



VALACYCLOVIR EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA

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

Introducción y Antecedentes

Algunos datos epidemiológicos e inmunohistoquímicos apoyan la hipótesis de que las infecciones por miembros de la familia de los Herpes-virus puedan constituir factores ambientales implicados en el desarrollo de ciertos casos de esquizofrenia (1).

El constructo teórico que avala estas teorías gira en torno a la capacidad de estos agentes infecciosos para constituirse en noxas ambientales que actuarían durante el período prenatal y generarían anomalías en el neurodesarrollo, que en última instancia predisponen al desarrollo de esquizofrenia.

Algunos de los factores de riesgo que se consideran implicados en la esquizofrenia podrían mantener relaciones directas o indirectas con determinados tipos de infecciones virales: Incremento del riesgo en individuos nacidos en los meses de invierno y primavera, complicaciones prenatales y durante el parto, diferencias sociodemográficas en la prevalencia, Los hallazgos de exceso de complicaciones

prenatales y durante el parto, anomalías físicas menores y anomalías en dermatoglifos en individuos afectados por esquizofrenia son consistentes con las investigaciones que ponen de manifiesto la existencia de alteraciones en el neurodesarrollo en estos individuos, y se han puesto en relación con el potencial lesivo de algunos virus, principalmente con infecciones por el virus de la gripe o virus de la familia de los herpes-virus.

El Valacyclovir es un éster que nuestro organismo convierte en aciclovir, un compuesto con actividad antivírica reconocida. La administración de Valacyclovir permite alcanzar niveles más elevados de Aciclovir en el SNC que si se administra el principio activo como tal, y diversos ensayos clínicos han demostrado la eficacia de Valacyclovir en la prevención de infecciones por virus herpes simples tipo 1, herpes simples tipo 2 y citomegalovirus en individuos susceptibles.

Ensayos Clínicos

El estudio (2) detallado a continuación evaluó a través de un ensayo clínico abierto, no controlado, el efecto de Valacyclovir sobre los síntomas (medidos mediante la escala PANSS) en una muestra de pacientes esquizofrénicos. Las características del estudio están recogidas en la tabla adjunta.

Como se puede comprobar los individuos participantes eran pacientes crónicos, de edad avanzada (media 43 años, tiempo medio de evolución de la enfermedad 22 años), que presentaban síntomas residuales pese a mantener tratamiento con fármacos antipsicóticos. El tratamiento antipsicótico no se detalla, si bien siguiendo los criterios de inclusión debía ser acorde a las directrices de la comisión PORT y no debía haberse modificado en las 3 semanas previas a la inclusión ni durante el período de estudio. Para limitar el papel confusor del efecto placebo, los individuos participantes mantuvieron tratamiento con una sustancia inerte durante dos semanas antes de iniciar el tratamiento con el compuesto activo (Valacyclovir).

En los individuos participantes se realizaron pruebas serológicas previas al inicio del período de tratamiento para

evaluar su positividad o negatividad respecto a seis virus de la familia de los Herpes-virus: Virus Herpes simple tipo 1, Herpes simple Tipo 2, Citomegalovirus, Epstein-barr, Herpes tipo 6 y Varicela Zoster.

La respuesta clínica al tratamiento fue medida haciendo uso de dos escalas, la CGI y la PANSS. Los profesionales clínicos responsables de las evaluaciones psicopatológicas desconocían los resultados de los estudios serológicos practicados.

Los autores midieron la evolución en los valores de la escala PANSS a lo largo del período de suplementación con Valacyclovir en los individuos según presentaran serologías positivas o negativas para cada uno de los virus estudiados. Encontraron que no había diferencias significativas en esta escala en los individuos según su seropositividad respecto a los virus VH1, VH2, Epstein-Barr, V-Zoster y VH6.

En los resultados del estudio se informa de que el 32% (n=21) de los participantes presentaron seropositividad al Citomegalovirus (CMV). En este grupo de sujetos (CMV

positivos) la administración de Valacyclovir indujo una reducción significativa en los valores de la PANSS total, así como en las subescalas positiva y general de la misma en comparación con los resultados de los individuos con serología negativa al CMV (n=44).

Estas diferencias en los resultados de la PANSS siguieron siendo significativas tras tener en cuenta en el análisis la influencia de posibles variables confusoras tales como la edad, la duración de la enfermedad, el número de hospitalizaciones, el género, las puntuaciones basales en la escala PANSS y el tipo de tratamiento antipsicótico recibido.

METODOLOGÍA	Ensayo abierto no controlado
SUJETOS	65 esquizofrénicos (edad media 43 años, tiempo medio evolución de la enfermedad 22 años). Síntomas residuales a pesar del tratamiento (PANSS>50). Tratamiento antipsicótico sin modificar durante las 3 semanas previas.
INTERVENCIÓN	Obtención, previa al inicio del tratamiento, de muestras de sangre y medición de títulos de anticuerpos para Virus Herpes simples tipo 1, Herpes simples Tipo 2, Cytomegalovirus, Epstein-barr, Herpes tipo 6 y Varicela Zoster. Durante todo el período de observación se mantuvo el tratamiento antipsicótico de base sin modificar. Durante las 2 semanas iniciales se administró tratamiento inactivo (placebo). Después tratamiento suplementario con Valacyclovir 1gr/12h durante 16 semanas.
MEDIDAS	PANSS y CGI Basal y a las 2, 4, 8 y 12 semanas. Los evaluadores desconocían los datos referentes a serología de los participantes
RESULTADOS	<ul style="list-style-type: none"> • 65 individuos reclutados, 7 abandonos, uno de ellos debido a intolerancia a efectos adversos del tratamiento. Entre los individuos incluidos se identificaron 21 (32.3%) seropositivos a CMV, frente a 44 negativos. • ANOVA para medidas repetidas, se evaluaban posibles reducciones en las puntuaciones de la PANSS durante el período de suplementación con Valacyclovir, diferenciando a los individuos según su positividad a los diferentes herpesvirus estudiados. • Los sujetos seropositivos para VH1, VH2, Epstein-Barr, V-Zoster y VH6 no presentaron reducciones significativas en ninguna de las escalas. • Los sujetos CMV-positivo presentaron una reducción significativa en los valores totales y en la subescala positiva de la PANSS, siendo la reducción más evidente a las 8 semanas de tratamiento. • La mejoría de los CMV-positivos seguía siendo significativa después de considerar posibles factores confusores en el análisis (edad, duración de la enfermedad, nº de hospitalizaciones, género, raza, puntuación basal de la PANSS, tipo de medicación antipsicótica).

Comentarios y discusión

Los autores concluyen que la administración de Valacyclovir durante 16 semanas puede producir cierto grado de mejoría clínica en pacientes esquizofrénicos con serologías positivas para CMV, en comparación a ensayos previos con Aciclovir que no demostraron mejoría sustancial. La magnitud del efecto atribuido a la administración de Valacyclovir no es pequeña, de hecho en el artículo se habla de un tamaño de efecto del 0.85. El mecanismo a través del cual actuaría el Valacyclovir no está claro para los autores, que especulan en torno a la posible relación entre cambios en la replicación de CMV debido a la acción de Valacyclovir y la respuesta clínica objetivada.

Las características exploratorias de este estudio, enunciadas por los propios autores, deben ser tenidas en cuenta a la hora de valorar los resultados. No se trata de un ensayo clínico doble ciego controlado, el diseño ideal para evaluar la eficacia de una intervención, sino de un estudio abierto, que adolece

por tanto de las limitaciones propias de este tipo de ensayos clínicos.

En el planteamiento inicial del estudio no quedan claramente expuestas la hipótesis y el objetivo que finalmente se desprenden del mismo, y que parece ser, que los pacientes diagnosticados de esquizofrenia con seropositividad para CMV se benefician de un tratamiento suplementario con Valacyclovir. De hecho, los autores informan de que su objetivo es evaluar el efecto de Valacyclovir en pacientes ambulatorios con esquizofrenia residual, aunque en los resultados no se describe la respuesta global del conjunto de individuos esquizofrénicos que participan en el estudio al tratamiento suplementario con Valacyclovir, sino que se analiza la respuesta en seis subgrupos de individuos según la seropositividad a seis tipos de virus diferentes, encontrando diferencias significativas solo en uno de ellos, lo cual limita en parte la validez de estos resultados.

Otro aspecto a considerar, que en el artículo no se enuncia de forma clara, es la hipótesis que subyace y puede explicar los resultados obtenidos. La teoría de una encefalopatía vírica latente, que no se menciona en este artículo de forma explícita, pero a la que algunos investigadores citados en el artículo hacen mención, sólo puede ser parcialmente apoyada por resultados de esta índole. La positividad en el adulto a pruebas serológicas de anticuerpos contra virus no supone un evidencia de la cronología propuesta, que hace referencia a una primoinfección durante el embarazo que afectaría al

neurodesarrollo un período durante el cual la respuesta inmunitaria mediante anticuerpos depende principalmente de las inmunoglobulinas maternas que luego son eliminadas.

Sin embargo, el hecho de que la respuesta advertida entre los pacientes con seropositividad para CMV sea de tal magnitud hace recomendable un estudio con un diseño más acorde que permita replicar o no la eficacia de Valacyclovir en esta subpoblación de individuos con esquizofrenia, tal y como los propios autores aconsejan.

Bibliografía:

- (1) Viruses, schizophrenia, and bipolar disorder. Yolken RH, Torrey EF. Clin Microbiol Rev. 1995 Jan;8(1):131-45.
- (2) Reduction of symptoms by valacyclovir in cytomegalovirus-seropositive individuals with schizophrenia. Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings CR, Origoni AE, Yolken RH. Am J Psychiatry. 2003 Dec;160(12):2234-6.