

ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO ANTIPSICOTICO SOBRE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE C3 Y C4.

Lozano Ortíz R, Marín Lacasa R, Pascual García A, Freire Santos I, Sebastian Perez F y Santacruz Abion MJ

OBJETIVO

La esquizofrenia es un complejo trastorno psiquiátrico con alta heredabilidad ($h^2 \sim .8$), caracterizado por alucinaciones, delirios, pensamiento desordenado y déficit cognitivo¹. El trastorno supone un importante problema para la salud pública ya que afecta a aproximadamente el 0.8% de la población, causando una considerable morbilidad, y reduciendo la esperanza de vida en 20-25 años². La aparición de la enfermedad ocurre normalmente en la edad adulta, y a pesar de los tratamientos actuales, la evolución de los síntomas, severidad y evolución del trastorno es variable.

El interés por la contribución de la inmunología a la esquizofrenia, viene de lejos, incluyendo observaciones acerca de su vinculación con las infecciones virales, sensibilidad al gluten, cambios en los niveles de citocinas en LCR, etc., entre otros.

Múltiples evidencias sugieren que diversos factores inmunológicos contribuyen y/o están ligados a la esquizofrenia mediante la participación del SNC en la regulación de la respuesta inmune y viceversa, habiéndose encontrado receptores de ambos, de neurotransmisores (D2 5HT2a) y de complemento (CR), tanto en células del SNC como del sistema inmunológico. Los hallazgos indican que las células del sistema inmune pueden expresar receptores para diversos neurotransmisores proporcionando la evidencia del rol inmunomodulador de los neurotransmisores tanto en la inmunidad adquirida como en la inmunidad innata.

Por lo tanto, es muy probable que la esquizofrenia se acompañe de alteraciones del sistema complemento, activado tanto mediante la vía clásica como mediante la vía de la lectina, los cuales experimentan cambios dinámicos, dependiendo del curso de la enfermedad y el estado de la comunicación entre los sistemas neurológico e inmunológico.

Hallazgos recientes, implicando al sistema complemento en la neurogénesis y la remodelación de sinapsis durante el desarrollo del cerebro, sugieren una nueva revisión de la posible función del complemento en el desarrollo neurológico y su contribución a la susceptibilidad de padecer esquizofrenia. Es posible que la asociación del sistema complemento, de carácter multicomponente, con la susceptibilidad a la esquizofrenia y curso de esta enfermedad, sea multidimensional y, por tanto, su entendimiento nos aportaría una nueva perspectiva para una posible inmunomodulación e inmunocorrección de la enfermedad.

Por otra parte, el papel del sistema complemento en la esquizofrenia no ha sido todavía ampliamente investigado; La participación del sistema inmune ha tenido una prioridad relativamente baja en la investigación de la esquizofrenia, en gran parte porque las evidencias obtenidas a partir de la patología inflamatoria clásica han sido siempre insuficientes. A pesar de ello, varios científicos desde 1937 han señalado el posible papel de los procesos autoinmunes e infecciosas en la etiología de la esquizofrenia³⁻⁶. El objetivo del presente estudio, por tanto, ha consistido en valorar la influencia del tratamiento antipsicótico combinado, con risperidona y clozapina, sobre los valores plasmáticos de C3 y C4.

MATERIAL Y METODOS

Muestra compuesta de 45 pacientes provenientes de las consultas externas de Psiquiatría del Hospital Real Ntra Sra de Gracia en Zaragoza en tratamiento combinado con clozapina y risperidona durante 5.1 años de promedio (12-1.3), IMC 30 ± 5 Kg/m², edad 45.5 ± 14.2 y 49% mujeres. 61% con diagnóstico de Esquizofrenia (F.20), 21% con Trastorno Esquizoafectivo (F.25), 13% Trastorno Bipolar y 5% otros diagnósticos (según DSM-IV, CIE-10), a los que se pesó, talló y realizó analítica semestral de C3, C4, prolactina (PRL), cortisol, FT4, colesterol, LDL, HDL y TG y finalmente se calculó los índices: C3 expuestos (pacientes con tratamiento antipsicótico) / C3 (pacientes no enfermos), iC3, y C4 expuestos (pacientes con tratamiento antipsicótico) / C4 (pacientes no enfermos), iC4, sobre los que realizó el test de Kernel para cuantificar e identificar distintas poblaciones.

Todos los datos se presentan como media \pm desviación estándar (DS).

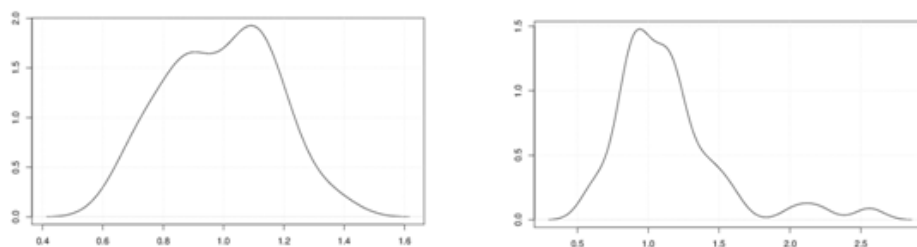
RESULTADOS

Pacientes en tratamiento coadyuvante con: ISRS 24% (escitalopram 50%), benzodiazepinas 26%, eutimizantes 29% (sales de Litio 15% y ac valproico 8%) y antiepilépticos 12%.

PRL 607.2 ± 633 μ UI/ml, Cort 18.7 ± 6.7 μ g/dL, TSH 3.1 ± 2.3 μ UI/ml, FT4 1.1 ± 0.2 ng/dL, VSG 13.4 ± 14 mm/h, C3 133.7 ± 24.3 mg/dL y C4 28.5 ± 9.7 mg/dL

Los valores promedio de C3 y C4 fueron un 15-25% inferior a los valores de los pacientes no expuestos (ausencia de enfermedad y sin tratamiento antipsicótico).

Realizado el test de Kernel, se obtuvieron valores de 0.9 ± 0.3 ($n=21$) y 1.1 ± 0.4 ($n=24$) para las 2 subpoblaciones de iC3 y de 0.9 ± 0.3 ($n=18$) y 1.2 ± 0.5 ($n=22$) para las 2 mas importantes de iC4, no siendo la diferencia significativamente estadística en este ultimo caso. **Figura 1.**



Figural: Análisis de densidad de Kernel para función Gaussiana de iC3 (izda.) e iC4 (dcha).
Eje Y: Densidad para cada valor de iC3 ó iC4 ; Eje X: valores de iC3 ó iC4

DISCUSION

De los datos se desprende que el bloqueo, mediante fármacos antipsicóticos, de un mínimo grupo de receptores de neurotransmisores, fundamentalmente D2 y 5HT2a bloqueados por clozapina y risperidona, localizados tanto en células del SNC como del sistema inmune conduce a la alteración (disminución o aumento) de los valores plasmáticos de C3 y C4, en este ultimo caso no estadísticamente significativa. Dichas alteraciones, disminución y elevación, darían lugar a 2 subpoblaciones con valores por encima y por debajo del valor medio observado en pacientes no enfermos, lo que explicaría la discrepancia de los resultados observados por otros autores. Así los valores medios globales de C3 y C4 encontrados en pacientes esquizofrénicos en tratamiento con clozapina más risperidona no diferirían con los observados en personas no enfermos, pero si existirían diferencias en el caso de utilizar, para el análisis comparado, la media de las diferentes subpoblaciones, sobre todo en el caso de C3 donde esta diferencia es estadísticamente significativa.

Desde 1989, el papel del complemento, como principal efector de la inmunidad innata y un adyuvante de la inmunidad adaptativa, ha sido explorado en esquizofrenia. Los datos actuales sugieren que el SNC participa activamente en la regulación de la respuesta inmune, mediante la liberación de neurotransmisores que pueden ejercer una importante influencia en la función de las células del sistema inmune, las cuales expresan receptores de membrana que transducen señales específicas, luego del reconocimiento y unión de tales neurotransmisores⁷.

Un aumento de la actividad de los componentes del complemento, C1, C3 y C4, en esquizofrenia ha sido descrita por mas de un grupo; dos estudios sobre diferentes cohortes mostraron un incremento de la actividad de MBL-MASP-2 en pacientes frente a controles, mientras que los datos referentes a las concentraciones plasmáticas de C3 y C4 son inconsistentes. Se han descrito disminuciones de C3 en crónicos^{8,9,10} y aumentos en pacientes sin tratamiento; de cualquier manera, la mayoría de los estudios concluyen que no existen alteraciones o que estas no son significativas. Finalmente, Maes et al.⁹, mostraron altas concentraciones de C4 en plasma de pacientes sin tratamiento que no han reflejado otros autores^{11,12,13}.

En otro reciente estudio de correlación entre las proteínas de fase aguda y la psicopatología de la esquizofrenia, se sugirió que los niveles de C3 y C4 podrían servir como marcadores biológicos de los síntomas negativos agudos de la esquizofrenia paranoide¹⁴. Mientras que ningún ítem de la escala positiva del PANSS se correlacionó positivamente con los niveles de C3 y C4, tres de los siete ítems de la escala negativa mostraron correlaciones positivas con los niveles de esas proteínas. Estos fueron, para C3, mala relación, aislamiento social / apatía pasivo, pensamiento estereotipado; y para C4, aislamiento social / apatía pasiva. Además, 2 ítems de la escala general de psicopatología también se correlacionaron significativamente con los niveles séricos de C3 (evitación actividad social) y C4 (atención deficiente)¹⁴. La medida de la concentración de C3 y C4 puede resultar incorrecta, si también se miden los productos derivados de la rotura de C3 y C4, mientras que, en cambio, con un test de actividad solo se mediría C3 y C4 inactivados. Así, Spivak et al.¹⁵ informaron de una disminución de la capacidad hemolítica total del complemento en pacientes esquizofrénicos frente a controles, mientras que un año después un grupo japonés informo que no existían diferencias¹⁶. Más recientemente se ha sugerido que en la esquizofrenia existe un ligero aumento de la capacidad hemolítica total del sistema complemento pero sin significación estadística¹⁷⁻¹⁹; se ha encontrado significación estadística en pacientes esquizofrénicos únicamente cuando se encontraban en remision²⁰ y, todavía, otra reciente investigación también ha sugerido un aumento de la actividad de la vía clásica del complemento en pacientes esquizofrénicos crónicos frente a voluntarios

sanos²¹. Por tanto, es concebible que diferencias en el estadio y curso de la enfermedad pueda influenciar en la actividad hemolítica total del complemento.

En conjunto, los datos relativos a la actividad hemolítica total de la vía clásica del complemento nos empujan a concluir que existe una elevada actividad en esquizofrenia.

En cuanto a la influencia de la medicación psiquiátrica sobre los niveles de C3 y C4^{22,23}, Spivak et al.¹⁵ encontraron que, en pacientes esquizofrénicos naive, la actividad hemolítica total fue significativamente menor que en controles sanos; Sasaki et al.¹⁶, mostró cambios no significativos (ligero aumento) después de 8 semanas de tratamiento con neurolepticos en pacientes esquizofrénicos con exarcebaciones agudas; Hakobyan et al.¹⁹, encontraron mas de un 50% de disminución de la actividad hemolítica de C3 en pacientes naive en comparación los medicados y Maes et al.⁹ informo que no había diferencias en la concentración plasmática de C3 y C4 de estos pacientes.

A partir, de los pocos y restrictivos datos que poseemos, parece que existe un efecto no significativo de los neurolepticos tanto sobre la actividad total del complemento como de los niveles de los componentes individuales y sus actividades. Dada la tendencia a incrementarse, vista en algunos estudios, y al hecho de que las diferencias entre pacientes y controles referentes a la actividad total del complemento también alcanzan el valor de tendencias, no podemos excluir que sea debido a la influencia de los neurolepticos. Más aun, los datos aquí expuestos pueden crear confusión debido a las limitaciones de los estudios: muestras pequeñas, diferencias en la estratificación de la población, criterios diagnósticos, estadio de la enfermedad, esquema terapéutico, etc. Por tanto, se requieren más investigaciones para valorar la influencia del tratamiento antipsicótico en el nivel de actividad del complemento en pacientes esquizofrénicos.

CONCLUSIONES

El análisis poblacional de los datos de concentración plasmática de C3 y C4 nos permite concluir que el tratamiento con risperidona y clozapina altera (eleva y/o disminuye) los niveles plasmáticos de C3 (estadísticamente significativo) y C4 (no estadísticamente significativo), causando la aparición de 2 subpoblaciones en ambos casos, poniendo en evidencia que los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos, principalmente y entre otros, serían los implicados en la modulación de su liberación.

REFERENCIAS

1. Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: From bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet.* 2000;97:12–17.
2. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: A population-based cohort study (FIN11 study) *Lancet.* 2009;374:620–627.
3. Lehmann-Facius H. Über die Liquordiagnose der Schizophrenien. *Klin Wochenschr.* 1937;16:1646–1648.
4. Ganguli R, Rabin BS, Kelly RH, Lyte M, Ragu U. Clinical and laboratory evidence of autoimmunity in acute schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;496:676–685.
5. Knight J. Schizophrenia and influenza. *Lancet.* 1991;338(8763):390.
6. Kirch DG. Infection and autoimmunity as etiologic factors in schizophrenia A review and reappraisal. *Schizophr Bull.* 1993;19(2):355–370.
7. Mayilyan KR, Weinberger DR. The Complement System in Schizophrenia. *Drug News Perspect.* 2008; 21(4): 200–210.
8. Wong CT, Tsoi WF, Saha N. Acute phase proteins in male Chinese schizophrenic patients in Singapore. *Schizophr Res.* 1996;22(2):165–171.
9. Maes M, Delange J, Ranjan R, Meltzer AY, Desnyder R, Cooremans W, Scharpé S. Acute phase proteins in schizophrenia mania and major depression: Modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Res.* 1997;66(1):1–11.
10. Singhrao SK, Neal JW, Morgan BP, Gasque P. Increased complement biosynthesis by microglia and complement activation on neurons in Huntington's disease. *Exp Neurol.* 1999;159(2):362–376.
11. Spivak B, Radwan M, Elimelech D, Baruch Y, Avidan G, Tyano S. A study of the complement system in psychiatric patients. *Biol Psychiatry.* 1989;26(6):640–642.
12. Spivak B, Radwan M, Brandon J, Baruch Y, Stawski M, Tyano S, Weizman A. Reduced total complement haemolytic activity in schizophrenic patients. *Psychol Med.* 1993;23(2):315–318.
13. Cazzullo CL, Saresella M, Roda K, et al. Increased levels of CD8+ and CD4+ 45RA+ lymphocytes in schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 1998;31(1):49–55.
14. Movers AL, Henry M, García-Hernández A, Fernández-López L. Acute phase proteins as biological markers of negative psychopathology in paranoid schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr.* 2007;35(4):249–252.
15. Spivak B, Radwan M, Brandon J, Baruch Y, Stawski M, Tyano S, Weizman A. Reduced total complement haemolytic activity in schizophrenic patients. *Psychol Med.* 1993;23(2):315–318.

16. Sasaki T, Nanko S, Fukuda R, Kawate T, Kunugi H, Kazamatsuri H. Changes of immunological functions after acute exacerbation in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1994;35(3):173–178.
17. Shcherbakova IV, Neshkova EA, Dotsenko VL, et al. Activation of kallikrein-kinin system, degranulating activity of neutrophils and blood-brain barrier in schizophrenia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1998;98(6):38–41.
18. Shcherbakova I, Neshkova E, Dotsenko V, Platonova T, Shcherbakova E, Yarovaya G. The possible role of plasma kallikrein-kinin system and leukocyte elastase in pathogenesis of schizophrenia. *Immunopharmacology*. 1999;43(2–3):273–279.
19. Hakobyan S, Boyajyan A, Sim RB. Classical pathway complement activity in schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2005;374(1):35–37.
20. Mayilyan KR, Arnold JN, Presanis JS, Soghoyan AF, Sim R. Increased complement classical and mannan-binding lectin pathway activities in schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2006;404(3):336–341.
21. Mayilyan KR, Soghoyan AF, Sim RB. Increased functional activities of the complement classical and MBL pathways in schizophrenia. 1st Joint Meet Eur Natl Soc Immunol 16th Eur Cong Immunol; Sept 6–9; Paris. 2006. Abst PA3001.
22. Zarrabi MH, Zucker S, Miller F, Derman RM, Romano GS, Hartnett JA, Varma AO. Immunologic and coagulation disorders in chlorpromazine-treated patients. *Ann Intern Med*. 1979;91(2):194–199.
23. O’Riordan JW, Kelleher D, Williams Y, Bloomfield FJ. Effect of lithium therapy on inflammatory response. *Inflammation*. 1986;10(1):49–57.