



Multidisciplinary Health Education Journal

EDITORIAL COMMITTEE FOR THIS ISSUE:

Dra. Myriam Vilegas Berzunza / Dr. J. Jesús Padilla Frausto
Editorial Managers
journalmhe@gmail.com

AREA COEDITORS:

National associate editors:

- Microbiology / clinical toxicology area
Dr. Joaquin L. Urquidez Galicia
Cinvestav. México
- Immunology and medical area
Dr. Daniel Rojas Castro
Universidad de Colima, México
- Education and learning sciences area
Dra. Claudia Luz Navarro Villarruel
Universidad de Guadalajara, México
- Biotechnology and food sciences area
Dra. Martha María Arévalo Sánchez
Universidad Autónoma de Chihuahua,
México

International associate editors:

- Epidemiology area
Dra. Myriam Vilegas Berzunza
Universidade Estadual Paulista, Brasil
- Legal area
Dra. Herminia Gutiérrez Rojas
Universidad de Granada, España
- Health education area
Yu George Ph.D.
University of Texas at Austin, EEUU

GUEST CO-EDITORS / REVIEWERS FOR THIS ISSUE:

- Dr. José Agustín Navarro Gómez, Universidad de Colima, México
- Dr. Eduardo Picand Torrijo, Universidad de las Palmas de Gran Canaria, España
- Dr. Ernesto Lagos Llamas, Universidad Autónoma de Sinaloa, México
- Dra. Rosa María Martínez López, Universidad Autónoma de Querétaro, México
- Phyllis N. Della, Ph.D., Haverford College, Pennsylvania, EEUU
- Dr. Juan Ignacio Pereyra Roldan, Universidad Nacional de Rosario, Escuela de Ciencias de la Educación, Provincia de Santa Fe, Argentina
- Dra. Francisca González Gil, Universidad de Salamanca, España
- Dr. Oscar Silva Marrufo, Universidad Tecnológica de Rodeo, Durango, México
- Dra. Eladia Marcano de Blanco, Caracas, Venezuela.
- Dr. Jaime Padilla Anzaldo, Universidad Politécnica Salesiana, Ecuador
- Dra. Mónica Herrero Vázquez, Universidad de Oviedo, España
- Christopher Miller, Ph.D., University of North American Global Studies, Texas, EEUU
- Dra. Danny Francis Gómez Romero, University Johnson & Wales, Venezuela
- Dr. Iván Gómez Samudio. Fundación Social, Educativa y Cultural del Claustro Gómez, Panamá
- Dra. María Elena Mamani Choque, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia
- Dr. Franklin Jesús Pacheco Coello, Universidad de Carabobo, Venezuela
- Dra. Claudia Luz Navarro Villarruel, Universidad de Guadalajara, México
- Dr. Diego Paul Moreno Parra Ceo, Asuntos Regulatorios, Ecuador
- Dra. Elvia Cecilia Freire Cedillo, Universidad Central del Ecuador, Ecuador
- Dr. Joaquin L. Urquidez Galicia, Cinvestav. México
- Rebecca Johnson, Ph.D., Pacific International Education Center, California, EEUU
- Dr. Andrés Felipe Gallego Hurtado, Corporación Universitaria Minuto de Dios, Colombia
- Dra. Melissa García Condori, Universidad Mayor de San Simón, Cochabamba, Bolivia

ARTÍCULO DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLE

Asociación entre las α -defensinas periféricas y la esquizofrenia: Una revisión sistemática

Association between Peripheral α -Defensins and Schizophrenia: A Systematic Review

Samuel Alejandro Lucano Tello¹, Sheyla Johanna Hernandez Del Vecchio² y David
Hernando Solano Tascon²

¹Miembro de la Asociación American de Neurología (AAN), Colombia

²Miembro del Grupo de interés de Neurociencias de la Universidad Libre (GIN-UL)

Article history:

Received May 16, 2026
Received in revised from
May 17, 2026
Accepted May 17, 2026
Available online
July 2, 2026

* Corresponding author:

Samuel Alejandro Lucano Tello
Electronic mail address:
Samuela-lucanot@unilibre.edu.co
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0525-9842>

ABSTRACT

Background: Schizophrenia is a complex neuropsychiatric disorder whose pathophysiology extends beyond classical neurotransmitter dysfunction to include immune and inflammatory mechanisms. Among emerging biomarkers, peripheral α -defensins have attracted attention because of their role in innate immunity. Objective: To systematically summarize the available evidence regarding the association between peripheral α -defensins and schizophrenia and to assess their potential as neuroimmune biomarkers. Methods: A systematic review was conducted following the PRISMA 2020 guidelines. PubMed, Scopus, and the Cochrane Library were searched using terms related to schizophrenia, α -defensins, biomarkers, inflammation, and innate immunity. Observational studies involving human participants that evaluated peripheral α -defensins were included. Results: A total of 1,205 records were identified, but only one study met the predefined eligibility criteria. This study reported significantly increased peripheral α -defensin levels in patients with schizophrenia and intermediate concentrations in unaffected monozygotic twins, suggesting that these peptides may reflect biological susceptibility rather than disease activity alone. Indirect evidence involving other defensins further supports the contribution of innate immune dysregulation to severe mental disorders. Conclusions: Peripheral α -defensins appear to be promising candidate biomarkers for schizophrenia; however, current evidence remains scarce and is insufficient for clinical application. Additional well-designed prospective, multicenter, and longitudinal studies are required to validate their diagnostic and prognostic value and to clarify their role in the neuroimmune mechanisms underlying schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia, Alpha-defensins, Biomarkers, Innate immunity, Neuroinflammation

RESUMEN

Introducción: La esquizofrenia es un trastorno neuropsiquiátrico complejo cuya fisiopatología involucra alteraciones inmunológicas e inflamatorias, además de los mecanismos clásicos de neurotransmisión. En este contexto, las α -defensinas han surgido como posibles biomarcadores periféricos relacionados con la inmunidad innata. Objetivo: Sintetizar la evidencia disponible sobre la asociación entre las α -defensinas periféricas y la esquizofrenia, así como explorar su potencial utilidad como biomarcadores neuroinmunológicos. Métodos: Se realizó una revisión sistemática conforme a la guía PRISMA 2020. Se consultaron PubMed, Scopus y Cochrane Library utilizando términos relacionados con esquizofrenia, α -defensinas, biomarcadores e inmunidad innata. Se incluyeron estudios observacionales realizados en humanos que evaluaran α -defensinas periféricas. Resultados: De 1,205 registros identificados, únicamente un estudio cumplió los criterios de inclusión. Dicho estudio reportó concentraciones elevadas de α -defensinas en sangre de pacientes con esquizofrenia y niveles intermedios en gemelos monocigóticos no afectados, lo que sugiere una posible relación con la susceptibilidad biológica más que con

la actividad clínica. La evidencia indirecta sobre otras defensinas respalda la participación de la inmunidad innata en los trastornos mentales graves. Conclusiones: Las α -defensinas representan biomarcadores periféricos prometedores para la esquizofrenia; sin embargo, la evidencia disponible continúa siendo limitada. Se requieren estudios prospectivos, multicéntricos y longitudinales que permitan confirmar su utilidad clínica y esclarecer su papel dentro de la fisiopatología neuroinmunológica del trastorno.

Palabras clave: Esquizofrenia, α -defensinas, Biomarcadores. Inmunidad innata, Neuroinflamación

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico grave, crónico y heterogéneo, cuya fisiopatología no puede explicarse de manera suficiente a partir de modelos centrados exclusivamente en la neurotransmisión dopaminérgica y glutamatérgica (1, 2). En las últimas décadas, la evidencia ha respaldado la participación de procesos inflamatorios e inmunológicos, especialmente de la inmunidad innata, en la susceptibilidad y evolución del trastorno (1, 2, 10).

En este contexto, diversos estudios han mostrado alteraciones inmunológicas periféricas en pacientes con esquizofrenia, incluyendo perfiles inflamatorios anómalos y cambios en moléculas relacionadas con función inmune y desempeño cognitivo (2, 4, 10). Estos hallazgos han impulsado la búsqueda de biomarcadores periféricos que permitan una mejor caracterización biológica del trastorno y favorezcan estrategias de estratificación de riesgo y psiquiatría de precisión (6, 7, 10).

Dentro de estos biomarcadores emergentes, las α -defensinas han cobrado interés debido a su papel central en la inmunidad innata (3, 8). Las α -defensinas son péptidos antimicrobianos catiónicos producidos principalmente por neutrófilos, con funciones que incluyen actividad microbicida, quimiotaxis y modulación de la respuesta inflamatoria (3, 8). Su presencia en fluidos biológicos humanos y su relevancia en la regulación inmune las convierten en candidatas plausibles como biomarcadores periféricos en trastornos neuropsiquiátricos con componente inflamatorio (3, 8).

La evidencia proteómica disponible ha identificado alteraciones moleculares en sangre y saliva de pacientes con esquizofrenia, lo que apoya la existencia de firmas biológicas periféricas asociadas con la enfermedad (5, 6, 9). De manera particular, se ha descrito un aumento de defensinas en sangre periférica en pacientes con esquizofrenia, sugiriendo un posible vínculo con la susceptibilidad biológica al trastorno (2). Asimismo, estudios salivales y análisis mediante espectrometría de masas han mostrado perfiles diferenciales de proteínas relacionadas con inmunidad innata, reforzando el potencial de estas moléculas dentro de paneles multimodales de biomarcadores (5, 9).

No obstante, la evidencia sobre α -defensinas periféricas en esquizofrenia continúa siendo limitada y heterogénea, con diferencias importantes en diseño, tipo de muestra y metodología analítica (6, 7). Por ello, resulta necesario integrar críticamente los hallazgos disponibles para esclarecer el valor de estas moléculas como biomarcadores de susceptibilidad y su posible relevancia dentro del modelo neuroinmunológico de la esquizofrenia (1, 6, 10).

Pregunta de Investigación PICO

P (Población): Individuos diagnosticados con esquizofrenia.

I/E (Intervención/Exposición): Presencia de alteraciones en la concentración o expresión periférica de α -defensinas.

C (Comparación): Individuos sanos sin diagnóstico de esquizofrenia u otros trastornos psicóticos.

O (Outcome/Resultado): Asociación entre los niveles periféricos de α -defensinas y la esquizofrenia, así como su potencial utilidad como biomarcadores neuro inmunológicos.

Pregunta de investigación

En individuos diagnosticados con esquizofrenia, ¿las alteraciones en la concentración o expresión periférica de α -defensinas, en comparación con individuos sanos, se asocian con la presencia de la enfermedad y con su potencial utilidad como biomarcadores neuro inmunológicos?

Objetivo

Identificar y sintetizar sistemáticamente la evidencia disponible en humanos sobre la asociación entre las α -defensinas periféricas y la esquizofrenia, así como explorar su posible relevancia como biomarcadores neuroinmunológicos candidatos.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica con el objetivo de evaluar la evidencia disponible acerca de la asociación entre las alteraciones periféricas de α -defensinas y la esquizofrenia en estudios realizados en humanos. La revisión se desarrolló de acuerdo con las directrices de la guía PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), con el fin de garantizar transparencia, reproducibilidad y rigurosidad metodológica durante el proceso de selección y síntesis de la evidencia científica.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus y Cochrane Library desde el inicio de indexación de cada base hasta la fecha final de búsqueda. Adicionalmente, se efectuó una búsqueda manual en las referencias bibliográficas de los estudios incluidos para identificar artículos potencialmente relevantes no recuperados mediante la estrategia principal.

La estrategia de búsqueda fue construida mediante términos MeSH y palabras clave relacionadas con esquizofrenia, α -defensinas, biomarcadores inflamatorios e inmunidad innata. Los términos se combinaron utilizando operadores booleanos “AND” y “OR”, de acuerdo con la sintaxis específica de cada base de datos.

En PubMed se utilizó la siguiente ecuación de búsqueda: (("Schizophrenia"[Mesh] OR schizophrenia OR psychosis OR "schizophrenia spectrum disorders")) AND (("Defensins"[Mesh] OR "alpha defensin*" OR defensin* OR DEFA1 OR DEFA3)) AND (("Biomarkers"[Mesh] OR biomarker* OR inflammation OR neuroinflammation OR "innate immunity"))

Esta búsqueda arrojó un total de 9 resultados, con un rango de publicación comprendido entre 2008 y 2026. Al aplicar un filtro temporal de los últimos 5 años, se identificaron 4 artículos potencialmente relevantes.

En Scopus se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: TITLE-ABS-KEY ((schizophrenia OR psychosis OR "schizophrenia spectrum disorders") AND ("alpha defensin*" OR defensin* OR DEFA1 OR DEFA3) AND (biomarker* OR inflammation OR neuroinflammation OR "innate immunity"))

Se obtuvieron 18 resultados sin aplicar filtros temporales. Al limitar la búsqueda a los últimos 5 años, se identificaron 8 publicaciones potencialmente relevantes.

En Cochrane Library se empleó la siguiente estrategia: schizophrenia spectrum disorders OR schizofrenia AND "alpha defensin*" OR DEFA1 OR DEFA3 AND biomarker. La búsqueda identificó 9 revisiones sistemáticas, 1 protocolo de revisión y 1 carta al editor. Adicionalmente, se encontraron 1,167 ensayos clínicos relacionados con los términos de búsqueda. Al limitar la búsqueda a los últimos 5 años, se mantuvieron 9 revisiones sistemáticas, 1 protocolo de revisión y 1 carta al editor, además de 1,167 ensayos clínicos relacionados.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios que cumplieran con los siguientes criterios:

- Estudios realizados en humanos.
- Pacientes diagnosticados con esquizofrenia o trastornos del espectro esquizofrénico.
- Estudios observacionales, incluyendo diseños de casos y controles, cohortes y estudios transversales.
- Estudios que evalúen concentración, expresión o alteraciones periféricas de α -defensinas.
- Artículos publicados en inglés o español.
- Estudios con disponibilidad de texto completo.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los siguientes tipos de estudios:

- Revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, metaanálisis, editoriales, cartas al editor y resúmenes de congresos sin información completa.
- Estudios realizados exclusivamente en animales o modelos in vitro.
- Estudios que no evalúen específicamente α -defensinas periféricas en relación con esquizofrenia.
- Publicaciones duplicadas.
- Estudios con información metodológica o resultados insuficientes para la extracción de datos.

Selección de estudios

Todos los registros identificados fueron exportados a un gestor bibliográfico para la eliminación de duplicados. Posteriormente, se realizó una evaluación inicial mediante lectura de títulos y resúmenes según los criterios de elegibilidad previamente definidos. Los estudios potencialmente relevantes fueron evaluados posteriormente mediante lectura a texto completo para determinar su inclusión final en la revisión.

El proceso de selección será presentado mediante un diagrama de flujo PRISMA 2020, especificando el número de estudios identificados, excluidos e incluidos en cada etapa del proceso.

Extracción de datos

La extracción de datos se realizó de forma sistemática mediante una matriz diseñada específicamente para esta revisión. De cada estudio incluido se recopiló la siguiente información:

- Autor principal y año de publicación.
- País de realización.
- Diseño metodológico.
- Tamaño muestral y características de la población.
- Tipo de muestra biológica analizada.
- Subtipo de α -defensina evaluado.

- Método utilizado para la cuantificación del biomarcador.
- Principales hallazgos relacionados con la asociación entre α -defensinas periféricas y esquizofrenia.

Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los estudios observacionales incluidos serán evaluados mediante la Newcastle–Ottawa Scale (NOS). Esta herramienta permite valorar aspectos relacionados con la selección de participantes, comparabilidad entre grupos y evaluación de desenlaces. Los resultados de esta evaluación serán considerados durante la interpretación crítica de los hallazgos.

Síntesis de la información

Los resultados serán sintetizados mediante un análisis narrativo y comparativo debido a la posible heterogeneidad metodológica entre los estudios incluidos, especialmente en relación con las técnicas de medición de biomarcadores, los tipos de muestras biológicas y las características poblacionales. Esto es pertinente porque la literatura disponible sobre biomarcadores inmunológicos en esquizofrenia incluye enfoques diversos y no siempre homogéneos.

RESULTADOS

Selección de estudios

La búsqueda bibliográfica realizada en las bases de datos PubMed, Scopus y Cochrane Library permitió identificar inicialmente un total de 1,205 registros potencialmente relevantes. De estos, 9 correspondieron a PubMed, 18 a Scopus y 1,178 a Cochrane Library.

Posteriormente, al aplicar el filtro temporal correspondiente a los últimos 5 años, se obtuvieron 1,189 registros potencialmente relacionados con el tema de investigación. En PubMed se identificaron 4 artículos relevantes y en Scopus 8 publicaciones potencialmente elegibles, mientras que en Cochrane Library persistieron 9 revisiones sistemáticas, 1 protocolo de revisión, 1 carta al editor y 1,167 ensayos clínicos relacionados con los términos de búsqueda.

Todos los registros recuperados fueron exportados a Rayyan para la organización de referencias, eliminación de duplicados y proceso de cribado. Durante esta etapa se identificaron y eliminaron 2 registros duplicados.

Posteriormente, se realizó la evaluación por título y resumen de los estudios restantes. La mayoría de los artículos fueron excluidos debido a que abordaban biomarcadores inflamatorios distintos a las α -defensinas periféricas, principalmente β -defensinas, proteínas inflamatorias generales o vías inmunológicas no específicas. Asimismo, se excluyeron revisiones sistemáticas, protocolos, cartas al editor, estudios experimentales en animales y artículos que no cumplían con los criterios metodológicos establecidos.

Tras la evaluación de texto completo de los artículos potencialmente elegibles, únicamente un estudio cumplió con todos los criterios de inclusión definidos para la presente revisión sistemática. Estos hallazgos evidencian la limitada disponibilidad de investigaciones centradas específicamente en α -defensinas periféricas en pacientes con esquizofrenia o trastornos del espectro esquizofrénico.

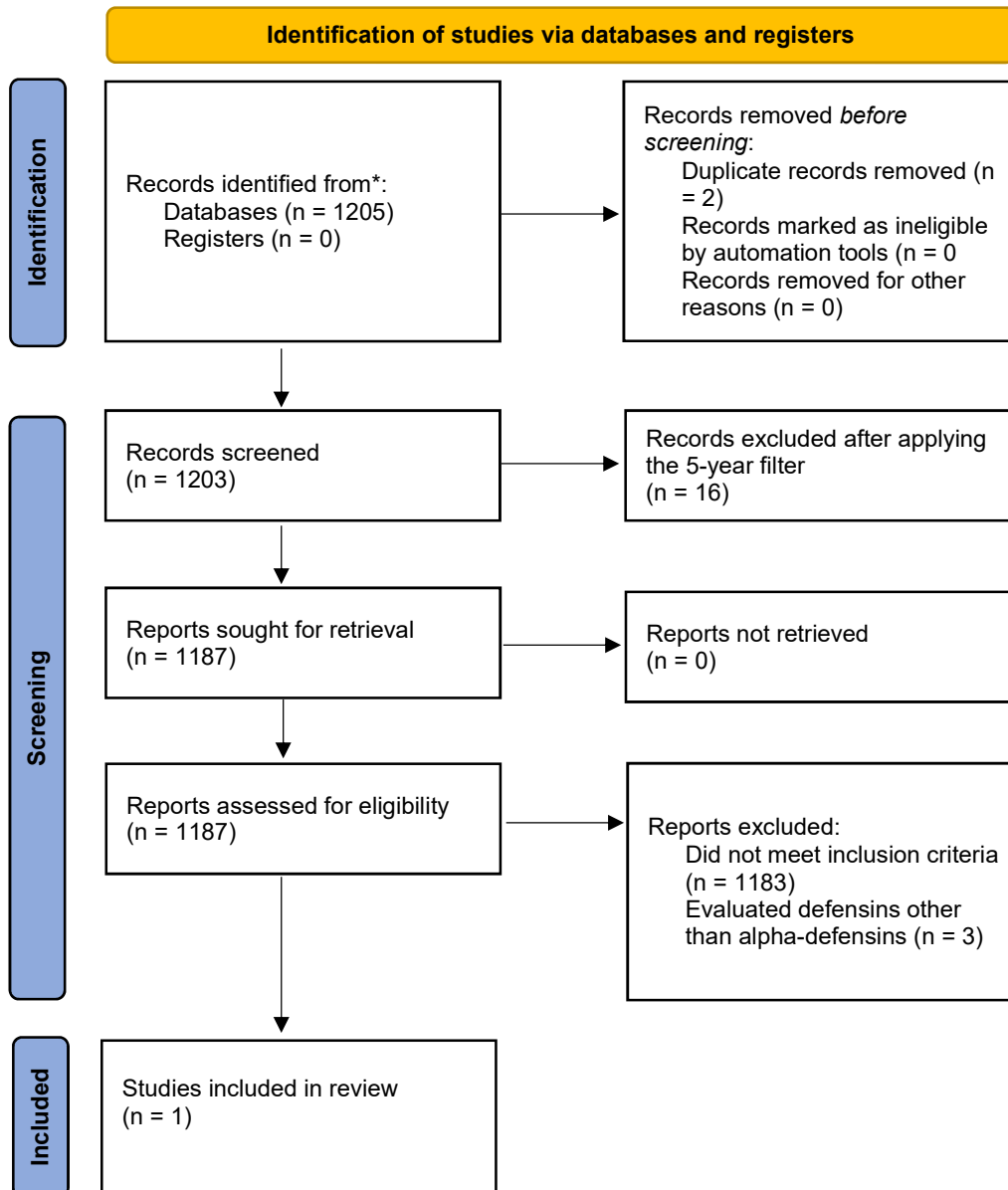


Figure 1. PRISMA 2020 flow diagram for identification, screening, eligibility assessment, and inclusion of studies.

Figure 1. PRISMA 2020 flow diagram showing the identification, screening, eligibility assessment, and inclusion of studies.

Características del estudio

El único estudio que cumplió de forma específica los criterios sobre α -defensinas periféricas y esquizofrenia fue **Craddock et al.**, publicado en 2008, titulado *Increased alpha-defensins as a blood marker for schizophrenia susceptibility* en *Molecular & Cellular Proteomics*.

Tabla 1. Características de los estudios
Table 1. Characteristics of the Included Studies

Autor	Año	País	Diseño	Muestra	Biomarcador	Método de medición	Hallazgo principal
Craddock et al.	2008	No	Estudio observacional de biomarcadores en sangre, con comparación entre grupos; tu documento además lo describe como relevante por incluir gemelos monocigóticos discordantes	Pacientes con esquizofrenia y controles; según tu manuscrito, también incluyó pares de gemelos monocigóticos discordantes para esquizofrenia	α -defensinas / HNP1-3, vinculadas a DEFA1/DEFA3	Proteómica/análisis de biomarcadores sanguíneos; tu documento lo presenta dentro de la evidencia proteómica reproducida por plataformas de alta resolución	Se observaron niveles aumentados de α -defensinas en sangre en sujetos con esquizofrenia, lo que sugiere su posible utilidad como biomarcador periférico de susceptibilidad más que solo de estado clínico

Resultados principales

El estudio incluido evaluó α -defensinas periféricas como biomarcadores sanguíneos en esquizofrenia y reportó un incremento de estos péptidos en los pacientes en comparación con los controles, proponiendo que podrían reflejar susceptibilidad biológica al trastorno.

De acuerdo con tu documento, uno de los aspectos más relevantes del trabajo fue que, en gemelos monocigóticos discordantes para esquizofrenia, los individuos afectados presentaron niveles más altos y los no afectadas concentraciones intermedias, lo que fortalece la interpretación de las α -defensinas como marcadores de vulnerabilidad y no únicamente de actividad clínica aguda (11).

Síntesis narrativa

Con un solo estudio no es posible realizar metaanálisis, por lo que la evidencia debe presentarse mediante síntesis narrativa. En conjunto, la dirección del efecto observada fue hacia niveles periféricos elevados de α -defensinas en esquizofrenia, lo que es coherente con un estado de activación de la inmunidad innata y con la hipótesis de inflamación sistémica de bajo grado en este trastorno (11).

Desde el punto de vista biológico, las α -defensinas son péptidos antimicrobianos de la inmunidad innata con funciones no solo microbicidas, sino también inmunomoduladoras, incluyendo quimiotaxis y regulación de respuestas inflamatorias. Por ello, su elevación periférica puede interpretarse como parte de una cascada neuro inmune más amplia, potencialmente vinculada con señalización inflamatoria periférica, alteración de la barrera hematoencefálica y activación de factores inflamatorios neuronales (11).

Hallazgos indirectos

Aunque únicamente un estudio cumplió con los criterios de inclusión relacionados específicamente con α -defensinas periféricas en esquizofrenia, durante el cribado y en la literatura contextual recuperada se identificaron trabajos que apoyan la participación de otras defensinas y de vías inmuno-inflamatorias relacionadas en trastornos mentales graves (11).

En particular, el artículo de Ormerod et al. 2022 analizó 25 marcadores inmunes en esquizofrenia, trastorno bipolar y controles, incluyendo HNP1-3, beta-defensina 1 y beta-defensina 2, y encontró que componentes inmunes basados en moléculas de adhesión, marcadores de barrera hematoencefálica y defensinas se asociaron con diagnóstico de trastorno mental grave. Estos hallazgos indirectos no sustituyen la evidencia específica sobre α -defensinas en esquizofrenia, pero sí refuerzan la plausibilidad biológica de que las defensinas formen parte de una firma inmunitaria periférica vinculada con inflamación sistémica, inmunidad innata (11).

Evaluación de calidad metodológica

La calidad metodológica del estudio de Ormerod et al. fue evaluada mediante una versión adaptada de la Newcastle–Ottawa Scale (NOS) para estudios transversales, dado que se trata de un estudio observacional analítico de corte transversal y la escala original fue desarrollada principalmente para estudios de cohortes y de casos y controles. En términos generales, el artículo presentó buena calidad metodológica, con fortalezas en la selección de los participantes, la definición diagnóstica de los grupos y la medición objetiva de los biomarcadores inmunológicos.

En el dominio de selección, el estudio mostró una adecuada representatividad de la muestra, ya que incluyó un número amplio de pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico y controles sanos procedentes de la misma área de captación. Además, los criterios de inclusión y exclusión fueron claramente definidos, los controles fueron seleccionados aleatoriamente a partir de registros estadísticos y el diagnóstico psiquiátrico fue establecido mediante la entrevista estructurada SCID-I aplicada por personal entrenado, con adecuada confiabilidad interevaluador.

En el dominio de comparabilidad, el estudio obtuvo una valoración favorable debido a que los análisis estadísticos ajustaron por variables potencialmente confusoras relevantes, entre ellas edad, sexo, índice de masa corporal, tiempo de almacenamiento de las muestras y uso de psicofármacos. No obstante, persiste la posibilidad de confusión residual por factores no completamente controlados, como tabaquismo, comorbilidades cardiometabólicas u otras características clínicas que podrían influir sobre los niveles de biomarcadores inflamatorios.

En el dominio de resultado/exposición, la calidad fue considerada adecuada, ya que las muestras biológicas fueron obtenidas y procesadas mediante procedimientos estandarizados, y los marcadores inmunológicos fueron cuantificados por inmunoensayo enzimático en duplicado, con coeficientes intra e interensayo inferiores al 10%. Sin embargo, se identificaron algunas limitaciones metodológicas, como las diferencias en el horario de extracción y en el tiempo de almacenamiento de las muestras entre pacientes y controles, aunque estas variables fueron incluidas en los análisis ajustados.

Tabla 2. Evaluación del riesgo de sesgo y calidad metodológica mediante la escala Newcastle–Ottawa adaptada para estudios transversales

Table 2. Risk of Bias Assessment and Methodological Quality Evaluation Using the Newcastle–Ottawa Scale Adapted for Cross-Sectional Studies

Dominio	Ítem	Evaluación	Justificación
Selección	Representatividad de la muestra	Sí	La muestra incluyó 602 pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico, 346 con trastorno bipolar y 814 controles sanos del mismo contexto geográfico.
Selección	Selección de controles	Sí	Los controles sanos fueron seleccionados aleatoriamente a partir de registros estadísticos del área de captación.
Selección	Definición/confirmación del diagnóstico	Sí	El diagnóstico fue establecido mediante SCID-I por entrevistadores entrenados, con confiabilidad interevaluador reportada.
Selección	Definición clara de los grupos	Sí	Se especificaron criterios de inclusión y exclusión, y se excluyeron participantes con PCR >10 mg/L para evitar el efecto de infecciones agudas.
Comparabilidad	Control de confusores principales	Sí	El análisis ajustó por edad, sexo, IMC, tiempo de almacenamiento y tratamiento psicofarmacológico
Comparabilidad	Control de confusores adicionales	Parcial	Los autores reconocen posible confusión residual por tabaquismo, condiciones cardiometabólicas y otras variables clínicas.
Resultado/Exposición	Medición objetiva del biomarcador	Sí	Los biomarcadores se midieron por inmunoensayo enzimático en duplicado, con coeficientes intra e interensayo <10%.
Resultado/Exposición	Consistencia en la medición	Sí	Se utilizaron procedimientos de laboratorio estandarizados para todos los grupos, aunque hubo diferencias en horario de extracción y tiempo de congelación.
Resultado/Exposición	Análisis estadístico adecuado	Sí	Se realizaron transformaciones, control de valores atípicos, PCA y modelos multivariados con ajuste por covariables.

Tabla 3. Clasificación global de la calidad metodológica del estudio incluido según la escala Newcastle–Ottawa adaptada

Table 3. Overall Methodological Quality Rating of the Included Study According to the Adapted Newcastle–Ottawa Scale

Estudio	Selección	Comparabilidad	Resultado/Exposición	Total
Ormerod <i>et al.</i>	4/4	1/2	3/3	8/9

El estudio de Ormerod *et al.* obtuvo una puntuación global de 8.5/9 en la escala Newcastle–Ottawa adaptada para estudios transversales, lo que indica buena calidad metodológica. Sus principales fortalezas fueron la adecuada selección de casos y controles, el uso de criterios diagnósticos estandarizados mediante SCID-I, la medición objetiva y reproducible de biomarcadores inmunológicos, y el ajuste por múltiples factores de confusión relevantes.

Riesgo de sesgo

Metodológicamente, la principal limitación es que la evidencia específica descansa en un solo estudio observacional, lo que impide evaluar consistencia, heterogeneidad y reproducibilidad entre cohortes. Además, por la información recuperada, persisten posibles fuentes de sesgo como tamaño muestral

limitado, confusión por factores inflamatorios sistémicos, falta de estandarización analítica y dificultad para separar un biomarcador de susceptibilidad de uno influido por comorbilidades o estado clínico (11). Si tu universidad exige una herramienta formal, puedes clasificarlo con JBI o Newcastle-Ottawa como estudio observacional de casos y controles, pero incluso una descripción narrativa de limitaciones es defendible dado que solo hay un estudio elegible. Una redacción prudente sería indicar que la calidad global de la evidencia es baja o muy baja por basarse en evidencia única, observacional y no replicada de manera específica para la pregunta de revisión (11).

DISCUSIÓN

Los hallazgos de esta revisión sugieren que las alfa-defensinas podrían representar biomarcadores periféricos de susceptibilidad a esquizofrenia, especialmente desde la perspectiva de la inmunidad innata y su interacción con procesos neuroinflamatorios. No obstante, la literatura específica que evalúa directamente esta relación sigue siendo muy limitada, por lo que cualquier interpretación debe realizarse con cautela y evitando extrapolaciones que excedan la evidencia actualmente disponible.

El principal soporte empírico de esta hipótesis proviene del estudio de Craddock et al. (11), quienes identificaron concentraciones elevadas de alfa-defensinas en sangre en gemelos monocigóticos discordantes para esquizofrenia, observando además niveles intermedios en los gemelos no afectados frente a los pacientes y a los controles sanos. Este patrón resulta particularmente interesante porque sugiere que la elevación de estas moléculas no dependería exclusivamente de la presencia del trastorno ya establecido, sino que podría reflejar una condición biológica subyacente de vulnerabilidad o susceptibilidad.

Desde esta perspectiva, las alfa-defensinas adquieren interés no solo como moléculas efectoras de la respuesta antimicrobiana, sino también como mediadores inmunomoduladores capaces de participar en quimiotaxis, activación celular y amplificación de cascadas inflamatorias. En consecuencia, su aumento periférico en esquizofrenia podría interpretarse como expresión de una activación basal de la inmunidad innata, coherente con los modelos contemporáneos que entienden la esquizofrenia como un trastorno sistémico en el que convergen alteraciones neuroquímicas, inmunológicas y del neurodesarrollo.

Sin embargo, aunque el trabajo de Craddock et al. (11) constituye un hallazgo seminal, no puede ignorarse que la base de evidencia sobre alfa-defensinas en esquizofrenia sigue siendo baja. La escasez de estudios específicos, el predominio de diseños transversales, los tamaños muestrales modestos y la falta de replicación longitudinal o multicéntrica impiden todavía definir con precisión si las alfa-defensinas son marcadores de rasgo, marcadores de estado o simplemente epifenómenos de una inflamación sistémica concomitante.

En este escenario, la discusión puede fortalecerse al integrar la evidencia disponible sobre beta-defensinas, ya que, aunque pertenecen a una subfamilia diferente, comparten funciones relevantes dentro de la inmunidad innata y aportan un marco biológico complementario para entender el papel de los péptidos antimicrobianos en los trastornos mentales graves (2,12).

En este sentido, Sæther et al. (2) identificaron un patrón de covariación entre peor rendimiento cognitivo, particularmente en aprendizaje verbal y velocidad de procesamiento psicomotor, y marcadores de activación inmune innata como IL-18, IL-18BP, BD-2 y VCAM-1. Este hallazgo es de especial relevancia porque muestra que la disfunción inmune no solo acompaña al trastorno mental severo, sino

que podría relacionarse con dominios clínicamente significativos como el deterioro cognitivo, uno de los componentes de mayor impacto funcional en esquizofrenia y trastorno bipolar.

Además, el mismo estudio demostró la existencia de subgrupos transdiagnósticos caracterizados por mayor inmunodisregulación y peor funcionamiento clínico, donde se observaron niveles más altos de IL-18, IL-18BP y BD-2 junto con peores puntuaciones cognitivas y funcionales (2). Estos resultados respaldan la idea de que las defensinas no deben analizarse de forma aislada, sino como parte de firmas inmunológicas complejas, dentro de las cuales distintos mediadores de la inmunidad innata podrían interactuar con procesos de neuroinflamación, integridad de la barrera hematoencefálica y activación glial.

La relevancia de BD-2 dentro de este modelo es especialmente útil para la presente revisión porque proporciona una prueba indirecta, pero biológicamente coherente, de que los péptidos antimicrobianos pueden tener implicaciones más amplias que la simple defensa frente a patógenos. De acuerdo con Sæther et al. (2), la BD-2 podría participar en mecanismos de activación inmune sostenida, regulación de citocinas y potencial afectación de la función neuronal, lo que fortalece la plausibilidad de que alteraciones similares en alfa-defensinas también reflejen una desregulación inmune relevante en esquizofrenia.

Por otra parte, Ormerod et al. (12) aportan un elemento adicional de gran importancia clínica al mostrar que el uso de antipsicóticos se asoció con niveles más altos de beta-defensina 2, mientras que los antidepresivos y estabilizadores del ánimo se relacionaron con otros marcadores como PCR y sIL-2R, respectivamente. Aunque los autores concluyen que estos efectos inmunomoduladores fueron modestos y específicos, sus resultados son relevantes porque sugieren que las defensinas pueden formar parte de vías inmunológicas sensibles no solo a la enfermedad, sino también a la exposición farmacológica.

Esta observación obliga a interpretar con prudencia cualquier elevación periférica de defensinas en pacientes psiquiátricos. En efecto, una parte de la variación observada en estos biomarcadores podría depender del tratamiento psicofarmacológico, lo que complica la distinción entre alteraciones asociadas al proceso fisiopatológico primario y cambios secundarios inducidos por la medicación (12). Aun así, el hecho de que Craddock et al. (11) encontraran niveles intermedios elevados en gemelos no afectados apoya la noción de que, al menos en el caso de las alfa-defensinas, la señal no puede explicarse únicamente por el uso de antipsicóticos.

Desde una visión integradora, la evidencia sugiere que alfa- y beta-defensinas pueden entenderse como componentes de un mismo paisaje inmunobiológico, donde la activación de la inmunidad innata periférica podría contribuir a la comunicación disfuncional entre periferia y sistema nervioso central. Esto resulta consistente con hipótesis actuales que proponen que señales inflamatorias periféricas, al interactuar con la barrera hematoencefálica, la microglía y las redes de citocinas, podrían influir sobre plasticidad sináptica, neurodesarrollo y procesamiento cognitivo, todos ellos procesos alterados en esquizofrenia.

Aun así, debe insistirse en que la evidencia específica para alfa-defensinas continúa siendo muy limitada. Por tanto, aunque los datos sobre beta-defensinas aportan respaldo mecanístico y refuerzan la plausibilidad biológica del modelo, no sustituyen la necesidad de estudios dirigidos específicamente a

alfa-defensinas en cohortes de pacientes con esquizofrenia, individuos en alto riesgo clínico y familiares no afectados.

Entre las principales limitaciones del campo destacan la falta de estandarización en los biomarcadores medidos, la heterogeneidad diagnóstica, la influencia potencial de comorbilidades metabólicas o infecciosas, el tabaquismo, el índice de masa corporal y los efectos de los psicofármacos sobre las rutas inflamatorias. Del mismo modo, la mayoría de estudios disponibles son transversales, por lo que todavía no puede establecerse si la elevación de defensinas precede al inicio clínico del trastorno, si participa activamente en su fisiopatología o si representa una consecuencia periférica de otros procesos inflamatorios sistémicos asociados.

En conjunto, la evidencia disponible permite plantear que las alfa-defensinas son candidatas prometedoras como biomarcadores periféricos de susceptibilidad a esquizofrenia, pero su respaldo empírico sigue siendo escaso y todavía insuficiente para proponer su uso clínico. En contraste, la investigación sobre beta-defensinas, especialmente BD-2, ofrece un soporte más desarrollado para sostener que los péptidos antimicrobianos de la inmunidad innata participan en la inmunodisregulación observada en los trastornos mentales graves y pueden relacionarse con variables cognitivas, clínicas y terapéuticas (2,12).

Por ello, una interpretación razonable es que el hallazgo de Craddock et al. (11) debe considerarse una señal temprana y biológicamente plausible, pero aún no definitiva. La literatura sobre beta-defensinas permite reforzar el argumento de que esta línea de investigación merece continuidad, ya que apoya la existencia de un vínculo entre defensinas, inflamación innata y alteraciones neuropsiquiátricas; sin embargo, demostrar de forma específica el papel de las alfa-defensinas en susceptibilidad a esquizofrenia requerirá estudios prospectivos, muestras mayores y diseños que controlen de forma estricta los factores de confusión.

CONCLUSIÓN

Los hallazgos sugieren que la disfunción inmune, especialmente mediada por defensinas y otros marcadores inflamatorios, podría estar implicada en la susceptibilidad, la alteración cognitiva y la modulación biológica de los trastornos mentales graves; sin embargo, la evidencia actual apunta a efectos específicos y modestos, por lo que se requieren estudios longitudinales para aclarar su relevancia clínica.

Conflict of interests

Los autores declaran que no mantiene conflicto de interés que puedan afectar los resultados y conclusiones presentadas en este artículo.

REFERENCIAS

1. Pinto JP. Mediadores inflamatórios e estresse oxidativo/nitrosativo como marcadores de resposta à clozapina na esquizofrenia: o papel da inflamação na resistência ao tratamento. Tese de doutorado. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, Programa de Pós-Graduação em Medicina Translacional; 2024.
2. Sæther LS, Ueland T, Haatveit B, Magliano LA, Szabo A, Djurovic S, et al. Inflammation and cognition in severe mental illness: patterns of covariation and subgroups. *Mol Psychiatry*. 2023;28:1284-1292. doi:10.1038/s41280-022-01924-w.
3. Iksanova AM, Arzumanyan VG, Konanykhina SY, Samoylikov PV. Antimicrobial peptides and proteins in human biological fluids. *MIR J*. 2022;9(1):37-55. doi:10.18527/2500-2236-2022-9-1-37-55.

4. Cai HQ, Weickert TW, Catts VS, Balzan R, Galletly C, Liu D, et al. Altered levels of immune cell adhesion molecules are associated with memory impairment in schizophrenia and healthy controls. *Brain Behav Immun.* 2020;87:1-8. doi:10.1016/j.bbi.2020.06.017.
5. Iavarone F, Melis M, Platania G, Cabras T, Manconi B, Petruzzelli R, et al. Characterization of salivary proteins of schizophrenic and bipolar disorder patients by top-down proteomics. *J Proteomics.* 2014;103:257-268. doi:10.1016/j.jprot.2014.03.020.
6. Davaliev K, Maleva Kostovska I, Dwork AJ. Proteomics research in schizophrenia. *Front Cell Neurosci.* 2016;10:18.
7. Yao G, Zeng J, Huang Y, Lu H, Ping J, Wan J, et al. Discovery of biological markers for schizophrenia based on metabolomics: a systematic review. *Front Psychiatry.* 2025;16:1540260. doi:10.3389/fpsy.2025.1540260.
8. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(9):710-720. doi:10.1038/nri1180.
9. Huang TL, Lo LH, Shiea J, Su H. Rapid and simple analysis of disease-associated biomarkers of Taiwanese patients with schizophrenia using matrix-assisted laser desorption ionization mass spectrometry. *Clin Chim Acta.* 2017;464:1-7. doi:10.1016/j.cca.2017.08.011.
10. Elkjaer G, Ormerod MBE, Ueland T, Werner MCF, Hjell G, Rødevand L, Sæther LS, et al. Composite immune marker scores associated with severe mental disorders and illness course. *Brain Behav Immun Health.* 2022;24:100483. doi:10.1016/j.bbih.2022.100483.
11. Craddock RM, Huang JT, Jackson E, Harris N, Torrey EF, Herbert M, et al. Increased α -defensins as a blood marker for schizophrenia susceptibility. *Mol Cell Proteomics.* 2008;7(6):1204-1212. doi:10.1074/mcp.M700459-MCP200.
12. Ormerod MBE, Sheikh MA, Ueland T, Hjell G, Rødevand L, Sæther LS, et al. Minor immunomodulatory effects of psychotropics suggested in severe mental disorders: associations of antipsychotics with beta defensin 2, antidepressants with C-reactive protein, and mood stabilizers with soluble interleukin-2 receptor. *Eur Psychiatry.* 2025;68:e140. doi:10.1192/j.eurpsy.2025.10104.
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.



MEMBERSHIP SUBSCRIPTION IS FREE. Request your membership to the <https://forms.gle/kVYBYRdRnYZff14y9>

Mexican Academy of Health Education A.C. Membership: Our commitment is to keep professionals and students in training updated in this constantly evolving area. If you are interested in being part of our community and accessing exclusive benefits, the first step is to obtain your membership. Join us and stay up to date with advances in health education.

