

### Trastorno mental y disfunción mitocondrial. Revisión a propósito de un caso

José A. Arilla<sup>1</sup>  
Álvaro Giménez<sup>2</sup>  
Alberto Matías<sup>3</sup>  
Isabel Lozano<sup>1</sup>  
José M. Pérez-Trullén<sup>2</sup>  
Mercedes Muñoz<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Facultativo Especialista en Psiquiatría. Servicio de Psiquiatría, Hospital "Royo Villanova". Zaragoza

<sup>2</sup>Facultativo Especialista en Neurología. Servicio de Neurología, Hospital "Royo Villanova". Zaragoza

<sup>3</sup>MIR Psiquiatría. Servicio de Psiquiatría, Hospital "Royo Villanova". Zaragoza

<sup>4</sup>Servicio Biblioteca y Hemeroteca, Hospital "Royo Villanova". Zaragoza

Correspondencia:

José Alfonso Arilla Aguilera  
Hospital Royo Villanova  
Avenida de la Academia s/n  
50015 Zaragoza

Correo electrónico: aarilla@salud.aragon.es

Estimado Editor,

Existen evidencias que apoyan una asociación entre disfunción mitocondrial y enfermedad psiquiátrica describiéndose alteraciones mitocondriales en muchos trastornos mentales (demencia, esquizofrenia, trastorno bipolar, autismo, depresión, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por somatización, trastornos alimentarios)<sup>1</sup>, así como la presencia de síntomas psiquiátricos en las enfermedades mitocondriales primarias<sup>2</sup>.

El objetivo de este artículo es presentar un caso ilustrativo que fue avistado y tratado durante años como una enfermedad mental de evolución tórpida y cambiante, y a partir de dicho caso reflexionar sobre cómo las esferas psíquica y orgánica se interrelacionan en el caso de la patología mitocondrial, configurando un perfil clínico al que se debe tener en cuenta.

#### Presentación del caso

Se trata de una mujer atendida durante años en psiquiatría por síntomas somáticos de tipo funcional o sin correlato físico identificable, etiquetados primero como un trastorno por somatización y después como un trastorno conversivo. Conforme transcurrió el tiempo aparecieron constelaciones sintomáticas de mayor severidad tanto a nivel psíquico (psicosis afectiva) como a nivel somático (cuadros de fiebre sin filiar, un ingreso en UCI y otro en neurología por estatus epiléptico), todo ello orientó el diagnóstico hacia una enfermedad "orgánica". En la actualidad, confirmada la alteración en la cadena respiratoria mitocondrial, la enferma se encuentra en un estado de grave deterioro físico y psíquico.

Se desarrolló con normalidad hasta los 4 años, momento en el que recibió tratamiento antibiótico por un proceso diarreico, tras el que presentó una sordera que siempre fue atribuida al efecto ototóxico del fármaco empleado. El déficit sensorial persistente determinó el desarrollo de una personalidad "especial" en donde la desconfianza y la suspicacia marcaron sus relaciones desde una edad muy temprana. Terminó estudios primarios reglados (8º de E.G.B.) asistiendo durante una temporada a un centro con apoyo especializado por su déficit sensorial. Posteriormente completó estudios de Formación Profesional de Peluquería, aunque su desempeño profesional fue como cuidadora en un centro de ayuda para disminuidos psíquicos. Contrajo matrimonio a la edad de veinticinco años, y a los veintiocho tuvo a su primer y único hijo varón. En las relaciones familiares destaca la presencia de una madre sobreprotectora con un padre más frío y distante.

Un hermano varón presenta hipoacusia neurosensorial, y su hermana padece un cuadro "pseudomigrañoso" con intolerancia al ejercicio, actualmente en estudio por parte de los neurólogos. Los últimos datos se obtuvieron cuando se insistió en los antecedentes familiares al sospechar el origen mitocondrial de la enfermedad ya que nunca fueron mencionados por la familia al realizar la historia habitual.

Los problemas psiquiátricos comienzan con 32 años cuando tras acudir en 9 ocasiones al servicio de urgencias por síntomas digestivos inespecíficos (nauseas, vómitos acuosos y dolor abdominal) fue derivada al servicio de digestivo donde, tras las oportunas exploraciones complementarias, se descartó patología orgánica y se etiquetó el cuadro como funcional. Fue derivada a consultas externas de psiquiatría y desde allí tras un breve y poco fructífero periodo de tiempo, se remitió a Hospital de Día con el fin de profundizar en el diagnóstico e intensificar el abordaje terapéutico con un seguimiento más estrecho y la implementación de psicoterapia.

La descripción psicopatológica recogida en el Hospital de Día resultó bastante reveladora del perfil clínico de la paciente: facies hipomímica, bradicinesia, bradilalia con vaguedad en las respuestas, limitada capacidad de introspección, estado de ánimo bajo con anhedonia, ideación autolítica no planificada e ideas hipocondríacas con ansiedad somática. En su perfil de personalidad destacaba una intensa dependencia de otras personas, con abandono de responsabilidades y la presencia de rasgos alexitimicos con dificultad para la verbalización de las emociones. Durante su estancia en el Hospital de Día se descubrieron algunos síntomas calificados como "pseudoneurológicos": temblor en extremidad superior derecha e inestabilidad a la marcha. Al alta se propusieron los diagnósticos de hipocondría y trastorno conversivo.

Tres años después ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos por un cuadro febril no filiado, con mutismo, rigidez, disminución del nivel de conciencia y mala respuesta a la medicación antitérmica. Presentó una alcalosis respiratoria con leucocitosis (13000/mm3), CPK 851 UI/L y cetonuria.

Inicialmente se etiquetó como un posible Síndrome Neuro-léptico Maligno relacionándolo con el tratamiento con risperidona que se había añadido a dosis bajas para potenciar el tratamiento antidepresivo con duloxetina. El cuadro tuvo una evolución benigna y autolimitada siendo orientado finalmente como rdbdomiolisis y trastorno psiquiátrico no filiado.

Un año después su situación psiquiátrica se complicó al sufrir un cuadro de exaltación maniaca con síntomas psicóticos congruentes, graves alteraciones conductuales (prodi-galidad, juego patológico, abuso de alcohol, desinhibición, sustracción de dinero, conducta pueril y desorganizada) y abandono de autocuidado. Preciso ingreso y se le diagnosticó de Episodio Maníaco con síntomas psicóticos.

A los pocos meses de este ingreso en Psiquiatría presentó un cuadro febril con un estatus epiléptico por lo que fue ingresada en el servicio de neurología, planteando la posibilidad de un trastorno de base orgánica que cuestionaba la validez del diagnóstico de trastorno conversivo. Las analíticas realizadas durante dicho ingreso mostraron un nivel elevado de ácido láctico con 28.5 mg/dl (normal entre 4.5 y 19.8 mg/dl), así como CPKs más elevadas con 2715 UI/l (normal entre 10 y 120 UI/l). El TAC y la RMN no revelaron alteraciones estructurales destacables.

La sospecha de una disfunción mitocondrial organizó la posterior estrategia diagnóstica (Tabla 1). El electromiograma (vasto interno, deltoides y tibial anterior) fue normal. El Potencial evocado troncular reveló una alteración en la

transmisión del impulso nervioso en vía auditiva de forma bilateral en consonancia con el déficit auditivo que presentaba la paciente desde la infancia (sordera neurosensorial). El estudio morfológico e histoquímico de la biopsia muscular no mostraron alteraciones relevantes. La actividad enzimática de la cadena respiratoria mitocondrial determinó un nivel de Complejo IV (citocromo C oxidasa) de 12.9 (Normal entre 30 y 73) confirmando el diagnóstico de enfermedad mitocondrial por un déficit aislado de complejo IV. Este déficit se comprobó igualmente en linfocitos y en cultivos de fibroblastos. El estudio del genoma mitocondrial no reveló mutaciones patológicas y actualmente se encuentra pendiente de finalizar estudio completo del exoma nuclear.

Tras la confirmación del diagnóstico la estrategia terapéutica consistió por un lado en tratamiento sintomático de las alteraciones neurológicas, psiquiátricas y digestivas: consistente en Clonazepam 0.5mg (1-0-1); Levetiracetam 1500mg (1-0-1); Lormetazepam 1mg (0-0-1); Olanzapina 2.5mg (0-0-1); Omeprazol 20mg (1-0-0). Además se instauró tratamiento sustutivo: Biotina; Tiamina; Vitamina C y Coenzima Q10. A pesar de ello la evolución ha sido catastrófica. El deterioro cognitivo y funcional está resultando imparabable con sucesivas exacerbaciones del cuadro, con predominio actual de las manifestaciones somáticas (cuadros febriles de origen no filiado con afectación del estado general, del nivel de conciencia y crisis epilépticas en acúmulos). La paciente cada vez tiene más dificultades para valerse por sí misma, llegando a necesitar ayuda para el aseo, para la alimentación y para vestirse, habiendo sido necesaria su institucionalización.

Tabla 1

### Técnicas diagnósticas para la disfunción mitocondrial

**Estudios morfológicos e histoenzimáticos:** La existencia de fibras rojo rasgadas (RRF) puestas de manifiesto por diferentes técnicas de tinción (tricroómico de Gomori o mejor succinatodeshidrogenasa (SDH), son indicativas de proliferación mitocondrial anormal, pero su ausencia no descarta patología mitocondrial (ausentes en algunos síndromes, como en la atrofia óptica de Leber, también según el momento evolutivo o por el efecto umbral) ni constituyen en sí mismas signos patognomónicos (pueden estar presentes en otras miopatías). Frecuentemente las fibras RRF se acompañan de fibras COX negativas, sin embargo no todas las fibras COX negativas se acompañan de RRF, lo que sugiere que la alteración enzimática es previa a la proliferación mitocondrial.

**Microscopia electrónica.** Los hallazgos más sugestivos de cambios estructurales en las mitocondrias son el incremento del número y tamaño de las mitocondrias, crestas anómalas e inclusiones paracristalinas. También pueden verse inclusiones lipídicas o de glucógeno. La normalidad no descarta la citopatía.

**Estudio bioquímico.** Suele efectuarse en homogenizado muscular para valorar la actividad de los diferentes complejos de la cadena respiratoria mitocondrial.

**Estudio genético (sangre y músculo).** Encaminado a demostrar alteraciones en el ADN mt y ADN n. Los casos de trasmisión materna deben investigarse a la búsqueda de mutaciones puntuales, duplicaciones/delección de ADN mt. Los casos esporádicos pueden estar en relación con delecciones simples del ADN mt.

*Guerrero A, Castro C, Martín-Estefanía C. Aspectos clínicos de las enfermedades mitocondriales. Rev Neurol. 1998;26(Supl 1):S:50-60.*

*Rubio JC, Martín MA, del Hoyo P, de Bustos P, Campos Y, Arenas J. Déficit de los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria mitocondrial. Rev Neurol. 1998;2(supl 1):S15-20.*

### Discusión y conclusión

Existen cada vez más datos que evidencian la asociación entre las alteraciones mitocondriales y los trastornos psiquiátricos: se han descrito alteraciones en el número, forma, función y localización de las mitocondrias en diversas patologías psiquiátricas, también se han encontrado alteraciones en las subunidades de la cadena respiratoria, deterioro de las defensas contra el estrés oxidativo, regulación a la baja de los genes del ADNmt y una disfunción metabólica cerebral a nivel mitocondrial en diversos trastornos psiquiátricos<sup>2</sup>. Por todo ello se ha considerado la posibilidad de que las alteraciones mitocondriales pudieran jugar un papel en la patofisiología de las enfermedades mentales<sup>2,3-10</sup>.

Debemos plantear la posibilidad de un desorden mitocondrial en el contexto de una particular constelación de hallazgos como sería la presencia de síntomas neurológicos y psiquiátricos de presentación intermitente y progresiva, con una historia familiar, sobre todo por vía materna, de trastornos psiquiátricos<sup>11,12</sup>.

Se han propuesto diferentes explicaciones sobre la presencia de síntomas psiquiátricos en los trastornos mitocondriales. De hecho su alta prevalencia permite sospechar que podrían ser una manifestación neurológica de la falta energética en el tejido cerebral por la influencia de factores epigenéticos y ambientales<sup>13-15</sup>.

Los trastornos somatomorfos mimetizan la enfermedad física y pueden distraer el diagnóstico de una enfermedad mitocondrial<sup>16</sup>. En el caso presentado algunos síntomas fueron atribuidos a un trastorno conversivo (inestabilidad para la marcha, temblores, desviación de la comisura bucal...) y otros a un trastorno por somatización (síntomas digestivos) por la ausencia de explicación médica adecuada y la coexistencia con claros síntomas psíquicos.

La presencia de síntomas neurológicos y psiquiátricos de presentación intermitente y progresiva, con una historia familiar de trastornos psiquiátricos, con empeoramiento por el tratamiento psicofarmacológico deben alertar al psiquiatra sobre la posibilidad de una alteración mitocondrial.

En el caso presentado el diagnóstico del déficit en la cadena respiratoria dio congruencia al desconcierto de las manifestaciones clínicas, pero desde el punto de vista psiquiátrico el descubrimiento de una causa "orgánica" no debe obviar que la persona enferma es un ser que sufre e interacciona desde su peculiaridad humana, con su repertorio de capacidades y limitaciones. Resulta obligado ofrecer una asistencia global que atienda tanto los factores somáticos

como psíquicos implicados, sin perder de vista que en muchos casos el proceso degenerativo exigirá una intervención tanto con el paciente como con su entorno sociofamiliar.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Fattal O, Budur K, Vaughan AJ, Franco K. Review of the literature on major mental disorders in adult patients with mitochondrial diseases. *Psychosomatics*. 2006;47:1-7.
2. Inczedy-Farkas G, Remenyi V, Gal A, Varga Z, Balla P, Udvardy-Meszaros A, et al. Psychiatric symptoms of patients with primary mitochondrial DNA disorders. *Behav Brain Funct*. 2012;8:9. Available in: <http://www.behavioralandbrainfunctions.com/content/8/1/9>.
3. Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature*. 1988;331:717-9.
4. Lacey CJ, Salzberg MR. Obsessive-Compulsive Disorder with mitochondrial disease. *Psychosomatics*. 2008;49:540-2.
5. Anglin RE, Tarnopolsky MA, MAzurek MF, Rosebush PI. The psychiatric presentation of mitochondrial disorders in adults. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24:394-409.
6. Anglin RE, Graside SL, Tarnopolsky MA, MAzurek MF, Rosebush PI. The psychiatric manifestations of mitochondrial disorders: a case and review of the literature. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(4):506-12.
7. Fattal O, Link J, Quinn K, Cohen BH, Franco K, et al. Psychiatric comorbidity in 36 adults with a mitochondrial cytopathies. *CNS Spectr*. 2007;12:429-38.
8. Morava E, Gardeitchik, Kozik T, de Boer L, Koene S, de Vries MC, et al. Depressive behaviour in children diagnosed with a mitochondrial disorder. *Mitochondrion*. 2010;10:528-33.
9. Clay HB, Sullivan S, Konradi C. Mitochondrial dysfunction and pathology in bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Dev Neurosci*. 2011;29 (3):311-24.
10. Mancuso M, Ricci G, Chou A, Filosto M, DiMauro S, Davidzon G, et al. Autosomal dominant psychiatric disorders and mitochondrial DNA multiple deletions: report of a family. *J Affect Disord*. 2008;106(1-2):173-7.
11. Thomeer EC, Verhoeven WMA, Van de Vlasakker CJW, Klompenhouwer JL. Psychiatric symptoms in MELAS; a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 May;64(5):692-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2170087/pdf/v064p00692.pdf>
12. Gardner A, Johansson A, Wibom R, et al. Alterations of mitochondrial function and correlations with personality traits in selected major depressive disorder patients. *J Affect Disorder*. 2003;83:1241-51.
13. Yu YW, Tsai SJ, Hong CJ, Chen TJ, Chen MC, Yang CW. Association study of a monoamine oxidase a gene promoter polymorphisme with major depressive disorder and antidepressant response. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:1719-23.
14. Morava E, Gardeitchik T, de Boer L, de Boer L, Koene S, de Vries MC, et al. Depressive behaviour in children diagnosed with a mitochondrial disorder. *Mitochondrion*. 2010;10:528-33.
15. Stone J, LaFrance WC, Levenson JL, Sharpe M. Issues for DSM-5: conversion disorder. *Am J Psychiatry*. 2010;167:626-7.

## Análisis coste-efectividad en neuropsiquiatría y salud mental

Ferrán Catalá-López<sup>1,2,3</sup>  
Manuel Ridao<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina, Universidad de Valencia/Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA y CIBERSAM, Valencia, España

<sup>2</sup>Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud, Valencia, España

<sup>3</sup>Clinical Epidemiology Program, Ottawa Hospital Research Institute (OHRI), Ottawa, Ontario, Canada

<sup>4</sup>Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (I+CS), Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Zaragoza, España

<sup>5</sup>FISABIO-Salud Pública, Valencia, España

Correspondencia:  
Ferrán Catalá López  
Correo electrónico: ferran\_catala@hotmail.com

Estimado Editor,

Las enfermedades mentales y neurológicas suponen importantes pérdidas de salud poblacional en términos de una alta morbilidad y gran número de años vividos con discapacidad<sup>1</sup>. Para prevenir, tratar y controlar la gran epidemia global que supone la mala salud mental es necesario identificar prácticas, intervenciones y programas que sean efectivos (en términos de ganancias de salud) y eficientes (a un coste económico que sea abordable por los servicios sanitarios y la sociedad). El análisis coste-efectividad<sup>2</sup> permite evaluar la eficiencia de los programas y las intervenciones sanitarias, facilitando el establecimiento de prioridades en la financiación de tecnologías y servicios sanitarios. Por tanto, es importante analizar críticamente la información relativa a los métodos y los resultados de los análisis coste-efectividad que se publican en la literatura, y establecer su validez. Estudios previos han evaluado sistemáticamente la evidencia científica sobre la presentación de la metodología aplicada y los resultados de los análisis coste-efectividad que utilizan los años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados como medida de efectividad<sup>3,4</sup>. Sin embargo, hasta la fecha no se han descrito con detalle suficiente las características metodológicas de los análisis coste-efectividad que evalúan

intervenciones dirigidas a las enfermedades mentales y neurológicas publicados en España<sup>5,6</sup>.

En esta carta se presentan las características metodológicas de los análisis coste-efectividad de intervenciones dirigidas al abordaje de las enfermedades neurológicas y mentales (códigos F01-F99, G06-G98 de la Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE-10). Para ello, se ha utilizado la información procedente de la cohorte de análisis coste-efectividad de intervenciones sanitarias publicados en España durante el período 1989-2014<sup>4</sup>. Brevemente, se llevó a cabo un análisis descriptivo de los métodos y resultados de las 30 publicaciones referidas a análisis coste-efectividad de intervenciones neuropsiquiátricas llevadas a cabo en España (hasta diciembre de 2014) que presentaran AVAC como medida de resultado en salud.

En la Tabla 1 se presentan sus características descriptivas. Tres estudios (10,0%) indicaron la existencia de un protocolo de investigación. La mayoría de estudios (24; 80%) emplearon modelos matemáticos de simulación. Trece (43,3%) estudios presentaron una descripción adecuada de las características de la población. La mayoría de las intervenciones se clasificaron como terapias farmacológicas (24; 80%) y dos tercios (20; 66,7%) consideraron una alternativa activa como elemento de comparación. Los datos de eficacia de las intervenciones procedían de un único estudio en 9 (30%) análisis, y sólo 8 (26,7%) utilizaron estimaciones basadas en la síntesis de la evidencia (p.ej., revisiones sistemáticas y meta-análisis de ensayos clínicos). Menos de la mitad (12; 40%) de los estudios presentaron una descripción completa de los métodos utilizados para el cálculo de AVAC. La mayoría de los estudios (17; 56,7%) informó que la intervención evaluada producía "más costes y más AVAC" que la alternativa o comparador.

A la vista de los resultados, se puede afirmar que existe un importante margen de mejora en lo que respecta a la presentación de aspectos metodológicos importantes de los análisis coste-efectividad publicados. Si los métodos y resultados de las evaluaciones no se presentan de manera transparente y completa, es difícil establecer la validez

Tabla 1		Características descriptivas de los análisis coste-efectividad de intervenciones neuropsiquiátricas en España (n=30)	
Categoría	Característica	Número	%
Título	Identificación		
	Términos específicos "coste-efectividad" o "coste-utilidad" en el título	27	90,0
Objetivo	Pregunta de investigación		
	Presentación clara de la pregunta de investigación y su relevancia para la toma de decisiones	25	83,3

# Cartas al editor

Tabla 1	Continuación		
Categoría	Característica	Número	%
Métodos	Protocolo		
	Existencia de protocolo del estudio (o métodos establecidos a priori)	3	10,0
	Tipología del estudio		
	Basado en modelizaciones	24	80,0
	Determinístico/árbol de decisiones	6	20,0
	Modelo de Markov	12	40,0
	Otros (o desconocido)	6	20,0
	No basado en modelizaciones	6	20,0
	Estudio observacional	3	10,0
	Ensayo clínico aleatorizado y controlado	3	10,0
	Población		
	Presenta el número de participantes incluidos (o simulados)	18	60,0
	Descripción adecuada de las características basales de la población	13	43,3
	Adultos	13	43,3
	Tipo de intervenciones		
	Medicamentos	24	80,0
	Dispositivos y procedimientos	5	16,7
	Educativa/conductual	1	3,3
	Tipo de comparador(es)		
	Alternativa activa	20	66,7
	Práctica habitual/estándar	7	23,3
	Placebo o no hacer nada	3	10,0
	Descripción adecuada de las intervenciones y de los comparadores	28	93,3
	Presentación de la perspectiva del análisis	28	93,3
	Sistema sanitario	15	50,0
	Sistema sanitario y sociedad	7	23,3
	Sociedad	5	16,7
	Hospital	1	3,3
	Horizonte temporal		
	Corto plazo	17	56,7
	Largo plazo (>1 año)	13	43,3
	Se presenta el diagrama del modelo y/o el flujo de pacientes en una figura	23	76,7
	Se discuten los supuestos/asunciones	23	76,7
	Se discute la validación del modelo (cuando aplique)	8	26,7
	Se dan razones para la elección del modelo (cuando aplique)	14	46,7
	Medidas de eficacia/efectividad		
	Basadas en un único estudio	9	30,0
	Basadas en la síntesis de la evidencia (p.ej., revisiones sistemáticas y meta-análisis)	8	26,7
	Basadas en distintos estudios sin evaluación sistemática	13	43,3
	Descripción completa del cálculo de AVAC	12	40,0
	Se consideraron los daños/riesgos	12	40,0

## Cartas al editor

Tabla 1	Continuación				
Categoría	Característica	Número	%		
<b>Método</b>	Información sobre costes y recursos empleados				
	Fuente de información para costes	30	100,0		
	Cantidad de recursos	15	50,0		
	Año de las unidades monetarias	28	93,3		
	Tipo de costes				
	Costes directos	30	100,0		
	Costes directos e indirectos	14	46,7		
	Tasa de descuento para costes y AVAC	11	36,7		
	<b>Resultados</b>	Se presentan los costes netos	25	83,3	
		Se presentan los beneficios netos	22	73,3	
Se presenta la razón coste-efectividad incremental		26	86,7		
Intervalos de confianza (p.ej., IC 95%)		7	23,3		
Plano coste-efectividad		14	46,7		
Curva de aceptabilidad		14	46,7		
Se presentan análisis de sensibilidad		26	86,7		
Para costes		25	83,3		
Para estimaciones de efectividad/eficacia		21	70,0		
Para utilidades		15	50,0		
Para tasas de descuentos		5	16,7		
Tipo de análisis de sensibilidad					
Determinístico univariante		12	40,0		
Probabilístico		14	46,7		
Resultados para la variable principal en el análisis general					
Más costes, más AVAC		17	56,7		
Menos costes, más AVAC		9	30,0		
Más costes, AVAC comparables		2	6,7		
Costes comparables, más AVAC		1	3,3		
Menos costes, menos AVAC		1	3,3		
<b>Discusión</b>	Se discuten las limitaciones del estudio	28	93,3		
	Los resultados fueron comparados con los de otras evaluaciones económicas	20	66,7		
	Umbral hipotético de disposición a pagar				
	<30.000 €/AVAC	1	3,3		
	30.000 €/AVAC	20	66,7		
	>30.000 €/AVAC - ≤50.000 €/AVAC	1	3,3		
	>50.000 €/AVAC	3	10,0		
	No se presenta ni discute	5	16,7		
	Conclusión del estudio				
	Favorable	27	90,0		
Desfavorable	2	6,7			
Neutra	1	3,3			

## Cartas al editor

Tabla 1	Continuación		
Categoría	Característica	Número	%
Otros	Se presenta fuente de financiación	28	93,3
	Privada	20	66,7
	Pública	8	26,7
	Ninguna/no se presenta	2	6,7
	Se presenta declaración de conflictos de interés	18	60,0
	Con conflictos de interés	15	0,50
	Sin conflictos de interés	3	10,0
	Se presenta la contribución de cada uno de los autores	7	23,3

AVAC: Años de Vida Ajustados por Calidad; IC 95%: intervalo de confianza del 95%

de los estudios lo cual dificulta seriamente el traslado del conocimiento a la práctica clínica. Para ayudar a corregir este problema y aumentar el valor científico de los análisis coste-efectividad, se ha propuesto la adhesión a guías de publicación de la investigación<sup>7</sup>. Las guías de publicación de la investigación pueden ser útiles a los investigadores que realizan los estudios y a los revisores y editores que los evalúan para su publicación ya que ayudan a presentar una descripción clara y coherente de la investigación. La incorporación de las guías de publicación dentro del proceso de revisión por pares podría contribuir a la mejora de la calidad de los análisis coste-efectividad que se publican en revistas, mejorando la transparencia y credibilidad de los futuros estudios<sup>8</sup>.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386:743–800.
2. Catalá-López F, Ridaó M, Sanfèlix-Gimeno G, Peiró S. Cost-effectiveness of pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: qualitative synthesis of scientific evidence. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2013;6:168–77.
3. Neumann PJ, Stone PW, Chapman RH, Sandberg EA, Bell CM. The quality of reporting in published cost-utility analyses, 1976–1997. *Ann Intern Med*. 2000;132(12):964–72.
4. Catalá-López F, Ridaó M, Alonso-Arroyo A, García-Altés A, Cameron C, González-Bermejo D, et al. The quality of reporting methods and results of cost-effectiveness analyses in Spain: a methodological systematic review. *Syst Rev*. 2016;5:6.
5. Baker CB, Johnsrud MT, Crismon ML, Rosenheck RA, Woods SW. Quantitative analysis of sponsorship bias in economic studies of antidepressants. *Br J Psychiatry*. 2003;183:498–506.
6. Catalá-López F, García-Altés A, Alvarez-Martin E, Genova-Maleras R, Morant-Ginestar C. Economic evaluation of neurological and mental disorders in Spain: systematic review and comparative analysis. *Rev Neurol*. 2011;52:65–71.
7. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMJ*. 2013;346:f1049.
8. Rennie D, Luft HS. Pharmacoeconomic analyses: making them transparent, making them credible. *JAMA*. 2000;283:2158–60.

## Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) inducida por lamotrigina en un paciente bipolar

Giovanni Oriolo<sup>1</sup>  
A. Brugués<sup>2</sup>  
Luis Pintor<sup>3</sup>  
José M. Goikolea<sup>4</sup>

<sup>1</sup>MD, Departamento de Psiquiatría y Psicología, ICN, Hospital Clínic de Barcelona, España

<sup>2</sup>MD, Departamento de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, España

<sup>3</sup>MD, Psiquiatra, PhD, Unidad de Psiquiatría de Enlace y Psicopatología, Departamento de Psiquiatría y Psicología, ICN, Hospital Clínic de Barcelona, España

<sup>4</sup>Psiquiatra, PhD, Unidad de Trastornos Bipolares, Departamento de Psiquiatría y Psicología, ICN, Hospital Clínic de Barcelona, España



Correspondencia:

Oriolo Giovanni

Departamento de Psiquiatría y Psicología

Instituto Clínico de Neurociencias

Hospital Clínic de Barcelona

C/Villarroel 170

08032 Barcelona

Tel.: (+34) 93 227 5400 int.2323

Correo electrónico: oriol@clinic.ub.es

Estimado Editor,

El uso de lamotrigina está oficialmente aprobado en la epilepsia y para prevenir episodios de depresión en los pacientes con trastorno bipolar tipo I.<sup>1</sup> Es un fármaco inhibidor de los canales de sodio dependiente de voltaje y se plantea que pueda ser inhibidor de la liberación presináptica de glutamato. No obstante, los mecanismos de acción específica en la depresión bipolar son todavía pocos claros.<sup>2</sup> La lamotrigina es ampliamente utilizada por los psiquiatras en su práctica clínica, a pesar de la frecuencia con la que puede causar rash cutáneos severos. Se calcula que aproximadamente entre un 5 y un 10% de los pacientes que empiezan lamotrigina desarrollan rash cutáneo benigno,<sup>3</sup> mientras que un 0,3% desarrollaría un rash cutáneo grave con disfunción multiorgánica.<sup>4</sup> Se sabe que una dosificación inicial lenta es de fundamental importancia para minimizar el riesgo de desarrollar rash cutáneos.<sup>3</sup> La reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés), es un síndrome raro y potencialmente letal que puede ser inducido por lamotrigina. La mortalidad asociada al síndrome es mayor del 10%,<sup>5</sup> por lo que su prevención y su rápido diagnóstico es de extrema importancia para interrumpir de forma inmediata el fármaco responsable, así como para empezar tratamiento con corticoides. Sin embargo, la larga latencia entre la exposición al fármaco y la aparición del síndrome, habitualmente entre 2 y 8 semanas, y la gran variabilidad en la presentación clínica del DRESS, son factores que pueden incrementar la probabilidad de un diagnóstico erróneo y, por ende, retrasar la suspensión de la lamotrigina, lo que supone una peor evolución clínica y un mayor riesgo de muerte. La finalidad de esta carta es la de resaltar, a través de la presentación de un caso clínico, las dificultades que en la práctica clínica encontramos para realizar un correcto diagnóstico de estos procesos, y la relevancia que esto tiene, ya que, por su gravedad, pueden llegar a ocasionar la muerte.

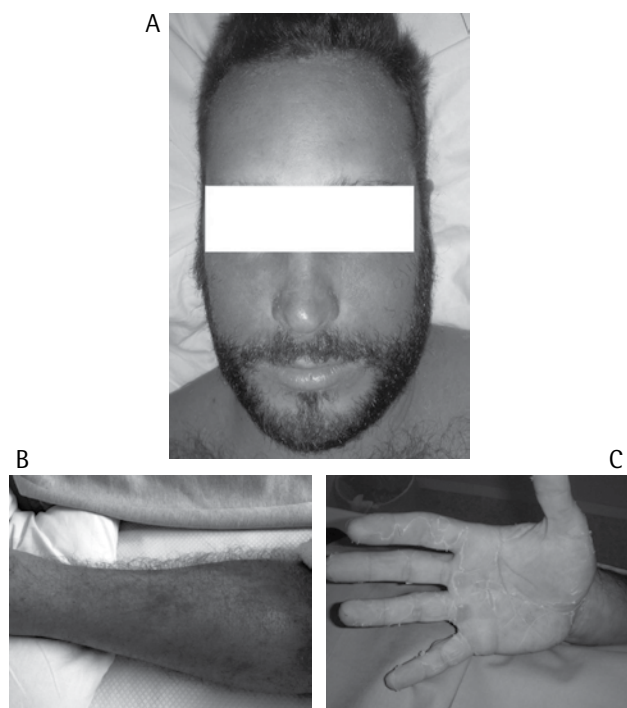
Se presenta el caso de un varón de 25 años, diagnosticado de trastorno bipolar tipo I a los 19 años en contexto de un episodio maniaco, que ha presentado a lo largo de su enfermedad múltiples y episodios maniacos y depresivos graves. Durante el último ingreso hospitalario a raíz de un nuevo episodio maniaco con síntomas psicóticos, se añadió lamotrigina al tratamiento habitual con litio 1600 mg/día,

risperidona 4,5 mg/día y lormetazepam 2 mg/día, con la intención de prevenir posibles recurrencias de episodios depresivos. Tras la remisión completa de los síntomas maniacos 17 días después del ingreso, se procedió al alta hospitalaria. La lamotrigina se inició en régimen de hospitalización con 25 mg/día los primeros 6 días, pasando a 50 mg/día el día del alta, con aparente buena tolerabilidad. Tras 7 días a 50 mg diarios, se indicó el incremento de lamotrigina hasta 200 mg/día en los sucesivos 16 días a raíz de la aparición de síntomas depresivos. 35 días después del inicio del tratamiento con lamotrigina, aparecieron lesiones eritematosas y pruriginosas en las extremidades superiores por lo que el paciente acudió al servicio de urgencias. Tras visita médica, fue diagnosticado de sarna y se inició tratamiento ambulatorio con permetrina sin mejoría clínica. Al cabo de 72 horas, las lesiones eritematosas se generalizaron por lo que decidió acudir nuevamente a urgencias para revaloración. A su llegada destacaba eritrodermia ocasionada por lo confluencia de lesiones en diana con pústula central junto a importante edema facial y poliadenopatías axilares e inguinales (Figura 1A, 1B, 1C). No se objetivó afectación de mucosas. El signo de Nikolsky fue negativo. Destacaba además inestabilidad hemodinámica asociada a fiebre de 39°C por lo que se decidió ingreso de urgencia en la unidad de cuidados intensivos de medicina interna. En la analítica sanguínea se encontró leucocitosis con neutrofilia y eosinofilia, insuficiencia renal aguda con hiponatremia, incremento de los enzimas hepáticos y alteraciones en la hemostasia (ver Tabla 1 para detalles). Tras anamnesis farmacológica, se diagnosticó síndrome DRESS secundario a lamotrigina siguiendo los criterios RegiSCAR<sup>6</sup> (Tabla 2). Con el empeoramiento del cuadro clínico, se desarrolló una intoxicación por litio, secundaria a una insuficiencia renal aguda. Durante la hospitalización, se interrumpió el tratamiento con lamotrigina y litio, se inició sueroterapia y se realizó tratamiento con prednisona 1mg/kg/día y antibióticos por vía endovenosa. Se alcanzó la remisión completa del cuadro al cabo de 2 meses, sin recurrencias ni descompensaciones del trastorno bipolar. Se reinició entonces el tratamiento con litio.

### Discusión

El riesgo de efectos secundarios graves y potencialmente letales asociados a la lamotrigina, requiere sopesar de forma muy cuidadosa los beneficios y riesgos para el paciente. Además, como muestra este caso, es de vital importancia tener en cuenta diferentes aspectos para garantizar al máximo la seguridad del paciente. Primero, el ajuste de dosis de lamotrigina más rápidamente que lo recomendado en las guías clínicas, puede incrementar el riesgo de reacciones cutáneas graves,<sup>3</sup> e influir en el desarrollo de un síndrome DRESS como en el caso de nuestro paciente. Es fundamental cumplir con las recomendaciones de dosificación teniendo en cuenta posibles interacciones farmacológicas.





**Figura 1** A. Edema facial con eritrodermia. B. Confluencia de lesiones en diana, localizadas en cara anterior de extremidad inferior izquierda. C. Descamación de las lesiones en palma mano derecha.

Segundo, la latencia entre la introducción de lamotrigina y el desarrollo del síndrome DRESS, puede incrementar el riesgo de error diagnóstico. Por un lado, el paciente tiene que estar informado de los riesgos de reacciones dermatológicas secundarias a la introducción del fármaco, resaltando el tiempo en que se pueden desarrollar, para que pueda recordar comunicarlo al médico de atención primaria o de urgencias en caso de rash. Por otro lado, los médicos que valoran lesiones dermatológicas, tendrían que realizar una anámnese farmacológica que cubra por lo menos los 3 meses anteriores a la aparición de las mismas.

Tercero, la complejidad clínica del síndrome DRESS, que presenta una incidencia entre 1/1000 y 1/10.000<sup>7</sup> y alta mortalidad,<sup>5</sup> reside en los diferentes patrones de erupción cutánea que puede mostrar, que pueden inducir a errores diagnósticos como en el caso descrito. La frecuente reactivación del Herpes virus 6 y 7 y del virus Epstein-Barr observada en la DRESS, pueden contribuir a la diversificación de las lesiones cutáneas. También la implicación de los órganos internos puede variar. Además del hígado y del riñón, que son los órganos más frecuentemente afectados,<sup>8</sup> se han descritos casos de pancreatitis,<sup>9</sup> síndrome de distress respiratorio

**Tabla 1** Variables demográficas del paciente, constantes vitales y principales resultados de laboratorio el día de admisión en hospital

VARIABLES DEMOGRÁFICAS	
Edad (años)	25
Etnia	Caucásico
Nivel de educación	Bachillerato
Estado civil	Soltero
Ocupación laboral	Empleado a tiempo parcial. Estudiante universitario
Alergias o efectos secundarios a tratamiento	No alergias referidas. Episodio de distonía aguda por risperidona
Uso de sustancias	Tabaco. En el pasado cannabis y alcohol
Diagnósticos	Trastorno bipolar tipo I
CONSTANTES VITALES	
Temperatura corporal	39,9 °C
Frecuencia cardiaca	145 latidos por minuto
Frecuencia respiratoria	25 respiraciones por minuto
Tensión arterial	68/45 mmHg
RESULTADOS DE LABORATORIO	
Leucocitos	20,13x10 <sup>9</sup> /L
Eosinófilos	3,8x10 <sup>9</sup> /L
Neutrófilos	17,7x10 <sup>9</sup> /L
Creatinina	2,18 mg/dL
Electrolitos (Sodio, Potasio)	123 mg/dL 4,8 mg/dL
Alanina Aminotransferasa	115 UI/L
Hemostasia (PT, PTT)	17,5 sec - 34,7 sec
Gasometría arterial (pH, pCO <sub>2</sub> , pO <sub>2</sub> , HCO <sub>3</sub> )	7,487 24,5 mmHg 111,5 mmHg 18,1 mmol/L
Proteína C reactiva	24,45 mg/dL
Litemia	1,88 mEq/L
Hemocultivo	Negativo
Serología viral (HBV, HCV, EBV, HHV 6)	Negativo

PT: Tiempo de protombina; PTT: Tiempo parcial de tromboplastina; pCO<sub>2</sub>: presión parcial de dióxido de carbono; pO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno; HCO<sub>3</sub>: bicarbonato; HBV: Virus Hepatitis B; HCV: Virus Hepatitis C; EBV: Virus Epstein-Barr; HHV 6: Herpes virus

Tabla 2	Puntuación RegiSCAR para diagnóstico de síndrome DRESS			
	Características	No	Sí	Desconocido
Fiebre (>38,5 °C)	-1	0	1	
Linfonodos aumentados de volumen (>2 sitios, >1 cm)	0	1	0	
Linfocitos atípicos	0	1	0	
Eosinofilia	0		0	
• 700-1.499 o 10%-19,9%		1		
• ≥1.500 o ≥20%		2		
Rash Cutáneo	0		0	
• Extensión >50%	0	1	0	
• Por lo menos 2 entre: edema, infiltración, purpura, decapado	-	1	0	
• Biopsia sugerente DRESS		0	0	
Compromisión órganos internos	0		0	
• Uno		1		
• Dos o más		2		
Resolución en más de 15 días	-1	0	-1	
Evaluación de otras causas potenciales (Hemocultivo, serología HAV, HBV, HCV; Clamidia, Mycoplasma)				
Si >3 negativo	0	1	0	
Puntuación final: <2 = no; 2-3 = Posible; 4-5 = Probable; >5 = Definitivo				

y miocarditis.<sup>7</sup> En este contexto, no sorprende la ausencia de un diagnóstico estándar y seguro del síndrome DRESS. Los criterios expuestos en la Tabla 2 permiten orientar el diagnóstico con diferentes rangos de probabilidad. Todos estos factores asociados al síndrome DRESS pueden inducir un retraso en el correcto diagnóstico, y retrasar la intervención terapéutica, sobre todo la interrupción del fármaco con incremento del riesgo de mortalidad. Así, en los pacientes con trastorno bipolar tratados con litio, la descompensación hemodinámica y la insuficiencia renal asociada al síndrome, pueden inducir incremento de niveles de litio, y esto ocasionar la aparición de signos y síntomas clínicos de intoxicación grave. Además, el tratamiento del síndrome DRESS implica la necesidad de utilizar corticoides a alta dosis,<sup>10</sup> con los riesgos de descompensación maniaca que puede conllevar.

Por todo ello, debemos tener en cuenta en estos casos, la titulación de la dosis de lamotrigina, la demora en la

aparición de los síntomas graves, el polimorfismo de los síntomas cutáneos, y las complicaciones secundarias al propio DRESS y a los cambios metabólicos subsecuentes.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés para declarar.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Weisler RH, Calabrese JR, Bowden CL, Ascher JA, DeVeaugh-Geiss J, Evoniuk G. Discovery and development of lamotrigine for bipolar disorder: a story of serendipity, clinical observations, risk taking, and persistence. *J Affect Disord.* 2008;108:1-9.
2. Geddes JR, Gardiner A, Rendell J, Voysey M, Tunbridge E, Hinds C, et al. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2 x 2 factorial randomised trial. *Lancet Psychiatry.* 2016;3:31-9.
3. Calabrese JR, Sullivan JR, Bowden CL, Suppes T, Goldberg JF, Sachs GS, et al. Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: clinical relevance and management. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:1012-9.
4. Hirsch LJ, Weintraub DB, Buchsbaum R, Spencer HT, Straka T, Hager M, et al. Predictors of lamotrigine-associated Rash. *Epilepsia.* 2006;47(2):318-22.
5. Cacoub P, Mussette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, Roujeau JC. The DRESS Syndrome: A Literature Review. *The Am J Med.* 2011;124:588-97.
6. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 2007;156:609-11.
7. Boquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15:250-7.
8. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome. Part I. Clinical Perspectives. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):693e1-e14.
9. Roquin G, Peres M, Lerolle N, Dib N, Mercat A, Croue A, et al. First report of lamotrigine-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome with pancreatitis. *Ann Pharmacother.* 2010;44(12):1998-2000.
10. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome. Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):709e1-e9.