



CELECOXIB EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA

Javier Goti, Médico especialista en Psiquiatría, 35162jge@comb.es

Introducción y Antecedentes

La participación de mecanismos inflamatorios /inmunitarios en la fisiopatología de la esquizofrenia tiene un considerable *background* histórico.

El psiquiatra Julius Wagner von Jauregg (1857-1940) obtuvo el premio Nobel de medicina en 1927 por sus investigaciones en torno al tratamiento de la parálisis general progresiva (PGP) mediante la inducción de respuestas inflamatorias por inoculación de antígenos atenuados de cepas de malaria. Wagner von Jauregg no sólo limitó sus estudios sobre terapia *psiconeuroinmunológica* a la PGP sino que investigó igualmente el efecto que las respuestas inflamatorias y el síndrome febril tienen sobre la psicosis. Partiendo de la observación de que la fiebre mejoraba los síntomas psicóticos, este autor publicó en 1887 una serie de estudios a partir de datos propios y de otros investigadores en los que se reflejaba que los episodios de fiebre tifoidea (que durante el s. XIX eran frecuentes) inducían mejorías clínicas significativas en individuos con psicosis.

Hoy en día se sabe que los agentes infecciosos utilizados por von Jauregg en sus investigaciones (malaria, tífus) inducen la activación de la respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T del tipo Th1, es decir aquella que promueve las respuestas inmunitarias mediadas por células, y se asocia a la acción de IL-2, INF- γ y TNF-beta. La respuesta inmunitaria tipo Th2 en cambio promueve la síntesis de anticuerpos y las respuestas alérgicas, y se asocia a la acción de IL-4, IL-6 y IL-10. El desbalance entre la respuesta inmunitaria mediada por linfocitos Th1 y Th2, a favor de la primera (Th1) se relaciona con la fisiopatología de la diabetes tipo 1 y la artritis reumatoide, dos procesos morbosos que mantienen una relación particular con la esquizofrenia: Está demostrada la asociación inversa entre artritis reumatoide y esquizofrenia (1), siendo discutida hoy en día si existe una relación de comorbilidad entre diabetes y esquizofrenia.

Algunas evidencias apoyan la implicación de mecanismos inflamatorios e inmunológicos en la patogénesis de la esquizofrenia:

- Elevación de los niveles de IL-6 sérica en esquizofrénicos (2), habiéndose asociado, a su vez, los niveles de IL-6 con la severidad de los síntomas (3).
- Efecto reductor de los fármacos antipsicóticos atípicos sobre los niveles de IL-6 (4,5).
- Presencia de niveles incrementados de citoquinas activadoras de respuesta inflamatoria (IL-1 y IL-2) en LCR de esquizofrénicos en comparación con controles sanos (6,7). Los niveles incrementados de IL-2 en el LCR se han propuesto como predictores de recaída en esquizofrénicos (8).

Estudios 'in vitro' sugieren un papel directo de determinadas citoquinas en la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica. Así la IL-6 parece incrementar la neurotransmisión dopaminérgica en el hipocampo, y la IL-2 incrementa la neurotransmisión serotoninérgica y dopaminérgica en el hipocampo (9).

Igualmente algunos investigadores especulan en torno al papel que las citoquinas juegan en la clínica psiquiátrica, así como su potencial implicación en los efectos que algunas infecciones virales puedan tener sobre el neurodesarrollo (10,11).

El equipo del Dr. Müller de la Universidad Ludwig-Maximilian de Munich (Alemania) lleva tiempo investigando en torno a este tema, habiendo elaborado una hipótesis según la cual en la esquizofrenia existe una activación menor de la respuesta inmunitaria del tipo Th1, así como una sobreactivación de la respuesta Th2, que conlleva la presencia de niveles incrementados de IL-6. Las prostaglandinas de la serie E2 (PGE2) promueven la actividad inmunitaria Th2 e incrementan los niveles de IL-6. En base a estos

hechos los autores investigaron el posible papel beneficioso en la esquizofrenia de la inhibición de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) como vía de reducción de la síntesis de PGE2.

Celecoxib es un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). La COX-2 es un enzima implicado en la producción de citoquinas con actividad proinflamatoria que se expresa en diversos tejidos incluido el SNC. Celecoxib atraviesa bien la barrera

hematoencefálica y actúa por tanto en el SNC, lo que la convierte en una sustancia con potencial actividad terapéutica en procesos inflamatorios que actúen sobre el SNC.

La hipótesis que apoya el posible efecto beneficioso de celecoxib en esquizofrenia por tanto se basa en su capacidad para regular a la baja los niveles de las citoquinas activadoras en el SNC.

Ensayos clínicos

Hasta la fecha sólo existe un ensayo clínico en torno al tratamiento con celecoxib en la esquizofrenia. Se trata del estudio realizado por el grupo del Dr. Müller (12).

Las características del mismo están descritas en la tabla adjunta.

METODOLOGÍA	Doble ciego, controlado con placebo, grupos paralelos
SUJETOS	50 esquizofrénicos (media de edad 35 años) con descompensación aguda que inician tratamiento con risperidona (2-6 mg) con <i>wash-out</i> del tto previo.
INTERVENCIÓN	Tratamiento suplementario con celecoxib 200 mg/12h o placebo durante 5 semanas. Asignación aleatoria al grupo de tto: Risperidona + celecoxib vs. Risperidona + placebo
MEDIDAS	PANSS y CGI basal y a la cuarta semana
RESULTADOS	<ul style="list-style-type: none"> • 25 sujetos en cada grupo, 4 abandonos en grupo experimental, 3 abandonos en grupo placebo. • Diferencias entre los 2 grupos en las PANSS al inicio, por lo que se empleo análisis de covarianza teniendo en cuenta las puntuaciones basales. • Ambos grupos muestran mejoría significativa a las 5 semanas • El grupo que recibió celecoxib mostró una reducción superior a la del grupo placebo en las puntuaciones totales en la escala PANSS

Como se puede apreciar se trata de un ensayo clínico en condiciones de doble ciego en el que se evalúa la eficacia del tratamiento suplementario con celecoxib comparado con placebo en una muestra de sujetos esquizofrénicos que inician tratamiento con risperidona por descompensación psicótica aguda. La suplementación con celecoxib o placebo se mantuvo durante 5 semanas, al cabo de las cuales los pacientes del grupo experimental (celecoxib) habían presentado una mayor respuesta clínica con diferencias en los valores de la escala PANSS entre ambos grupos que alcanzaban significación estadística.

Los autores concluyeron que la diferencia entre los dos grupos era atribuible al celecoxib y teorizaron sobre el posible papel terapéutico de este compuesto a través de su acción sobre la COX-2. Este enzima se expresa

en el tejido cerebral y su actividad tiene efectos proinflamatorios. A su vez, algunas citoquinas como la IL-2, IL-6 o IL-10 (que parecen estar incrementadas en algunos subgrupos de pacientes esquizofrénicos) tienen capacidad de activar la COX-2. La acción inhibitoria de celecoxib sobre la COX-2 se traduciría en una reducción de la actividad proinflamatoria.

Los autores del estudio investigaron a su vez si el efecto terapéutico de celecoxib se debía a su capacidad de reducir las respuestas inmunitarias mediadas por linfocitos del tipo Th-2 y de incrementar las respuesta Th-1. A tal efecto analizaron muestras de sangre de los individuos participantes antes y después del ensayo clínico, evaluando los niveles de marcadores indirectos de las repuesta inmunitaria tipo Th-1 (sIL-2R, TNF-R1) y de la respuesta tipo Th-2

(porcentaje de linfocitos CD19+). Evidenciaron que los pacientes del grupo experimental (celecoxib) presentaron un incremento de los niveles séricos de sIL-2R, el receptor soluble de la IL-2, en comparación con el grupo control. Así mismo ambos grupos experimentaron una reducción en la proporción de linfocitos CD19+ tras el tratamiento sin que hubiera diferencias entre los dos grupos (13).

Estos resultados según este grupo de investigadores son congruentes con la hipótesis de que el celecoxib puede jugar un papel terapéutico en la esquizofrenia

Comentarios y Discusión

Los resultados del ensayo clínico del grupo del Dr. Müller no dan lugar a dudas respecto la eficacia de celecoxib en la muestra evaluada habida cuenta del rigor metodológico que impera en el estudio. Se podría objetar sin embargo que la descripción del procedimiento de enmascaramiento y aleatorización es pobre.

Así mismo es notable que, atendiendo a la suposición inicial de que el tamaño del efecto potencialmente atribuible a la intervención realizada sería modesto, un estudio de pequeño tamaño (25 individuos por brazo de tratamiento) identifique diferencias respecto a placebo.

Estas diferencias son, sin embargo, modestas (al final del período de estudio la media de reducción en la escala PANSS en el grupo experimental era aprox. 6-7 puntos en comparación a placebo) y por tanto su trascendencia a nivel clínico es quizás leve. También es importante tener en cuenta las características de los probandos: Individuos relativamente jóvenes que presentan una descompensación aguda en su trastorno y reciben tratamiento antipsicótico por este motivo. Es difícil interpretar si estos resultados se replicarían en una muestra de sujetos con esquizofrenia crónica y síntomas residuales, que constituye sin duda el subgrupo de pacientes en el que resulta más interesante identificar nuevas estrategias terapéuticas habida cuenta de la refractariedad a los antipsicóticos que muchos de estos casos presentan.

por su capacidad para revertir un desbalance entre las respuestas inmunitarias Th-1 y Th-2 a través de su efecto inhibitorio sobre la COX-2.

Por otro lado, los autores también consideran que el papel terapéutico de celecoxib por vía de su efecto sobre la COX-2 también puede residir en su efecto modulador sobre la expresión de moléculas de adhesión celular o en sus efectos mediadores en la neurotransmisión glutamatérgica, en la que la COX-2 parece desempeñar un doble papel activador-inhibidor.

Con respecto a las hipótesis explicativas del mecanismo de acción de celecoxib, las evidencias aportadas son más discutibles.

Los propios autores informan de que algunos estudios han demostrado efectos directos de los antipsicóticos atípicos sobre la expresión de algunos marcadores de respuesta inmunitaria, lo que dificulta la interpretación de los análisis 'post hoc' respecto a la acción de celecoxib en la expresión periférica de marcadores (sIL-2R, TNF-R1, linfocitos B CD19+).

La hipótesis de una actividad incrementada de COX-2 en el tejido cerebral de pacientes esquizofrénicos no ha sido confirmada. Un estudio realizado por investigadores japoneses (14) en torno a la expresión de COX-2 en esquizofrénicos, en el cual se analizó mediante técnicas inmunohistoquímicas la expresión neuronal de COX-2 en muestras de tejido del hipocampo de esquizofrénicos (17 individuos), controles sanos (22 individuos) y enfermos de Alzheimer (17), puso de manifiesto que la expresión neuronal de COX-2 estaba incrementada en enfermos de Alzheimer en comparación con los controles sanos, sin que se evidenciaran diferencias entre esquizofrénicos y controles. Los autores de este estudio sugerían que la actividad terapéutica de celecoxib en la esquizofrenia podría estar mediada por mecanismos independientes más que por inhibición de una actividad incrementada de la COX-2 como sugiere el grupo alemán.

En definitiva, la posibilidad de generalizar los resultados de este estudio y de asumir la suplementación con celecoxib como una estrategia terapéutica en la esquizofrenia queda supeditada a la replicación de estos resultados en estudios de mayor tamaño muestral.

Bibliografía:

- (1) The schizophrenia-rheumatoid arthritis connection: infectious, immune, or both? Torrey EF, Yolken RH. *Brain Behav Immun*. 2001 Dec;15(4):401-10.
- (2) Van Kammen DP, McAllister-Sistilli CG, Kelley ME, Gurklis JA, Yao JK. Elevated interleukin-6 in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1999;87:129-136
- (3) Kim YK, Kim L, Lee MS. Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics. *Schizophr Res*. 2000;44:165-175.
- (4) Müller N, Empel M, Riedel M, Schwarz MJ, Ackenheil M: Neuroleptic treatment increases soluble IL-2 receptors and decreases soluble IL-6 receptors in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 247:308-313.
- (5) Maes M, Bosmans E, Calabrese J, Smith R, Meltzer HY: Interleukin-2 and interleukin-6 in schizophrenia and mania: effects of Neuroleptics and mood-stabilizers. *J Psychiatr Res* 1995; 29:141-152.
- (6) Sirota P, Schild K, Elizur A, Djaldetti M, Fishman P: Increased interleukin-1 and interleukin-3 like activity in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995; 19:75-8.
- (7) Licinio J, Seibyl JP, Altemus M, Charney DS, Krystal JH: Elevated CSF levels of interleukin-2 in neuroleptic-free schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1408-1410.
- (8) McAllister CG, van Kammen DP, Rehn TJ, Miller AL, Gurklis J, Kelley ME, Yao J, Peters JL: Increases in CSF levels of interleukin-2 in schizophrenia: effects of recurrence of psychosis and medication status. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1291-1297
- (9) Zalcman S, Green-Johnson JM, Murray L, Nance DM, Dyck D, Anisman H, Greenberg AH. Cytokine-specific central monoamine alterations induced by interleukin-1, -2 and -6. *Brain Res* 1994; 643:40-49-
- (10) Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? Dantzer R *Brain Behav Immun*. 2001 Mar;15(1):7-24.
- (11) Cytokines in clinical psychiatry. Capuron L, Bluthé RM, Dantzer R. *Am J Psychiatry*. 2001 Jul;158(7):1163-4.
- (12) Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. Muller N, Riedel M, Scheppach C, Brandstatter B, Sokullu S, Krampe K, Ulmschneider M, Engel RR, Moller HJ, Schwarz MJ. *Am J Psychiatry*. 2002 Jun;159(6):1029-34.
- (13) COX-2 inhibition as a treatment approach in schizophrenia: Immunological considerations and clinical effects of celecoxib add-on therapy. Norbert Müller, Markus Ulmschneider, Constanze Scheppach, Markus J. Schwarz, Manfred Ackenheil, Hans-Jürgen Möller, Rudolf Gruber, Michael Riedel. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2004) 254 : 14–22.
- (14) Neuronal expression of cyclooxygenase-2, a pro-inflammatory protein, in the hippocampus of patients with schizophrenia. Yokota O, Terada S, Ishihara T, Nakashima H, Kugo A, Ujike H, Tsuchiya K, Ikeda K, Saito Y, Murayama S, Ishizu H, Kuroda S. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 Jul;28(4):715-21.