A. L. Morera[1]
M. Henry[2]
A. García-Hernández
L. Fernandez-López[2]

Proteínas de fase aguda como marcadores biológicos de la psicopatología negativa en la esquizofrenia paranoide

[1] Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría
Facultad de Medicina
Universidad de La Laguna
La Laguna (Tenerife)

[2] Hospital Universitario de Canarias
La Laguna (Tenerife)

Introducción. La respuesta inflamatoria aguda es uno de los elementos fisiopatológicos que se pueden alterar en la psicosis esquizofrénica. El objetivo de este trabajo consiste en estudiar las relaciones existentes entre psicopatología y proteínas de fase aguda (PFA) en la esquizofrenia paranoide.

Método. Se estudiaron 15 pacientes diagnosticados de esquizofrenia paranoide según el DSM-IV. A todos los sujetos se les administró la versión española de la Escala de síndromes Positivo y Negativo (PANSS) para cuantificar la psicopatología. Como PFA se midieron los niveles de ceruloplasmina y las fracciones 3 y 4 del complemento.

Resultados. Cinco de los siete ítems de la subescala negativa de la PANSS se correlacionaron de manera positiva y significativa con las PFA. Dos ítems de la escala de psicopatología general, Atención deficiente y Evitación social activa, se correlacionaron positiva y significativamente con las PFA. Ningún ítem de la subescala positiva se correlacionó significativamente con los niveles sanguíneos de las PFA.

Conclusiones. La cuantificación de los niveles plasmáticos de ceruloplasmina y las fracciones 3 y 4 del complemento puede consideralos como marcadores periféricos de la psicopatología negativa en la esquizofrenia paranoide aguda.

Palabras clave:
Proteínas de fase aguda. Esquizofrenia. Psicopatología. Síntomas positivos. Síntomas negativos. Marcadores biológicos.

Actas Esp Psiquiatr 2007;35(4):249-252

Acute phase proteins as biological markers of negative psychopathology in paranoid schizophrenia

Introduction. Acute inflammatory response is one of the pathophysiological elements involved in the etiology of schizophrenia. This paper aims to study the relationship between Acute Phase Proteins (APPs) and psychopathology in paranoid schizophrenia.

Method. Fifteen physically healthy inpatients meeting DSM-IV criteria for paranoid schizophrenia took part in the study. The Spanish version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) was used in order to rate psychopathology. Ceruloplasmin, complement's fraction 3 (C3) and fraction 4 (C4) levels were measured as APPs.

Results. Five out of seven items of the PANSS negative subscale showed a positive correlation with the APPs at a significant level. Poor Attention and Active Social Avoidance, two items of the general psychopathology subscale, correlated significantly with the APPs. No single item of the positive subscale correlated with the APPs.

Conclusions. Ceruloplasmin, C3 and C4 blood levels are useful peripheral biological markers of negative acute paranoid schizophrenic symptoms.

Key words:
Acute phase proteins. Schizophrenia. Psychopathology. Positive symptoms. Negative symptoms. Biological markers.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica en la que están implicados múltiples factores etiopatogénicos. Entre estos factores se encuentran infecciones virales, alteraciones neuroendocrinas y bioquímicas y alteraciones del sistema inmunitario[1]. Las relaciones existentes entre la esquizofrenia y factores inmunológicos están avaladas por la existencia de efectos psicomiméticos que las citocinas producen en pacientes no psiquiátricos[2] y las alteraciones inmunológicas encontradas en pacientes esquizofrénicos[3]. Las proteínas de fase aguda (PFA) son proteínas cuyo nivel plasmático aumenta en respuesta a una inflamación[4]. Desde la segunda mitad del siglo pasado se han encontrado alteraciones en los niveles de las PFA en la esquizofrenia[5], aunque la mezcla de psicopatología y diagnósticos clínicos no permite alcanzar una conclusión definitiva[6-8]. El objetivo del presente trabajo

Correspondencia:
Armando Morera Fumero
Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría
Facultad de Medicina
Universidad de La Laguna
Ofra, s/n
38071 La Laguna (Tenerife)
Correo electrónico: amorera@ull.es

consiste en estudiar las relaciones existentes entre psicopatología y PFA en la psicosis esquizofrénica paranoide aguda.

MÉTODO

La muestra de estudio está formada por pacientes ingresados en la planta de psiquiatría del Hospital Universitario de Canarias. Todos los pacientes debían cumplir los criterios DSM-IV para la psicosis esquizofrénica de tipo paranoide. Al día siguiente de su ingreso se evaluaba la psicopatología utilizando la versión española de la Escala de Síndromes Positivo y Negativo (*Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS)[9]. Aproximadamente a las 8 h se extraía una muestra de sangre tras una noche de ayuno. Al mismo tiempo se recogía también una muestra de orina. Todos los pacientes que tuviesen una historia de alcoholismo, abuso de drogas, que estuviesen tomando medicinas que alteran los niveles de las PFA[10] o con resultados anómalos en las pruebas de laboratorio eran excluidos del estudio. El análisis de rutina de laboratorio incluía: hemograma completo y velocidad de sedimentación globular, urea, creatinina, glucosa, colesterol total, ácido úrico, bilirrubina total, proteínas totales, GOT, GPT, GGT, sedimento y anomalías de orina. Las PFA que se midieron fueron la ceruloplasmina y las fracciones 3 y 4 del complemento (C3 y C4). Estas proteínas se cuantificaron mediante técnicas de nefelometría. Para el análisis estadístico se usó el programa SPSS. La relación entre variables se estudió mediante el coeficiente de correlación de Pearson, aceptándose una probabilidad menor del 0,05 como significativa ($p < 0,05$).

RESULTADOS

La muestra inicial estaba compuesta por 18 pacientes, de los cuales 3 fueron excluidos del estudio, en dos casos por presentar infección de orina y en un caso por tener las transaminasas elevadas. La muestra final estuvo formada por 15 sujetos. En la tabla 1 se presentan las características clínicas y sociodemográficas de la muestra. En la tabla 2 se presenta la matriz de correlaciones entre las diferentes PFA y la PANSS. Ningún ítem de la escala positiva se correlacionó significativamente con los niveles de las PFA (resultados no mostrados). Sólo dos ítems, Atención deficiente (PG11) y Evitación social activa (PG16), de la escala de psicopatología general, se correlacionaron positiva y significativamente con las PFA. De la escala negativa, cinco de los siete ítems mostraron una correlación positiva y significativa con las PFA. Estos ítems fueron: Embotamiento afectivo (N1), Pobre relación (N3), Retracción social, Apatía pasiva (N4), Falta de espontaneidad y Fluidez de la conversación (N6) y Pensamiento estereotipado (N7).

Tabla 1 Características sociodemográficas y clínicas de la muestra

Edad* (años)	25,27 ± 3,43 (20, 32)
Sexo (hombre/mujer)	13/2
Estado civil (soltero/casado)	15/0
Edad inicio enfermedad* (años)	18,53 ± 3,0 (14, 23)
Duración de enfermedad* (años)	6,73 ± 4,23 (2, 16)
C3* (mg/dl)	115,53 ± 22,98 (79, 163)
C4* (mg/dl)	29,93 ± 10,12 (15, 52)
Ceruloplasmina* (mg/dl)	33,33 ± 8,05 (24, 52)

*Los datos cuantitativos están representados como media ± desviación estándar (mínima y máxima).

DISCUSIÓN

La inflamación es uno de los elementos fisiopatológicos involucrados en la etiopatogenia de la esquizofrenia. En este trabajo hemos encontrado que las PFA, uno de los principales marcadores biológicos de la inflamación, se correlacionan positivamente con la escala negativa de la PANSS, mientras que ninguno de los ítems de la escala positiva mostró esta relación. Aún no existe un acuerdo total sobre los síntomas que se deben incluir en la psicopatología negativa, habiendo sido descritas al menos entre 2 y 10 estructuras psicopatológicas dimensionales de síntomas psicóticos[11-13]. Algunos autores han encontrado que al analizar la estructura factorial de la PANSS, la Evitación social activa, un ítem de la escala de psicopatología general, saturaba en la escala negativa[14]. El ítem Atención deficiente también ha sido considerado como un síntoma negativo del síndrome deficitario[15]. Por tanto podemos considerar que los dos ítems de la escala de psicopatología general que se correlacionaron positivamente con las PFA pueden formar parte del espectro de la psicopatología negativa. El hecho de que las tres PFA que valoramos en nuestro estudio mostrasen una correlación significativa con la escala negativa de la PANSS da coherencia a nuestros resultados. Los niveles de varianza explicados por estas correlaciones son del 38% para la ceruloplasmina, del 33% para la C3 y del 25% para la C4. La mayoría de las investigaciones que estudiaban la relación entre ceruloplasmina y esquizofrenia han encontrado niveles elevados de ceruloplasmina en los pacientes esquizofrénicos[6-8,16,17], aunque también se han encontrado niveles disminuidos (Bock et al., 1971; Domino et al., 1975)[18,19] o niveles normales (Seal y Eist, 1966)[20]. La causa más probable que explique estas diferencias puede que sea debida a las distintas metodologías usadas, como los diferentes grupos de pacientes[16,18,19] o los diferentes cuadros clínicos[6,8,20].

La literatura que existe sobre el estudio de las relaciones entre esquizofrenia y factores del complemento es escasa. Se ha encontrado que no existen diferencias en los niveles sanguíneos de C3 y C4 entre pacientes esquizofrénicos y controles; además también se ha visto que los esquizofrénicos tenían reducida la actividad hemolítica total del complemento[21,22]. Por otra parte, también se ha encontrado que pacientes esquizofrénicos no tratados presentaban niveles más elevados de C3 y C4 que los que tenían pacientes esqui-

Tabla 2 **Matriz de correlaciones entre proteínas de fase aguda y PANSS**

	C3	C4	Ceruloplasmina
C3	1		
C4	0,743 (0,002)	1	
Ceruloplasmina	0,379 (0,164)	0,579 (0,024)	1
Escala negativa	0,577 (0,024)	0,508 (0,053)	0,616 (0,015)
Psicopatología general	0,365 (0,181)	0,170 (0,545)	0,562 (0,029)
N1. Embotamiento afectivo	0,375 (0,169)	0,335 (0,223)	0,651 (0,009)
N3. Pobre relación	0,517 (0,049)	0,416 (0,123)	0,555 (0,032)
N4. Retracción social, apatía pasiva	0,746 (0,001)	0,629 (0,012)	0,387 (0,154)
N6. Falta de espontaneidad y fluidez de la conversación	0,437 (0,104)	0,416 (0,123)	0,753 (0,001)
N7. Pensamiento estereotipado	0,540 (0,038)	0,462 (0,083)	0,432 (0,108)
G11. Atención deficiente	0,358 (0,190)	0,526 (0,044)	0,651 (0,009)
G16. Evitación social activa	0,590 (0,020)	0,365 (0,181)	0,092 (0,745

Los datos se presentan como coeficientes de correlación y el valor de p entre paréntesis. Sólo se presentan las correlaciones significativas de la PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*).

zofrénicos que estaban siendo tratados, aunque la intensidad de la psicopatología, medida con la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (*Brief Psychiatric Rating Scale*, BPRS), fue la misma en ambos grupos de pacientes[23]. Además, tampoco se encontró correlación entre los niveles de las PFA y las puntuaciones de la BPRS. Esta diferencia de resultados puede explicarse por las distintas técnicas utilizadas para cuantificar las diferentes PFA. Mientras que en unos trabajos[21,22] se usaron técnicas de inmunodifusión radial, en otras investigaciones[23] se usaron técnicas de nefelometría.

Basándose en la hipótesis inmunológica-inflamatoria de la esquizofrenia, algunos autores han tratado pacientes esquizofrénicos con una combinación de antipsicóticos y antiinflamatorios, obteniendo un efecto positivo sobre la psicopatología[24]. Las PFA son el resultado de una reacción de fase aguda y algunas PFA tienen propiedades antioxidantes[25]. Algunos estudios *in vitro* han demostrado que la ceruloplasmina es un potente antioxidante, incluso más potente que la albúmina y la superóxido dismutasa[26]. Puzynski[17] demostró que los niveles sanguíneos de ceruloplasmina se correlacionaban positivamente con la duración de la enfermedad, y creyó que esto se debía al papel desintoxicante de la ceruloplasmina frente a los productos oxidativos del metabolismo proteínico. Además también se ha encontrado en pacientes esquizofrénicos un nivel reducido de la capacidad antioxidante total y un aumento de la peroxidación lipídica[27,28]. Otros autores[29] han sugerido que el daño oxidativo puede estar relacionado con los síntomas negativos de la esquizofrenia. Esto está de acuerdo con los datos encontrados por otros autores[30], que han visto que los pacientes esquizofrénicos, predominantemente con síntomas negativos, tienen una hiperproducción de radicales libres. Dado que la ceruloplasmina tiene efectos antioxidantes directos, la posible correlación con la sintomatología negativa encontrada en nuestra población de pacientes esquizofrénicos puede ser debida a un mecanismo compensatorio que contrarreste el estrés oxidativo que presenta este tipo de pacientes.

El principal inconveniente de nuestro trabajo es el tamaño de la muestra, por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela, ya que aunque la probabilidad estadística de cometer un error de tipo I es baja, no puede ser excluida por completo. La existencia de altas correlaciones entre las diferentes PFA y la mayoría de los ítems negativos de la PANSS dan consistencia interna a nuestros resultados.

Desde nuestro punto de vista ésta es la primera vez que ítems específicos de la psicopatología esquizofrénica medidos con la PANSS se correlacionan con PFA. La correlación positiva, mayoritariamente con la psicopatología negativa y dos ítems de la escala de psicopatología general que podrían entrar dentro del espectro de los síntomas negativos/deficitarios, es importante, ya que para este tipo de psicopatología se ha propuesto una base anatómica lesional[10]. También es interesante señalar que las hipótesis antiinflamatoria y antioxidante convergen en nuestro estudio. En la actualidad estamos realizando un estudio de seguimiento en el cual se están midiendo al mismo tiempo las PFA y marcadores del estado oxidativo.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación ha sido subvencionada por una beca (831/94) de la Dirección General de Universidades e Investigación del Gobierno de Canarias. Además quisiéramos agradecer al servicio bibliográfico del laboratorio GlaxoSmithKline por proveernos con parte de la literatura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wyatt RJ, Kirch DG, de Lisi LE. Schizophrenia: Biochemical, endocrine, and immunological studies. En: Kaplan H, Sadock B, editores. Comprehensive Textbook of Psychiatry, fifth ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1989; p. 717-32.
2. Tamam L, Yerdelen D, Ozpoyraz N. Psychosis associated with interferon alfa therapy for chronic hepatitis B. Ann Pharmacother 2003;37:384-7.
3. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E. Immune-inflammatory markers in schizophrenia: comparison to normal controls and effects of clozapine. Acta Psychiatr Scand 1994;89:346-51.
4. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. Ann N Y Acad Sci 1982;389:39-48.
5. Abood LG, Gibbs FA, Gibbs E. Comparative study of blood ceruloplasmin in schizophrenia and other disorders. AMA Arch Neurol Psychiatry 1957;77:643-5.
6. Giner J, Morell M, Osorio C. Serum levels of ceruloplasmin as an index of the clinical evolution in schizophrenic patients. Rev Esp Fisiol 1972;28:39-41.

7. Mora F, Quesada T, Pena J, Osorio C. Ceruloplasmine in schizophrenic and in epileptic patients. Rev Esp Fisiol 1976;32:37-9.
8. Alias AG, Vijayan N, Nair DS, Sukumaran M. Serum ceruloplasmin in schizophrenia: significant increase in acute cases especially in catatonia. Biol Psychiatry 1972;4:231-8.
9. Peralta MV, Cuesta-Zorita MJ. Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenic patients. Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines 1994;22:171-7.
10. Hanel HK, Persson J, Rahbek J. Alterations in various serum protein and serum enzyme levels during treatment with sequence-type oral contraceptives. Ugeskr Laeger 1971;133:487-9.
11. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? BMJ 1980;280:66-8.
12. Kay SR, Sevy S. Pyramidical model of schizophrenia. Schizophr Bull 1990;16:537-45.
13. Cuesta MJ, Peralta V. Integrating psychopathological dimensions in functional psychoses: a hierarchical approach. Schizophr Res 2001;52:215-29.
14. Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. Psychiatry Res 1994;53:31-40.
15. Fenton WS, McGlashan TH. Antecedents, symptom progression, and long-term outcome of the deficit syndrome in schizophrenia. Am J Psychiatry 1994;151:351-6.
16. Puzynski S, Kalinowski A. Investigations of some physio-biochemical properties of ceruloplasmin in schizophrenics and in normal subjects. Nature 1966;212:399-400.
17. Puzynski S. Investigations on ceruloplasmin in chronic schizophrenia. Pol Med J 1966;5:1484-91
18. Bock E, Weeke B, Rafaelsen OJ. Serum proteins in acutely psychotic patients. J Psychiatr Res 1971;9:1-9.
19. Domino EF, Krause RR, Thiessen MM, Batsakis JG. Blood protein fraction comparisons of normal and schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 1975;32:717-21.
20. Seal US, Eist H. Elevation of serum protein-bound carbohydrates and haptoglobin in schizophrenia. Clin Chem 1966;12:709-16.
21. Spivak B, Radwan M, Elimelech D, Baruch Y, Avidan G, Tyano S. A study of the complement system in psychiatric patients. Biol Psychiatry 1989;26:640-2.
22. Spivak B, Radwan M, Brandon J, Baruch Y, Stawski M, Tyano S et al. Reduced total complement haemolytic activity in schizophrenic patients. Psychol Med 1993;23:315-8.
23. Maes M, Delange J, Ranjan R, Meltzer HY, Desnyder R, Cooremans W, et al. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. Psychiatry Res 1997;66:1-11.
24. Muller N, Riedel M, Scheppach C, Brandstatter B, Sokullu S, Krampe K, et al. Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. Am J Psychiatry 2002;159:1029-34.
25. Wachowicz B, Krajewski T, Zbikowska H. Protective effect of ceruloplasmin against lipid peroxidation in blood platelets. Acta Biochim Pol 1990;37:261-6.
26. Dumoulin MJ, Chahine R, Atanasiu R, Nadeau R, Mateescu MA. Comparative antioxidant and cardioprotective effects of ceruloplasmin, superoxide dismutase and albumin. Arzneimittelforschung 1996;46:855-61.
27. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, van Kammen DP. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. Schizophr Res 1998;32:1-8.
28. Herken H, Uz E, Ozyurt H, Sogut S, Virit O, Akyol O. Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. Mol Psychiatry 2001;6:66-73.
29. Reddy RD, Yao JK. Free radical pathology in schizophrenia: a review. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1996;55: 33-43.
30. Sirota P, Gavrieli R, Wolach B. Overproduction of neutrophil radical oxygen species correlates with negative symptoms in schizophrenic patients: parallel studies on neutrophil chemotaxis, superoxide production and bactericidal activity. Psychiatry Res 2003;121:123-32.