

Jorge Téllez-Vargas

TRASTORNOS NEUROPSIQUIATRICOS INDUCIDOS POR LA TERAPIA CON CORTICOIDES

- Síntomas frecuentes
- Síndrome depresivo
- Crisis de agitación o manía
- Factores de riesgo
- Síntomas psiquiátricos y supresión de la corticoterapia
- Patofisiología
- Tratamiento

LA ADMINISTRACIÓN de corticoides produce con frecuencia efectos colaterales indeseables, entre los cuales los síntomas neuropsiquiátricos revisten especial importancia.

Los datos que se poseen son limitados, porque con frecuencia los clínicos no reportan estas complicaciones y dan por hecho, que son un riesgo que se debe asumir al prescribir prednisona o dexametasona, los corticoides más formulados. Sin embargo, los estudios clínicos sugieren que los síntomas de hipomanía, manía, depresión y psicosis son frecuentes en la corticoterapia. Su incidencia se calcula en un 5.7% de los casos, aunque algunos autores, entre ellos LEWIS, los han reportado hasta en un 50% de los tratamientos con corticoides.

En el presente capítulo se han revisado los artículos encontrados en una búsqueda en MEDILINE que se refieren a la prevalencia, las manifestaciones clínicas y el tratamiento de las complicaciones neuropsiquiátricas que acompañan a la corticoterapia. Además, en el aparte de la fisiopatología, se revisan y se tratan de hilvanar las diferentes explicaciones teóricas que se han dado a la aparición de los síntomas indeseables que afectan el pensamiento, el afecto y la conducta de los pacientes que reciben corticoides.

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas aparecen en forma precoz, incluso antes del segundo día de iniciada la terapia con corticoides. La intensidad y frecuencia de los síntomas depende de la dosis y duración de la corticoterapia.

CHROUSOS y cols. observaron dos casos de depresión y delirio en un grupo de 457 pacientes que recibieron corticoterapia (metilprednisona IV o prednisona oral) durante dos semanas como tratamiento para la neuritis óptica desmielinizante aguda. Ambos pacientes recibieron metilprednisona IV (250 mg cada 6 horas) durante tres días y prednisona oral (1 mg/kg/día) durante los siguientes once días. Los síntomas revertieron al suspender el tratamiento, sin dejar secuelas.

Los síntomas neuropsiquiátricos observados durante el tratamiento con corticoides simulan un trastorno bipolar. El paciente puede presentar, en un comienzo, síntomas depresivos y compromiso de la memoria y, días más tarde, presentar un cuadro de franca agitación maníaca.

Además de los síntomas neuropsiquiátricos es necesario tener en cuenta los síntomas físicos originados por los corticoides, tales como, trastornos del sueño, ardor epigástrico, enrojecimiento facial, aumento de peso, fascies de luna llena y síndrome de Cushing.

Cambios emocionales. Los cambios emocionales son difíciles de evaluar. Con frecuencia están presentes antes de iniciar el tratamiento con corticoides y pueden estar relacionados con la disminución en la calidad de vida que origina la enfermedad concomitante. Por ejemplo, el asma produce limitaciones en algunas actividades sociales del adolescente que pueden ser vivenciadas como un temor a ser rechazados por su grupo de iguales.

Crisis de agresividad. En niños son más frecuentes y tempranos los síntomas comportamentales. SOLIDAY y cols. observaron crisis de agresividad en niños con síndrome nefrótico idiopático sensible a corticoides, a quienes se les administró una dosis de 1 mg/kg/día cada 48 horas.

Depresión. Los diferentes estudios han demostrado que los síntomas depresivos se incrementan durante el tratamiento con corticoides.

GIFT y cols. encontraron una mayor frecuencia e intensidad de síntomas depresivos en un grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que recibieron corticoides, comparados con el grupo control que presentaba EPOC pero no recibieron corticoterapia.

BENDER y cols. evaluaron los síntomas psicológicos asociados al tratamiento de 32 adolescentes con asma crónica, a quienes les aplicaron "cargas" de prednisona. Los autores observaron que el día en que se aplicó una dosis mayor de esteroides los pacientes presentaron una mayor intensidad en los síntomas depresivos y ansiosos, en tanto que el compromiso de la memoria fue más intenso en los días en que la carga de corticoides fue menor.

No encontraron variaciones dosis-dependientes para la hiperactividad, la impulsividad, el déficit de atención y los trastornos motores finos. Tampoco encontraron asociación entre los síntomas psicológicos y variables como la edad, estatus socioeconómico, coeficiente intelectual y severidad del cuadro asmático. Sin embargo, los pacientes que pertenecían a familias disfuncionales se mostraron más propensos a experimentar cambios psicológicos negativos cuando recibieron dosis altas de corticoides.

Son interesantes los resultados obtenidos por JOFFE y cols. en un grupo de 18 mujeres enfermas de lupus eritematoso sistémico (LES) que recibieron dosis interdiarias de corticoides. Los autores evaluaron los síntomas cognoscitivos y afectivos y encontraron que en 10 pacientes empeoraron los síntomas ansiosos y depresivos, aún en los días en que no recibieron dosis de corticoides.

TABLA 1

Síntomas neuropsiquiátricos originados por la corticoterapia

Los síntomas aparecen precozmente
Los síntomas son dosis dependientes
Síndrome clínico

- o Depresión
- o Ideas de suicidio
- o Irritabilidad
- o Agresividad
- o Crisis de violencia verbal o física
- o Ansiedad
- o Trastornos del sueño
- o Hipomanía o manía
- o Delirios y alucinaciones

Crisis de agitación o manía. Los diferentes autores coinciden en afirmar que en los primeros días del tratamiento con corticoides es frecuente observar síntomas de agitación que pueden llegar a constituir síndromes de hipomanía y manía.

BROWN y cols. evaluaron 32 pacientes asmáticos antes, durante y después del tratamiento con corticoides. A cada paciente se le administró la entrevista estructurada del DSM-IV, y las pruebas de Hamilton para la depresión, la escala de manía de Young, la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) y la Internal State Scale. Los autores observaron un aumento significativo en la puntuación de la escala de manía de Young y en la subescala de desactivación de la Internal State Scale, entre el tercer y el séptimo día de iniciada la terapia con corticoides.

En el mismo período no se observaron variaciones en los síntomas depresivos, que no mostraron variación aun cuando los pacientes mejoraron de sus síntomas obstructivos. Este hecho sugiere que los síntomas depresivos no son secundarios a los síntomas y limitaciones producidos por el asma.

Ideas de suicidio. Los estudios revisados no analizan en forma explícita las ideas de suicidio que acompañan los cuadros depresivos desencadenados por los corticoides. ISHIKURA y cols. en un trabajo realizado con 84 mujeres mayores de 20 años, que padecían LES, en tratamiento ambulatorio, encontró que las ideas de suicidio mostraban correlación con las dosis de corticoides pero no con el grado de actividad o la severidad del LES ni con la historia previa de trastornos neuropsiquiátricos.

Trastornos de la memoria. El compromiso de la memoria verbal y de la memoria a corto plazo es frecuente y está relacionado con la dosis administrada de corticoides. En algunos pacientes puede llegar a ser tan intenso que se pueden observar cuadros de confabulaciones y síndrome de Korsakoff.

Se ha observado que si se administran corticoides a los pacientes con trastorno de estrés postraumático se incrementan las puntuaciones en las escalas de depresión y empeoran los síntomas de compromiso de la memoria.

FACTORES DE RIESGO

El análisis de los artículos revisados permite identificar como factores de riesgo al género femenino y a los pacientes con LES, en quienes la vasculitis cerebral podría ser un factor determinante en la aparición de los síntomas neuropsiquiátricos.

Los autores concuerdan en afirmar que los síntomas aparecen en forma precoz y son dosis dependientes, por lo tanto a mayores dosis de prednisona, por ejemplo, existe una mayor probabilidad de presentación de alteraciones afectivas o psicóticas.

Al parecer, la administración de corticoides diferentes a la prednisona disminuye el riesgo de presentación de cuadros depresivos o psicóticos.

La historia previa de cuadros depresivos parece ser un factor de riesgo, aunque no se considera válido para todos los casos.

TABLA 2

Factores de riesgo para la presentación de síntomas neuropsiquiátricos en la corticoterapia

Género femenino

Lupus eritematoso sistémico

Dosis altas de prednisona

Eventos previos de depresión

SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS Y SUPRESIÓN DE CORTICOTERAPIA

Al suspender la corticoterapia pueden presentarse alteraciones del afecto y de la cognición, similares a los observados durante el tratamiento con corticoides. Se han descrito cuadros de confusión mental, agitación psicomotriz, depresión e inclusive, cuadros delirantes alucinatorios, de contenido referencial o celotípico en pacientes a quienes se les ha suspendido la administración de corticoides después de un prolongado período de terapia.

Los síntomas revierten al reintroducir el corticoide, o uno similar, a dosis bajas. Actualmente no se tiene un cuerpo conceptual que permita explicar en forma satisfactoria este hecho clínico.

PATOFISIOLOGÍA

Los autores suponen que los corticoides producen diferentes alteraciones a nivel de estructuras como el hipocampo o el hipotálamo, alteraciones que serían responsables de los cambios en el afecto, el pensamiento o el comportamiento que se observan en los pacientes sometidos a corticoterapia.

Compromiso del hipocampo. El exceso de corticoesteroides (cortisona) produce en roedores y primates atrofia de las dendritas, astrogliosis y pérdida de neuronas en el hipocampo.

Los estudios en humanos no han obtenido resultados similares. MÜLLER y cols. en un interesante estudio post mortem del hipocampo de pacientes con depresión mayor o trastorno afectivo bipolar que recibieron corticoterapia comparados con un grupo control de pacientes que no recibieron corticoides, no observaron alteraciones morfológicas ni pérdida celular pero sí encontraron cambios en la organización de las sinapsis (crecimiento asociado a la proteína B-50) y patrones de astrogliosis reactiva (incremento de la proteína GFAP: glial fibrillary acid protein) en las áreas CA1 y CA3 del hipocampo. Estos hallazgos sugieren que los corticoides producen cambios "funcionales" en el hipocampo, que pueden ser responsables de los trastornos cognoscitivos, tales como desatención y compromiso de la memoria verbal y de trabajo (memoria a corto plazo) que se observan en los pacientes que reciben corticoides.

El hipocampo desempeña un papel importante en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA). La administración de glucocorticoides produce supresión del eje hipófisis-suprarrenal que se manifiesta por la disminución en la secreción de ACTH. La supresión se produce en forma precoz, su intensidad no está relacionada con la duración de la corticoterapia y no responde a la administración de CRH.

No se ha dilucidado, y seguramente será objeto de estudios posteriores, si los cambios producidos por los corticoides en el hipocampo revierten al suspender su administración o si los antidepresivos serotoninérgicos, los antagonistas CRH, los antiglucocorticoides, las medicaciones gabaérgicas e inclusive la psicoterapia, pueden disminuir la vulnerabilidad del hipocampo y revertir las alteraciones funcionales producidas por los corticoides.

La hiperfagia, la depresión, la irritabilidad y la agresividad producidas por la corticoterapia mejoran con los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) pero no mejoran el compromiso de la memoria. Por el contrario, los ISRS son capaces de mejorar tanto los síntomas depresivos como el compromiso de la memoria en los pacientes con episodio depresivo mayor. Este hecho sugiere que los corticoides producen una lesión funcional (o estructural) a nivel del hipocampo, que puede ser más intensa que la observada en los pacientes con depresión endógena.

Compromiso del hipotálamo. El hipotálamo, además de regular las funciones secretoras de la hipófisis, controla el balance hídrico mediante los mecanismos de la sed, regula la ingesta de alimentos y la temperatura corporal e influye sobre el estado de conciencia, el sueño, las emociones y el comportamiento.

Las técnicas de tomografía cerebral y resonancia magnética cerebral han permitido evaluar el compromiso del hipotálamo y las manifestaciones clínicas posteriores a hemorragias o infartos en el área hipotalámica. Las manifestaciones clínicas del compromiso del hipotálamo incluyen, además del panhipopituitarismo, síntomas como hiperfagia, polidipsia, mareos, poiquiloterma, agresividad, depresión, irritabilidad, confusión mental y compromiso de la memoria. Los síntomas comportamentales y cognoscitivos que sugieren compromiso del hipotálamo se aprecian frecuentemente en los pacientes que reciben corticoides.

Alteración hormonal. En la depresión y en la enfermedad de Alzheimer se han encontrado cifras altas de cortisol plasmático y disminución de los niveles de somatostatina en el LCR (CFS-SLI). Los esteroides producen disminución de los niveles de CFS-SLI en voluntarios sanos, reducción que está inversamente relacionada con la intensidad de la supresión de ACTH producida por los corticoides. Este hallazgo de WOLKOWITZ y cols. sugiere la presencia de una alteración funcional entre la concentración plasmática de los corticoides, la producción de somatostatina y la liberación de ACTH por la hipófisis. La administración de dosis altas de corticoides produciría una ruptura de esta relación y desencadenaría la aparición de los síntomas neuropsiquiátricos.

Alteración inmune. Una hipótesis reciente, propuesta por REICHENBERG y cols. relaciona la presencia de síntomas neuropsiquiátricos en la terapia con corticoides con un compromiso de las citocinas, especialmente con los niveles de factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α), interleukinas 1 y 6 y el factor TNF soluble de los receptores. Los resultados de las investigaciones son preliminares y no permiten obtener conclusiones adecuadas.

TRATAMIENTO

El clínico debe estar alerta e identificar los síntomas precoces (ansiedad, agitación) de las complicaciones neuropsiquiátricas del tratamiento con corticoides.

En el tratamiento es indispensable suprimir la administración o reducir la dosis del corticoide. El tratamiento de las diferentes complicaciones neuropsiquiátricas es sintomático, su recuperación es lenta y requiere varias semanas de tratamiento.

Depresión. Los cuadros depresivos se presentan en el 40% de las terapias con corticoides y su intensidad disminuye con la suspensión de los corticoides y con la administración de antidepresivos serotoninérgicos.

Los mejores resultados terapéuticos se han obtenido con los ISRS. Los resultados se observan desde la primera semana de tratamiento pero la administración del antidepresivo se debe mantener por un tiempo prudencial, aunque se haya suspendido la administración del corticoide y los síntomas depresivos hayan desaparecido. El antidepresivo debe prescribirse a dosis adecuadas y no debe reducirse la dosis, porque se ha observado que al hacerlo empeoran los síntomas depresivos.

Algunos autores como YOSHIMURA y cols. han observado que la prednisolona incrementa la concentración plasmática de la fluvo-xamina, debido a que ambas medicaciones son metabolizadas por la isoenzima 3A4 del citocromo P-450. Como consecuencia de esta interacción se requiere una dosis menor de fluvoxamina, lo cual lo hace el antidepresivo candidato para el tratamiento de los síntomas depresivos originados por la corticoterapia.

Los antidepresivos tricíclicos empeoran los síntomas al interferir la producción de CRH por vía noradrenérgica. No existen reportes sobre la utilidad de los nuevos antidepresivos de acción dual como la venlafaxina y la mirtazapina.

Psicosis. Las crisis psicóticas y de agitación requieren la administración de antipsicóticos. Los neurolépticos o antipsicóticos típicos, como el haloperidol, han demostrado ser eficaces en la yugulación de los síntomas psicóticos.

Estudios recientes han observado que los antipsicóticos típicos pueden producir alteraciones en el hipocampo, limitación que sumada al alto riesgo de producción de síntomas extrapiramidales, sugiere que para el tratamiento de las crisis psicóticas se prescriba como primera opción, los antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina, ziprasidona, risperidona) que poseen, además, acción sobre los receptores serotoninérgicos.

La clozapina, no estaría indicada, por el riesgo que tiene de producir leucopenia, que con frecuencia se observa en los tratamientos con corticoides.

En algunos casos es necesario emplear la terapia electroconvulsiva para el manejo de los cuadros psicóticos.

LECTURAS SELECCIONADAS

BEADER B.G., LERNER J.A., POLAND J.E.

Association between corticosteroids and psychologic change in hospitalized asthmatic children. *Ann Allergy*, 1991; 66(5): 414-9.

BROWN E.S., SUPPES T.

Mood symptoms during corticosteroid therapy: a review. *Harv Rev Psychiatry*, 1998; 5(5): 239-46.

BROWN E.S., BAUER M.S., SUPPES T., KHAN D.A., ET AL.

Comparison of the internal state scale to clinician-administered scales in asthma patients receiving corticosteroid therapy. *Gen Hosp Psychiatry*, 2000; 22(3): 180-3.

BROWN E.S., SUPPES T., KHAN D.A., CARMODY III T.J.

Mood changes during prednisone burst in outpatients with asthma. *J Clin Psychopharmacol*, 2002; 22(1): 55-61.

CHROUSOS G.A., KATTAH J.C., BECK R.W., CLEARY P.A.

Side effects of glucocorticoid treatment. Experience of the optic neuritis treatment trial. *JAMA*, 1993; 269(16): 2110-2.

GIFT A.G., WOOD R.M., CAHILL C.A.

Depression, somatization and steroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Nurs Stud*, 1989; 26(3): 281-6.

HASSANYEH F., MURRAY R.B., RODGERS H.

Adrenocortical suppression presenting with agitated depression morbid jealousy and a dementia-like state. *Br J Psychiatry*, 1991; 159: 870-2.

HOSCHL C., HAYEK T.

Hippocampal damage mediated by corticosteroids. A neuropsychiatric research challenge. *Eur Arch Psych Clin Neurosciences*, 2001; 251(8): 1181-8.

ISHIKURA R., MORIMOTO N., TANAKA K., KINUKAWA N., ET AL.

Factors associated with anxiety, depression and suicide ideation in female outpatients with SLE in Japan. *Clin Rheumatol*, 2001; 20(6): 394-400.

JOFFE R.T., DENIKOFF K.D., RUBINOW D.R., TSOKOS G., ET AL.

Mood effects of alternate-day corticosteroid therapy in patients with systemic lupus erithematosus. *Gen Hosp Psychiatry*, 1988; 10(1): 56-60.

LEWIS D.A., SMITH R.E.

Steroid-induced psychiatric syndromes: A case report of 14 cases and a review of the literature. *J Aff Disorder*, 1983; 5: 319-22.

LING M.H.M., PERRY M.K., TSUANG M.T.

Side effects of corticosteroid therapy: Psychiatric aspects. *Arch Gen Psychiatry*, 1981; 38: 471-7.

MARTIN J.B., RISKIND P.N.

Neurologic manifestations of hypothalamic disease. *Prog Brain Res*, 1992; 93: 31-40.

REICHENBERG A., YIRMIYA R., SCHULD A., KRAUS T., ET AL.

Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry*, 2001; 58(5): 445-52.

SCHLAGHECKE R., KORNELY E., SANTEN R.T., RIDDESKAMP P.

The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-release hormone. *N Engl J Med*, 1992; 326(4): 266-7.

SOLIDAY E., GREY S., LAUDE M.B.

Behavioral effects of corticoids in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatrics*, 1999; 104(4): 51-6.

WOLKOWITZ O.M., RUBINOW E., BRIER A., DORAN A.R., ET AL.

Prednisone decrease CSF somatostatin in healthy humans: implications for neuropsychiatric illness. *Life Sci*, 2001; 41(16): 1929-33.

YOSHIMURA R.

Successful treatment of steroid-induced depression with low dosage of fluvoxamine. *Aust New Zel J Psychiatry*, 2001; 35(6): 855-6.