

Manía inducida por bebidas energéticas con alto contenido de cafeína

Lizardo Cruzado¹
Miguel Sánchez-Fernández²
Carla Cortez-Vergara³
Galia Rojas-Rojas²

¹Médico Psiquiatra. Universidad Peruana Cayetano Heredia
Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi"
Lima, Perú

²Médico residente de Psiquiatría. Universidad Peruana Cayetano Heredia
Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi"
Lima, Perú

³Médica residente de Psiquiatría. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Instituto
Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi"
Lima, Perú

Correspondencia:
Lizardo Cruzado

Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado - Hideyo Noguchi".
Av. Eloy Espinoza 709. Urbanización Palao. San Martín de Porres. Lima 31. Lima, Perú.
Teléfono: (511) 614-9205
Correo electrónico: lizardo_cruzado@yahoo.com

Estimado Editor

El consumo de cafeína es tan común y extendido que se han infravalorado sus efectos farmacológicos sobre la psique humana; esto se refleja en la popularidad de bebidas energéticas con elevado contenido de cafeína que se comercializan sin ninguna advertencia o restricción alguna. Existen reportes escasos de psicosis asociada al consumo de altas dosis de cafeína, en los que el mecanismo molecular explicativo sería el bloqueo de receptores de adenosina A1 y A2A y la consiguiente potenciación de la transmisión dopaminérgica. Sin embargo, pese a la evidencia directa e indirecta que liga a la manía con incremento de la actividad dopaminérgica, los reportes de manía inducidos por cafeína son muy raros. Presentamos el caso de una paciente consumidora de bebidas energéticas con alta concentración de cafeína quien desarrolló episodios maníacos en dos ocasiones y planteamos la necesidad de evaluar meticulosamente la asociación entre cafeína y episodios afectivos.

Introducción

La cafeína es la sustancia psicoactiva más consumida en el mundo -se calcula que la ingiere el 80% de la población mundial-, ya sea en forma de café o como ingrediente de bebidas gaseosas y energéticas. La popularidad de estas últimas se ha incrementado exponencialmente en las últimas décadas, lamentablemente sin las debidas regulaciones, lo que permite que los consumidores accedan al libre consumo de bebidas con concentraciones tan altas como hasta 500 mg de cafeína por lata¹.

La psicosis inducida por sustancias es un diagnóstico psiquiátrico frecuente sin embargo la psicosis inducida específicamente por cafeína permanece como un raro fenómeno

con escasos reportes publicados en la literatura; los casos de manía inducidos por cafeína son más infrecuentes aún². La clasificación norteamericana de trastornos mentales (DSM-5)³ y la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10)⁴ reconocen la existencia de trastornos inducidos por el consumo de cafeína, a saber: intoxicación, abstinencia, trastorno de ansiedad y trastorno del sueño; pero no consideran los diagnósticos de psicosis ni trastorno del estado del ánimo inducido por el consumo de cafeína. En la literatura se ha descrito un caso de manía asociado a consumo de cafeína en un paciente sin diagnóstico previo de trastorno bipolar⁵, y otro caso en que el paciente tenía ya dicho diagnóstico y recayó a consecuencia del consumo de bebidas energéticas ricas en cafeína⁶. Asimismo, se ha reportado un caso de trastorno esquizoafectivo bipolar que era refractario a la medicación pero que mejoró tras la suspensión del consumo de cafeína⁷ así como tres casos de pacientes duales: bipolares y consumidores de sustancias psicoactivas, que recayeron en manía o depresión, aparentemente por asociación con la ingesta de cafeína a altas dosis⁸.

Aunque no hay cifras precisas sobre la incidencia de casos de manía asociada al consumo de cafeína, incluso una prevalencia baja significaría un considerable número de afectados pues el consumo de cafeína es sumamente extendido⁹. En este reporte presentamos el caso de una paciente sin diagnóstico previo de trastorno bipolar ni antecedentes de depresión, y quien desarrolló en dos ocasiones episodios maníacos asociados al consumo de altas dosis de cafeína, en cuya resolución fue fundamental la suspensión de dicho consumo.

Caso Clínico

Paciente mujer de 31 años de edad, soltera, de profesión contadora y estudiante de postgrado, quien se hallaba previamente sana y cuyo peso era 54 kg. Un mes antes de acudir a nuestro servicio de urgencias psiquiátricas, estuvo sometida a mayores exigencias laborales y académicas por lo que incrementó su consumo de café filtrado desde dos a cinco tazas diarias y empezó a consumir tres a cuatro raciones diarias de la bebida energizante Magnus® Omniflife Products (cada ración contenía 81 mg de cafeína, 202 mg de taurina y 151 mg de glicina). Al cabo de pocos días la paciente notó mejoría de su rendimiento y menor sensación de fatiga mientras que sus allegados notaron incremento de su irritabilidad en la interacción social. Progresivamente, nuestra paciente llegó a consumir hasta 10 raciones diarias de la bebida energética mencionada (adicionales a sus cinco tazas diarias de café filtrado) y empezó a mostrarse muy optimista y jovial, con ideas exageradas sobre la importancia de su desempeño, pronosticando que de ser una empleada convencional llegaría rápida y fácilmente a la gerencia de la empresa. En la última semana antes de su atención médica requería dormir solamente cuatro horas, experimentaba alucinaciones auditivas (voces de sus profesores que le hacían

sugerencias sobre "liderazgo" y luego de colegas envidiosos que la criticaban y denigraban). Finalmente se tornó agresiva hacia sus familiares cuando trataban de controlar su hiperactividad, por lo que fue traída al servicio de urgencias.

En la evaluación inicial se la encontró alerta, orientada e inquieta, su ánimo era ansioso e irritable, su lenguaje era taquilálico y reconoció sentirse mentalmente "acelerada"; también presentaba ideas delusivas de grandeza, reportaba alucinaciones auditivas y carecía de conciencia de enfermedad. No hubo anomalías en su examen físico y sus pruebas de laboratorio (incluyendo metabolitos de cocaína, marihuana y anfetaminas y tomografía axial computarizada cerebral) resultaron normales. Su puntaje en la *Young Mania Rating Scale* (YMRS)¹⁰ fue de 35 puntos. Se planteó el diagnóstico de síndrome maniaco y se le prescribió 2 mg de risperidona y 2 mg de clonazepam cada 24 horas. A los tres días de evolución no hubo variación en la intensidad de sus síntomas y se incrementó la dosis a 3 mg diarios de risperidona, sin embargo la paciente persistía con el consumo de siete a ocho porciones diarias de su bebida energética. Sólo cuando se sospechó la posibilidad de tratarse de un episodio maniaco inducido por cafeína y se la conminó a interrumpir dicho consumo, se evidenció franca mejoría, con desaparición completa de sus síntomas en apenas un mes de evolución –en cuya primera semana experimentó además cierta somnolencia y leve cefalea–. Dado que el antipsicótico le originaba un discreto parkinsonismo y la paciente se hallaba del todo asintomática, aquél fue progresivamente retirado en el plazo de cuatro meses, sin que sucedieran recaídas. La paciente permaneció eutímica y sin medicación durante cuatro meses más.

Luego de este período, la paciente reinició el consumo de la misma bebida energética: al principio fueron dos raciones diarias pero, al llegar a seis raciones, empezó nuevamente a mostrarse desinhibida y expansiva, decía sentirse llena de energía, se tornaba fácilmente irritable, no experimentaba necesidad de sueño y progresivamente reaparecieron alucinaciones auditivas similares a las que había tenido antes: voces insultantes de personas envidiosas y que la denigraban. Su puntaje en la YMRS fue de 26 puntos en esta ocasión. Se reiniciaron 3 mg de risperidona y 2 mg de clonazepam diarios y se impuso la suspensión del consumo de su bebida energizante preferida: con esto, los síntomas descritos desaparecieron por completo en el plazo de 2 semanas.

Actualmente, y tras un año de seguimiento, la paciente se encuentra asintomática; ella ha continuado consumiendo 1 mg de risperidona pese a que se le indicó la suspensión del antipsicótico hace 6 meses, y no ha presentado recurrencia de síntomas maniacos. Su puntaje en la YMRS es actualmente de 4, su personalidad premórbida correspondía al temperamento depresivo, con rasgos anancásticos, aunque nunca ha tenido episodios depresivos. Entre sus antecedentes familiares cabe mencionar que tiene una hermana de 22 años

con diagnóstico de trastorno bipolar II y su madre posee un claro temperamento hipertímico.

Discusión

Se ha señalado que dosis diarias de cafeína superiores a 10–15 mg/kg de peso corporal están asociadas ocasionalmente al desarrollo de cuadros psicóticos –aunque no específicamente de psicosis afectivas–¹¹. Nuestra paciente llegó a ingerir alrededor de 1300 mg diarios de cafeína antes de la irrupción de su episodio maniaco (equivalentes a 24 mg de cafeína por kg de su peso corporal y por día). La intoxicación cafeínica es un síndrome caracterizado por inquietud, nerviosismo, insomnio, diuresis, logorrea y pensamiento acelerado, taquicardia y sensación de infatigabilidad. El umbral para su desarrollo es impreciso pues oscila desde dosis bajas como 250 mg para los síntomas leves –en sujetos susceptibles– hasta dosis mayores a 1 g de ingesta para los síntomas más severos³. Es necesario considerar que la farmacocinética de la cafeína no es lineal pues se satura a dosis entre 250 y 500 mg, por lo tanto los consumidores usuales de dosis elevadas, como nuestra paciente, tendrán niveles séricos de cafeína acumulativos y progresivamente crecientes¹². Sin embargo, la tolerancia a los efectos de la cafeína se desarrolla con rapidez, tanto a sus efectos de perturbación del sueño como a sus efectos subjetivos y psicomotores, lo que hará menos predecible la expresión clínica subsecuente a las dosis consumidas de cafeína⁹. En la clasificación norteamericana de trastornos mentales (DSM-5) la abstinencia de cafeína ha sido recientemente incorporada, incluyéndose entre sus síntomas: cefalea, mialgias, náuseas o vómitos, fatiga, somnolencia, ánimo disfórico o irritable y dificultad para la concentración. El desarrollo entremezclado de síntomas de intoxicación y abstinencia constituye la mixtura denominada "cafeinismo" en la que se describen síntomas combinados de ambas entidades^{9,13}. En nuestro caso fueron evidentes varios de estos signos y síntomas antes de la franca eclosión del episodio maniaco. Asimismo, al cesar la ingestión de la bebida energética hubo algunos síntomas sugerentes de abstinencia de cafeína: aunque la somnolencia podría atribuirse también a la benzodiacepina administrada y la irritabilidad era un síntoma preexistente, se verificó una clara cefalalgia.

Nuestra paciente incrementó en pocos días más de cinco veces su consumo habitual de cafeína, lo cual representa un dato notable previo al inicio de su sintomatología y sugerente de una posible relación de causalidad. Sin embargo, un aspecto a tener en cuenta es que similares dosis de cafeína pueden desencadenar diferentes efectos clínicos en los consumidores por las diferencias genéticas en la tolerancia farmacocinética y farmacodinámica a la cafeína⁹.

La acción de la cafeína sobre el sistema nervioso central consiste en el antagonismo competitivo sobre receptores de

adenosina (A1 y A2A), la inhibición de fosfodiesterasas intracelulares, el bloqueo de receptores GABA-A y también la liberación de calcio intracelular aunque, incluso a dosis muy elevadas, los efectos principales de la cafeína se atribuyen al bloqueo de receptores de adenosina⁹. En cuanto a este mecanismo de acción, el bloqueo del receptor adenosínico A2A produce incremento de la neurotransmisión dopaminérgica, (a través del receptor dopaminérgico tipo D2 específicamente) con sus consiguientes propiedades estimulantes mientras que el bloqueo del receptor adenosínico A1 actúa a través de receptores dopaminérgicos D1 que regulan la liberación de neurotransmisores como acetilcolina, glutamato y la misma dopamina¹².

Hasta la actualidad, la hipótesis de un estado hiperdopaminérgico ha resultado fructífera para la explicación neurobiológica tanto de la psicosis como de la manía. A partir de los modelos animales disponibles, se ha demostrado que se puede producir un cuadro equiparable a la manía administrando una sola dosis elevada de un psicoestimulante a un animal nunca sometido a dicha sustancia, mientras que para el modelo de psicosis se requiere la administración repetida y por tiempo relativamente prolongado de la misma sustancia estimulante. Similares efectos conductuales se observan en seres humanos, donde la administración aguda de un psicoestimulante puede suscitar una elevación transitoria del ánimo y conducta incrementada de búsqueda de placer, mientras que la administración repetida de dicho psicoestimulante es susceptible de desencadenar cuadros psicóticos con delirios persecutorios y referenciales¹⁴.

Heurísticamente, es interesante advertir que el cuadro de cafeinismo, con su cohorte de disforia, desasosiego, excitación, taquialia, insomnio e inquietud, tiene varios síntomas en común con un episodio afectivo de tipo mixto mientras que la abstinencia de cafeína, en cambio, ocasiona síntomas que bien pueden adjudicarse al rubro de lo depresivo, entre ellos: fatiga, cefalea, decaimiento y ánimo disfórico¹². La complejidad a nivel molecular de las interacciones de la cafeína en el sistema nervioso central se basa no sólo en los diferentes efectos moleculares que ella posee sino en que la adenosina es ubicua y posee receptores en prácticamente todas las células cerebrales, cumpliendo un rol de modulación fina en la sincronización del funcionamiento y homeostasis cerebral^{2,9}.

Distintas evidencias asocian el aumento de neurotransmisión dopaminérgica al desarrollo de cuadros de manía¹⁵. De hecho, revisiones recientes brindan soporte para el rol de las vías dopaminérgicas en los diferentes componentes sintomáticos del trastorno bipolar, es decir: no solamente manía sino además depresión y psicosis¹⁶. Esto en base a la sintomatología clínica primaria o inducida por sustancias, la neurobiología subyacente a los virajes y las intervenciones farmacológicas capaces de revertir los mencionados síndromes psicopatológicos.

Abundando en cuanto a la asociación entre cafeína y cuadros afectivos, existen datos acumulados acerca de la capacidad de la cafeína de inducir cambios anímicos a altas dosis (ya sea de índole ansiosa o maniforme, según la idiosincrasia individual) y proteger de oscilaciones anímicas a dosis moderadas (reduciendo la ansiedad o propiciando una suave elevación anímica)⁹. Algunos datos incluso apuntalan una reducción de la incidencia de suicidio en función de la ingesta de cafeína⁹. Por otro lado, se ha encontrado asociación entre el espectro bipolar (medido con el *Hypomania Checklist-32*) y el mayor consumo de drogas sociales como el tabaco y la cafeína¹⁷. La bidireccionalidad de esta relación no ha sido adecuadamente estudiada hasta hoy.

Otra vislumbre de los mecanismos de acción de la cafeína en el desarrollo de sintomatología psicótica emerge del estudio de individuos sanos sometidos a estrés, en los que una mayor ingestión de cafeína se correlacionó con proclividad a experimentar alucinaciones: aquí podría estar implicado el incremento de la respuesta cortisólica secundario al consumo de cafeína^{18,19}. Nuestra paciente también experimentó situaciones de estrés previas al inicio de su sintomatología, en concomitancia a su excesiva ingesta de cafeína.

Usualmente el bloqueo farmacológico de receptores dopaminérgicos D2 ha sido uno de los recursos más útiles para el tratamiento de cuadros agudos de manía: tal ha sido el provecho de la administración de antipsicóticos, tanto de primera como de segunda generación, en dicha contingencia. Otra evidencia interesante sobre la posibilidad de que la cafeína pueda influir en el desarrollo de manía, proviene del hecho de que la terapia con moduladores de receptores de adenosina como alopurinol, pentoxifilina o dipiridamol ha demostrado, aunque no de modo totalmente concluyente, ser superior al placebo en el tratamiento global de la psicopatología, sobre todo positiva, en esquizofrenia y también en el afronte farmacológico de cuadros de manía²⁰.

Además de la cafeína, en la mayoría de bebidas energéticas hay sustancias como el inositol, glucuronolactona, taurina o glicina, a las que se atribuyen ciertas propiedades psicoactivas; la bebida ingerida por nuestra paciente sólo contenía las dos últimas. Aunque ambas se sintetizan naturalmente en nuestro organismo, la ingesta diaria señalada como segura para la taurina es de 1000 mg por kg de peso corporal y la ingesta diaria global de glicina es de 2000 mg aunque se han usado inocuamente dosis de hasta 60 g diarios -lo que no fue alcanzado por nuestra paciente ni siquiera en su momento de máximo consumo^{-21,22}. Por añadidura, la evidencia científica registra solamente roles neuromoduladores secundarios^{22,23} para ambas sustancias: la bibliografía más reciente sobre taurina define su rol en el sistema nervioso central como protector de la excitotoxicidad neuronal y osmorregulador mientras que la glicina, por su rol agonista del receptor NMDA glutamatérgico, se ha empleado como coadyuvante en el tratamiento de síntomas negativos de la esquizofrenia -son más

bien los antagonistas glutamatérgicos quienes poseen efecto opuesto, es decir, potencialmente inductor de psicosis-. Por tanto, todo apunta directamente a la cafeína como la principal sustancia a la que se puede atribuir el efecto inductor de manía en nuestra paciente.

Ya Kraepelin había mencionado a los temperamentos personales (él los llamaba "estados fundamentales")²⁴ como un antecedente frecuente en la proclividad a cuadros bipolares (37% de la casuística kraepeliniana) pero los consideraba no solamente cual factores de riesgo sino como formas constituyentes de la psicosis maniaco-depresiva, aunque en forma atenuada. Se ha observado que el temperamento depresivo tanto como el hipertímico, ciclotímico, irritable y ansioso, suelen ser terreno fértil para la eclosión de episodios depresivos, maniacos o hipomaniacos²⁵. El temperamento de nuestra paciente era compatible con el tipo depresivo, y aunque el tiempo de seguimiento de ella fue relativamente breve, en ningún momento llegó a cumplir criterios de trastorno bipolar y tampoco había presentado cuadros depresivos antes. Recientemente se ha postulado la primacía de los episodios maniacos sobre los depresivos, asumiendo a los primeros como estados y conductas globales de excitación y a los segundos como consecuencia reactiva a ellos²⁶. Por tanto, el desencadenamiento de episodios maniacos puede representar una vía de sumo interés para el estudio del espectro bipolar.

Es probable que muchos episodios maniacos secundarios a cafeína pasen desapercibidos como tales, a veces por ser catalogados como propios de trastornos bipolares u otros trastornos psicóticos; o porque la historia de consumo de cafeína no se recoge explícitamente, asumiendo a este hábito como totalmente inofensivo⁵. Es recomendable, por tanto, que se introduzcan advertencias en los productos que contienen cafeína acerca del riesgo de la ingestión de dosis elevadas y las posibles complicaciones de su uso desmedido²⁵. Debido a que los consumidores reciben poca información sobre los riesgos del uso excesivo de la cafeína existe una tendencia a ingerir grandes cantidades de dicha sustancia, reputándolas inocuas. Igualmente, se ha sugerido que debiera introducirse en la confección habitual de la anamnesis médica, sobre todo psiquiátrica, la recolección de datos sobre la ingestión de cafeína¹³.

En conclusión, es pertinente extremar las precauciones con el uso de bebidas con alta concentración de cafeína por su posible asociación con alteraciones anímicas a través de su acción dopaminérgica y que, en casos susceptibles pueden llegar, como en el caso reportado, a los episodios de franca sintomatología maniaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reissig CJ, Strain EC, Griffiths RR. Caffeinated energy drinks - A growing problem. *Drug Alcohol Depend*. 2009;99:1-10.
2. Goiney CG, Gillaspie DB, Alvarez-Villalba CL. Addressing caffeine-induced psychosis: a clinical perspective. *Addict Disord Their Treat*. 2012;11:146-9.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
4. Organización Mundial de la Salud: CIE-10. *Trastornos Mentales y del Comportamiento. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico*. Organización Mundial de la Salud: Ginebra, 1992.
5. Ogawa N, Ueki H. Secondary mania caused by caffeine. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25:138-9.
6. Machado-Vieira R, Viale CI, Kapczinski F. Mania associated with an energy drink: the possible role of caffeine, taurine, and inositol. *Can J Psychiatry*. 2001;46:454-5.
7. Caykoylu A, Ekinci O, Kuloglu M. Improvement from treatment-resistant schizoaffective disorder, manic type after stopping heavy caffeine intake: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:1349-50.
8. Rizkallah E, Bélanger M, Stavro K, Dussault D, Pampoulova T, Chiasson JP, et al. Could the use of energy drinks induce manic or depressive relapse among abstinent substance use disorder patients with comorbid bipolar spectrum disorder? *Bipolar Disord*. 2011;13:578-80.
9. Lara DR. Caffeine, mental health, and psychiatric disorders. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(Suppl 1):S239-48.
10. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, García M, Reinares M, Torrent C, et al. Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la escala de Young. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:366-71.
11. Hedges DW, Woon FL, Hoopes SP. Caffeine-induced psychosis. *CNS Spectr*. 2009;14:127-9.
12. Ribeiro JA, Sebastião AM. Caffeine and adenosine. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(Suppl 1):S3-15.
13. Patton C, Beer D. Caffeine: the forgotten variable. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2001;5:231-6.
14. Park SY, Kang UG. Hypothetical dopamine dynamics in mania and psychosis - its pharmacokinetic implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;43:89-95.
15. Berk M, Dodd S, Kauer-Sant'Anna M, Malhi GS, Bourin M, Kapczinsky F, et al. Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;116(Suppl 434):41-9.
16. Cousins DA, Butts K, Young AH. The role of dopamine in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2009;11:787-806.
17. Maremmani I, Perugi G, Rovai L, Icro-Maremmani AG, Pacini M, Canonico PL, et al. Are "social drugs" (tobacco, coffee and chocolate) related to the bipolar spectrum? *J Affect Disord*. 2011;133:227-33.
18. Jones SR, Fernyhough C. Caffeine, stress, and proneness to psychotic-like experiences: a preliminary investigation. *Pers Individ Dif*. 2009;46:562-4.
19. Crowe SF, Barot J, Caldwell S, D'Aspromonte J, Dell'Orso J, Di Clemente A, et al. The effect of caffeine and stress on auditory hallucinations in a non-clinical sample. *Pers Individ Dif*. 2011;50:626-30.
20. Hirota T, Kishi T. Adenosine hypothesis in schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial of adjuvant purinergic modulators. *Schizophr Res*. 2013;149:88-95.
21. Szpak A, Allen D. A case of acute suicidality following excessive caffeine intake. *J Psychopharmacol*. 2012;26:1502-10.
22. Chang HJ, Lane HY, Tsai GE. NMDA pathology and treatment of schizophrenia. *Curr Pharm Des*. 2014 Jan 10. [Epub ahead of print].
23. Schaffer SW, Ito T, Azuma J. Clinical significance of taurine.

- Amino Acids. 2013 Dec 15. [Epub ahead of print].
24. Kraepelin E. La locura maniaco-depresiva. Madrid: Ergon, 2013.
 25. Akiskal H. Mood disorders: clinical features. En: Sadock BJ, Sadock V, Ruiz P, Eds. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 9th ed. Virginia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2009; pp. 1693-733.
 26. Koukopoulos A, Ghaemi SN. The primacy of mania: a reconsideration of mood disorders. Eur Psychiatry. 2009;24:125-34.

Relación entre tabaco y sintomatología psicótica en paciente tratado con olanzapina oral. A propósito de un caso

Antonio Leal-Micharet¹
Francisco J. Vaz-Leal^{1,2}
María J. Méndez-Salguero¹
Fabiola Méndez-Sánchez¹
Itziar Baltasar-Tello¹
Belén Gómez-Tovar¹
Virginia Gajardo-Galán¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz
Hospital Infanta Cristina

²Universidad de Extremadura. Facultad de Medicina
Departamento de Patología Médico Quirúrgica
Área de Psiquiatría

Correspondencia:
Antonio Leal Micharet
Servicio de Psiquiatría
Hospital Infanta Cristina
Avda. Elvas s/n
06011 Badajoz
Correo electrónico: antoniolm_10@hotmail.com

Estimado Editor

El hábito tabáquico está muy relacionado con la patología mental grave. El tabaco es una sustancia psicoactiva tan importante en el funcionamiento del paciente como la propia medicación que utilizamos; es por esto que debemos estar siempre pendientes de la influencia que éste va a tener no sólo a nivel social y funcional en la vida del paciente sino también a la hora de plantear posibles interacciones farmacológicas que pueden condicionar la eficacia y la tolerancia de la medicación y con esto el curso de la enfermedad. En este caso exponemos estas interacciones desde un punto de vista clínico para insistir en la necesidad de monitorización del hábito tabáquico para conseguir un tratamiento eficaz y adaptado a las circunstancias individuales del paciente.

Introducción

Existen diversos factores capaces de alterar el metabolismo y la efectividad de los fármacos utilizados en la práctica clínica diaria, tales como alimentos, remedios naturales, alcohol o tabaco.

Es conocido el efecto del tabaco sobre la farmacocinética y la farmacodinámica de algunos fármacos, como olanzapina, clozapina o teofilina. Es importante, por ello, conocer el hábito de los pacientes a la hora de ajustar correctamente la dosis, para conseguir así del fármaco el efecto deseado.

La prevalencia de tabaquismo en pacientes con esquizofrenia es más elevada que la de la población general. Se considera que aproximadamente el 60% de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia son fumadores^{1,2}. Estas altas tasas de tabaquismo entre los pacientes con esquizofrenia se ha descrito en diferentes culturas por lo que debemos postular que exista una importante relación biológica que lo justifique³. Se han postulado diversas teorías para explicar esta elevada prevalencia siendo la más aceptada la que plantea que el uso de tabaco es un intento de automedicación, especialmente en la reducción de efectos indeseables del tratamiento⁴. Esto es especialmente importante en los pacientes tratados con olanzapina o clozapina, pues se ha descrito una disminución de los niveles plasmáticos de dichos fármacos en pacientes con consumo de tabaco^{5, 6}.

Caso Clínico

Varón de 37 años, en tratamiento de larga evolución con olanzapina, que acude a consulta por descompensación de patología psicótica, con sintomatología alucinatoria y delirante en microepisodios.

Antecedentes personales

Ingreso en una Unidad de Hospitalización de Psiquiatría diez años atrás por episodio psicótico en probable relación con consumo de sustancias psicoactivas (cannabis). Inicialmente siguió tratamiento con risperidona oral 6 mg/día que se sustituyó posteriormente por olanzapina oral 10 mg/día, con el que el paciente permanece relativamente estable desde entonces.

Desde pequeño, problemas en la lecto-escritura y dislexia. Obesidad mórbida. Tabaquismo. Bajo nivel de funcionamiento. Realiza compras sencillas. Vive con su hermano que tiene una discapacidad física. Escaso nivel de relaciones interpersonales. El paciente tiene reconocida una discapacidad del 66%.

Historia de la enfermedad actual

En la primera visita, acude su hermano a consulta de Psiquiatría. Refiere que presenta episodios de agresividad e importante consumo de alcohol y tabaco, que se han agravado en los últimos 7-8 meses. Además, compra de forma compulsiva, especialmente alimentos que ingiere en forma de atracón. Su hermano comenta buena conducta intere-

pisódica y buena cumplimentación terapéutica. Estas crisis parecen estar relacionadas con episodios de consumo de tabaco de forma compulsiva (llegando a fumar 40 cigarrillos en 2 horas).

En la segunda entrevista, ya con el paciente y su hermano, ambos coinciden en relacionar los episodios de agresividad con consumo compulsivo de tabaco y el paciente reconoce presentar pseudoalucinaciones auditivas. Comenta escuchar voces que insultan a sus padres fallecidos, y le dicen que se va a morir. Además la clínica alucinatoria se acompaña de temblores, nerviosismo y agresividad. Cuando esto ocurre, el paciente suele recurrir a la ingestión de 30-40 mg de olanzapina, hasta la resolución del cuadro y aparición de somnolencia posterior.

Exploración psicopatológica

En la exploración mental, el paciente se encuentra vigil, orientado y colaborador. Contacto psicótico. Aspecto descuidado. Lenguaje pobre, concreto. Adecuado y correcto en la entrevista. Impresiona de capacidad intelectual límite-baja. Incremento del tiempo de latencia en las respuestas y continua necesidad de aprobación por su hermano. Suspica. Aislamiento. Bradipsiquia. Niega alteraciones de la sensibilidad habitualmente, que sí describe de forma episódica y en relación al consumo importante de tabaco, en forma de pseudoalucinaciones auditivas que insultan y amenazan al paciente. Realiza crítica parcial de estas alucinaciones pero las vive con un importante componente afectivo de ansiedad, temblores y miedo intenso. En ocasiones, irritabilidad e impulsividad sin relación con el consumo de tabaco. No otras alteraciones afectivas relacionadas. Niega ideas de muerte o ideación auto o heterolítica. Ingesta compulsiva de alimentos. Insomnio de mantenimiento que se relaciona directamente con la obesidad del paciente (Apnea obstructiva del sueño). Conciencia parcial de enfermedad, parece que entiende la existencia de un trastorno y la necesidad de cumplimentar un tratamiento, aunque no la naturaleza del mismo. Dependencia de su cuidador.

Pruebas Complementarias

- SCL 90
 - Obsesiones y compulsiones: 23 pts (2,3)
 - Ansiedad: 22 pts (2,2)
 - Sensitividad interpersonal: 9 pts (1)
 - Depresión: 25 pts (1,92)
 - Hostilidad: 7 pts (1,16)
 - Ansiedad fóbica: 16 pts (2,28)
 - Somatizaciones: 19 pts (1,58)
 - Ideación paranoide: 10 pts (1,66)
 - Psicoticismo: 15 pts (1,5)
 - Índice de Severidad Global: 1,77

- Total de Síntomas Positivos: 71
- Índice de Malestar Positivo: 2,25

Las puntuaciones obtenidas en SCL-90 son más altas que la media en todos los parámetros. Las categorías más alejadas de la media fueron las siguientes: Obsesiones y compulsiones que mide pensamientos, acciones e impulsos que son vivenciados como imposibles de evitar o no deseados. Ansiedad que evalúa la presencia de signos generales de ansiedad tales como nerviosismo, tensión, ataques de pánico, miedos. Ansiedad fóbica que alude a una respuesta persistente de miedo que es en sí misma irracional y desproporcionada. Psicoticismo que incluye síntomas referidos a estados de soledad, estilo de vida esquizoide, alucinaciones y control del pensamiento. La dimensión ideación paranoide evalúa comportamientos paranoides fundamentalmente en tanto desórdenes del pensamiento: pensamiento proyectivo, suspicacia, temor a la pérdida de autonomía⁷.

La recogida de datos para el inventario SCL-90 se hizo con el paciente acompañado por su hermano y en un momento en que negaba la presencia de sintomatología psicótica.

Juicio Clínico

- EJE I: Esquizofrenia paranoide
- EJE II: Discapacidad intelectual
- EJE III: Obesidad. Apnea obstructiva del sueño
- EJE IV: Problemas relativos al grupo primario de apoyo
- EJE V: EEAG: 51-60

Comentario

La olanzapina se metaboliza fundamentalmente por el CYP1A2. Existen determinados factores que afectan a la funcionalidad de dicho grupo enzimático, de forma que el modo en que la olanzapina se metaboliza y su efectividad en el lugar de acción está influido de forma importante por éstos.

Es muy importante, como ya hemos comentado anteriormente, determinar en la entrevista con el paciente, cuáles de estos factores pueden estar presentes y de qué manera se puede ajustar el tratamiento para conseguir el efecto deseado del fármaco.

Los fármacos que son metabolizados por el CYP1A2 aparecen en la tabla 1.

A pesar de ser un citocromo que metaboliza una gran cantidad de fármacos, adquiere una especial importancia en

Tabla 1	Fármacos metabolizados por el CYP1A2
SUSTRATO	INHIBIDORES
Antidepresivos: Amitriptilina, clomipramina, fluvoxamina, imipramina, mianserina, mirtazapina	Amiodarona Cimetidina Fluorquinolonas
Antipsicóticos: Clozapina, haloperidol, olanzapina, tioridazina	Fluvoxamina Furafilina Metoxsalen
Metilxantinas: Cafeína, teofilina	Mibefradil Ticlopidina
Miscelánea: Fenacetina, paracetamol, propanolol	

Adaptada de Gervasini et al. (2009)⁸

Tabla 2	Isoenzima del CYP más implicada en el metabolismo de los diferentes antipsicóticos	
CYP450	Antipsicótico	Interacciones
1A2	Clozapina Olanzapina	Inductor: Tabaco Inhibidor: Fluvoxamina
2D6	Clozapina Olanzapina Risperidona Clorpromazina	Inductor: Fluoxetina, paroxetina, sertralina
3A4	Clozapina Quetiapina Ziprasidona Haloperidol	Inductor: Carbamacepina Inhibidor: Ketoconazol, eritromicina, fluvoxamina, fluoxetina

el metabolismo de fármacos psicoactivos, que generalmente presentan un margen terapéutico estrecho⁸. Esta enzima, además, cobra especial importancia por ser altamente inducible por tabaco, ejercicio físico, carnes a la brasa o algunos vegetales⁹.

En algunos estudios se ha comprobado la aparición de efectos adversos graves en la combinación de clozapina y cafeína⁹. También se ha descrito la disminución de eficacia de la olanzapina debido a la disminución de sus niveles plasmáticos asociada al uso de tabaco por el efecto inductor de éste sobre la actividad enzimática del complejo CYP1A2¹⁰.

Existen algunos estudios publicados que tratan la relación entre el hábito tabáquico y el tratamiento antipsicótico. Entre éstos podemos postular dos hipótesis al respecto. Se han descrito altas tasas de fumadores en pacientes tratados con antipsicóticos típicos, hecho este justificado, pues los efectos extrapiramidales son más frecuentes en éstos que en los atípicos y la nicotina podría reducir los mismos¹¹. Por otro lado, en pacientes en tratamiento con olanzapina o clo-

zapina, el aumento del tabaquismo puede mejorar los efectos secundarios relacionados con el tratamiento acelerando su metabolismo.

Conclusiones

La olanzapina es un tratamiento efectivo para pacientes con diagnóstico de esquizofrenia u otros trastornos del espectro psicótico, así como para pacientes con episodios maníacos en el trastorno bipolar.

Es un fármaco relativamente seguro y fácil de utilizar, pero debido al perfil de pacientes en los que se hace, es conveniente no perder de vista determinados factores. Por las características de su metabolismo hay ciertos detalles que no podemos obviar, tales como el tratamiento concomitante que reciba el paciente o la exposición a determinados factores que alteran el funcionamiento del fármaco como puede ser el tabaco. En el caso expuesto, el tabaquismo propició la reaparición de síntomas psicóticos previamente bien controlados con una dosis habitual de olanzapina. Esto es importante, pues dosis habituales pueden ser insuficientes en pacientes con importante consumo de tabaco. Además, cambios en este hábito durante la evolución deben ser bien documentados, pues pacientes previamente bien controlados a ciertas dosis del fármaco podrían descompensarse debido a un mayor consumo de tabaco o, por el contrario, sufrir efectos adversos relacionados con un exceso de dosis cuando reducen de forma significativa o abandonan dicho hábito. Esto tiene una importancia tal, que debe estar presente en el momento de decidirse por un fármaco u otro.

En este caso concreto y dadas las características de este paciente, del que raramente podríamos predecir fuera a abandonar el hábito tabáquico, deberíamos plantearnos la utilización de otro fármaco antipsicótico con buena tolerancia como la olanzapina pero que no tenga el problema del metabolismo que tiene ésta (Tabla 2).

BIBLIOGRAFÍA

- De Leon J, Díaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophrenia Research*. 2005;76:135-57.
- Salokangas RKR, Honkonen T, Stengard E, Koivisto AM, Hietala J. Cigarette smoking in long term schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2006;21:219-23.
- Llerena A, de la Rubia A, Peñas-Lledó EM, Díaz FJ, de Leon J. Schizophrenia and tobacco smoking in a Spanish psychiatric hospital. *Schizophr Res*. 2003 Apr 1;60(2-3):313-7.
- Sagud M, Mihaljevic-Peles A, Muck-Seler D, Pivac N, Vukša-Cusa B, Brataljenovic T, et al. Smoking and schizophrenia. *Psychiatria Danubia*. 2009;21(3):371-5.
- Van der Weide J, Steijns LSW, van Weelden MJM. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP 1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics*. 2003;13:169-72.

Cartas al editor

6. Nozawa M, Ohnuma T, Matsubara Y, Sakai Y, Hatano T, Hanzawa R, et al. The relationship between the response of clinical symptoms and plasma olanzapine concentration, base don pharmacogenetics. *Ther Drug Monit.* 2008;30:35-40.
7. Casullo MM. SCL-90-R. Adaptación UBA. CONICET 1999/2004.
8. Gervasini G, Carrillo JA, Benítez J. Importancia del citocromo P450 en terapéutica farmacológica. Madrid: Instituto de España, Real Academia de Farmacia, 2004; pp 387-418.
9. Carrillo JA, Herraiz AG, Ramos SI, Benítez J. Effects of caffeine withdrawal from the diet on the metabolism of clozapine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18:311-6.
10. Carrillo JA, Herraiz AG, Ramos SI, Gervasini G, Vizcaino S, Benítez J. Role of the Smoking-Induced Cytochrome P450 (CYP)1A2 and polymorphic CYP2D6 in Steady-State concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;23(2):119-27.
11. Wijesundera H, Hanwella R, de Silva VA. Antipsychotic medication and tobacco use among outpatients with schizophrenia: a cross-sectional study. *Ann Gen Psychiatry.* 2014 Mar 19;13(1):7.