

“Grandes respondedores y recuperación”. Tratamiento con clozapina asociado a factor estimulante de colonias de granulocitos

Cristina Fabre-Bernal¹
María J. Gordillo-Montaño²
Raquel Remesal-Cobrerros¹
Cristina Sánchez-Robles¹

¹Unidad de Hospitalización de Salud Mental Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

²Unidad de Hospitalización Breve de Psiquiatría. Hospital Can Misses. Ibiza

Correspondencia:
Raquel Remesal Cobrerros.
Unidad de Hospitalización de Salud Mental Hospital Juan Ramón Jiménez Huelva.
Ronda norte s/n
21005 Huelva
Correo electrónico: raquel.remesal@dpsi.uhu.es

Estimado Editor,

El modelo de “tratamiento y cura” pone énfasis en el alivio de los síntomas y en la prevención de recaídas. Éste no es únicamente el objetivo de los servicios de salud mental orientados a la recuperación, pero en ésta, la mejoría de los síntomas sigue siendo importante y puede jugar un papel clave en la recuperación de la persona¹.

Presentamos el caso de una chica de 28 años de edad, diagnosticada de psicosis esquizofrénica, mala respondedora a antipsicóticos (antes de la introducción de clozapina por primera vez se habían ensayado Haloperidol 15-30 mg/día durante 8 semanas, Olanzapina 20-30 mg/día durante 12 semanas, Perfenazina 24 mg/día durante 8 semanas, Risperidona 9 mg/día durante 8-10 semanas), que encadena importante número de ingresos hospitalarios de larga duración. Se obtienen resultados positivos con tratamiento con clozapina que es necesario interrumpir tras presentar cuadro de neutropenia. Se ensayan distintos tratamientos antipsicóticos, con evolución tórpida, por lo que tras varios meses se decide reintroducir el fármaco, a pesar de estar descritas las recurrencias de agranulocitosis (incluso de mayor gravedad), con aparición nuevamente de neutropenia². Una vez más se realizan distintas combinaciones farmacológicas sin resultados terapéuticos eficaces (Haloperidol 30 mg/día durante 4 semanas, Olanzapina 30 mg/día durante 5 semanas, Aripiprazol 30 mg/día durante 4 semanas). Señalar que se ensayó con estos antipsicóticos previos en concreto antes de reintroducir la clozapina por tercera vez debido a que a lo largo de la evolución clínica habían existido respuestas parciales a ellos en algún momento, si bien no se habían mantenido en el tiempo se había logrado con ellos una remisión suficiente como garantizar unas condiciones clínicas que permitieran el alta hospitalaria.

Se consulta con el servicio de hematología y se decide tratar de nuevo con clozapina, de forma más lenta y progresiva (incrementos de dosis de 25-50 mg/semana), con controles hematológicos más intensos (se establece un protocolo de dos

hemogramas semanales urgentes, lunes y jueves, al objeto de contar con los resultados lo más pronto posible y poder actuar en caso necesario de forma rápida y precoz), apareciendo episodio de descenso de las cifras de leucocitos y neutrófilos (2200 leucocitos; 822 neutrófilos). Llegados a este punto y ante la nula/escasa respuesta con el resto antipsicóticos y el deterioro funcional progresivo de la paciente, finalmente se aplica tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) como uso compasivo al tratarse de una indicación fuera de ficha técnica³⁻⁷. La mayor frecuencia de los controles hematológicos fue explicada y aceptada por la paciente, que no presentó problemas. La mayor parte del protocolo intensivo se desarrolló durante la hospitalización y posteriormente se continuó de forma ambulatoria durante 6 meses más, pasando posteriormente a un control a la semana y pasado el año a un control mensual. La paciente estaba vinculada a la Unidad de Rehabilitación de Área, donde acudía diariamente a talleres y terapias individuales, por lo que los hemogramas se extraían en esta Unidad, no siendo preciso que acudiera al hospital o Centro de Salud. Tras la administración del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF), presentó un cuadro pseudogripal autolimitado en 2-3 días, que se trató con Paracetamol.

En los sucesivos hemogramas, se detecta que extraída la muestra después del desayuno, los recuentos de leucocitos y neutrófilos son mejores que en ayunas, hecho documentado en la bibliografía y que se justifica por la distribución periférica de los leucocitos tras la ingesta alimentaria⁴. Por este motivo, los hemogramas se extraen a media mañana, horario en el que se mantienen niveles de leucocitos dentro de la normalidad, no precisando más administración de factor estimulante de colonias (Figura 1).

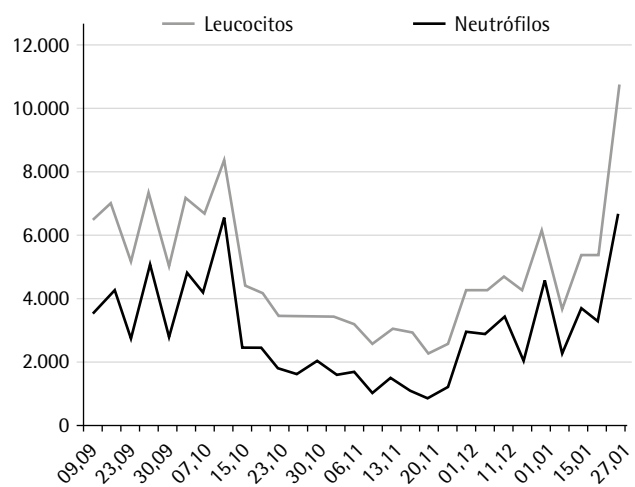


Figura 1

Evolución de recuentos de leucocitos y neutrófilos durante el tratamiento con clozapina

CARTAS AL EDITOR

Se produce una mejoría clínica significativa de los síntomas psicóticos, funcionalidad y calidad de vida. La mejoría clínica se constató a través de la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS)⁸, la recuperación del nivel de funcionalidad a través de la Escala Honos⁹ y la mejoría en la calidad de vida a través de la Escala de Calidad de Vida en la Esquizofrenia (QLS)¹⁰ (Tabla 1).

La estabilidad psicopatológica se mantiene desde hace tres años, avalado por otras variables de resultado como la disminución de reingresos y tiempo de estancia hospitalaria.

Discusión

Presentamos este caso con el fin compartir una estrategia de reintroducción de clozapina asociada a factor estimulante de colonias (G-CSF)^{6,7}, después de un episodio de neutropenia que causó el cese del tratamiento y el empeoramiento clínico de la paciente. La clozapina es hoy en día el tratamiento de referencia en la esquizofrenia resistente, siendo eficaz sobre los síntomas positivos, negativos, cognitivos y afectivos de la psicosis, así como sobre las conductas suicidas, comportamientos violentos o agresivos, disminución en el abuso de sustancias y síntomas extrapiramidales¹¹. Podríamos hacer un símil en el que los pacientes "se despiertan", pudiendo retomar actividades profesionales o sociales y reducir los días de hospitalización. A ellos llamaremos "grandes respondedores". Como contrapartida podemos mencionar el efecto secundario más temido con el uso de este fármaco, las discrasias sanguíneas. La agranulocitosis es la más severa de estas discrasias (0,8% en el primer año) situándose en un 5-10% los casos asociados a mortalidad¹². Todo ello hizo que se interrumpiera su uso en algunos países y que sea necesario el control analítico como medida de vigilancia, especialmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento. Los mecanismos que producen este efecto secundario pueden incluir mecanismos inmunitarios (se ha visto en algunas investigaciones que la agranulocitosis suele ir precedida de un aumento de eosinófilos, independiente de la dosis). Igualmente, se ha considerado el papel de las citoquinas hematopoyéticas, en concreto del G-CSF, ratificada por la eficacia del tratamiento con factor estimulante de colonias^{13,14}.

Conclusiones

- La clozapina continúa siendo el antipsicótico de elección para la esquizofrenia refractaria. Puede ocasionar graves discrasias sanguíneas que obligarían a evaluar la viabilidad del tratamiento.
- La aparición de estas complicaciones hematológicas no obligaría a la retirada del fármaco, ya que existen fármacos eficaces para su tratamiento.

Tabla 1	Puntuaciones directas pre-postratamiento, obtenidas en la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS), Escala de Evaluación Funcional HONOS y Escala de Calidad de Vida en la Esquizofrenia (QLS)	
	PD PRE-Tratamiento	PD POS-Tratamiento
BPRS	43	17
QLS	2	61
HONOS	26	8
	Sintomatología positiva: 15 Sintomatología negativa: 6	Sintomatología positiva: 6 Sintomatología negativa: 3

- La incertidumbre sobre la causa probable de discrasia sanguínea en personas que toman clozapina, junto con el desconocimiento en el mecanismo por el cual tiene lugar, hace que cualquier intento de reiniciar el tratamiento se haga con la máxima cautela.
- Habrá que sopesar los riesgos y beneficios de la reexposición a clozapina, realizar un balance entre la severidad de la alteración hematológica con la gravedad de la enfermedad mental y la evolución que presentaría de no ser tratada con clozapina, existiendo casos en los que la afectación es tal que obliga a considerar estas medidas terapéuticas, entre ellas el factor estimulante de colonias de granulocitos, garantizando una supervisión muy cercana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shepherd G, Boardman J, Slade M. Making recovery a reality. Sainsbury Centre for Mental Health policy paper. 2008.
2. Safferman AZ, Lieberman JA, Alvir JM, Howard A. Rechallenge in clozapine-induced agranulocytosis. *Lancet*. 1992 May 23; 339(8804):1296-7.
3. Dunk LR, Annan LJ, Andrews CD. Rechallenge with clozapine following leucopenia or neutropenia during previous therapy. *Br J Psychiatry*. 2006;188(3):255-63.
4. Huguet G, Lillo-Le Louet A, Darnige L, Loo H, Krebs MO. Clozapine rechallenge in resistant schizophrenia disorder affecting "super sensitive" patients, after neutropenia under clozapine: a case report. *Encephale*. 2013;39(Suppl 1):S42-8.
5. Zallo Antxutegi, E, y Uriarte Uriarte, JJ. Reinstauración de tratamiento con clozapina tras leucopenia. *Norte de Salud Mental*. 2009;34:124-8.
6. Lally J, Malik S, Krivoy A, Whiskey E, Taylor DM, Gaughran FP, et al. The use of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Clozapine Rechallenge: A systematic review. *J Clin Psychopharmacol*. 2017; 37(5):600-4.
7. Lally J, Malik S, Whiskey E, Taylor DM, Gaughran FP, Krivoy

- A, et al. Clozapine-Associated Agranulocytosis Treatment with Granulocyte Colony-Stimulating Factor/Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor: A Systematic Review. *J Clin Psychopharmacol.* 2017;37(4):441-6.
8. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep.* 1962;10:700:812.
 9. Uriarte JJ, Beramendi V, Medrano J, Wing JK, Beevor AS, Curtis R. Presentación de la traducción al castellano de la Escala HoNOS (Health of the Nation Outcome Scales). *Psiquiatría Pública.* 1999;11:93-101.
 10. Rodríguez Fornells A, Rodríguez Martínez A, Jarne Esparcia A, Soler Pujol R, Miarons Tuneu R, Grau Fernández A. Estudio factorial y adaptación de la escala de calidad de vida en la esquizofrenia (QLS). *Rev Psicol Gral Aplic.* 1995;48(3):353-64.
 11. Whiskey E, Taylor D. Restarting clozapine after neutropenia: evaluating the possibilities and practicalities. *CNS Drugs.* 2007; 21:25-35.
 12. Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reason: When is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry.* 2013;74(6):603-13.
 13. Barnas C, Zwierzina H, Hummer M, Sperner-Unterweger B, Stern A, Fleischhacker WW. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) treatment of clozapine-induced agranulocytosis: a case report. *J Clin Psychiatry.* 1992;53:245-7.
 14. Gerson SL, Hon-Shen Yeh GG, Masor C. Granulocyte colony-stimulating factor for clozapine-induced agranulocytosis. *Lancet.* 1992;340(31):1092.

Consumo de marihuana: análisis autobiográfico de caso paradigmático entre un adolescente consumidor y un no consumidor

Anneliese Dörr¹
Paulina Barros¹
Gabriela Huepe¹

¹Departamento de Psiquiatría y Salud Mental Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Correspondencia:
Anneliese Dörr
Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Correo electrónico: adörr@med.uchile.cl

Estimado Editor,

El Informe Mundial sobre Drogas 2018¹ publicado por la Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, señala que Sudamérica ocupa el segundo lugar de consumo de marihuana con un índice del 11,57% a nivel de población entre 15 y 16 años, antecedido por Europa donde el consumo promedio en esta población alcanza un 13,92%. El mismo informe indica a Chile como uno de los países de la región con más alto índice de consumo en los últimos 12 meses, alcanzando un 34,79% de acuerdo a la cifra reportada en el año 2015, mientras que Uruguay, país donde el consumo de marihuana está legalizado, registra un porcentaje de 29,7% en el año 2014².

Para dimensionar el fenómeno del consumo, resulta interesante incorporar la mirada de otros indicadores asociados que dan contexto al escenario actual y permiten evaluar su desarrollo futuro, estos son: la percepción de riesgo, la facilidad de acceso y el consumo al interior del hogar. El último estudio Nacional de Drogas en Chile³ demuestra que la percepción de riesgo en jóvenes adolescentes presenta una tendencia constante y exponencial a la baja en los últimos diez años, de esta forma la percepción de riesgo asociada al *uso experimental* ha bajado de un 42,5% a un 28,9%,

mientras que la percepción sobre el riesgo por *consumo frecuente* ha disminuido de un 90,3% a un 64,9% en el mismo periodo, fenómeno que ha sido confirmado en otro de nuestros estudios⁴. En cuanto a la percepción sobre la facilidad de acceso a la marihuana esta presenta un aumento por segundo año consecutivo, alcanzando un 51,6% en jóvenes entre 12 y 18 años, y la proporción de adolescentes que declara habitar con al menos una persona consumidora de esta droga asciende a un 8,7%. A nivel de población general este índice indica un aumento estadísticamente significativo de 3,8 puntos, convirtiéndose así la marihuana en la droga ilícita de mayor consumo al interior de los hogares chilenos.

Respecto a daños, hay estudios que señalan que el consumir marihuana antes de los 17 años provocaría cambios neurobiológicos mayores a que si el inicio fuese posterior⁵⁻⁸. Entre los investigadores existe acuerdo que la marihuana afectaría los procesos cognitivos involucrados en el desempeño escolar y social, destacándose las deficiencias en: memoria, atención, concentración, organización de la información y estrategias de procesamiento^{4,9,10}. Esta disminución en las funciones cognitivas puede traducirse en un bajo rendimiento escolar e incluso en deserción escolar temprana¹¹.

En este mismo sentido, cabe destacar el *síndrome amotivacional* como condición patognomónica del consumidor de marihuana, caracterizándose por pérdida de energía y abulia con importante disminución de las actividades habituales¹². Todos estos daños podrían reflejarse en mayores posibilidades de fracaso en la adopción de roles, metas y propósitos que caracterizan la fase de la adolescencia¹³.

Todo lo anterior nos llevó a suponer una relación con alteraciones en la capacidad para proyectarse y organizar de manera eficiente el tiempo en función de un determinado objetivo, lo que investigamos utilizando el método cualitativo con enfoque narrativo¹⁴. Se compararon relatos autobiográficos relacionados con las vivencias pasadas, presentes y la proyección del futuro en jóvenes consumidores y no consumidores de marihuana¹³. Para el análisis de las narrativas,

se usó el método fenomenológico hermenéutico de Linseth y Norberg, inspirado en las ideas de Ricoeur sobre la posibilidad de conocer la experiencia privada de las personas a partir de la interpretación del sentido de la narrativa, en este caso autobiografía¹⁵.

Buscando entregar una mirada clínica al fenómeno de la temporalidad en la construcción de la identidad en adolescentes, profundizamos en el análisis narrativo de la muestra obtenida por Dörr, Acevedo y Espinoza en el 2014¹⁴. A partir de dos *casos de intensidad*¹⁶ o paradigmáticos, entendidos como casos que "sin ser extremos, manifiestan con especial riqueza o dramatismo el fenómeno en estudio" (p.616)¹⁷. Ambos, corresponden a estudiantes de sexo masculino, de igual nivel escolar y tipo de establecimiento.

El resultado de este análisis muestra diferencias en ambas autobiografías en cuanto extensión y contenido de las narraciones, siendo las del joven consumidor notoriamente más breve que la del no consumidor. En relación a los contenidos, las descripciones que aluden a situaciones pretéritas son de mayor extensión en el joven no consumidor, mencionando más experiencias del pasado. Las reseñas respecto a la familia eran puntuales, centrando el relato en sus gustos e intereses, sin justificarse en los conflictos del pasado, su relato acentuaba detalles de hechos concretos y de gran relevancia para su infancia, destacándose la presencia de reflexiones sobre el impacto significativo de estas vivencias traumáticas del pasado y el anhelo de sobreponerse a estos a través de acciones concretas.

Contrariamente, si bien el joven consumidor lograba manifestar sus deseos, no aludía a acciones concretas consecuentes con el logro de éstos, concentrándose más en los obstáculos que en las soluciones futuras. En general, la narración del joven consumidor se caracterizaba por mencionar elementos del pasado con poca o nula relación con los anhelos futuros, careciendo sus acciones presentes de un propósito claro.

Cabe destacar que la búsqueda de un lugar para sí mismos en la sociedad es central en el momento vital que se encuentran los adolescentes, esto requiere de un ejercicio constante de roles y la exploración de una definición más específica dentro de la sociedad¹⁷. Para este ejercicio, la capacidad de anticiparse resulta fundamental, en tanto requiere del trabajo de proyectarse con expectativa frente al futuro, lo cual tendrá mayor posibilidad de logro si los elementos adversos y las dificultades vividas en el pasado son incorporados como aprendizaje¹⁸⁻²¹. En este sentido, el joven consumidor describe deseos y anhelos vagos y contradictorios, sin lograr formular metas concretas ni planes para cumplirlos. Se advirtió una incapacidad para establecer relaciones entre su pasado, presente y futuro, en el sentido de no tener, aparentemente, conciencia de que las acciones futuras depen-

den de lo que se realiza en el presente, mostrando de esta manera una alteración en la capacidad de anticiparse. Así, es posible inferir que en el joven consumidor existiría una sensación subyacente de "no estar llamado al futuro", quedando más bien "atrapado" en la inmediatez del momento presente²², mientras que en el no consumidor aparece el fenómeno contrario: la relación del pasado con los anhelos futuros y las acciones presentes como medio para alcanzarlos.

Considerando lo anteriormente expuesto, es la relevancia del concepto de temporalidad en la vivencia de los jóvenes la que hemos querido destacar como fundamental para la comprensión del efecto que el consumo de marihuana tiene en la construcción de la identidad. En este sentido, resulta interesante ampliar el estudio a una población más diversa que incluya otro tipo de droga, para aportar a una comprensión más específica de cómo se altera la temporalidad según la sustancia de consumo.

A su vez, el sentido de continuidad temporal, entendida como la capacidad de mantenerse fiel respecto a lo que uno es a pesar de los cambios que suceden en el tiempo, permite a las personas cierta fluidez biográfica, accediendo a distintos momentos de la vida sin fijar la identidad en una etapa particular y con flexibilidad suficiente para incorporar cambios (Akthar y Samuel)²³. La dimensión temporal resulta así tan fundamental como determinante en el proceso de construcción de identidad.

Desde la psicología, el fenómeno de la temporalidad ha sido poco desarrollado. Es desde la corriente constructivista donde es posible encontrar algunos atisbos, particularmente, al entender el pensamiento formal como determinante de la conducta²⁴ que requiere la experiencia de futuro para su desarrollo. Arciero²⁵ propone que el joven adolescente solo cuando alcanza el pensamiento abstracto puede pensar en un proyecto de vida, analizando las reales posibilidades futuras, de manera de poder reorganizar y resignificar su vida pasada, en relación a sus metas presentes y futuras. De esta forma, como fruto de la adquisición del pensamiento formal el sujeto incorpora la dimensión futura a través del proyecto de vida²⁶⁻²⁸.

Las investigaciones que hemos realizado junto a la evidencia científica que se ha destacado, muestran que ya sea desde un paradigma cuantitativo como cualitativo, el daño producido por el consumo de marihuana en los adolescentes es grave, afectando aspectos cognitivos que se traducen en bajo desempeño escolar producto de una disminución de capacidades ejecutivas fundamentales como memoria, atención y concentración. Así como también interfiere en el desarrollo de habilidades básicas para su inserción como adulto en sociedad, al afectar la construcción de un proyecto de vida que entregue sentido y propósito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Informe Mundial Sobre las Drogas. Naciones Unidas: Oficina contra la Droga y Delito. Versión electrónica 2018. Recuperado de: <https://www.unodc.org/wdr2018/en/maps-and-graphs.html>
2. VI Encuesta Nacional Sobre Consumo de Drogas en Estudiantes de Enseñanza Media 2014. Observatorio Uruguayo de Drogas. Recovered from: http://www.infodrogas.gub.uy/images/stories/pdf/VI_Encuesta_Nacional_Consumo_Drogas_Estudiantes_Ense%C3%B1anza_Media.pdf
3. Décimo Segundo Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile. Observatorio Chileno de Drogas, Servicio Nacional de Drogas y Alcohol, SENDA 2017. Recovered from: <http://www.senda.gob.cl/wp-content/uploads/2017/12/InformeENPG2016.pdf>
4. Dörr A, Gorostegui ME, Viani S, Dörr MP. Adolescentes consumidores de marihuana: implicancias para la familia y la escuela. *Revista Salud Mental Mexico*. 2009;32(4):275-7
5. Ganzer F, Broning S, Kraft S, Sack P-M, Thomasius R. Weighing the evidence: a systematic review on long-term neurocognitive effects of cannabis use in abstinent adolescents and adults. *Neuropsychol Rev*. 2016;26(2):186-222.
6. Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend*. 2003;69(3):303-10.
7. Silins E, Horwood LJ, Patton G, Fergusson DM, Olsson CA, Hutchinson DM, et al. Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis. *Lancet Psychiatry*. 2014; 1(4):286-93.
8. Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *PNAS*. 2012;109(40):E2657-E2664.
9. Dörr A, Gorostegui ME, Dörr MP, Sekler A, Villacura L, Flores P, et al. Efectos del consumo de marihuana en funciones cognitivas en adolescentes escolares. *Alasbimn Journal*. January 2009;11(43), AJ43-1. Recovered from: http://www.alasbimnjournal.net/alasbimn/index.php?option=com_content&task=view&id=650&Itemid=188
10. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR. Adverse Health Effects of Marijuana Use. *N Engl J Med*. 2014 Jun 5; 370(23):2219-27.
11. Pistis M, Perra S, Pillolla G, Melis M, Muntoni A, Gessa G. Adolescent exposure to cannabinoids induces longlasting changes in the response to drugs of abuse of rat midbrain dopamine neurons. *Biol Psychiatry*. 2014;56 (2):86-94.
12. APA: Asociación Americana de Psiquiatría. DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (5ª ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
13. Dörr A, Espinoza A, Acevedo J. The experience of time in habitual teenage marijuana smokers. *Actas Esp Psiquiatr*. 2014;42(2):49-56.
14. Blanco M. Investigación narrativa: una forma de generación de conocimientos. *Argumentos (México, D.F.)*. 2011;24(67):135-56.
15. Lindseth A, Norberg A. A phenomenological hermeneutical method for researching lived experience. *Nordic College of Caring Sciences, Scand J Caring Sci*. 2004;18:145-53.
16. Teddlie C, Yu F. Mixed methods sampling. *Journal of mixed methods research*, 2007;1(1):77-100.
17. Martínez-Salgado C. El muestreo en investigación cualitativa. Principios básicos y algunas controversias. *Ciencia Et Saúde Coletiva*. 2012;17(3):613-9.
18. Allison B, Shultz J. Interpersonal identity formation during early adolescence. *Adolescence*. 2001;36(143):509-23.
19. Sutter J. L'anticipation. L 'Evolution psychiatrique. I: 379-388. L'anticipation, psychologie et psychopathologie, Paris, 1983, Presses Universitaires de Fr; 1956.
20. Sutter J. L'anticipation. Paris: Presses Universitaires de France; 1983.
21. Sutter J. Champ de conscience et niveaux d'anticipation. *L'Encéphale*; 1991.
22. Dörr A, Viani S, Gorostegui ME. Marihuana, experience of temporality, and school performance from a qualitative and quantitative approach. In: M. Maurer (Ed.). *Child and Adolescent Mental Health*. Zagreb, Croacia: Intech; 2017. pp. 125-39.
23. Akthar S, Samuel S. The Concept of identity: developmental origins, phenomenology, clinical relevance, and measurement. *Harvard Medical School of Psychiatry*. 1996;3(5):254-67.
24. Flavell JH. La psicología evolutiva de Jean Piaget. Vol. 21. Buenos Aires: Paidós; 1971.
25. Arciero G. Estudios y diálogos sobre la identidad personal: Reflexiones sobre la experiencia humana. Torino: Editorial Boringhieri; 2002.
26. Piaget J. Seis estudios de Psicología. Barcelona: Seix Barral, S.A; 1973.
27. Irribarne M. Desarrollo psicológico del adolescente. In: Almonte C, Montt ME, Correa A (Eds.). *Psicopatología infantil y de la adolescencia*. Santiago de Chile: Mediterráneo; 2012. pp. 37-47
28. Sepúlveda G. Desarrollo psicológico en la edad juvenil: construcción de la identidad personal hacia la autonomía. In: Valdivia M, Condeza M (Eds.). *Psiquiatría del Adolescente*. Santiago de Chile: Ed. Mediterráneo; 2006. pp. 19-35.

La paradoja del iboga: intoxicación por un remedio natural de desintoxicación

José M. Matamoros-Castillo¹
César Jávega-Manjón¹
Pilar Sierra-San Miguel^{1,2}
Asunción Pino-Pino¹
Lorenzo Livianos-Aldana^{1,2}

¹Servicio de Psiquiatría y Psicología Clínica, Hospital Universitario y Politécnico "La Fe", Valencia, España
²Universidad de Valencia, España. CIBERESP Grupo 17

Correspondencia:
José Manuel Matamoros Castillo
(Sala de Agudos de Psiquiatría. Torre D, 7ª planta)
Hospital La Fe de Valencia
Avda Fernando Abril Martorell 106
46026 Valencia, España
Fax: +34 961 246 248
Correo electrónico: dr.jmmatamoros@gmail.com

Estimado Editor,

La Ibogaína es un alcaloide psicoactivo procedente de un arbusto selvático llamado *Tabernanthe iboga*. Su interés

radica en su empleo desde la década de 1950 para el tratamiento de los trastornos adictivos, especialmente para la adicción a opiáceos¹⁻³.

Pese a la existencia de estudios preclínicos e informes de casos que apoyan dicho uso, no se han elaborado trabajos con el suficiente rigor científico que permitan considerarlo un agente terapéutico. Durante décadas se ha realizado un uso clandestino, dando lugar a la creación de una corriente alternativa que aboga por su empleo en diversas adicciones³⁻⁵.

Presentamos un paciente que permaneció ingresado en nuestra unidad de agudos tras el consumo de Iboga, así como una revisión de la literatura disponible.

Caso clínico

Varón de 31 años que ingresa en la unidad de hospitalización psiquiátrica tras ser valorado en urgencias por sintomatología confusional asociada a importante repercusión conductual. Durante los dos años previos había presentado sintomatología ansiosa moderada en respuesta a diversos factores de estrés, iniciando tratamiento con fluoxetina y alprazolam. Asimismo, el paciente sufría dolores musculares inespecíficos que mitigaba mediante la automedicación con codeína, incrementando progresivamente su consumo paralelamente al de alprazolam, hasta alcanzar un patrón de abuso de ambos. No presenta otros antecedentes médico-quirúrgicos y psiquiátricos de interés.

En este contexto, el paciente inicia un tratamiento de desintoxicación mediante una planta medicinal: "La terapia con Iboga", tras conocer de su existencia y supuesta utilidad a través de internet. Niegan consumo previo de dicha sustancia y desconocemos la dosis exacta utilizada durante "el tratamiento"; determinamos la naturaleza de la sustancia a través de un laboratorio externo a nuestro hospital a partir de una muestra de la sustancia aportada por su padre, acompañante en todo momento del paciente. El "tratamiento" se llevó a cabo en un domicilio particular, durante cuatro días y en compañía de un familiar. Durante el procedimiento mantuvo una dieta absoluta de líquidos y sólidos, ingiriendo únicamente diversas dosis de Iboga y otros "remedios naturales". A continuación, se expone la secuencia del tratamiento, así como la repercusión en el estado mental del paciente:

- **Día 1:** Suspensión brusca de alprazolam y codeína e inicio de dieta absoluta de sólidos y líquidos.
- **Día 2:** Primera dosis de Iboga (ignoramos cantidad y pureza del principio activo). Pocos minutos tras su ingesta el paciente experimenta sensación de inestabilidad y temor inespecífico, desencadenándose una crisis de pánico. Horas más tarde aparece ideación deliroide de per-

juicio e influencia pasiva focalizada en "el grupo terapéutico", con periodos de fluctuación de la conciencia, alternando entre estupor e hipervigilancia asociada a inquietud psicomotriz. Se le administran dos dosis más de Iboga, cediendo las alteraciones conductuales y disminuyendo el nivel de conciencia. Es importante tener en cuenta que, durante diversas fases del proceso, el paciente era movilizado pasivamente mediante movimientos pendulares y le eran administradas otras sustancias que desconocemos mediante inhalación de vapores e ingesta de infusiones.

- **Día 3:** No recibe nuevas dosis de Iboga u otros componentes. Presenta tendencia al sueño con escasa conexión con el medio, presentando sueños vívidos y soliloquios.
- **Día 4:** Se realiza una prueba de ingesta oral que resulta infructuosa. Predomina la obnubilación y la inhibición psicomotriz, situación ante la que su familiar decide trasladarlo a urgencias hospitalarias.

A su llegada a urgencias destaca la fluctuación del nivel de conciencia, importante angustia psíquica, desorientación temporo-espacial, así como una marcada distraibilidad. Responde de forma concisa a algunas preguntas y emite soliloquios. Se desprende ideación deliroide de perjuicio y alteraciones sensorio-perceptivas a modo de alucinaciones visuales (plásticos en movimiento) y auditivas (pseudosalucinaciones auditivas dialogantes), acompañadas de actitud de escucha. Se administra un comprimido de olanzapina 10 mg vía oral, apreciándose una mejoría parcial.

Tras descartar patología orgánica urgente, se realiza un ingreso en la unidad de hospitalización psiquiátrica con el objetivo de observar la evolución clínica y filiar el cuadro clínico.

Conforme transcurre el ingreso, desaparece progresivamente la sintomatología confusional y alucinatoria, predominando ideación delirante de influencia y perjuicio. Posteriormente, se desvanecen las cogniciones delusivas, emergiendo sintomatología disociativa con fenómenos de desrealización y despersonalización, acompañados de reexperimentación de sucesos del pasado. Finalmente remite la clínica persistiendo una amnesia parcial de lo ocurrido, y el paciente recibe el alta.

Durante el ingreso se realizan diversas pruebas complementarias para destacar alteraciones orgánicas que pudieran relacionarse con el cuadro clínico (TAC craneal, ECG, radiografía de tórax, analítica sanguínea, sedimento urinario, tóxicos en orina y EEG) sin encontrar hallazgos patológicos. El tratamiento del episodio se limita a la fluidoterapia, con el objetivo de rehidratar y forzar la diuresis.

El cuadro clínico es compatible con un síndrome confusional secundario, por un lado, a la intoxicación por Ibogaina y por otro, a la abstinencia de benzodiazepinas y opiáceos; teniendo en cuenta el efecto adicional que podrían haber condicionado la deshidratación e inanición de varios días, así como el resto de sustancias empleadas.

Discusión

Consideramos de interés realizar una revisión de la bibliografía disponible acerca de la Ibogaina; así como remarcar los inconvenientes del uso de "plantas medicinales", calificadas popularmente como "medicina alternativa" o "conjunto de procedimientos escasamente avalados por la comunidad científica", que lejos de resultar inocuos, pueden suponer un riesgo por su desconocimiento y posibles efectos nocivos^{2,5,6}.

El uso terapéutico y espiritual de esta sustancia data de antes del siglo XIX, cuando era utilizada por tribus sudafricanas como parte de sus rituales⁴.

Entre 1940 y 1970 la Ibogaina fue comercializada en Francia como tratamiento psicoestimulante, recibiendo el nombre comercial de "Lambarene"⁷.

En la década de 1950, el psiquiatra chileno Claudio Naranjo y varios psicoterapeutas estadounidenses la caracterizaron como un complemento farmacológico útil en el tratamiento de pacientes afectados de "bloques psicológicos de experiencias traumáticas"^{2,8}.

En 1962 Howard Lotsof, consumidor habitual de heroína, descubrió fortuitamente su "uso potencial para la deshabituación de opiáceos" al comprobar la ausencia de síndrome de abstinencia tras el consumo recreativo y la promocionó como agente terapéutico para el tratamiento de las adicciones^{3,9}.

Considerada una sustancia de abuso, la posesión de Ibogaina se hizo ilegal en los EE.UU. en 1967. En 1970 la FDA la clasificó como una sustancia de Clase I, junto con otras sustancias psicoactivas como el LSD^{3,9}.

A partir de 1980 se desarrollaron varios estudios preclínicos como el de Rotterdam, en el que se apreció una disminución de signos de abstinencia a opiáceos en animales¹⁰, o el de Nueva York, que constató una reducción de la autoadministración de morfina en ratas tratadas previamente con Ibogaina¹¹.

En 1993 la FDA concedió a la Universidad de Miami un ensayo en Fase I para el estudio de sus propiedades farmacocinéticas y aspectos de seguridad en humanos. Mientras tanto en Rotterdam se iniciaron ensayos clínicos en sujetos adictos a heroína y cocaína. Ambos fueron finalmente inte-

rrumpidos, el primero por ausencia de fondos, y el segundo por el fallecimiento de una participante del estudio^{9,12}.

Tras confirmar diversas muertes asociadas a la utilización de la Ibogaina, se realizaron algunos estudios retrospectivos y nuevos estudios con roedores, en los que se evidenciaron posibles efectos adversos graves a nivel neurológico (degeneración de células de Purkinje cerebelosas) y cardiológico (arritmias)^{3,13,14}. Según Schep et al.; existen series de casos en los que se describe la presencia de ataxia, arritmias ventriculares y muertes repentinas en pacientes sometidos al "tratamiento con Ibogaina" para la dependencia de tóxicos¹⁵.

Los mecanismos neurotóxicos de la Ibogaina se han evidenciado en roedores; estos efectos no parecen relacionarse directamente con las propiedades "anti-adictivas" descritas, y probablemente se producen mediante la estimulación del núcleo "oliva inferior" a través de efectos neurotóxicos sobre las células de Purkinje en el cerebelo. Se ha descrito la implicación de los canales de potasio en la toxicidad cardiológica de esta sustancia¹.

Asimismo, desde 1990 han sido estudiados en animales dos derivados de la Ibogaina: La Noribogaina, metabolito activo de la Ibogaina y el 18-MC, derivado sintético desarrollado por la industria farmacéutica para el tratamiento de las adicciones, pero carente de gran parte de los efectos indeseados apreciados en la primera^{16,17}.

En 2016 se realizó un estudio donde 21 voluntarios sanos recibieron una dosis única de 20 mg de Ibogaina después de 6 días de tratamiento previo aleatorizado con Paroxetina 20 mg o placebo; se compararon variaciones subjetivas del estado de ánimo y las respuestas de una batería de pruebas psicométricas realizadas antes y dos horas después de la administración de Ibogaina⁴. El estudio no encontró ninguna variación significativa en las variables a estudio tras la administración de esta sustancia, independientemente de estar en tratamiento previo con Paroxetina o placebo⁴. Thomas Kingsley Brown et al. informan mediante un estudio observacional de 30 sujetos diagnosticados de Dependencia a Opioides según criterios diagnósticos DSM-IV, a los que se administraron una dosis única de 1.520 ± 920 mg de Clorhidrato de Ibogaina y se re-evaluaron a los 1, 3, 6, 9 y 12 meses, una mejoría sobre los síntomas de abstinencia a opioides y menor riesgo de recaída en el consumo en pacientes donde otros tratamiento no habían sido eficaces¹⁸.

A nivel farmacocinético, la Ibogaina se metaboliza por el citocromo P450 2D6 y se deposita en tejido adiposo, hechos que determinan un importante riesgo de interacciones con otros fármacos, entre ellos la mayor parte de los psicofármacos¹⁹. La Noribogaina, metabolito activo de la Ibogaina como ya hemos comentado, está presente en concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes durante varios días tras la exposición a Ibogaina¹.

CARTAS AL EDITOR

Tabla 1	Fases de la intoxicación por Ibogaína		
	FASE AGUDA	FASE DE EVALUACIÓN	FASE RESIDUAL
Inicio	1-2 horas	5-10 horas	24-36 horas
Duración	4-8 horas	15-20 horas	72 horas
Síntomas	<ul style="list-style-type: none"> - Labilidad emocional - Alucinaciones/ilusiones visuales (más intensas al mantener los ojos cerrados, incluso desaparecen al abrirlos)* - Rememoración de experiencias traumáticas 	<ul style="list-style-type: none"> - Fluctuación de la atención y del nivel de conciencia - Apragmatismo 	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de las necesidades de sueño - Recuperación progresiva
Objetivo teórico	Recuerdo de experiencias traumáticas	Período de reflexión	Período de recuperación

* A diferencia de los alucinógenos clásicos

Su farmacodinámica es compleja. Las investigaciones se han centrado en la interacción de la Ibogaína con el sistema dopaminérgico, por su implicación en los circuitos cerebrales de recompensa a nivel mesolímbico, incluyendo la corteza frontal y la amígdala^{1,18-21}. Algunos estudios concluyen que su efecto sobre el sistema dopaminérgico está mediado por su acción sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT 1b y 5HT 3^{18,22,23}. Otras investigaciones han relacionado su efecto con otros sistemas de transmisión, como el glutamatérgico, nicotínico, gabaérgico, colinérgico y muscarínico. Por lo tanto, se considera que sus efectos dependen de la interacción de todos ellos, aunque existen controversias al respecto; en un estudio polaco, se sugiere que los receptores NMDA tienen una función crucial en las propiedades anti-adictivas de la Ibogaína^{9,15,17,19}.

Según algunos autores de corriente psicodinámica, la utilidad de la Ibogaína radica en la creación de una experiencia onírica intensa que activa la memoria a largo plazo, provocando una introspección profunda que ayuda a la comprensión y resolución de contenidos o conflictos relacionados con las adicciones²⁴.

Generalmente, su uso terapéutico implica la utilización de Clorhidrato de Ibogaína en una dosis matutina de 15-20 mg/kg administrada vía oral con el paciente en vigilia. Estos tratamientos se llevan a cabo en ámbitos no sanitarios²⁵. Schep LJ et al. sugieren una dosis terapéutica inicial en procesos de desintoxicación de 0,87 mg/kg de peso corporal, sustancialmente menor que otras propuestas, advirtiendo que los efectos adversos y la mortalidad continuaran suce-

diendo salvo que los profesionales que utilizan esta sustancia reconsideren las dosis que administran a sus pacientes¹⁵.

De acuerdo con algunos informes clínicos y descripciones existentes en la literatura, tras el consumo de Ibogaína se pueden diferenciar tres etapas^{5,25} (Tabla 1) que reflejan una evolución similar a la descrita en el presente caso clínico.

En cuanto al ámbito legal, el uso de la Ibogaína no está regulado en la mayoría de países, entre ellos España; siendo ilegal en Australia, Bélgica, Dinamarca, Francia, Suecia, Suiza y EE.UU.^{3,5}

Por último, destacar la necesidad de profundizar en la investigación para resolver las controversias ofrecidas por la bibliografía disponible. No obstante, podemos afirmar que el uso de esta sustancia fuera del ámbito sanitario conlleva riesgos relevantes para los usuarios, tal y como refleja el caso clínico expuesto. Por todo ello, resulta indispensable establecer un control legal y profesional de este tipo de terapias, que suelen permanecer ajenas a los circuitos oficiales subestimando su potencial nocivo⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Litjens RP, Brunt TM. How toxic is ibogaine? Clin Toxicol (Phila). 2016;54(4):297-302
2. Naranjo C. The Healing Journey- New Approaches to Consciousness. New York: Pantheon-Random House; 1973.
3. Brown TK. Ibogaine in the treatment of substance dependence. Curr Drug Abuse Rev. 2013 Mar;6(1):3-16.
4. Forsyth B, Machado L, Jowett T, Jakobi H, Garbe K, Winter H,

- et al. Effects of low dose ibogaine on subjective mood state and psychological performance. *J Ethnopharmacol.* 2016 Aug 2;189:10-3.
5. Schenberg EE, de Castro Comis MA, Chaves BR, da Silveira DX. Treating drug dependence with the aid of ibogaine: a retrospective study. *J Psychopharmacol.* 2014 Nov;28(11):993-1000.
 6. Lu L, Liu Y, Zhu W, Shi J, Liu Y, Ling W, et al. Traditional medicine in the treatment of drug addiction. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2009;35(1):1-11.
 7. Goutarel R GO, Sillans R. Pharmacodynamics and therapeutic applications of iboga and ibogaine. *Psychedelic Monographs and Essays.* 1993;6:71-111.
 8. Stolaroff M. *The Secret Chief: Conversations With a Pioneer of the Underground Psychedelic Therapy Movement.* Charlotte, North Carolina: Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies; 1997.
 9. Alper KR, Beal D, Kaplan CD. A contemporary history of ibogaine in the United States and Europe. *Alkaloids Chem Biol.* 2001;56:249-81.
 10. Dzoljic ED, Kaplan CD, Dzoljic MR. Effect of ibogaine on naloxone-precipitated withdrawal syndrome in chronic morphine-dependent rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1988 Jul-Aug;294:64-70.
 11. Glick SD, Rossman K, Steindorf S, Maisonneuve IM, Carlson JN. Effects and aftereffects of ibogaine on morphine self-administration in rats. *Eur J Pharmacol.* 1991 Apr 3;195(3):341-5.
 12. Mash D. Ibogaine therapy for substance abuse disorders. In: Brizer D, Castaneda R, Eds. *Clinical addiction psychiatry.* Cambridge: Cambridge University Press; 2010. pp. 50-60.
 13. Alper KR, Stajic M, Gill JR. Fatalities temporally associated with the ingestion of ibogaine. *J Forensic Sci.* 2012 Mar;57(2):398-412.
 14. Alper KR. Ibogaine: a review. *Alkaloids Chem Biol.* 2001;56:1-38.
 15. Schep LJ, Slaughter RJ, Galea S, Newcombe D. Ibogaine for treating drug dependence. What is a safe dose? *Drug Alcohol Depend.* 2016 Sep 1;166:1-5
 16. Maciulaitis R, Kontrimaviciute V, Bressolle FM, Briedis V. Ibogaine, an anti-addictive drug: pharmacology and time to go further in development. A narrative review. *Hum Exp Toxicol.* 2008 Mar;27(3):181-94.
 17. Maisonneuve IM, Glick SD. Anti-addictive actions of an iboga alkaloid congener: a novel mechanism for a novel treatment. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003 Jun;75(3):607-18.
 18. Brown TK, Alper K. Treatment of opioid use disorder with ibogaine: detoxification and drug use outcomes. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2018;44(1):24-36.
 19. Zdrojewicz Z1, Kuszczak B2, Olszak N. Ibogaine - structure, influence on human body, clinical relevance. *Pol Merkur Letarski.* 2016 Jul 29;41(241):50-5.
 20. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev.* 1998 Dec;28(3):309-69.
 21. Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry.* 1999 Jan;156(1):11-8.
 22. Sershen H, Hashim A, Lajtha A. Effect of ibogaine on serotonergic and dopaminergic interactions in striatum from mice and rats. *Neurochem Res.* 1994 Nov;19(11):1463-6.
 23. Sershen H, Hashim A, Lajtha A. The effect of ibogaine on kappa-opioid- and 5-HT3-induced changes in stimulation-evoked dopamine release in vitro from striatum of C57BL/6By mice. *Brain Res Bull.* 1995;36(6):587-91.
 24. Howard M. Adición y transformación espiritual una introducción a la Ibogaina. *Cultdrog.* 2011;16(18):243-50.
 25. Alper K. The use of ibogaine in the treatment of addictions. In: Winkelman WJ, Roberts T, eds. *Psychedelic.* Westport, Connecticut: Praeger; 2007. pp. 43-66.