research delves into the intricate interplay between antipsychotic medications and neuroprotection focusing on the S100B protein, a central player in the regulation of neuroapoptotic activity.

Keywords:

S100B

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.05.013>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juan.corral@inibica.es (J. Corral-Pérez).

<https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.10.010>

1130-6343/© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Schizophrenia
Antipsychotic
Neuroprotective effects

Method: Blood samples were collected to assess serum S100B protein levels using an immunoassay of immunoelectrochemiluminescence. The first two samples were collected with a 3-month interval between each, and the third sample was obtained 6 months after the previous one. Changes in S100B protein levels throughout the study were assessed using Friedman's ANOVA test. This was followed by the Wilcoxon signed-rank test with Bonferroni correction to account for multiple comparisons.

Results: This study involved 40 patients diagnosed with severe mental disorders (34 schizophrenia, 4 schizoaffective disorder, one bipolar disorder, and one borderline personality disorder). These patients had been receiving antipsychotic treatment for an average duration of 17 years. The results revealed that the S100B protein remained within physiological levels (median values 39.0 ng/L for the first sample, median values 41.0 ng/L for the second sample, and median values 40.5 ng/L for the third sample) with no significant changes ($p = 0.287$), with all anti-psychotic medications values consistently below 50 ng/L, a lower value compared to maximum range of 105 ng/L. Importantly, there were no significant differences in S100B protein levels between patients on monotherapy and those on combination antipsychotic therapy ($p = 0.873$), suggesting that combination therapy did not increase neuroapoptotic activity.

Conclusions: These findings provide compelling evidence for the potential neuroprotective effects of long-term antipsychotic treatment in individuals with severe mental disorders. By maintaining physiological levels of the S100B protein, antipsychotic medications may help protect against neuronal damage and dysfunction. This research contributes valuable insights into the neuroprotective mechanisms of antipsychotic drugs, enhancing our understanding of their potential benefits in the treatment of severe mental disorders.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los fármacos antipsicóticos se utilizan habitualmente para tratar a personas con trastornos mentales graves, como la esquizofrenia o el trastorno bipolar, y su objetivo es reducir la frecuencia y gravedad de los episodios psicóticos. El espectro de medicamentos antipsicóticos disponibles es amplio y, cuando un único antipsicótico no resulta eficaz, puede ser necesario combinar varios fármacos. Numerosos estudios han atribuido efectos neuroprotectores a los fármacos antipsicóticos, ya que se ha observado que protegen contra la apoptosis celular, frenando potencialmente la progresión de la enfermedad¹.

La neuroapoptosis se refiere a la muerte celular programada de las neuronas dañadas o disfuncionales. Varios estudios han establecido una conexión entre el aumento de las concentraciones séricas de la proteína S100B y el aumento de la actividad neuroapoptótica, así como del daño cerebral^{2–4}. Esta proteína abunda en el cerebro, principalmente en los astrocitos. Se libera al espacio extracelular tras la muerte neuronal. Es destacable que los efectos de la proteína S100B pueden ser neurotóxicos o neurotróficos, dependiendo de su concentración. En concentraciones fisiológicas bajas parece ejercer un efecto neurotrófico o protector al promover el crecimiento neuronal y aumentar la supervivencia de las neuronas.

Por el contrario, en concentraciones elevadas la proteína S100B ejerce un efecto neurotóxico al desencadenar la neuroapoptosis mediante la activación de citoquinas proinflamatorias que, en última instancia, provocan la muerte celular⁵. De hecho, la proteína S100B ha ganado atención como posible marcador para evaluar los efectos neurotóxicos derivados de diversos tratamientos⁶. Es interesante que diversos estudios hayan documentado reducciones significativas en los niveles séricos de la proteína S100B después de varias semanas de tratamiento con antipsicóticos. Sin embargo, es importante señalar que en el metaanálisis realizado por Schroeter et al. se observó que las concentraciones séricas de la proteína S100B eran más elevadas en los pacientes con esquizofrenia que en los individuos sanos, y que estos niveles no mostraban una disminución significativa, ni siquiera tras 7 semanas de tratamiento antipsicótico⁷. Por lo tanto, este estudio pretende evaluar la compleja interacción entre los medicamentos antipsicóticos y la neuroprotección. Se centrará en la proteína S100B, un agente clave en la regulación de la actividad neuroapoptótica.

Métodos

Se trata de un estudio observacional, transversal y con una selección prospectiva de pacientes. Evaluamos la posibilidad de un efecto

neuroprotector por parte del tratamiento antipsicótico mediante la medición de las concentraciones séricas de la proteína S100B. Los participantes fueron seleccionados en la Comunidad Terapéutica de Salud Mental del Hospital Universitario de Puerto Real (Cádiz, España), que puede acoger hasta 40 residentes. Consideramos que el tamaño muestral es suficiente, asumiendo un nivel de significación estadística y una potencia de contraste del 70% (con corrección de Yates). El cálculo del tamaño de la muestra se ha realizado con Epidat 3.1, disponible en: <http://lcsilva.sbhac.net/Otros/Epidat/epidat.html>. Los participantes deben cumplir los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de un trastorno mental grave y estar en edad adulta. Los criterios de exclusión incluyen la incapacidad para leer, comprender o responder a preguntas relacionadas con el estudio, así como la falta de voluntad para participar. Todos los participantes potenciales fueron invitados a una sesión informativa en la que se presentaron los detalles del estudio. Aquellos que manifestaron interés en participar se les pidió que firmaran un formulario de consentimiento informado. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Cádiz. El diagnóstico de los pacientes sobre su estado mental había tenido lugar antes del inicio del estudio.

Todos los pacientes completaron la Escala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)^{8,9}. Esta escala consta de 30 ítems diseñados para evaluar el síndrome esquizofrénico desde una perspectiva bidimensional, usando 3 subescalas que valoran la gravedad de los síntomas positivos, de los negativos y la psicopatología general. Cada ítem se valora en una escala tipo Likert que va de 1 (ausencia del síntoma) a 7 (síntoma extremo), dando lugar a puntuaciones que oscilan entre 7 y 49 para las subescalas positiva y negativa, y entre 16 y 112 para la subescala general. La escala puede tener tanto valencia positiva como negativa, con puntuaciones que oscilan entre -42 y +42. No existen puntos de corte predefinidos para las puntuaciones obtenidas, sino que se representan puntuaciones directas. La escala PANSS debe administrarse por un clínico mediante una técnica de entrevista semiestructurada y sigue siendo uno de los instrumentos más utilizados tanto en la práctica clínica como en la investigación.

Para cuantificar los niveles séricos de la proteína S100B, se recogieron 3 muestras de sangre venosa periférica por paciente. Para ello, se utilizó un inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia en el autoanalizador Hitachi Cobas Modular E-170 (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Suiza). Los valores de referencia para individuos sanos suelen oscilar entre 5 y 105 ng/l. Las 2 primeras muestras se recogieron con un intervalo de 3 meses entre ellas, un periodo suficientemente largo como para observar cambios a corto plazo en los niveles de la proteína S100B por el uso de medicamentos. La tercera muestra se obtuvo 6 meses

después de la anterior, sirviendo así como medición de los efectos a largo plazo, aproximadamente 9 meses después de la medición inicial.

Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la normalidad de la distribución. Los resultados se expresan como la media \pm desviaciones estándar, a menos que las variables no se ajusten a una distribución normal, en cuyo caso se expresan la mediana (valor mínimo-valor máximo). Los cambios en la proteína S100B a lo largo del estudio se evaluaron mediante la prueba ANOVA de Friedman, seguida de la prueba de rangos con signo de Wilcoxon con corrección de Bonferroni para comparaciones *post hoc* entre diferentes puntos temporales de medición. Estos valores de proteína S100B se compararon posteriormente entre los grupos mediante la prueba U de Mann-Whitney.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa IBM SPSS Statistics versión 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). Se estableció una $p < 0,05$ como límite de significación estadística, y cuando se aplicó la corrección de Bonferroni se estableció una $p < 0,017$ (0,05/número de comparaciones).

Resultados

En el estudio participaron 40 pacientes, con edades comprendidas entre 22 y 55 años (media = 38,15 años). En cuanto al género de los participantes, 10 eran mujeres y 30 hombres, y todos ellos contaban con un diagnóstico de trastorno mental grave. En concreto, 34 pacientes habían sido diagnosticados con esquizofrenia en alguna de sus formas clínicas, 4 con trastorno esquizoafectivo, uno con trastorno bipolar y uno con trastorno límite de la personalidad. La duración del tratamiento antipsicótico de estos pacientes se prolongó durante al menos 3 años, con una media de 17 años de tratamiento.

De los 40 pacientes, 12 recibían un único antipsicótico, mientras que 28 recibían una terapia antipsicótica combinada. Entre los que recibían terapia combinada, 17 tomaban 2 antipsicóticos, 10 tomaban 3 y un paciente tomaba 4 antipsicóticos diferentes.

El índice de masa corporal medio de los 40 pacientes estaba dentro del rango de la preobesidad ($28,29 \pm 5,1$ kg/m²). Los datos de la Escala PANSS mostraron un valor medio de $32,23 \pm 6,01$ puntos para la escala positiva, $38,36 \pm 6,26$ puntos para la escala negativa y $71,91 \pm 11,73$ puntos para la escala general.

Los resultados obtenidos se resumen en las tablas 1 y 2. Entre todos los antipsicóticos estudiados, las medianas de los niveles séricos de la proteína S100B no mostraron variaciones significativas ($p = 0,287$) en las 3 muestras analizadas: $p = 0,605$ entre la 1.ª y la 2.ª muestra, $p = 0,655$ entre la 2.ª y la 3.ª muestra y $p = 0,342$ entre la 1.ª y la 3.ª muestra. Los valores de todos los antipsicóticos fueron inferiores a 50 ng/l, valor inferior al rango máximo de 105 ng/l. El valor medio de la concentración sérica de la proteína S100B en las 3 muestras osciló entre 22 y 96 ng/l. La mediana del valor medio de las 3 muestras en todos los pacientes correspondió a una concentración baja de la proteína S100B (40,5 ng/l). Además, no se encontraron diferencias significativas en los niveles séricos de la proteína S100B entre los pacientes que recibían

monoterapia y los que recibían tratamiento antipsicótico combinado ($p = 0,873$).

Discusión

Los resultados de este estudio sugieren que los pacientes de nuestro estudio presentaban concentraciones fisiológicas normales de la proteína S100B en suero. Esto indica una actividad neuroapoptótica preservada y apoya la idea del posible efecto neuroprotector del tratamiento antipsicótico. Además, la falta de diferencias significativas encontradas en los niveles séricos de la proteína S100B sugiere que la terapia antipsicótica combinada no aumentó la actividad neuroapoptótica ni tuvo efecto neuroprotector.

Se ha demostrado que los niveles séricos de la proteína S100B son elevados en pacientes con trastornos mentales, principalmente en la esquizofrenia, en comparación con individuos sanos⁷. De hecho, el nivel de S100B en pacientes adultos se considera un marcador de respuesta al tratamiento¹⁰. Esto podría ser debido a las alteraciones dinámicas de la glía producidas por la enfermedad¹¹. En el contexto de la esquizofrenia, la distrofia y la inflamación de los astrocitos (que contienen la proteína S100B) pueden liberar la proteína en caso de suministro energético reducido o de daño celular, lo que podrían aumentar los niveles de esta proteína¹². Cabe destacar que nuestros resultados parecen diferir de las investigaciones anteriores, que a menudo han observado niveles elevados de proteína S100B en individuos con trastornos mentales, especialmente en esquizofrenia, en comparación con individuos sanos. Los resultados de nuestro estudio mostraron que los pacientes medicados tenían niveles fisiológicos normales de la proteína S100B, lo que no concuerda con los datos de otros autores⁷. Esta diferencia en los resultados podría atribuirse al tratamiento, ya que los pacientes que toman la medicación neuroléptica/antipsicótica durante más tiempo tienden a presentar menos síntomas que aquellos con esquizofrenia de inicio reciente, y así muestran puntuaciones PANSS más bajas, pero posiblemente también niveles elevados de S100B con una mayor duración de la enfermedad¹². Así pues, los valores del biomarcador S100B no son específicos para el diagnóstico de la esquizofrenia, pero pueden ser un factor potencial para predecir la gravedad de los síntomas y el grado de daño cerebral y disfunción glial¹³. En este sentido, caben destacar los resultados de este estudio, ya que no se observó un aumento significativo de esta proteína en los pacientes que recibían tratamiento. Esto sugiere que tanto la monoterapia como la politerapia son opciones seguras para los pacientes con trastornos mentales en términos de daño cerebral y disfunción glial, y que deben centrarse en lograr los efectos terapéuticos deseados. Aunque la politerapia pueda parecer una opción segura, el objetivo principal debe ser siempre tratar a los pacientes con el mínimo número de medicamentos posible. La polifarmacia solo debe considerarse cuando el uso de un solo fármaco no logra todos los efectos beneficiosos necesarios para la afección del paciente.

No obstante, es esencial señalar que un análisis de metarregresión realizado por Schümbert et al.¹¹ sugiere una tendencia a la reducción

Tabla 1

Concentraciones séricas de la proteína S100B en pacientes con trastorno mental grave

Pacientes	n	Niveles séricos de la proteína S100B (ng/l)				
		1.ª muestra	2.ª muestra ^a	3.ª muestra ^b	Valor medio a los 9 meses	
Todos los pacientes	40	39,0 (16–165)	41,0 (18–106)	40,5 (24–119)	40,5 (22–96)	
Sexo	Mujer	10	36,0 (16–97)	44,5 (24–72)	46,0 (27–119)	44,0 (22–78)
	Hombre	30	39,5 (18–165)	40,0 (18–106)	40,5 (24–97)	39,5 (23–96)
Enfermedad	Esquizofrenia	34	40,0 (16–97)	43,0 (18–72)	42,0 (26–72)	41,0 (22–78)
	Trastorno esquizoafectivo	4	37,0 (18–165)	40,0 (22–106)	10,0 (24–119)	38,0 (22–96)
	Trastorno bipolar	1	36	38	39	37
	Trastorno límite de la personalidad	1	39	40	41	40

Los valores se expresan como mediana (valor mínimo-valor máximo).

^a Segunda muestra 3 meses después de la primera muestra.

^b Tercera muestra 6 meses después de la segunda muestra.

Tabla 2
Niveles séricos de la proteína S100B en pacientes con trastorno mental grave en función de su tratamiento^{a,b}

Pacientes	N	Niveles séricos de la proteína S100B (ng/l)			
		1.ª muestra	2.ª muestra	3.ª muestra	Valor medio a los 9 meses
<i>Todos los pacientes</i>	40	39,0 (16–165)	41,0 (18–106)	40,5 (24–119)	40,5 (22–96)
<i>Tipo de Tratamiento</i>					
Monoterapia	12	39,0 (16–97)	40,5 (18–72)	47,5 (27–97)	43,0 (22–78)
Terapia antipsicótica combinada	28	39,0 (18–165)	41,0 (22–106)	39,0 (24–119)	39,0 (23–96)
<i>Medicamentos</i>					
Aripiprazol oral	10	40,0 (18–69)	41,0 (27–106)	45,5 (33–85)	47,0 (28–74)
Aripiprazol intramuscular	7	45,0 (30–74)	49,0 (31–78)	48,0 (30–85)	47,0 (32–74)
Asenapina	4	41,0 (30–57)	38,5 (36–54)	35,5 (30–53)	40,0 (32–51)
Clotiapina	3	39,0 (25–64)	30,0 (27–52)	44,0 (33–65)	38,0 (28–60)
Clozapina	21	39,0 (16–165)	43,0 (18–106)	41 (24–119)	40,0 (22–96)
Haloperidol	2	46,5 (29–64)	46,5 (41–52)	47,0 (29–65)	46,5 (33–60)
Olanzapina	5	36,0 (33–104)	49,0 (35–78)	44,0 (32–119)	42,0 (38–73)
Paliperidona	21	40,0 (20–165)	40,0 (22–87)	39,0 (24–119)	40,0 (23–96)
Quetiapina	3	31,0 (29–34)	29,0 (27–41)	29,0 (26–39)	30,0 (29–33)
Risperidona oral	3	39,0 (30–104)	32,0 (30–48)	39,0 (39–44)	38,0 (34–64)
Risperidona intramuscular	2	32,5 (29–36)	38,0 (35–41)	36,5 (29–44)	35,5 (33–38)
Zuclopentixol	1	31	29	39	33

Los valores se expresan como mediana (valor mínimo-valor máximo).

^a Segunda muestra 3 meses después de la primera muestra.

^b Tercera muestra 6 meses después de la segunda muestra.

de los niveles séricos de S100B con la medicación, lo que respalda el posible impacto terapéutico de los tratamientos antipsicóticos. Nuestros hallazgos se suman a este campo en evolución, y sugieren que los pacientes con trastornos mentales medicados de forma adecuada pueden alcanzar niveles de proteína S100B sérica dentro del rango fisiológico normal.

Curiosamente, se observaron niveles fisiológicos normales de la proteína S100B tanto en los pacientes que recibieron monoterapia como en los que recibieron una combinación de antipsicóticos. Esto es de particular interés, pues sugiere que la combinación de varios fármacos no parece influir en los niveles de la proteína S100B. Esta ausencia de influencia puede estar asociada a una posible reducción de la actividad neuroapoptótica, así como del daño cerebral^{2–4}.

Este estudio no está exento de limitaciones. Debido a la capacidad del hospital, el número máximo de participantes fue de 40. Por este motivo, la muestra puede ser insuficiente para generalizar los hallazgos a toda la población de personas con trastornos mentales. Además, al tratarse de un estudio de cohortes, no pueden establecerse relaciones causales. Por otra parte, este estudio no investigó otros aspectos relacionados con la neuroprotección y los trastornos mentales, como los efectos sobre los niveles de la proteína S100B de una mayor duración del tratamiento o de su interrupción. Serán necesarios más estudios para abordar estas cuestiones y proporcionar una visión más completa de la cuestión.

En conclusión, nuestro estudio reveló que los pacientes con trastornos mentales graves en tratamiento antipsicótico durante un período prolongado presentaban niveles séricos fisiológicos normales de la proteína S100B. Estos hallazgos apoyan la noción de un posible efecto neuroprotector asociado a los tratamientos antipsicóticos de larga duración.

Aportación a la literatura científica

Este estudio arroja luz sobre el posible efecto neuroprotector del tratamiento antipsicótico a largo plazo en trastornos mentales graves, lo que indicaría que ayuda a mantener los niveles fisiológicos de la proteína S100B, potencialmente salvaguardando contra el daño y la disfunción neuronales. Estos hallazgos ofrecen valiosos conocimientos sobre los mecanismos neuroprotectores de los fármacos antipsicóticos.

Responsabilidades éticas

Este estudio clínico cumplió las recomendaciones éticas internacionales, en estricta conformidad con el protocolo y los principios delineados en la versión revisada actual de la Declaración

de Helsinki. Además, el estudio siguió los requisitos normativos aplicables, en particular la directriz tripartita «Buenas prácticas clínicas» de la ICH. Antes de iniciar el estudio, el investigador principal solicitó y obtuvo la aprobación y autorización oportunas del Comité Ético de Investigación Clínica. Este compromiso con la supervisión ética garantiza la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes durante toda la investigación.

Financiación

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses.

Declaración de contribución de autoría CRediT

José D. Santotoribio: Writing – original draft, Investigation, Data curation, Conceptualization. **Pilar Lozano:** Writing – review & editing, Investigation, Formal analysis. **Consuelo Cañavate-Solano:** Writing – review & editing, Methodology, Investigation. **Juan Corral-Pérez:** Writing – review & editing, Investigation, Conceptualization. **Cristina O'Ferrall:** Writing – review & editing, Formal analysis, Conceptualization.

Bibliografía

- Zeng Z, Wang X, Bhardwaj SK, Zhou X, Little PJ, Quirion R, et al. The atypical antipsychotic agent, clozapine, protects against corticosterone-induced death of PC12 cells by regulating the Akt/FoxO3a signaling pathway. *Mol Neurobiol.* 2017;54(5):3395–406. doi: [10.1007/s12035-016-9904-4](https://doi.org/10.1007/s12035-016-9904-4).
- Santotoribio JD, Cañavate-Solano C, Quintero-Prado R, González-Macias C, Soto-Pazos E, Vilar-Sanchez Á, et al. Neuroapoptosis in newborns with respiratory acidosis at birth. *Clin Biochem.* 2019;74:69–72. doi: [10.1016/j.clinbiochem.2019.08.013](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.08.013).
- Ramos Ramos V, Mesa Suárez P, Santotoribio JD, González García MÁ, Muñoz Hoyos A. Neuroprotective effect of sevoflurane in general anaesthesia. *Med Clin (Barc).* 2017;148(4):158–60. doi: [10.1016/j.medcli.2016.10.039](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.10.039).
- Mesa Suárez P, Santotoribio JD, Ramos Ramos V, González García MÁ, Pérez Ramos S, Portilla Huertas D, et al. Brain damage after general anaesthesia. *Med Clin (Barc).* 2016;146(9):384–8. doi: [10.1016/j.medcli.2016.01.018](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.01.018).
- Donato R, Heizmann CW. S100B Protein in the nervous system and cardiovascular apparatus in normal and pathological conditions. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2010;2010, 929712. doi: [10.1155/2010/929712](https://doi.org/10.1155/2010/929712).
- Santotoribio JD, Parodi Fernández V, Mesa Suárez P. Sedation with midazolam without neurotoxic effects. *Med Clin (Barc).* 2018;150(11):450. doi: [10.1016/j.medcli.2017.10.029](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.10.029).

7. Schroeter ML, Abdul-Khaliq H, Krebs M, Diefenbacher A, Blasig IE. Neuron-specific enolase is unaltered whereas S100B is elevated in serum of patients with schizophrenia – Original research and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2009;167(1–2):66–72. doi: [10.1016/j.psychres.2008.01.002](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.01.002).
8. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261–76. doi: [10.1093/schbul/13.2.261](https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261).
9. Gil D, Bengochea R, Arrieta M, Fernández M, Álvarez A, Sánchez R, et al. Validez del factor cognitivo de la PANSS como medida del rendimiento cognitivo en esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2009;2(4):160–8. doi: [10.1016/S1888-9891\(09\)73234-3](https://doi.org/10.1016/S1888-9891(09)73234-3).
10. Bilginer C, Yaman H, Karadeniz S, Hızarcı Bulut S, Ozer Yaman S, Aydogdu S. Oxidative stress and serum S100B levels in adolescents with first-episode drug-naïve unipolar depression. *Psychiatr Danub.* 2021;33(2):158–64. doi: [10.24869/psyd.2021.158](https://doi.org/10.24869/psyd.2021.158).
11. Schümberg K, Polyakova M, Steiner J, Schroeter ML. Serum S100B is related to illness duration and clinical symptoms in schizophrenia—a meta-regression analysis. *Front Cell Neurosci.* 2016;10:46. doi: [10.3389/fncel.2016.00046](https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00046).
12. Steiner J, Bernstein HG, Bogerts B, Gos T, Richter-Landsberg C, Wunderlich MT, et al. S100B is expressed in, and released from, OLN-93 oligodendrocytes: influence of serum and glucose deprivation. *Neuroscience.* 2008;154(2):496–503. doi: [10.1016/j.neuroscience.2008.03.060](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.03.060).
13. Hong W, Zhao M, Li H, Peng F, Wang F, Li N, et al. Higher plasma S100B concentrations in schizophrenia patients, and dependently associated with inflammatory markers. *Sci Rep.* 2016;6:27584. doi: [10.1038/srep27584](https://doi.org/10.1038/srep27584).