

Prueba de síndrome de respuesta a niacina anormal en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia: reivindicando la vía oral

Test for abnormal niacin response syndrome in schizophrenia: reclaiming the oral route

Francisco Carena¹, Pablo Martino², Cristian F.Vera³, José Bonet⁴

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i161.483>

Resumen

Introducción: En pacientes esquizofrénicos (EZ) existe un síndrome de respuesta a niacina (ASRN) anormal en comparación con sujetos con otras enfermedades psiquiátricas y con individuos sanos. Sin embargo, la mayor parte de la literatura se basa en estudios que han utilizado pruebas de niacina por vía tópica, observándose, en cambio, menor cantidad de ensayos utilizando su administración por vía oral, a pesar de existir algunas ventajas comparativas con el uso de esta última vía. El objetivo fue determinar la sensibilidad de la prueba de niacina por vía oral como método de detección del ASRN en EZ. **Metodología:** Se realizó un ensayo clínico no aleatorizado, conformando dos grupos, el grupo experimental o EZ, con 21 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia según DSM-IV-TR SZ o trastorno esquizoafectivo, y el grupo CS, constituido por 20 controles sanos. Ambos grupos fueron expuestos a la prueba de niacina por vía oral y se aplicaron herramientas clínico-semiológicas para evaluar el SRN. **Resultados:** La prevalencia de ASRN fue del 90,5% en el grupo EZ, mientras que en el grupo CS fue nula (0%). **Conclusiones:** La administración oral de niacina fue sensible a la detección de ASRN en la esquizofrenia. Asimismo, la ASRN podría ser un fenómeno gradual y su prevalencia podría ser dosis-dependiente, siendo menor cuanto menor sea la dosis de niacina oral utilizada. Se necesitarán ensayos adicionales con muestras de mayor tamaño y aleatorizadas.

Palabras clave: Esquizofrenia - Niacina (ácido nicotínico) - Vía oral - Vía tópica - Rush cutáneo.

Abstract

Introduction: Although there is an abnormal presentation of Niacin Response Syndrome (ANRS) in schizophrenic patients (SZ) compared to subjects with other psychiatric illnesses and with healthy individuals. However, most of the literature is based on studies that have used tests of niacin topical administration, observing, on the other hand, less scientific production of its oral administration. The objective was to determine the sensitivity of the oral niacin test as a method of detecting ASRN in EZ. **Methods:** A non-randomized clinical trial was carried out. Two groups were formed, the experimental or SZ, with 21 patients diagnosed with schizophrenia according to DSM-IV-TR SZ or schizoaffective disorder, and the HC group, made up of 20 healthy controls. Both groups were exposed to an oral niacin test and clinical-semiological tools were applied to evaluate the NRS. **Results:** 90.5% of the SZ group presented ANRS. In contrast, no participant in the HC group presented ANRS (0%). **Conclusions:** Oral niacin administration was sensitive to

RECIBIDO 9/1/2023 - ACEPTADO 28/1/2023

¹Médico, Universidad Nacional de Rosario, Argentina. Magíster en Psicoimmunoneuroendocrinología, Universidad Favaloro, Argentina. Médico Director Hospital S.A.M.Co Crispi, Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe, Argentina. ORCID: 0000-0003-0871-7017

²PhD en Psicología. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina. Universidad Nacional de Rosario, Argentina. ORCID: 0000-0002-5633-2050

³Médico Psiquiatra. Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

⁴Médico Psiquiatra. Centro Estrés de la Fundación Favaloro. Director de la Maestría en Psicoimmunoneuroendocrinología, Universidad Favaloro, Argentina.

Autor correspondiente:

Francisco Carena

carenafrancisco@gmail.com



the detection of ASRN in schizophrenia. Likewise, ASRN could be a gradual phenomenon and its prevalence could be dose-dependent, being lower the lower the dose of oral niacin used. Further trials with larger and randomized samples will be needed.

Keywords: Schizophrenia - Niacin (nicotinic acid) - Oral use - Topical use - Skin rush.

Introducción

Tanto el consumo de niacina en forma oral, como su aplicación a través de una solución tópica de ésteres de ácido nicotínico, induce la síntesis de prostaglandinas, mediante su unión a un receptor acoplado a la proteína G (HCA2, GPR109A o HM74a) presente en queratinocitos y células de Langerhans. Esta unión activa a la fosfolipasa A2 que hidroliza los fosfolípidos de la membrana, lo que lleva a la liberación de ácido araquidónico (AA). A continuación, el AA libre se transforma en prostaglandina D2 y E2 con la consecuente vasodilatación y aparición del denominado rush cutáneo de respuesta a la niacina, “Skin Flush Response to Niacin”, o “Síndrome de respuesta a niacina” (SRN) (Messamore, 2003; Nadali et al., 2010).

Esta respuesta corporal que comienza unos 15 minutos luego ingerir niacina por primera vez se manifiesta como un síndrome transitorio caracterizado por rubor, calor, picazón y parestesias (sensación de hormigueos). Estos signos y síntomas, de la piel, son benignos y al principio son identificables en los pabellones auriculares, codos y nudillos para luego aparecer en la frente y descender al tórax y, a veces, a los pies. Raramente puede presentarse malestar intestinal y diarrea. Estos síntomas comienzan a disminuir y desaparecen en 1 a 2 horas luego de la ingesta de niacina (Ward et al., 1998). Con respecto a los mecanismos moleculares y celulares que suscitan este síndrome, resulta decisivo el aumento en la concentración de prostaglandinas que se eleva hasta cientos de veces luego del consumo de niacina, de hecho, muchas líneas de evidencia sugieren que las prostaglandinas son los mediadores obligados y probablemente exclusivos del SRN (Messamore, 2003). Asimismo, se confiere un rol central a la cascada de la vía PLA2/COX 2 (Messamore et al., 2010; Pike, 2005).

Síndrome de Respuesta a Niacina Anormal (ASRN) en la esquizofrenia

Curiosamente existe una anormal presentación del SRN en una subpoblación de pacientes con esquizofrenia (EZ), encontrándose éste abolido o disminuido

(Yao et al., 2016). El primer autor en relacionar el SRN con las prostaglandinas y proponer deliberadamente que la ASRN podría ayudar a identificar un subtipo de EZ fue David Horrobin. En 1980, Horrobin constató que, mientras la mayor parte de los individuos sanos experimentaron un marcado SRN en respuesta a una dosis de niacina de entre 100 y 300 mg administrada oralmente, una proporción sustancial de los esquizofrénicos no se ruborizaba ni presentaba alguna manifestación del SRN (Horrobin, 1980).

Consecuentemente, el ASRN ha ido adquiriendo notable relevancia en la comunidad científica debido a que su determinación señala una ventana que podría echar luz sobre los intrincados mecanismos fisiopatológicos de la EZ (Miller, & Dulay 2008; Xu, & Jiang, 2015). A su vez, constituiría un potencial biomarcador de un endofenotipo de la enfermedad (Horrobin, 1980; Yao et al., 2016). Respecto a esto último, se sugirió que podría utilizarse la prueba de ASRN como recurso diagnóstico de la EZ, así como en el diagnóstico diferencial entre la EZ y otras entidades psiquiátricas en sus etapas prodrómicas, particularmente en aquellos casos en los que la sintomatología no es clara ni concreta (Horrobin, 1980; Yao et al., 2016). Un dato no menor es que se ha observado que el ASRN no parece ser alterado por el uso de antipsicóticos y otras drogas (Goeree et al., 2005; Petrie et al., 1981).

Es importante resaltar que la prueba de ASRN en EZ ha sido replicada con éxito en varias cohortes, aunque, como se observa en *Tabla 1*, tanto las técnicas empleadas como los resultados varían considerablemente entre los distintos estudios (Sun et al., 2018).

Pruebas de ASRN en EZ: administración tópica y oral

La administración de niacina como agente de exposición para una prueba de determinación de ASRN puede hacerse por vía tópica (V.T.) u oral (V.O.), utilizándose históricamente la niacina cristalina como agente por V.O. y una solución acuosa de metil nicotinato para la V.T. Las primeras experiencias utilizaban niacina cristalina vía oral exclusivamente, sin embargo luego de que Ward (1998), introdujera el test tópico,

Tabla I. Estudios de prevalencia de ASRN en EZ y otros trastornos psiquiátricos

Estudio	Sujetos de estudio	País	Indicador de subgrupo	Indicador de corte	Prevalencia	Vía
Medición Cualitativa						
Horrobin (1980)	no disponible	Reino Unido	Eritema	Sin presencia visible de eritema cutáneo	80.0%	V.O
Rybakowski & Waterle (1991)	32 EZ 18 DE	Polonia	Eritema	Sin presencia visible de eritema cutáneo	24.0%	V.O
Glen et al. (1996)	126 EZ con predominancia de síntomas negativos	Reino Unido	Eritema	Sin presencia visible de eritema cutáneo	52.0%	V.O
Medición Semi-Cuantitativa						
Ward et al. (1998)	35 EZ 22 CS	Reino Unido	Score de eritema cutáneo a 0.01 M a 5 min	Score = 0 o 1	83.0%	V.T
Puri et al. (2001)	21 EZ 20 CS	Reino Unido	Score de eritema cutáneo a 0.001 M a 15 min	Score = 0	90.0%	V.T
Puri et al. (2002)	27 EZ 26 CS	Reino Unido	Suma total del Score de eritema cutáneo	Score = ≤21	77.8%	V.T
Tabares et al. (2003)	38 EZ 28 CS	Brasil	Score de eritema cutáneo a 0.01 M a 10 min	Score = 0 o 1	23.7%	V.T
Smesny et al. (2003)	25 EZ 25 CS	Australia	Score de eritema cutáneo a los 11 min con 0.001 M y 0.1 M	No disponible	84.0%	V.T
Lin et al. (2007)	153 EZ 94 CS	Taiwán	Score de eritema cutáneo a 0.01 M a 10 min	Score = 0 Score = 0 o 1	13.7% 24.2%	V.T
Liu et al. (2007)	61 EZ 18 BP 40 CS	Taiwán	Score de eritema cutáneo a 0.01 M a 10 min	Score = 0 o 1	49.2%	V.T
Liya Sun et al. (2018)	63 TA 63 CS	China	Score de eritema cutáneo a 0.1 M a 15 min y puntaje total	Score a 0.1 M a los 15 min < 2.5 y punta < 20	23.3% 42.0%	V.T
Dandan Wang et al. (2021)	307 EZ 179 BP 127 DEUP 148 CS	China	Score de eritema cutáneo a 0.0001 M, 0.001 M, 0.01 M, y 0.1 M a 20 min y puntaje total	EC50 a 0.1 M >5	55.28%	V.T
Medición Cuantitativa						
Hudson et al. (1997)	33 EZ 18 BP 18 CS	Canadá	Índice Térmico	Índice ≤ 1.5	42.9%	V.T
Hudson et al. (1999)	23 EZ 30 CS	Canadá	Índice Térmico	Índice ≤ 1.5	43.0%	V.T
Smesny et al. (2003)	25 EZ 25 CS	Australia	Combinación de datos espectroscópicos con el valor min-paso calculado	No disponible	92.0%	V.T

Tabla I. Estudios de prevalencia de ASRN en EZ y otros trastornos psiquiátricos (Continuación tabla 1 - página 27)

Estudio	Sujetos de estudio	País	Indicador de subgrupo	Indicador de corte	Prevalencia	Vía
Medición Cuantitativa						
Messamore et al. (2003)	27 EZ 21 CS	Polonia	log10(EC50), Fmin, Fmax	No disponible	84.0%	V.T
Ross et al. (2004)	27 EZ 26 BP 31 CS	Canadá	Delta F	Delta F ≤ 30	70.0%	V.T
Yao et al. (2016)	70 EZ 59 BP 87 HC 90 EZ 30 BP- DEM 93 CS	Estados Unidos	log10(EC50), Fmax	Por encima del percentil 90 del log10 (EC50) y dentro del percentil 60 de Fmax	31.0%	V.T

Nota: EZ, Esquizofrenia; DE, Depresión; BP, Trastorno BiPolar; DA, Trastorno del Ánimo; CS, Control Sano; BP-DEM, Bipolar y Depresión Mayor; DEUR, Depresión UniPolar; V.O., Vía Oral; V.T., Vía Tópica.

los estudios sobre ASRN en EZ que utilizaron la V.O cesaron casi por completo para volcarse a la V.T. lo que generó que el conocimiento actual que se tiene sobre la prueba oral de niacina en EZ sea mucho más limitado en comparación con el test tópico. Por lo tanto, es menester incrementar el volumen de conocimiento acerca de la administración de niacina por V.O.

Además de la disparidad en el volumen de estudios sobre una y otra vía de administración para la determinación del ASRN en EZ, la necesidad de potenciar la investigación de la V.O. se apoya en que esta forma de administración ofrecería algunas ventajas comparativas respecto a la V.T. Entre las ventajas atribuibles a la V.O., en primer lugar cabe mencionar que la V.O. ha sido aceptada para su uso ambulatorio por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE. UU., para utilizarse como tratamiento de dislipemias de difícil manejo y, en consecuencia, como terapia profiláctica para la enfermedad coronaria ya que reduce el colesterol, los triglicéridos y eleva el HDL colesterol (Fda Gov, 2013).

Además, posee mejor accesibilidad ya que se encuentra disponible como una medicación oral, por lo que puede ser obtenible por investigadores o especialistas fuera de centros de investigación altamente especializados.

En tercer lugar, la V.O. permite el uso de herramientas semiológicas que brindan un mayor espectro de variables que obligadamente se pierden en la V.T., y que suman información para discutir la pregunta aún no resuelta de si el SRN es un fenómeno binario de "todo o nada", o más bien una progresión matizada y gradual de síntomas. Para ahondar en este sentido, es necesario mencionar que la V.O. también desencade-

na respuestas adicionales a la del AA, como por ejemplo una respuesta serotoninérgica.

En cuarto lugar, prácticamente no presenta barreras técnicas ni requiere de preparativos especiales para su utilización como agente desencadenador de SRN, por lo que literalmente una prueba de niacina V.O. puede ser llevada a cabo en el consultorio de cualquier médico del primer nivel de atención. No obstante, a favor de la V.T., debe decirse que el tiempo de aplicación es menor, requiriendo solo unos pocos minutos, y reduce casi totalmente los efectos sistémicos de la V.O., así como el inconfort desencadenado por estos, por lo que resulta más confortable para el paciente. En base a lo expuesto, el objetivo del presente estudio consistió en determinar la sensibilidad de la prueba de niacina por V.O. como método de detección del ASRN en la EZ. La hipótesis propuesta sugiere que la prueba de niacina por V.O. resultará sensible a la determinación del ASRN en la EZ. A modo de objetivo secundario, y tras la exposición a la niacina por V.O., se analizará también la demora de iniciación del SRN, su intensidad y el SRN reactivo/no reactivo.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Se realizó un estudio experimental, del tipo ensayo clínico no aleatorizado, contando con un grupo experimental de pacientes con EZ, y el grupo de controles sanos o CS. Ambos grupos fueron expuestos a una ingesta de niacina por V.O. (variable independiente) y se evaluó inmediatamente después el SRN (variable dependiente).

Muestra

El grupo EZ quedó compuesto por 21 sujetos (edad M 48.6, DT 19.2, 53% mujeres). El criterio de inclusión fue tener diagnóstico de EZ o Trastorno Esquizoafectivo según criterios DSM-IV-TR de la entrevista clínica estructurada para pacientes con trastornos del eje I. Por su parte, el grupo control o CS quedó conformado por 20 sujetos (edad M 41.6, DT 11.8, 60% varones), y fue criterio de inclusión no tener antecedentes de eventos relacionado a un trastorno del eje I, de acuerdo con el DSM-IV-TR.

Fueron criterios de exclusión en ambos grupos (EZ o CS):

- Diagnóstico del DSM-IV-TR de dependencia a sustancias psicoactivas en los últimos 6 meses o abuso de sustancias en el pasado mes.
- Antecedentes de lesión craneal significativa.
- Uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos o esteroideos (inhibidores de la COX 2 y PLA2, respectivamente) o Niacina dentro de los 10 días previos al estudio.
- Embarazo,
- Persona sin tutor o responsable con falta de capacidad para entender el estudio y dar consentimiento informado escrito.
- Pacientes gemelos idénticos de un paciente diagnosticado como EZ.

Administración de Niacina

Los individuos de los 2 grupos (EZ y CS) recibieron una dosis V.O. de 375 mg de niacina cristalina (de liberación inmediata), con 100 ml de agua por la mañana, no habiendo ingerido anteriormente alimentos ni bebidas en un lapso mínimo de 6 horas. Luego fueron observados clínicamente por un lapso de 90 min en los que se recabaron los datos correspondientes.

Métodos de evaluación del SRN

Para la medición del SRN fueron utilizados métodos semiológicos, clínicos y un cronómetro.

Para determinar la presencia o ausencia del SRN, se utilizó la observación y constatación objetiva del signo "rubor" y mediante interrogatorio se recabó información sobre la presencia o no de la sintomatología "calor", "parestias" y "prurito". En base a ello se consideró:

- SRN reactivo (SRNr), cuando el SRN se manifestó luego de una única toma V.O. de niacina, independientemente de su periodo de tiempo y de su intensidad, y
- SRN no reactivo (SRNnr), cuando el SRN no se manifestó.

Por su parte, para tipificar el periodo de tiempo de iniciación del SRN se utilizó un cronómetro, que comenzaba a correr en el momento en el que el paciente ingería niacina y se detenía en el momento en el que el comienzo del SRN era clínicamente evidente. Se distinguió entre período inmediato (SRNi), en referencia al SRN de cualquier intensidad que se manifiesta dentro de los 30 minutos subsiguientes a la toma de 375 mg de niacina cristalina V.O., y período tardío (SRNt) por aquel que se manifiesta entre los 30 y 60 minutos posteriores a la toma de niacina.

Además, para cuantificar la intensidad del SRN, se utilizó una sencilla maniobra semiológica que toma de referencia a la superficie de la palma de la mano extendida del paciente como el 10% de su superficie corporal. Se diferenció entre SRN leve (SRN1) definido como un "rash" cutáneo que haya cubierto un área igual o menor al 10% de la superficie corporal total del paciente, pudiendo las sensaciones de calor y parestias estar presentes o no, independientemente de si se manifestaba de manera inmediata o tardía, y SRN moderado (SRN2) como un "rash" cutáneo que haya cubierto un área cutánea mayor al 10% de su superficie total, pudiendo las sensaciones de calor y parestias estar presentes o no, independientemente de si se manifestaba de manera inmediata o tardía.

Por último, y en base a la información previa, se diferenció entre SRN normal (SRNn), cuando el SRN se manifestaba dentro de los 60 minutos desde la ingesta de niacina, independientemente de si se manifiesta de manera inmediata, tardía, leve o moderada, y SRN anormal (ASRN), cuando el SRN era no reactivo o cuya reacción se manifiesta luego de 60 minutos de la ingesta de niacina.

Recolección de datos

Se reclutaron pacientes EZ (n=21) y CS (n=20), a los que, en ayuno de 6 hs. y por la mañana, se les dio a tomar 375 mg de Niacina cristalina (de liberación inmediata) V. O. Fueron convocados pacientes ambulatorios y también se trabajó con pacientes institucionalizados en el Sanatorio Psiquiátrico "Asociación Italiana de socorros mutuos José Mazzini", de la localidad de Carlos Pellegrini, provincia de Santa Fe. Cada paciente con EZ fue diagnosticado de acuerdo a los criterios del DSM-IV-TR. El procedimiento fue realizado en distintos días, de acuerdo a la disponibilidad horaria y a la comodidad de los participantes e investigadores.

Aspectos éticos y legales

El presente estudio ha sido aprobado por el Comité Provincial de Bioética del Ministerio de Salud, Gobierno de Santa Fe, República Argentina (registro

n° 936). Cada individuo ha leído o se le ha leído un consentimiento informado el cual fue firmado por él mismo o por su tutor/representante legal antes de participar activamente del estudio.

Análisis de datos

Los datos fueron almacenados en una planilla de Excel. Se calcularon frecuencias y porcentajes, y se elaboraron tablas de contingencias que permitieron comparar prevalencias entre ambos grupos (EZ y control).

Tal como indica la *Tabla 2*, la prevalencia de ASRN fue del 90,5% en el grupo EZ, mientras que en el grupo CS fue del 0%.

Discusión

El presente estudio se origina con motivo de determinar si la administración de niacina por V.O. es sensible al ASRN en pacientes esquizofrénicos, asunto relevante en función de disponer de mejores herramientas para el diagnóstico diferencial de esquizofrenia e identificación de potenciales biomarcadores. A tal efecto, se efectuó un ensayo clínico no aleatorizado en 21 sujetos con EZ y 20 controles, expuestos ambos grupos a una dosis V.O. de 375 mg de niacina. Nuestros resultados indican que 19 de los 21 sujetos del grupo con EZ (es decir el 90,5%) presentó ASRN, mientras que la prevalencia de ASRN en el grupo de CS fue nula. Profundizando en los hallazgos, de estos 19 pacientes esquizofrénicos con ASRN, la gran mayoría (n 17) presentó un SRN completamente aboli-

do (no reactivo), y solo los dos casos restantes manifestaron el SRN, aunque de forma alterada, una hora después de recibir la dosis de niacina. Estos resultados apoyan la hipótesis del estudio por la cual la administración de niacina por V.O. tiene buena sensibilidad al ASRN en población esquizofrénica.

En función de dar comparabilidad a nuestros resultados, cabe subrayar que el rango de prevalencia de ASRN informado por otros estudios que utilizaron la V.O. se ubica entre 24% y 80%, mientras que utilizando la V.T., de uso más frecuente, el rango oscila entre 23% y 90%. De manera que los resultados del actual estudio (90,5%) se encuentran por encima de muchos de los trabajos previos, y en especial de la producción científica asociada a la V.O. Específicamente, en base a la observación de los resultados de prevalencia de ASRN en estudios previos con administración de niacina V.O. y prosiguiendo con la comparación de nuestros hallazgos, proponemos que la prevalencia de ASRN podría tratarse de un fenómeno dosis dependiente, siendo ésta más baja cuanto más baja es la dosis ingerida. Nuestra premisa se apoya en las dosis reportadas por estudios previos. Así, Fiedler et al. y Wilson et al. utilizaron 25 mg y 100 mg de niacina, respectivamente, y ambos publicaron que no encontraron diferencias entre EZ y CS (Fiedler,1986; Wilson., & Douglass,1986).

Por su parte, administrando una dosis de 200 mg, Rybakowski & Weterle (1991) obtuvieron un 24% de ASRN, Hudson et al. (1997), 42,9%, Hudson et al. (1999), 43% y Glen et al. (1996), 52%. Horrobin (1980), informó que un 80% de los EZ desarrollaban rush cuando se les daba a ingerir 250 mg de niacina. En nuestro ensayo creímos conveniente utilizar una dosis 50% mayor a la elegida por Horrobin, aplicando por lo tanto 375 mg de niacina V.O. Como fue indicado con anterioridad, con esa dosis hemos observado una prevalencia de ASRN en EZ (90,5%) significativamente más alta que la del resto de los estudios que ensayaron la V.O., marcándose de esta manera un claro vector en el sentido de esta relación dosis/respuesta.

Tabla 2. Prevalencia de SRN normal y SRN anormal en grupo con EZ y controles sanos

	Grupo con EZ (n 21)	Grupo control CS (n 20)
SRNn	2 (9,5%)	20 (100%)
ASRN	19 (90,5%)	0%

SRNn: Síndrome de respuesta a niacina normal;
ASRN: Anormal síndrome de respuesta a niacina

Tabla 3. SRN reactivo/no reactivo, período de tiempo de iniciación del SRN, intensidad del SRN, y SRN reactivo >60 min / no reactivo en grupo con EZ y controles sanos

	SRNr	SRN nr	SRNi <30min	SRNt 30-60 min	SRNI	SRN2	SRNr >60 min
EZ (n 21)	4	17	1	1	1	3	2
CS (n 20)	20	0	19	1	4	16	0

SRNr: Síndrome de respuesta a niacina reactivo; SRNnr: Síndrome de respuesta a niacina no reactivo; SRNi: Síndrome de respuesta a niacina inmediato; SRNt: Síndrome de respuesta a niacina tardío; SRNI: Síndrome de respuesta a niacina leve; SRN2: Síndrome de respuesta a niacina moderado; SRNr > 60 min: Síndrome de respuesta a niacina reactivo posterior a 60 minutos.

ASRN como un fenómeno gradual-no binario

En los trabajos V.O. documentados hasta la fecha se ha entendido el análisis del SRN como un fenómeno binario en el que éste se manifestaba o no. No obstante, en nuestra experiencia se tuvieron en cuenta distintas co-variables que permitieron desmenuzar al SRN y presentarlo en un espectro más amplio, identificando así aspectos más sutiles de la reacción que podrían estar señalando un comportamiento gradual, como una progresión matizada de síntomas que van del SRN al ASRN.

A su vez, esta condición de gradualidad podría llegar a ser una cualidad característica del SRN, y no una condición tipo “todo o nada” como se venía planteando. Esto podría resultar en un detalle no menor a la hora de analizar la mayor prevalencia de ASRN que se obtuvo en esta ocasión.

Así, es válido plantear el interrogante de cuál hubiese sido la prevalencia de ASRN en los grupos de EZ de aquellas cohortes si hubiesen considerado otros aspectos del SRN-ASRN, como su temporalidad o su intensidad, y no sólo el hecho de que se haya sido reactivo o no.

En otro orden de cosas, más allá de que el estudio en cuestión tuvo como propósito investigar las propiedades de una técnica de detección de ASRN en EZ, entendemos que los resultados obtenidos también ayudan a reforzar el conocimiento de que el ASRN es un rasgo específico de la esquizofrenia, en contraste con individuos sanos y con otras poblaciones psiquiátricas. Esa llamativa presentación anormal del SRN en EZ, ha sido, y sigue siendo, motivo de investigación de complejos mecanismos fisiopatológicos involucrados en la enfermedad. Ejemplo de los avances en dichas líneas de estudio han sido la hipótesis de la disfunción de fosfolípidos de membrana y disminución de los receptores de niacina HM74A (Miller & Dulay 2008; Xu & Jiang, 2015).

Conclusión

La administración de niacina por vía oral es sensible a la detección del ASRN en esquizofrenia, y la prevalencia de ASRN podría ser dependiente de la cantidad de dosis de niacina oral, siendo esta más baja cuanto más baja es la dosis ingerida.

Nuestros hallazgos sugieren que la niacina administrada por V.O., junto a una técnica semiológica para la inspección visual del rubor, tiene el potencial de convertirse en una herramienta rápida, práctica, segura, sencilla y económica para la detección de ASRN. A su vez esta técnica podría sumarse a la práctica médica ha-

bitual como método para confirmar un diagnóstico de EZ, identificar población en riesgo y realizar diagnósticos diferenciales con otras enfermedades psiquiátricas en sus etapas prodrómicas (Yao et al., 2016).

Sin embargo, el presente estudio no está exento de limitaciones. Es necesario reconocer que la formación de los grupos experimental y control se definió en forma no aleatoria, a diferencia de la mayor parte de los estudios de V.O. previos. Asimismo, elucubraciones apresuradas en base a una muestra tan pequeña de sujetos podría incurrir en errores, por lo que se necesitan más experiencias que sigan sumando datos en esta línea de trabajo.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias bibliográficas

- Food and Drug Administration Gov. (s/d). “Highlights of prescribing information”. Año 2013. Mes Enero. (Vol. 17). Pag. 1-29. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020381s048lbl.pdf Último acceso: 17 de enero de 2021.
- Fiedler, P., Wolkin, A., & Rotrosen, J. (1986). Niacin-induced flush as a measure of prostaglandin activity in alcoholics and schizophrenics. *Biological psychiatry*, 21(13), 1347-1350. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(86\)90321-5](https://doi.org/10.1016/0006-3223(86)90321-5)
- Glen, A. I., Cooper, S. J., Rybakowski, J., Vaddadi, K., Brayshaw, N., & Horrobin, D. F. (1996). Membrane fatty acids, niacin flushing and clinical parameters. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 55(1-2), 9-15. [https://doi.org/10.1016/S0952-3278\(96\)90139-8](https://doi.org/10.1016/S0952-3278(96)90139-8)
- Goeree R, Farahati F, Burke N, et al. The economic burden of schizophrenia in Canada in 2004. *Curr Med Res Opin*. Año 2005 Vol.21 Pág.2017-2028. <https://doi.org/10.1185/030079905X75087>.
- Horrobin D. F. (1980). Schizophrenia: a biochemical disorder? *Biomedicine / [publiee pour l'A.A.I.C.I.G.]*, 32(2), 54-55.
- Hudson, C. J., Lin, A., Cogan, S., Cashman, F., & Warsh, J. J. (1997). The niacin challenge test: clinical manifestation of altered transmembrane signal transduction in schizophrenia?. *Biological psychiatry*, 41(5), 507-513. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00112-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00112-6)
- Hudson, C., Gotowiec, A., Seeman, M., Warsh, J., & Ross, B. M. (1999). Clinical typing reveals significant differences in calcium-dependent phospholipase A2 activity in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 46(3), 401-405. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00010-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00010-4)
- Lin, S. H., Liu, C. M., Chang, S. S., Hwu, H. G., Liu, S. K., Hwang, T. J., Hsieh, M. H., Guo, S. C., & Chen, W. J. (2007). Familial aggregation in skin flush response to niacin patch among schizophrenic patients and their nonpsychotic relatives. *Schizophrenia bulletin*, 33(1), 174-182. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl038>
- Liu, C. M., Chang, S. S., Liao, S. C., Hwang, T. J., Shieh, M. H., Liu, S. K., Chen, W. J., & Hwu, H. G. (2007). Absent response to niacin skin patch is specific to schizophrenia and independent of smoking. *Psychiatry research*, 152(2-3), 181-187. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.10.002>
- Messamore, E. (2003). Relationship between the niacin skin flush response and essential fatty acids in schizophrenia. In *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* (Vol. 69, pp. 413-419). <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2003.08.013>.
- Messamore, E., Hoffman, W. F., & Janowsky, A. (2003). The niacin skin flush abnormality in schizophrenia: a quantitative dose-response study. *Schizophrenia research*, 62(3), 251-258.

[https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00311-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00311-0)

Messamore, E., Hoffman, W. F., & Yao, J. K. (2010). Niacin sensitivity and the arachidonic acid pathway in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 122(1-3), 248–256. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.03.025>.

Miller, C. L., & Dulay, J. R. (2008). The high-affinity niacin receptor HM74A is decreased in the anterior cingulate cortex of individuals with schizophrenia. *Brain research bulletin*, 77(1), 33–41.

<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2008.03.015>

Nadalín, S., Buretić-Tomljanović, A., Rubesa, G., Tomljanović, D., & Gudelj, L. (2010). Niacin skin flush test: a research tool for studying schizophrenia. *Psychiatria Danubina*, 22(1), 14–27.

Petrie Wm, Ban Ta, Ananth Jv. The use of nicotinic acid and pyridoxine in the treatment of schizophrenia. *Int Pharmacopsychiatry*. Año 1981 Vol 16 Pág. 245-250. <https://doi.org/10.1159/000468501>.

Pike N. B. (2005). Flushing out the role of GPR109A (HM74A) in the clinical efficacy of nicotinic acid. *The Journal of clinical investigation*, 115(12), 3400–3403. <https://doi.org/10.1172/JCI27160>.

Puri, B. K., Easton, T., Das, I., Kidane, L., & Richardson, A. J. (2001). The niacin skin flush test in schizophrenia: a replication study. *International journal of clinical practice*, 55(6), 368–370.

Puri, B. K., Hirsch, S. R., Easton, T., & Richardson, A. J. (2002). A volumetric biochemical niacin flush-based index that noninvasively detects fatty acid deficiency in schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 26(1), 49–52.

[https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(01\)00220-2](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(01)00220-2)

Ross, B. M., Hughes, B., Turenne, S., Seeman, M., & Warsh, J. J. (2004). Reduced vasodilatory response to methylnicotinate in schizophrenia as assessed by laser Doppler flowmetry. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 14(3), 191–197. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(03\)00145-7](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(03)00145-7)

Rybakowski, J., & Weterle, R. (1991). Niacin test in schizophrenia and affective illness. *Biological psychiatry*, 29(8), 834–836.

[https://doi.org/10.1016/0006-3223\(91\)90202-W](https://doi.org/10.1016/0006-3223(91)90202-W)

Smesny, S., Berger, G., Rosburg, T., Riemann, S., Riehemann, S., McGorry, P., & Sauer, H. (2003). Potential use of the topical niacin skin test in early psychosis -- a combined approach using optical reflection spectroscopy and a descriptive rating scale. *Journal of psychiatric research*, 37(3), 237–247. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(03\)00006-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(03)00006-2)

Smesny, S., Berger, G., Rosburg, T., Riemann, S., Riehemann, S., McGorry, P., & Sauer, H. (2003). Potential use of the topical niacin skin test in early psychosis -- a combined approach using optical reflection spectroscopy and a descriptive rating scale. *Journal of psychiatric research*, 37(3), 237–247. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(03\)00006-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(03)00006-2)

Sun, L., Yang, X., Jiang, J., Hu, X., Qing, Y., Wang, D., Yang, T., Yang, C., Zhang, J., Yang, P., Wang, P., Cai, C., Wang, J., He, L., & Wan, C. (2018). Identification of the Niacin-Blunted Subgroup of Schizophrenia Patients from Mood Disorders and Healthy Individuals in Chinese Population. *Schizophrenia bulletin*, 44(4), 896–907. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx150>

Tavares, H., Yacubian, J., Talib, L. L., Barbosa, N. R., & Gattaz, W. F. (2003). Increased phospholipase A2 activity in schizophrenia with absent response to niacin. *Schizophrenia research*, 61(1), 1–6.

[https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00281-5](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00281-5)

Wang, D. D., Hu, X. W., Jiang, J., Sun, L. Y., Qing, Y., Yang, X. H., Gao, Y., Cui, G. P., Li, M. H., Wang, P. K., Zhang, J., Zhuang, Y., Li, Z. Z., Li, J., Guan, L. L., Zhang, T. H., Wang, J. J., Ji, F., & Wan, C. L. (2021). Attenuated and delayed niacin skin flushing in schizophrenia and affective disorders: A potential clinical auxiliary diagnostic marker. *Schizophrenia research*, 230, 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.02.009>

Ward, P. E., Sutherland, J., Glen, E. M., & Glen, A. I. (1998). Niacin skin flush in schizophrenia: a preliminary report. *Schizophrenia research*, 29(3), 269–274. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)00100-X](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00100-X)

Wilson, D. W., & Douglass, A. B. (1986). Niacin skin flush is not diagnostic of schizophrenia. *Biological psychiatry*, 21(10), 974–977.

[https://doi.org/10.1016/0006-3223\(86\)90274-X](https://doi.org/10.1016/0006-3223(86)90274-X)

X.J.Xu, G.S.Jiang. Niacin-respondent subset of schizophrenia – a therapeutic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Año: 2015 Vol. 19 - N. 6 Pág. 988-997.

Yao, J. K., Dougherty, G. G., Jr, Gautier, C. H., Haas, G. L., Condray, R., Kasckow, J. W., Kisslinger, B. L., Gurklis, J. A., & Messamore, E. (2016). Prevalence and Specificity of the Abnormal Niacin Response: A Potential Endophenotype Marker in Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 42(2), 369–376. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv130>.

Yao, J. K., Dougherty, G. G., Jr, Gautier, C. H., Haas, G. L., Condray, R., Kasckow, J. W., Kisslinger, B. L., Gurklis, J. A., & Messamore, E. (2016). Prevalence and Specificity of the Abnormal Niacin Response: A Potential Endophenotype Marker in Schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 42(2), 369–376. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv130>