

Nota Clínica: Encefalitis anti-receptor N-metil-D-aspartato con sintomatología psiquiátrica

Ana Iglesias-Alonso¹
Celso Iglesias-García²

¹Universidad de Oviedo
²Servicio de Salud del Principado de Asturias. Área VIII.
Universidad de Oviedo, CIBERSAM, INEUROPA

Correspondencia:
Celso Iglesias García
Área de Gestión Clínica de Salud Mental. Área Sanitaria VIII
C/ Jove y Canella 1
33900 Langreo. Asturias
Correo electrónico: Iglesias.celso@sespa.es

Estimado Editor,

La encefalitis Anti-Receptor de N-metil-D-aspartato (anti-NMDA-R), es una forma grave de encefalitis autoinmune que produce una pérdida de receptores NMDA del glutamato. Se ha descrito con frecuencia como síndrome paraneoplásico (asociado a teratoma ovárico, teratoma testicular o cáncer de pulmón de células pequeñas), pero también puede darse en personas sin tumores. Hasta la fecha no hay estimaciones de las tasas de prevalencia, pero los estudios epidemiológicos sugieren que la encefalitis anti-receptor NMDA puede ser la segunda causa de encefalitis autoinmune tras la encefalitis aguda desmielinizante^{1,2}.

Su causa es una reacción autoinmune mediada por anticuerpos contra las subunidades NR1 y NR2 del receptor NMDA, predominante en el hipocampo y presente en menor número en el cerebro anterior, ganglios basales médula espinal y cerebelo; áreas cerebrales relacionadas con la memoria, la personalidad, el movimiento y el control autonómico. Su manifestación clínica es multiforme, con manifestaciones sintomáticas en la personalidad, cognición, actividad motora y vegetativa. Con frecuencia debuta con síntomas psiquiátricos. El trastorno puede ser diagnosticado de forma precisa y tiene tratamiento efectivo en muchos casos²⁻⁵.

Caso Clínico

Se presenta el caso clínico de una paciente joven, ingresada en la Unidad de Psiquiatría de un Hospital General por un cuadro psiquiátrico agudo grave, que resultó ser la manifestación de inicio de una encefalitis autoinmune vinculada a la expresión de anticuerpos anti receptor NMDA.

Mujer de 23 años, sin antecedentes familiares de interés. Antecedentes personales de artritis juvenil y quistes de ovario. Fumadora habitual, sin otros hábitos tóxicos ni antecedentes psiquiátricos. Acudió al Servicio de Urgencias del hospital por un cuadro de ansiedad y cefalea frontal de varios días de evolución. En las semanas previas había presen-

tado disminución del estado de ánimo y algún pensamiento relativo a la muerte. La paciente se encontraba afebril, con un nivel de conciencia normal, sin déficit neurológico focal ni signos meníngeos; el resto de la exploración no evidenció hallazgos clínicos relevantes. Las constantes vitales y los exámenes complementarios realizados (hemograma, bioquímica, ECG, Rx de tórax) fueron normales. Fue dada de alta con el diagnóstico de Trastorno de Ansiedad y se le pautó tratamiento con benzodiazepinas.

Veinticuatro horas después del alta de urgencias, la familia nota la aparición brusca de inquietud psicomotriz de intensidad progresiva, hipersensibilidad a los ruidos, miedo, pensamientos reiterativos, alucinaciones auditivas y alteraciones de conducta (impulsividad y agresividad verbal y física). Doce horas después del inicio de este cuadro clínico fue llevada nuevamente al Servicio de Urgencias del Hospital. A su llegada la paciente presentaba inquietud, desorganización conductual (risas inmotivadas, perplejidad, reiteración) y alteraciones perceptivas (alucinaciones auditivas). La exploración psicopatológica reglada no fue posible debido a la desorganización conductual y del pensamiento. La exploración física y las constantes vitales eran normales. La paciente fue ingresada la Unidad de Psiquiatría con el diagnóstico de sospecha de "episodio psicótico de características atípicas" y fue tratada de forma aguda con 5 mg de Haloperidol intramuscular y, posteriormente, se instauró tratamiento oral (10 mg de Olanzapina oral cada 12 horas). La respuesta al tratamiento antipsicótico fue mala; prácticamente desde el ingreso los síntomas (alucinaciones auditivas y visuales, perplejidad, disgregación del pensamiento y desorganización conductual) fueron progresivamente en aumento y la comunicación con la paciente se hizo cada vez más difícil.

Tras 48 horas de ingreso en la Unidad de Psiquiatría la paciente presentó un pico febril, dificultad respiratoria, disminución de la saturación de O₂, disminución del nivel de conciencia y taquicardia sinusal por lo que fue trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos. Ya en la UCI se produjo una disminución progresiva del nivel de conciencia, con pupilas midriáticas y signos meníngeos dudosamente positivos, doce horas después la paciente entró en estado de coma que hizo necesaria la asistencia ventilatoria invasiva. Al día siguiente la paciente presentó una crisis tónico-clónica generalizada que respondió bien al tratamiento.

Ante la sospecha de meningoencefalitis se le realizaron exámenes complementarios que incluyeron: punción lumbar que evidenció pleocitosis y predominio linfocítico, tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear cerebral sin resultados anómalos; electroencefalograma que mostró un trazado basal anormalmente lentificado, con signos multifocales de irritabilidad, compatible con encefalitis aguda.

Los estudios en LCR microbiológicos y serológicos descartaron infección bacteriana o por hongos, infección vírica por herpes simple 1 y 2, citomegalovirus, virus de Epstein Barr, virus JC, HTLV-1, VIH, virus hepatitis B y C, y enterovirus. La ausencia de resultados positivos a los exámenes de rutina y las características del LCR (pleocitosis linfocítica) y la naturaleza del cuadro clínico llevó a realizar nuevos estudios del LCR encontrando niveles altos de anticuerpos anti receptor NMDA. Se inició inmunoterapia y screening de tumores, apareciendo en la Tomografía imágenes sugestivas de teratomas en ambos ovarios, realizándose exéresis de los mismos. En el momento de realización de este artículo la paciente permanecía ingresada en UCI sin recuperación clínica y con pronóstico incierto.

Discusión

Se describe un caso de presentación clásica de encefalitis Anti-NMDA-R en una mujer joven con teratoma de ovario bilateral. Las manifestaciones iniciales fueron síntomas psiquiátricos graves. Se descartaron trastornos tóxicos, infecciosos o metabólicos y se evidenció la presencia de anticuerpos en suero y LCR contra el receptor NMDA.

Este caso pone de manifiesto la necesidad de considerar esta patología en el diagnóstico diferencial: tanto en pacientes con sospecha de encefalitis vírica; como en pacientes jóvenes, especialmente mujeres, que presentan síntomas psiquiátricos, neurológicos o autonómicos bruscos, poco explicables o de evolución atípica.

La necesidad de considerar este posible diagnóstico diferencial resulta especialmente importante en el caso de los profesionales que realizan atención psiquiátrica urgente, ya que no resulta infrecuente que, como en el caso que se presenta, los síntomas prodrómicos o precoces de este tipo de encefalitis sean exclusivamente psiquiátricos. El caso presentado aporta, además, elementos que pueden ser valiosos para orientar el diagnóstico precoz: el cuadro fue relativamente brusco; se dio en ausencia de consumo de tóxicos; existieron síntomas físicos acompañantes (aunque en este caso la cefalea no fue un síntoma constante, sí estuvo presente en algún momento del inicio del cuadro); y la respuesta a los antipsicóticos fue nula. También se pone de manifiesto que, aunque en ocasiones la perplejidad y la desorganización conductual hacen difícil una exploración reglada, en la exploración psiquiátrica urgente deben hacerse todos los esfuerzos posibles para asegurar que estos síntomas no enmascaran una disminución del nivel de

Tabla 1 Diagnóstico diferencial de la encefalitis anti receptor NMDA²

Diagnóstico diferencial Neurológico
Encefalitis viral Vasculitis cerebral Otras encefalitis autoinmunes Encefalitis letárgica
Diagnóstico Diferencial Psiquiátrico
Primer episodio psicótico Psicosis postnatal

conciencia, desorientación o déficit cognitivo (fundamentalmente mnésico) que orientaría el diagnóstico hacia un proceso de etiología orgánica.

La encefalitis anti receptor NMDA es un síndrome complejo con un amplio diagnóstico diferencial (Tabla 1) y síntomas psiquiátricos que pueden ser predominantes al inicio, por lo que el psiquiatra de urgencias puede tener un papel crucial en el diagnóstico precoz.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:835-44.
2. Barry H, Byrne S, Barrett E, Murphy KC, Cotter DR. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull*. 2015;39:19-23.
3. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008;7:1091-8.
4. Day GS, High SM, Cot B, Tang-Wai DF. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case report and literature review of an under-recognized condition. *J Gen Intern Med*. 2011;26:811-6.
5. Herrero-Velazquez S, Luis Guerrero-Peral A, Gamez-Leyva G, Fernandez-Buey MN, Conde A, Rodriguez M, et al. [Encephalitis due to antibodies against the NMDA receptor. A case report of a female patient with no associated tumour and a literature review]. *Rev Neurol*. 2010;50:661-6.

Síndrome de hiperemesis cannabinoide: reporte de dos casos

Andrea González¹

José M. Galletero²

¹Médico adjunto Hospital de día,
Servicio de Psiquiatría Avances Médicos S. A. (AMSA).
Bilbao, Bizkaia

²Director médico hospitalario Avances Médicos S.A. (AMSA).
Profesor Titular de Psiquiatría, Facultad de Medicina U.P.V.-E.H.U.

Correspondencia:
Andrea González
Avances Médicos
Manuel Allende 19 bis 1º planta
48010 Bilbao, Bizkaia (España)
Correo electrónico: andreaagonza80@gmail.com

Estimado Editor,

El síndrome de hiperemesis cannabinoide es una entidad clínica caracterizada por episodios de hiperemesis refractaria en asociación con el uso crónico de cannabis. El diagnóstico puede no ser considerado por los clínicos debido a su reciente descripción en la literatura médica, su presentación atípica y el predominio de síntomas psicósomáticos. En muchos casos, el desconocimiento del síndrome lleva a diagnósticos erróneos como vómitos psicógenos o vómitos cíclicos. En el presente artículo se describen dos casos del mismo y las consideraciones diagnósticas que permitieron realizar el diagnóstico. Se realiza además una breve revisión de la literatura sobre el síndrome que incluye su posible etiopatogenia, criterios de diagnóstico y tratamiento. Se concluye sobre la importancia de la consideración de este síndrome refractario a los tratamientos que resulta sin embargo reversible con la abstinencia sostenida al cannabis.

Introducción

La presencia de hiperemesis refractaria a los tratamientos convencionales y sin una causa orgánica evidente como principal motivo de derivación al psiquiatra representa un fenómeno psicósomático atípico que conlleva consideraciones diagnósticas y terapéuticas tan complejas como interesantes. Aunque en dichos casos se aplicaría el diagnóstico de lo que se ha denominado tradicionalmente vómito psicógeno, recogido en el DSM-IV en la categoría residual vómitos asociados con otras alteraciones psicológicas¹, dicho diagnóstico resulta esencialmente de exclusión, mal definido y conceptualizado confusamente ya como un trastorno conversivo, un trastorno somatomorfo o un síntoma propio de trastornos del espectro depresivo ansioso².

Se describen a continuación dos casos del denominado Síndrome de hiperemesis cannabinoide³. Dicho síndrome

evidencia la relevancia de realizar un diagnóstico diferencial adecuado entre aquellos síndromes funcionales y aquellos de presunto origen psicógenos y pone de relieve la importancia de la ya documentada relación entre el trastorno por consumo de cannabis y una serie diversa de trastornos derivados^{4,5}.

Casos Clínicos

Caso 1

Mujer de 22 años de edad. Antecedentes de hipercolesterolemia y cefalea migrañosa desde la niñez. A los 14 años de edad inicia psicoterapia debido a inestabilidad emocional, conductas oposicionistas y heteroagresivas, abandono de estudios y consumo abusivo de sustancias psicoactivas. A los 17 años de edad comienza a presentar episodios de náuseas y vómitos incoercibles de uno a dos días de evolución, sin ningún precipitante evidente, que se repiten de manera periódica en intervalos de semanas a meses y que dada la gravedad sintomática le obligan a consultar en los servicios de urgencias. Debido a estos episodios en los últimos cuatro años la paciente es derivada de los Servicios de Urgencias para evaluación psiquiátrica tras descartar alteración orgánica y sin ninguna respuesta a los tratamientos médicos convencionales. Se observa al ingreso un cuadro estereotipado de marcada gravedad sintomática caracterizado por náuseas y vómitos incoercibles, altos niveles de ansiedad con tendencia a la agitación psicomotriz, dolor abdominal intenso, sudoración y polidipsia. Los análisis evidencian leucocitosis y alteraciones electrolíticas leves así como tóxicos en orina positivos a cannabis. Se aplica tratamiento sintomático con midazolam 2.5 mg y sulpiride 50 mg intramuscular cada 12 horas observándose resolución sintomática en un periodo de dos a tres días. La paciente suele abandonar los diferentes tratamientos propuestos y en los últimos cuatro años solo se ha observado remisión sintomática durante los periodos de abstinencia sostenida a cannabis.

Caso 2

Paciente de 56 años de edad, quien asiste a hospital de día derivado por especialista digestivo debido a trastorno de ansiedad asociado a episodios de hiperemesis a repetición sin causa orgánica evidente que le han llevado a consultar en las urgencias de manera recurrente en los últimos seis meses. Antecedentes de cuadros migrañosos habituales, tabaquismo y consumo ocasional de alcohol. Consultó por primera vez a los 51 años por crisis de ansiedad de tres años de evolución, con preocupaciones hipocondriacas y sintomatología gastrointestinal inespecífica. En el momento de la consulta el paciente refería que los episodios de vómitos solo

se aliviaban con el uso de baños de agua caliente resultando refractarios a los tratamientos médicos. Se documenta entonces por primera vez consumo activo de cannabis desde la adolescencia con un consumo a diario en cantidad variable con periodos máximos de abstinencia de uno a tres meses. Al momento del ingreso el paciente reporta en las últimas semanas abstinencia a cannabis y desde entonces sin nuevos episodios de emesis. Se inicia tratamiento psicoterapéutico y se evidencia abstinencia a cannabis con tóxicos seriados en orina observándose remisión sostenida de los episodios de vómito.

Discusión y conclusiones

Si bien en ambos casos clínicos se presentan trastornos mentales comórbidos de base, los episodios de hiperemesis aparecen como parte de un complejo sintomático que no permitiría la consideración del vómito como síntoma de un síndrome ansioso o depresivo. Esta primera consideración semiológica permitió descartar además el diagnóstico de vómitos psicógenos como uno altamente inespecífico y condujo hacia la consideración de un síndrome somático funcional definido como Síndrome de vómito cíclico⁶⁻⁸.

Dicho cuadro se caracterizaría por episodios estereotipados y recurrentes de náuseas y vómitos refractarios a los tratamientos antieméticos convencionales de duración de horas a días con un intervalo libre de síntomas de semanas a meses⁹. Aunque de etiología desconocida, es considerado por muchos la manifestación de una diátesis migrañosa⁸. La ausencia de respuesta en el caso 1 a diferentes tratamientos antimigrañosos así como la presencia en el segundo caso de un síntoma atípico como el uso compulsivo de baños de agua caliente, condujo necesariamente a una reconsideración diagnóstica que permitió plantear el diagnóstico de Síndrome de hiperemesis cannabinoide, diagnóstico que posteriormente se consideró corroborado por la remisión sostenida de los episodios de vómito mientras en ambos casos se mantuvo la abstinencia y la reactivación repetida de los mismos en el caso 1 una vez se reactivaba el consumo de cannabis.

En 2004 el australiano G. H. Allen propone el cannabis como la causa del síndrome de vómito cíclico a partir de la observación clínica de 19 pacientes atendidos en las urgencias por cuadros de vómitos recurrentes que presentaban además dependencia a cannabis³. Desde entonces se han recogido una serie creciente de casos¹⁰⁻¹² que finalmente han permitido a varios autores delimitar los que serían los criterios diagnósticos del denominado Síndrome de hiperemesis cannabinoide tal como se resume en la tabla 1¹³⁻¹⁵. Aunque no se considera un criterio esencial, los baños de agua caliente se presentan como un síntoma patognomónico del síndrome que ocurriría en aproximadamente el 91%

Tabla 1 Criterios diagnósticos del Síndrome de Hiperemesis Cannabinoide

Esenciales o mayores	Uso crónico de cannabis de manera regular Episodios de náuseas y vómitos severos y recurrentes a lo largo de meses o años Resolución del cuadro con la abstinencia
De apoyo	Baños compulsivos con agua caliente Dolor abdominal sin evidencia de enfermedad pancreática o vesicular
Otros	Menor de 50 años Pérdida de peso (>5 kg) Hábito intestinal normal Polidipsia

de los casos y aparece como el elemento diagnóstico inicial en algunos algoritmos¹⁶. El alivio de los síntomas parece ser dependiente de la temperatura y aparece como una conducta aprendida que está ausente durante los primeros episodios y una vez remiten los síntomas.

Clínicamente resulta llamativa la presencia de vómitos en pacientes en los que se esperaría el conocido efecto antiemético del cannabis. La principal hipótesis etiológica apunta hacia el desarrollo de una toxicidad crónica que determinaría una respuesta paradójica al cannabis en sujetos susceptibles y de esta manera se han propuesto varias teorías fisiopatológicas que involucran al sistema endocannabinoide¹⁰. En este sentido, los criterios diagnósticos mayores establecen la exposición crónica al cannabis como el criterio esencial y tal como sucede en ambos casos se trataría de consumidores regulares expuestos de manera acumulativa a grandes cantidades de cannabis. En la farmacocinética del delta-9tetrahidrocannabinol, principal componente activo del cannabis, resalta su alto volumen de distribución que llevaría a la acumulación en los consumidores crónicos y a su potencial toxicidad en pacientes predispuestos. Algunos autores sugieren que en sujetos susceptibles los efectos eméticos del cannabis en el plexo entérico contrarrestarían los efectos antieméticos centrales a través de la alteración del vaciamiento gástrico. Por otra parte se propone la alteración del sistema hipotálamo hipófisis adrenal que explicaría las alteraciones autonómicas variadas y graves que presentan los pacientes de manera característica. La toxicidad crónica del cannabis llevaría a una alteración de la termorregulación, de manera que los baños de agua caliente aliviarían la disminución de la temperatura corporal central. En roedores el efecto hipotérmico del THC está bien documentado vía

activación de los receptores CB1 hipotalámicos. Otros autores han resaltado el papel de las prácticas modernas de producción del cannabis que determinan productos con componentes activos de alta potencia y por tanto una mayor exposición a THC^{10,11} así como el posible rol emético de componentes adicionales de la marihuana como cannabidiol o cannabigerol.

Dado que el cuadro es autolimitado y el tratamiento final del síndrome sería la abstinencia a cannabis, durante el episodio de emesis el principal tratamiento sería de soporte evitando complicaciones y algunos reportan útil el uso de benzodiazepinas o antipsicóticos^{11,17}. La consideración de este diagnóstico diferencial resulta esencial a la hora de evaluar pacientes con las características clínicas descritas pues el cannabis resulta una causa reversible cuyo tratamiento determina la remisión de un cuadro clínico que de no ser resuelto determinaría un mal pronóstico. El reconocimiento de estos casos permitirá también avanzar en la descripción de este síndrome así como en la comprensión de la relación entre síndromes funcionales y los trastornos mentales.

Conflicto de Intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aliño JLL, Miyar MV. DSM-IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. American Psychiatric Pub; 2008.
2. Muraoka M, Mine K, Matsumoto K, Nakai Y, Nakagawa T. Psychogenic vomiting: the relation between patterns of vomiting and psychiatric diagnoses. *Gut*. 1990;31(5):526-8.
3. Allen JH, de Moore GM, Heddle R, Twartz JC. Cannabinoid hyperemesis: cyclical hyperemesis in association with chronic cannabis abuse. *Gut*. 2004;53(11):1566-70.
4. Fernández-Artamendi S, Fernández-Hermida JR, Secades-Villa R, García-Portilla P. Cannabis y Salud Mental. *Actas Esp Psiquiatr*. 2011;39(3):180-90.
5. Mesias B, Basurte I, Morant C, Ochoa E, Poyo F, Babin F. Abuse or dependence on cannabis and other psychiatric disorders. Madrid study on dual pathology prevalence. *Actas Esp Psiquiatr*. 2013;41(2):122-9.
6. Talley NJ. Functional nausea and vomiting. *Aust Fam Physician*. 2007;36(9):694.
7. Levenson JL, Sonje S. Cyclic vomiting syndrome, part 2. *Prim Psychiatry*. 2009;16(9):25-8.
8. Sonje S, Levenson JL. Cyclic Vomiting Syndrome, Part 1. *Prim Psychiatry*. 2009;16(6):15-8.
9. Fleisher DR, Gornowicz B, Adams K, Burch R, Feldman EJ. Cyclic Vomiting Syndrome in 41 adults: the illness, the patients, and problems of management. *BMC Med*. 2005;3:20.
10. Iacopetti CL, Packer CD. Cannabinoid hyperemesis syndrome: a case report and review of pathophysiology. *Clin Med Res*. 2014;12(1-2):65-7.
11. Cox B, Chhabra A, Adler M, Simmons J, Randlett D. Cannabinoid hyperemesis syndrome: case report of a paradoxical reaction with heavy marijuana use. *Case Rep Med*. 2012; 2012:757696.
12. Sullivan S. Cannabinoid hyperemesis. *Can J Gastroenterol*. 2010; 24(5):284-5.
13. Nicolson SE, Denysenko L, Mulcare JL, Vito JP, Chabon B. Cannabinoid hyperemesis syndrome: a case series and review of previous reports. *Psychosomatics*. 2012;53(3):212-9.
14. Simonetto DA, Oxentenko AS, Herman ML, Szostek JH. Cannabinoid hyperemesis: a case series of 98 patients. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(2):114-9.
15. Sontineni SP, Chaudhary S, Sontineni V, Lanspa SJ. Cannabinoid hyperemesis syndrome: clinical diagnosis of an underrecognized manifestation of chronic cannabis abuse. *World J Gastroenterol*. 2009;15(10):1264-6.
16. Wallace EA, Andrews SE, Garmany CL, Jelley MJ. Cannabinoid hyperemesis syndrome: literature review and proposed diagnosis and treatment algorithm. *South Med J*. 2011;104(9):659-64.
17. Witsil JC, Mycyk MB. Haloperidol, a Novel Treatment for Cannabinoid Hyperemesis Syndrome. *Am J Ther*. November

Manía y cáncer de páncreas

Nieves Basterreche^{1,2}
Aurora Arrúe³
Ainara Arnaiz¹
Leire Erkoreka^{2,4}
David Peralta¹
Mercedes Zumárraga³

Correspondencia:
Mercedes Zumárraga
Departamento de Investigación Neuroquímica
Hospital de Zamudio. Red de Salud Mental de Bizkaia.
Arteaga Auzoa, 45
48170 Zamudio, Bizkaia Spain
Tel.: 944006519. Fax: 944006526.
Correo electrónico: mercedes.zumarragaortiz@osakidetza.eus

¹Hospital de Zamudio. Unidad de Hospitalización de Corta Estancia. Red de Salud Mental de Bizkaia. Zamudio, Bizkaia. Spain

²Universidad del País Vasco. Facultad de Medicina. Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica. Leioa, Bizkaia. Spain

³Hospital de Zamudio. Departamento de Investigación Neuroquímica. Red de Salud Mental de Bizkaia. Zamudio, Bizkaia. Spain

⁴Centro de Salud Mental de Barakaldo. Red de Salud Mental de Bizkaia. Barakaldo, Bizkaia. Spain

Estimado Editor,

El carcinoma de páncreas presenta una frecuente comorbilidad psiquiátrica. En concreto, su asociación con el trastorno depresivo mayor está descrita hasta en un 75% de

los casos; además, en el 50% de ellos los síntomas depresivos preceden al diagnóstico oncológico. Describimos el caso clínico de un paciente que, de forma excepcional, presentó un episodio maniaco en el contexto de un diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas. El inicio de los síntomas psiquiátricos precedió al diagnóstico oncológico. No había patología metastásica cerebral y no existían antecedentes personales ni familiares de trastorno afectivo bipolar. Según nuestro conocimiento únicamente se ha publicado un caso de manía como forma de presentación de un cáncer de páncreas. Discutimos una de las hipótesis que relacionan fisiopatológicamente el cáncer de páncreas y los trastornos afectivos, incluido el trastorno afectivo bipolar. Se postula que ambas patologías tienen en común un componente inflamatorio mediado por citoquinas. Además, consideramos que la presencia de una variante rara de susceptibilidad genética al trastorno bipolar podría explicar la aparición del inusual cuadro maniaco en nuestro paciente.

Introducción

Los pacientes oncológicos presentan comorbilidad psiquiátrica con elevada frecuencia. Los trastornos del ánimo y de ansiedad son los cuadros más prevalentes¹. La comorbilidad del carcinoma pancreático con la sintomatología psiquiátrica está extensamente documentada^{2,3}. En concreto, la asociación del carcinoma pancreático con el trastorno depresivo mayor está descrita hasta en un 75% de los casos; además, los síntomas depresivos preceden al diagnóstico oncológico en el 50% de estos casos¹. En general, esta comorbilidad se explica por el impacto psicológico del diagnóstico oncológico, la aparición de síndromes paraneoplásicos debidos a sustancias que libera el tumor, la presencia de metástasis a nivel cerebral y los efectos secundarios del tratamiento oncológico administrado. Sin embargo, el hecho de que el cuadro depresivo aparezca, a menudo, antes de que el paciente conozca su diagnóstico oncológico hace que muchos autores consideren los síntomas depresivos como parte integrante del complejo sindrómico que acompaña al carcinoma de páncreas⁴. Por otro lado, la comorbilidad entre el carcinoma de páncreas y los síntomas maniacos no está documentada. Únicamente tenemos constancia de la publicación de un caso de cáncer de páncreas que se presentó como manía⁵, y ello motiva la presentación de este caso clínico. Se consideran las posibles explicaciones de la escasa comorbilidad hallada entre el cáncer de páncreas y la manía. Se discute, asimismo, el posible nexo entre ambas patologías; se ha propuesto la implicación de distintas alteraciones en el sistema inmunológico⁶.

Caso Clínico

Varón de 66 años de edad, hospitalizado en una unidad de psiquiatría de agudos por un episodio maniaco con sín-

tomas psicóticos, en el contexto de un reciente diagnóstico de un adenocarcinoma de páncreas. Presentaba un cuadro clínico donde lo más llamativo era el ánimo expansivo e irritable, la taquipsiquia, la verborrea y los síntomas psicóticos congruentes e incongruentes con su estado de ánimo. Las serias alteraciones de conducta derivadas de estos síntomas (agresividad y gastos excesivos, entre otros) motivaron finalmente su hospitalización. Instauramos un tratamiento anti-psicótico con olanzapina (15 mg/d). De forma progresiva, a lo largo de 3 semanas, los síntomas fueron desapareciendo. El paciente no tenía antecedentes familiares ni personales de trastorno bipolar ni de otra patología psiquiátrica. No presentaba lesiones metastásicas a nivel cerebral, los oncólogos descartaron la presencia de un síndrome paraneoplásico y aun no había recibido ningún tratamiento quimioterápico. Al alta el paciente era capaz de hacer crítica de sus síntomas y refirió que había comenzado a sentir una elevación del ánimo, una impresión de mayor agilidad mental y una sensación de mayor energía física, aproximadamente, 4 meses antes de recibir el diagnóstico oncológico.

Discusión

En el caso clínico descrito los síntomas psiquiátricos se iniciaron 4 meses antes de conocer el diagnóstico de carcinoma de páncreas. En el momento del diagnóstico los oncólogos descartaron la presencia de patología metastásica cerebral; cuando el paciente fue ingresado en la unidad psiquiátrica aún no había recibido tratamiento quimioterápico, por lo que pueden descartarse las causas más frecuentes de la comorbilidad psiquiátrica en pacientes oncológicos apuntadas en la introducción. Además, no existían antecedentes familiares ni personales de trastorno bipolar. Todo ello es coherente con la hipótesis de que exista una fisiopatología compartida entre el cáncer pancreático y las enfermedades afectivas. Los datos que apoyan la existencia de una alteración de la respuesta inmune, concretamente la mediada por citoquinas, en algunos tipos de cáncer y en las enfermedades afectivas avalan esta hipótesis⁶.

Las citoquinas son glicoproteínas que se generan en diferentes células del organismo, tanto a nivel periférico (macrófagos y linfocitos) como en sistema nervioso central (astrocitos y microglía). Tienen la característica de modular la actividad de las células involucradas en la respuesta del sistema inmunológico. Existen citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias que actúan antagonicamente y, la respuesta inmunológica que se desarrolle en cada individuo dependerá del equilibrio que se establezca entre estos dos tipos de citoquinas.

Varios estudios han demostrado la importancia de distintas citoquinas en el desarrollo del cáncer de páncreas^{7,8}. Se ha comprobado que existe una producción elevada de

citocinas proinflamatorias en pacientes con cáncer de páncreas comparándolos con controles sanos o con pacientes con otros tipos de cáncer⁹.

En el cerebro, las citocinas actúan sobre distintas vías relacionadas con el humor, la energía y la regulación de la actividad¹⁰. Existen cada vez más evidencias de que los procesos inflamatorios participan en la patofisiología de los trastornos afectivos. En particular, se han observado niveles elevados de citocinas proinflamatorias en depresión mayor y trastorno bipolar⁶. En el trastorno bipolar esta elevación es más manifiesta durante los episodios agudos, sobre todo si son maníacos^{11,12}.

El cerebro tiene la capacidad de sintetizar y secretar una amplia variedad de citocinas y cuenta con receptores específicos para estos compuestos. La estimulación de estos receptores pueden efectuarla tanto las citocinas secretadas *in situ* como las de origen sistémico, incluyendo las originadas en los adenocarcinomas de páncreas. Cuando las citocinas se unen a sus receptores específicos en el cerebro se inducen procesos inmunológicos (secreción *in situ* de citocinas proinflamatorias), neuroquímicos (aumento de la secreción de noradrenalina, serotonina y dopamina) y neuroendocrinos (secreción de hormona liberadora de la corticotropina, activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y liberación de cortisol y andrógenos). Varios de estos procesos parecen implicados en la fisiopatología de las enfermedades afectivas. Como hemos comentado anteriormente un 75% de los pacientes con cáncer de páncreas asocian un síndrome depresivo¹. Pero, ¿cuál es la causa de que haya una práctica ausencia de casos de comorbilidad entre cáncer de páncreas y episodios maníacos?

Se admite que en la vulnerabilidad genética para padecer trastorno bipolar participan muchos genes simultáneamente con un efecto pequeño cada uno¹³. En la mayoría de los casos las variantes en estos genes asociadas a un mayor riesgo de trastorno bipolar son frecuentes en la población. La combinación de estas variantes genéticas con factores ambientales causaría la enfermedad. En estos individuos vulnerables al trastorno bipolar el cáncer de páncreas no sería un factor ambiental apropiado para desarrollar un episodio maníaco. Sin embargo, no se excluye que en algunos pacientes el riesgo para padecer un trastorno bipolar se deba a variantes genéticas poco frecuentes pero con efecto sustancial¹⁴. Es plausible que el cáncer de páncreas haya generado el ambiente propicio para que se desarrolle un episodio maníaco en un paciente predispuesto genéticamente al trastorno bipolar de forma poco común.

En conclusión, el interés de nuestro caso clínico radica en que los síntomas psiquiátricos aparecieron 4 meses antes del diagnóstico oncológico; y que la presentación clínica fue maníaca en lugar de depresiva, que es la más frecuente.

La comorbilidad con el cáncer de páncreas puede contribuir al estudio de la fisiopatología del trastorno bipolar y a la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas. Una susceptibilidad genética rara podría explicar la aparición de un episodio maníaco también poco frecuente. Este caso clínico confirma la importancia de excluir patología orgánica en casos de primeros episodios maníacos a edad avanzada.

Limitaciones: El hecho de que se presente un único caso y que no se hayan valorado las citocinas séricas limitan la interpretación que presentamos. Por otro lado, aún no se conocen los genes de riesgo para desarrollar un trastorno bipolar. Nuestra especulación se basa en que el sistema inmune parece implicado tanto en el cáncer pancreático como en los trastornos afectivos, y que la escasa frecuencia de episodios maníacos es compatible con la presencia de una variante genética también poco frecuente.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mayr M, Schmid RM. Pancreatic cancer and depression: myth and truth. *BMC Cancer*. 2010;10:569.
2. Frasci J, Litin EM, Bartholomew LG. Mental symptoms as an aid in the early diagnosis of carcinoma of the pancreas. *Gastroenterology*. 1968; 55(2):191-8.
3. Jacobsson L, Ottosson JO. Initial mental disorders in carcinoma of pancreas and stomach. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1971; 221:120-7.
4. Boyd AD, Riba M. Depression and pancreatic cancer. *J Natl Compr Canc Net*. 2007;5(1):113-6.
5. Murru A, Castro P, Sanchez R, Benabarre A, Vieta E. Late-onset manic episode in a 91-year-old man without previous psychiatric history as a unique clinical manifestation of a pancreatic neoplasm. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(2):296-7.
6. Rosenblatt JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;53:23-34.
7. Matsuo Y, Takeyama H, Guha S. Cytokine network: new targeted therapy for pancreatic cancer. *Curr Pharm Des*. 2012; 18(17):2416-9.
8. Marchesi F, Grizzi F, Laghi L, Mantovani A, Allavena P. Molecular mechanisms of pancreatic cancer dissemination: the role of the chemokine system. *Curr Pharm Des*. 2012;18(17):2432-8.
9. Blogowski W, Deskur A, Budkowska M, Sałata D, Madej-Michniewicz A, Dąbkowski K, et al. Selected cytokines in patients with pancreatic cancer: a preliminary report. *PLoS One*. 2014;9:e97613.
10. Irwin MR, Miller AH. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav Immun*. 2007;21(4):374-83.
11. Ortiz-Dominguez A, Hernandez ME, Berlanga C, Gutiérrez-Mora D, Moreno J, Heinze G, et al. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. *Bipolar Disord*. 2007;9(6):596-602.
12. O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. *J Affect*

Cartas al editor

- Disord. 2006;90:263-7.
13. Lee SH, Ripke S, Neale BM, Faraone SV, Purcell SM, Perlis RH, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet.* 2013;45(9):984-94.
 14. Ament SA, Szlinger S, Glusman G, Ashworth J, Hou L, Akula N, et al. Rare variants in neuronal excitability genes influence risk for bipolar disorder. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(11):3576-81.