

## TRASTORNOS MENTALES EN PACIENTES HOSPITALIZADAS EN TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES \*

Por JOHANN VEGA-DIENSTMAIER. \*\* y  
GUIDO MAZZOTTI \*\*\*

### RESUMEN

**OBJETIVO.** Estudiar la prevalencia de trastornos mentales en pacientes hospitalizadas en tratamiento con corticoides y sus correlaciones.

**METODO.** Se estudió a 40 pacientes en tratamiento con corticoides mediante una encuesta que incluye preguntas sobre sueño, algunas partes del SCID (para examinar depresión, manía/hipomanía y ansiedad), el Mini-Mental Status Examination y las pruebas de retención de dígitos directa e inversa.

**RESULTADOS.** Al momento de la entrevista, la prevalencia de trastornos mentales en general fue 87.5 %; depresión, 37.5 %; manía/hipomanía, 20 %; ansiedad, 65 %; falla cognitiva, 25 %; falla en la retención de dígitos directa, 47.5 %; falla en la retención de dígitos inversa, 60 %; y alteraciones del sueño, 77.5 %. El 12.5 % de pacientes presentó delirio o psicosis en algún momento de la corticoterapia. Las pacientes que recibieron > 52 mg/día de prednisona o su equivalente (último cuartil de dosis) tuvieron menos prevalencia de trastornos mentales en general ( $p < 0.01$ ) y menos depresión ( $p < 0.01$ ). La tendencia autoagresiva se asoció a menores dosis de glucocorticoides ( $p < 0.05$ ). El tiempo de corticoterapia correlacionó positivamente con el puntaje de depresión ( $p < 0.01$ ) y ansiedad ( $p < 0.05$ ). La depresión fue más frecuente e intensa en los pacientes con LES, en el verano y en los que referían tener alteraciones del sueño. También se incluyen otras correlaciones.

**CONCLUSIONES:** Las pacientes que reciben corticoides presentan una alta pre-

---

\* Tesis para optar el título de médico-cirujano, ganadora del Premio Anual de Medicina "FRANCISCO TEJADA Y SEMIRAMIS REATEGUI - 1996".

Nota: Por motivos de espacio se ha resumido la parte de Sujetos y Método; y no se presentan los Anexos de la tesis donde está la encuesta aplicada, parte de las justificaciones de las pruebas estadísticas tomadas en cuenta y los criterios del DSM-III-R utilizados en este trabajo.

\*\* Médico-Cirujano, autor de la tesis.

\*\*\* Médico asistente del Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi", asesor de la tesis.

valencia de trastornos mentales; especialmente llama la atención la frecuencia de manía/hipomanía y ansiedad. Los pacientes con menor tiempo de corticoterapia y mayor dosis tienen menos trastornos mentales en general y menos depresión. Los corticoides podrían tener efecto antidepressivo o euforizante en algunos casos y causar depresión en otros. El estado de ánimo y la dosis de corticoides podrían tener una relación de forma bimodal, estando el ánimo mejor a dosis altas y bajas, y peor a dosis intermedias. Varios factores tales como la estación del año, el grado de instrucción, la edad, el LES y la isoniazida pueden influir el estado mental de los pacientes.

#### SUMMARY

**OBJETIVES.** To study the prevalence of mental disorders in female in-patients treated with corticosteroids and factors that may have influence on these disorders.

**METHOD.** Forty patients treated with corticosteroids were studied with an instrument that has questions about sleep, sections of SCID (to examine depression, mania/hypomania and anxiety), the Mini-Mental Status Examination (to determine cognitive failure), and digit span tests (to examine attention and memory disturbances).

**RESULTS.** At the time of interview the prevalence of mental disorders was 87.5%; depression, 37.5%; mania/hypomania, 20%; anxiety, 65%; cognitive failure, 25%; abnormal Digits Forward score, 47.5%; abnormal Digits Backward score, 60%; and sleep disturbances, 77.5%. Delirium or psychosis were present in 12.5% of the patients at some point in the cortico-

therapy. Patients who received more than 52 mg/day of prednisone or its equivalent (last quartil of doses) had lower prevalence of mental disorders ( $p < 0.01$ ) and were less depressed ( $p < 0.01$ ). The autoagressive trend was associated with lesser doses of corticosteroids ( $p < 0.05$ ). Duration of corticotherapy correlated positively with the levels of depression ( $p < 0.01$ ) and anxiety ( $p < 0.05$ ). Depression was more frequent and intense in patients with SLE, in the summer and in patients who referred to have sleep disturbances or to remember dreams and nightmares. The degree of depression correlated positively with the education level and the anxiety score. Mania/hypomania was more frequent in winter ( $p < 0.01$ ). Anxiety was associated with recalling dreams and nightmares, a greater education level, and better performance on the Mini-Mental Status Examination. Cognitive tests improved with education level and worsened with age. Difficulty to fall asleep was associated with the use of isoniazid, with the summer, with less hours of sleep and with more days of hospitalization.

**CONCLUSIONS.** The patients who received corticosteroids had a high prevalence of mental disorders; specially of mania/hypomania and anxiety. The patients with lesser time of corticotherapy and those with higher doses had less mental disorders and less depression. The corticosteroids may have an antidepressant or euphorigenic effect in some cases and may cause depression in others. Mood and doses of corticosteroids may have a bimodal relation, being the mood better with higher and lower doses, and worse with intermedian doses. Several factors like the season of the year, the education level, the

age, SLE and isoniazid may have influence on the mental state of the patients.

**PALABRAS-CLAVE :**

Trastornos mentales, glucocorticoides, corticoterapia, lupus eritematoso sistémico.

**KEY WORDS :**

Mental disorders, glucocorticoids, corticotherapy, systemic lupus erithematosus.

### *MARCO TEORICO*

En 1932, CUSHING describió el síndrome que actualmente lleva su nombre y cuyas manifestaciones se deben a un exceso de glucocorticoides. Ya desde entonces, CUSHING había encontrado alteraciones psiquiátricas en los pacientes con este síndrome<sup>1</sup>.

Los corticoides empezaron a usarse en la terapéutica a fines de la década de 1940. En 1949, HENCH y col. publicaron que la cortisona tenía notables efectos benéficos en pacientes con artritis reumatoide; luego de lo cual, el uso de corticoides se extendió a muchas otras enfermedades<sup>2</sup>. Muy pronto, desde 1950, empezaron a describirse trastornos psiquiátricos en pacientes que recibían corticoides<sup>3,4</sup>.

En 1952, ROME y BRACELAND<sup>3</sup> publicaron 5 casos de pacientes que desarrollaron trastornos psiquiátricos en relación al uso de corticoides y ACTH. Los trastornos encontrados fueron descritos como excitación catatónica marcada, reacción semejante a la esquizofrenia paranoide (2 casos), depresión e hipomanía con ideación paranoide. Los autores consideran que las manifestaciones psiquiátricas son muy variadas en cuanto a intensidad, duración y forma clínica; y que la forma clínica depende de la

organización de la personalidad del paciente y especialmente de la manera particular en que el sujeto ha respondido al estrés en el pasado. Además, mencionan que los cambios en el estado de ánimo usualmente son hacia la elación, habiéndose descrito la euforia como una manifestación típica.

En ese mismo año (1952), CLARK, BAUER y COBB<sup>4</sup> describieron 10 casos de disturbios mentales en pacientes con cortisona o ACTH. Los casos fueron seleccionados con la intención de evitar otros factores que pudieran explicar las manifestaciones psiquiátricas observadas (tales como trastornos mentales importantes previos, enfermedades del SNC, disfunción endocrina, alteraciones metabólicas u otros fármacos con efectos sobre el SNC). Las alteraciones psiquiátricas descritas son sumamente variadas e involucran la mayor parte de la fenomenología que se ve en la esquizofrenia y en los trastornos afectivos. Se encontró, por ejemplo: alucinaciones, delusiones, depresión, anorexia, insomnio, labilidad emocional, distraibilidad, hipomanía, confusión y alteraciones en la memoria. Los autores consideran que no hay características de la personalidad premórbida que permitan anticipar la ocurrencia o predecir la severidad o duración de las complicaciones psiquiátricas. Además, refieren que la euforia leve es frecuente en pacientes tratados con cortisona y ACTH, y que se ha observado un aumento en la jovialidad y el optimismo en casi todos los casos tratados con cortisona o ACTH en el Massachusetts General Hospital (donde se hizo el estudio).

En 1953, CLARK y col.<sup>5</sup> publicaron 13 casos adicionales de alteraciones psiquiátricas en pacientes con cortisona y ACTH; y comentaron que:

- El curso clínico de los disturbios mentales fue muy variable e impredecible.

- La ausencia de una enfermedad mental previa no garantiza que no ocurran trastornos mentales durante el tratamiento con ACTH o cortisona.

- El hecho de no haberse presentado alteraciones mentales en cursos previos de cortisona o ACTH no asegura que no aparecerán en cursos posteriores de estas hormonas.

- Los pacientes con hipoadrenalismo parecen ser más susceptibles a las complicaciones psiquiátricas con cortisona o ACTH; por lo que se recomienda especial cuidado en el tratamiento de reemplazo hormonal en pacientes con hipoadrenalismo primario o secundario.

En 1954, LEWIS y FLEMINGER<sup>6</sup> estudiaron 12 pacientes que ameritaban tratamiento con ACTH o corticoides y que además tenían un trastorno mental previo. Se siguió a los pacientes durante el tratamiento con ACTH o cortisona y no se encontró alteraciones psiquiátricas marcadas, sino más bien cambios mentales atribuibles a reacciones psicológicas que los pacientes tuvieron al percibir las variaciones en su condición física. Los autores concluyen que el antecedente de enfermedad mental previa no parece predisponer a alteraciones psiquiátricas durante el tratamiento con ACTH o corticoides.

En 1963, NIELSEN y col.<sup>7</sup> publicaron un estudio a largo plazo de 50 pacientes con artritis reumatoide (35 mujeres y 15 hombres) tratados con 5-15 mg/día de prednisona y seguidos estrechamente (evaluados por lo menos 1 vez al mes) hasta por 9-12 años. De los 50 pacientes, se observaron disturbios mentales en 12 mujeres (24% del total de pacientes y 34%

del total de mujeres). En 16 de los 50 pacientes se terminó el tratamiento por complicaciones de éste o por muerte del paciente. En 5 de estos 16 pacientes, la terapia se suspendió por alteraciones psiquiátricas (principalmente depresión o inquietud marcada) que desaparecieron al retirar los corticoides.

En 1965, McCAWLEY<sup>8</sup> describió 3 casos de pacientes que desarrollaron "dependencia psíquica" a corticoides. Los 3 pacientes sufrían de depresión; 2 tenían asma y 1 artritis reumatoide. Los pacientes tomaban corticoides a dosis mayores que las prescritas o en momentos en que la enfermedad no ameritaba su uso, con el fin de obtener bienestar o contrarrestar la depresión. Obtenían la medicación ilegalmente o mediante engaños.

En 1967, MARX y BARKER<sup>9</sup> publicaron un estudio retrospectivo sobre las complicaciones postoperatorias de pacientes con colitis ulcerativa comparando 50 pacientes que recibieron corticoides con 80 que no recibieron. Entre los 50 pacientes con corticoides, 6 (12%) presentaron psicosis; mientras que de 80 pacientes sin corticoides sólo 2 (2.5%) sufrieron esta complicación.

También en 1967, MICHAEL y col.<sup>10</sup> presentaron un estudio de 28 pacientes con enfermedad renal progresiva tratados al menos por un mes con altas dosis de azatioprina más prednisona. De los 28 pacientes, 2 (7.1%) tuvieron "psicosis depresivas".

En 1971, KIMBALL<sup>11</sup> describió 2 pacientes que parecían haberse vuelto psicológicamente dependientes de los corticoides. Las pacientes (una con asma y la otra con artritis reumatoide) mejoraron clínicamente con los corticoides por lo que la dosis se empezó a disminuir gradualmente. Al intentar retirar los corticoides,

las pacientes presentaron irritabilidad, ansiedad y exacerbación de los síntomas de su respectiva enfermedad; sin embargo, este aparente empeoramiento de la enfermedad era sólo subjetivo puesto que no correspondía con los hallazgos del examen físico o del laboratorio.

En 1972, THE BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE PROGRAM<sup>12</sup> publicó un estudio sobre la frecuencia de reacciones adversas a la prednisona en pacientes observados durante su hospitalización. El promedio de días de hospitalización fue de 28. De 676 pacientes incluidos en el estudio, 21 sujetos (3.1%) presentaron reacciones psiquiátricas agudas. De ellos, 13 tuvieron psicosis y 8 euforia inapropiada. Los pacientes con reacciones psiquiátricas fueron considerados como emocionalmente estables antes del tratamiento.

Se encontró una importante relación dosis-respuesta para las reacciones psiquiátricas:

- La dosis media de prednisona en el grupo con reacciones psiquiátricas fue 59.5 mg/día; mientras que la del resto de pacientes fue significativamente menor: 36.1 mg. para los del grupo de reacciones gastrointestinales, 31.1 mg. para los que tuvieron otras reacciones adversas agudas, y 31.1 para quienes no presentaron ningún tipo de reacción adversa aguda.

- A mayor dosis de prednisona, aumenta la frecuencia de reacciones psiquiátricas agudas (ver tabla 26).

Esta relación dosis-respuesta no se observó en las otras reacciones agudas tales como los efectos gastrointestinales, diabetes, superinfecciones y leucocitosis.

En 1974, BALOCH<sup>13</sup> describió un caso de "psicosis por esteroides" en un paciente de 41 años con artritis reumatoide sin trastorno psiquiátrico previo que había

usado prednisolona 2.5 mg t.d.s. por 12 días y presentó agitación, hiperactividad, insomnio, alteración de la atención y concentración, delusiones de grandiosidad, y alucinaciones visuales y auditivas. Su cuadro psiquiátrico mejoró con clorpromazina. Posteriormente recibió 40 mg. de metilprednisolona intraarticular en cada hombro y al día siguiente presentó elevación del ánimo, irritabilidad, agresividad, alteración de la concentración, y desorientación en espacio y tiempo, por lo que nuevamente se le administró clorpromazina y mejoró. Se consideró que el estado confusional orgánico fue causado por los corticoides.

En 1975, SERGENT y col.<sup>14</sup>, estudiaron a 28 pacientes con lupus eritematoso sistémico que presentaron alteraciones del sistema nervioso central. De los 28 pacientes, 14 (50%) tuvieron episodios de psicosis. La presentación más frecuente fue la "reacción depresiva psicótica" acompañada de pensamientos suicidas. También hubo reacciones catatónicas, paranoides y maníacas. Los episodios psicóticos parecían haber sido inducidos por los corticoides. Sólo 2 de los 14 pacientes estaban recibiendo pequeñas dosis de prednisona; en la mayoría, la dosis de corticoides había sido aumentada recientemente y la psicosis respondió a la reducción de la dosis y en caso necesario a la administración de psicofármacos.

En 9 de los 28 pacientes se presentó síndrome orgánico-cerebral (confusión y demencia). Estos pacientes tuvieron evolución desfavorable: 3 murieron, 3 quedaron con demencia permanente y sólo 3 se recuperaron.

En 1976, ROSENBERG y col.<sup>15</sup>, revisaron 107 casos de pacientes con pénfigo tratados con corticoides y recolectados a lo largo de 20 años. De los 107 pacientes, 35 (33%) desarrollaron compli-

caciones psicológicas; de éstos, 22 pacientes (21%) presentaron signos claros de psicosis y el resto tuvo reacciones que variaron desde euforia hasta depresión.

En 1984, VARNEY y col.<sup>16</sup> describieron 6 casos de demencia por corticoides. En 4 de los pacientes las manifestaciones de demencia aparecieron entre 1.5 y 4 meses luego del inicio de 60-80 mg/día de prednisona y remitieron después de 1-11 meses de suspender el tratamiento. En los otros 2 casos la demencia ocurrió a continuación de un episodio de psicosis por corticoides y desapareció con la reducción de la dosis luego de 9-24 meses. La demencia se caracterizó por fallas en la memoria, atención, concentración, velocidad y eficiencia mentales, y desempeño ocupacional. En 3 de los pacientes inicialmente se diagnosticó enfermedad de Alzheimer erróneamente. Estos 6 casos son una pequeña fracción de los 1500 pacientes que recibieron corticoides durante el período de estudio (1977-1980).

En 1989, WOLKOWITZ y col.<sup>17</sup> publicaron 2 casos de pacientes con enfermedad de Crohn, sin trastornos psiquiátricos previos, que presentaron síntomas psicológicos que aparecieron durante el retiro gradual de prednisona y continuaron por 6 a 8 semanas luego de la suspensión total del corticoide. Los síntomas consistieron en fatiga, depresión, disforia, labilidad emocional, irritabilidad, ansiedad, despersonalización y problemas con la memoria a corto plazo.

Las manifestaciones mentales no se relacionaron con exacerbación de los síntomas de la enfermedad de Crohn. Se hizo referencia al "síndrome de abstinencia" de corticoides descrito por FREYBERG y col. en 1951, caracterizado por fatiga, anorexia, desaliento y depresión, que dura

2-8 semanas y que se presentó en 21 % de pacientes con artritis reumatoide.

En 1990, WOLKOWITZ y col.<sup>18</sup> publicaron 3 estudios sobre efectos cognitivos de los corticoides. Se encontró asociación entre corticoides y mayor cantidad de errores en las pruebas de memoria verbal. En estas pruebas los sujetos escuchan series de palabras y deben diferenciar si una determinada palabra ha sido mencionada antes o no. Error por comisión es considerar equivocadamente que una palabra ya ha sido dicha. Error por omisión es no darse cuenta de que una palabra ya ha sido mencionada. La mayor cantidad de fallas asociada a los corticoides fue por errores por comisión. El primer estudio se realizó con pacientes con depresión y controles normales; se dio 1 mg. de dexametasona oral a la media noche, y al día siguiente se midió el cortisol, si éste era > 5.0 ug/dl se consideraba al sujeto como "no supresor". Se halló que los pacientes deprimidos no supresores tenían más errores que los deprimidos supresores y que los controles normales. Los otros 2 estudios revelaron que voluntarios normales que recibieron 80 mg/día de prednisona por 5 días o dosis únicas de 1 mg. de dexametasona, tuvieron más errores que los que recibieron placebo. Se comentó que los corticoides podrían hacer que los sujetos presten más atención a los estímulos irrelevantes, lo que afectaría el procesamiento de los estímulos relevantes.

En 1994, NEWCOMER y col.<sup>19</sup> encontraron que la dexametasona (0.5-1 mg/día por 4 días) producía deterioro de la memoria verbal en comparación con la administración de placebo.

En 1994, ECHAVEZ y col.<sup>20</sup> en un estudio de pacientes sometidos a cirugía plástica facial, examinaron los efectos de la terapia postoperatoria con corticoides

orales sobre el ánimo, los edemas y las equimosis. Se administró placebo o dosis progresivamente más bajas de prednisona empezando con 60 mg. luego de la cirugía y disminuyendo 10 mg. cada día por un total de 6 días. Los pacientes fueron evaluados en los días postoperatorios 6 o 7. En lo referente al ánimo, no se encontró diferencia significativa entre los tratados con corticoides y los que recibieron placebo.

La mayor parte de la información sobre trastornos mentales relacionados a la administración de corticoides proviene de 4 tipos de estudios:

1. Las publicaciones de casos, que describen con detalle alteraciones psiquiátricas que han aparecido en pacientes tratados con glucocorticoides y que algunas veces pueden sugerir relación causa-efecto entre el trastorno mental y la exposición al corticoide.

2. Los estudios sobre la eficacia y/o efectos colaterales del tratamiento de determinadas enfermedades con glucocorticoides, en donde se indica la frecuencia de "disturbios mentales" o "psicosis" sin describir o definir claramente estos trastornos.

3. Algunos trabajos, más recientes, que comparan los efectos de los glucocorticoides con los del placebo sobre las funciones cognitivas en sujetos normales.

4. Estudios sobre cambios bioquímicos producidos por corticoides que podrían afectar la neurotransmisión a nivel de SNC.

El presente trabajo estudia, en pacientes en tratamiento con glucocorticoides, la prevalencia de determinados trastornos mentales (disturbios en el sueño, depresión, hipomanía-manía, ansiedad, compromiso cognitivo y alteraciones en la atención) de acuerdo a definiciones recientes. Se investigan, además de la corticoterapia,

otros factores que podrían influir sobre el estado mental de los pacientes tales como la enfermedad que sufren, la estación del año, la edad, el grado de instrucción y el uso de otros fármacos como la isoniazida. Se estudian también, las relaciones entre los diferentes tipos de alteraciones psiquiátricas como, por ejemplo, la asociación entre ansiedad y depresión, y entre sueños o pesadillas y depresión.

Este trabajo, por los objetivos que tiene y por el contexto en el que se desarrolla, tiene relación con distintas ramas de la Medicina tales como Psiquiatría, Reumatología, Medicina Interna y Endocrinología.

### SUJETOS Y METODO

#### SUJETOS

Se estudió a 40 pacientes mujeres en tratamiento con glucocorticoides internadas en el Hospital Arzobispo Loayza entre junio de 1994 y marzo de 1996. Las pacientes pertenecían principalmente a los pabellones de Medicina 1-II, 3-I, 4-I y 4-II en donde hay personal ligado a la UPCH.

#### Criterios de Inclusión:

- Estar recibiendo glucocorticoides al momento de la aplicación de la encuesta. El ingreso de pacientes al estudio no estuvo limitado por el tipo, dosis, vía o tiempo de uso del glucocorticoide.
- Consentimiento informado oral de la paciente y su familia.
- Edad igual o mayor de 14 años.

#### Criterios de Exclusión:

- Compromiso de conciencia.
- No hablar castellano.
- Problemas auditivos o del habla (sordera, afasia, etc.).

- Estar enteradas que sufren una enfermedad mortal o que les queda poco tiempo de vida.
- Negativa de la paciente a la entrevista.

### METODO

#### OBJETIVOS:

- Determinar la prevalencia de trastornos mentales en pacientes mujeres hospitalizadas que reciben glucocorticoides.
- Determinar la existencia de relación entre las variables de cada paciente y la presencia o intensidad de cada alteración mental.
- Determinar si hay relación entre las distintas alteraciones mentales.

Para evaluar los trastornos mentales se aplicó a cada paciente una encuesta (anexo-01) que consta de 8 secciones:

- I. Datos generales.
- II. Sueño.
- III. Depresión.
- IV. Hipomanía/Manía.
- V. Ansiedad.
- VI. Mini-Mental Status Examination (MMSE).
- VII. Prueba de retención de dígitos.
- VIII. Observaciones.

La primera sección (datos generales) tiene la finalidad de identificar a la paciente; describir el uso de corticoides dentro y fuera del hospital, y registrar otros factores que podrían influir sobre el estado mental de la paciente.

Con las preguntas sobre sueño se obtuvo las horas de sueño durante la noche, las horas de sueño durante el resto del día (horas de siesta), el tiempo total de sueño durante el día y el número de despertares

nocturnos. Se evaluó el insomnio de inicio (dificultad para conciliar el sueño), la calidad del sueño y la actividad onírica (sueños y pesadillas).

Las preguntas sobre depresión, manía/hipomanía y ansiedad han sido tomadas del SCID (Structured Clinical Interview for DSM-III-R)<sup>21</sup> que es una entrevista dirigida a obtener información sobre los criterios del DSM-III-R<sup>83</sup> para el diagnóstico de diversos trastornos psiquiátricos, entre ellos: depresión mayor, manía-hipomanía y ansiedad generalizada. Estas preguntas no necesariamente tienen que ser hechas tal como están escritas. Se interroga al paciente de manera que entienda la idea del criterio que se está investigando con cada pregunta. El paciente no sólo debe responder afirmativa o negativamente sino que debe explicar su respuesta, describiendo lo que siente o lo que hace, de tal modo que el entrevistador se dé cuenta si el paciente efectivamente ha entendido la pregunta. Si no fuera así, se hace la misma pregunta de otro modo.

Las definiciones del DSM-III-R de depresión mayor, manía/hipomanía y ansiedad generalizada incluyen el descarte de factores orgánicos tales como fármacos o enfermedades médicas que puedan estar causando estos trastornos, lo cual no es aplicable porque justamente se estudiaron pacientes en tratamiento con corticoides y enfermedades como el LES que pueden producir alteraciones psiquiátricas. Tampoco se puede definir a los disturbios estudiados como "trastornos mentales orgánicos" puesto que el instrumento aplicado no permite establecer si la alteración mental encontrada en un determinado paciente se debe a algún fármaco que recibe, a su enfermedad o a otra causa.

Como el tiempo de terapia con corticoides al momento de la entrevista es variable



y a veces corto, no se tomó en cuenta el tiempo mínimo que deben estar presentes los síntomas para poder hacer el diagnóstico (2 semanas para depresión mayor, 1 semana para manía y 6 meses para trastorno de ansiedad generalizada).

El Mini-Mental Status Examination (MMSE) consta de 11 preguntas dirigidas a graduar el estado cognitivo<sup>22,23</sup>. Demora 5 a 10 minutos en ser aplicado, el puntaje máximo que se puede alcanzar es 30 y un puntaje menor de 24 indica falla cognitiva. Sin embargo, puede darse el caso de que no todas las preguntas sean aplicables al paciente o que el paciente se niegue a responder algunas de ellas. Es por esto que se tomó en cuenta el cociente entre el puntaje obtenido y el puntaje máximo que se puede alcanzar con las preguntas aplicadas. Si el cociente es  $< 80\%$  se considera "falla cognitiva".

En la prueba de retención de dígitos<sup>24</sup> el examinador menciona series de números a un ritmo de 1 cifra por segundo. El paciente deberá repetir las cifras en el mismo orden que las escuchó (forma directa) o en el sentido contrario (forma inversa). El puntaje obtenido es la cantidad de cifras de la serie más larga contestada correctamente. El puntaje normal para la prueba directa es entre 5 y 7. Se considera falla en la retención directa si el puntaje es 4 o menos. Se define falla en la retención inversa a un puntaje de 3 ó menos. La diferencia entre el puntaje de la retención directa y el de la inversa es alrededor de 1. En la sección de observaciones se anotan datos que el entrevistador considera importantes y que no se han registrado en el resto de la encuesta tales como episodios de psicosis o delirio observados por los familiares o el personal de salud a cargo del paciente.

El instrumento fue revisado por un grupo de psiquiatras del Instituto de Salud

Mental "Honorio Delgado-Hideyo Noguchi" determinando su validez concurrente; y fue aplicado a cada paciente por el autor de la tesis.

### DEFINICIONES

- ESTACION DEL AÑO. Se obtuvo en base a la fecha de aplicación de la encuesta.
- DOSIS. En la mayoría de los casos el corticoide que se usó fue la prednisona y el análisis de datos tomó en cuenta los mg. de prednisona por día que recibió el paciente en el momento de la entrevista. Las dosis de otros corticoides (dexametasona e hidrocortisona) fueron convertidas a sus equivalentes de prednisona según la siguiente relación: 5mg. prednisona = 0.75 mg. dexametasona = 20 mg. hidrocortisona<sup>2</sup>.
- TIEMPO DE USO. Es el número de días desde que se inició la terapia con corticoides (dentro o fuera del hospital) hasta el momento de la entrevista.
- DIAS DE HOSPITALIZACIÓN. Calculados en base a la fecha de aplicación de la encuesta y la fecha de ingreso.
- DORMIR MAL. Si el paciente refiere que presenta alguna alteración del sueño que le molesta de manera importante de acuerdo a su criterio.
- SUEÑO NO REPARADOR. Si el paciente manifiesta que no descansa lo suficiente durante el sueño y que se levanta fatigado.
- SUEÑOS. Si el paciente refiere que regularmente recuerda lo que ha soñado durante la noche.
- PESADILLAS. Si el paciente manifiesta que regularmente tiene pesadillas definidas como sueños intensos

- y desagradables que lo obligan a despertar.
- PRESENCIA DE ALGUN TRASTORNO ESTUDIADO. Si existe depresión, manía-hipomanía, ansiedad o falla cognitiva.
  - FALLA EN LA RETENCION DE DÍGITOS DIRECTA. Cuando se alcanza un puntaje  $< 5$ .
  - FALLA EN LA RETENCION DE DÍGITOS INVERSA. Si el puntaje es  $< 4$ .
  - PSICOSIS. Episodio actual o anterior caracterizado por síntomas psicóticos (delusiones, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento catatónico o marcadamente extraño), referido por la paciente, su familia o el personal médico a cargo; o registrado en la historia clínica.
  - DELIRIO. Episodio actual o anterior caracterizado por alteraciones de conciencia, atención, cognición y percepción, y que tiende a fluctuar durante el curso del día, referido por la paciente, su familia o el personal médico a cargo; o registrado en la historia clínica.
  - PSICOSIS/DELIRIO. Cualquiera de las dos alteraciones anteriores.

#### *ANALISIS ESTADISTICO*

Se usó el programa SPSS/PC+ V4.0 para analizar los datos. Se consideraron significativos los valores de  $p < 0.05$ .

Para examinar si hay relación entre 2 variables categóricas dicotómicas se usó la opción Crosstabs y el modo estadístico Chi-cuadrado. Se tomó la significancia correspondiente a Pearson a menos que haya existido una frecuencia esperada  $< 5$ , en cuyo caso se prefirió la significancia de la prueba de FISHER de 2 colas.

Para buscar relación entre una variable categórica y una numérica, se examinó con la prueba de Shapiro-Wilks si la distribución de la variable numérica era normal (anexo-03). Si el  $p$  de esta prueba fue  $< 0.05$ , se consideró que la distribución no era normal y se tomó en cuenta la significancia de la prueba de Kruskal-Wallis. En caso contrario, se prefirieron los resultados de la prueba  $t$ . En el test  $t$ , si la significancia de  $F$  fue  $< 0.05$ , se consideró que las varianzas entre los dos grupos eran distintas y se tomó el  $p$  correspondiente al  $t$  para varianzas separadas. En caso contrario, se tomó el  $p$  correspondiente al  $t$  para varianza conjunta.

Para determinar si hay relación entre dos variables numéricas se usaron las correlaciones de Pearson y Spearman. Se tomó la significancia correspondiente a la prueba de 2 colas.

En caso de discrepancia entre la significancia de la prueba de Pearson y la de Spearman, se hizo un gráfico de 2 ejes ( $x$ - $y$ ) con los valores de las variables numéricas (anexo-04). Si la distribución bivariada era normal, se eligió la correlación de Pearson; de lo contrario, se prefirió la correlación de Spearman.

Las pruebas paramétricas como el test- $t$  o la correlación de Pearson asumen que los valores de la población tienen distribución normal. Algunos autores consideran que no son válidos los resultados de las pruebas paramétricas cuando se sospecha que la distribución no es normal y recomiendan usar en este caso pruebas no paramétricas tales como la de Kruskal-Wallis y la correlación de Spearman. Sin embargo, otros autores piensan que la importancia de la normalidad de la población se ha sobreestimado y que deben preferirse las pruebas paramétricas porque son más potentes y son resistentes

a las violaciones de la asunción de normalidad a menos que estas sean muy marcadas<sup>25</sup>.

### RESULTADOS

Se estudió a 40 pacientes en tratamiento con corticoides cuyas características se presentan en la tabla 1. Las figuras 1, 2 y 3 muestran respectivamente la distribución de frecuencias de las variables edad, dosis y tiempo de uso de corticoides. Como se ve en la figura 3, el tiempo de corticoterapia no tiene una distribución normal; los pacientes, o recién están iniciando el tratamiento, o ya vienen recibiendo los corticoides por un tiempo largo y muy variable.

La distribución por estaciones se muestra en la tabla 2; como se observa, se entrevistó en verano a una parte importante de los pacientes.

La tabla 3 presenta la frecuencia de las diversas enfermedades por las que se administraban los corticoides. La enfermedad más frecuente fue el LES (40%) y luego el asma (15%).

La tabla 4 muestra la frecuencia de cada trastorno mental estudiado. Sólo el 12.5% de las pacientes estuvo libre de alteraciones psiquiátricas (depresión, manía/hipomanía, ansiedad y falla cognitiva). La cuarta parte de las pacientes presentó tendencia a la autoagresión. Las alteraciones en el sueño estuvieron presentes en más de 3/4 de las pacientes. El 12.5% de las pacientes presentó psicosis o delirio en algún momento de su tratamiento. Uno de los cuadros de delirio apareció en una paciente lúpica de 30 años a las pocas horas de iniciar la corticoterapia endovenosa para tratar una anemia hemolítica severa.

La figura 4 y la tabla 5 muestran la frecuencia de trastornos mentales según las

dosis de corticoides agrupadas en cuartiles. Aquí se aprecia que a medida que la dosis es mayor, la frecuencia de los trastornos mentales en su conjunto tiende a disminuir; de modo que la frecuencia de alteraciones psiquiátricas en el último cuartil de dosis (pacientes que reciben > 52 mg/día de prednisona) es significativamente menor que la del resto de pacientes ( $p < 0.01$ ) (tabla 7).

Según la figura 4, en las pacientes con dosis más altas de corticoides la frecuencia de depresión tiende a ser menor y la de manía/hipomanía mayor. En general la prevalencia de depresión es más alta que la de manía/hipomanía; sin embargo, entre las que reciben dosis > 52 mg/día la prevalencia de manía/hipomanía es 4 veces mayor que la de depresión. El coeficiente de correlación entre dosis y puntaje de depresión es de -0.3540, sin embargo, el  $p$  es sólo ligeramente menor que el límite de 0.05 y la mayor frecuencia de depresión se presenta en el 3° cuartil de dosis, lo cual sugiere que la asociación inversa entre depresión y dosis se debe principalmente a las pacientes que reciben > 52 mg/día.

Las pacientes del último cuartil de dosis presentan significativamente menor puntaje de depresión que el resto de pacientes (tabla 7).

La tendencia autoagresiva y los despertares nocturnos se relacionaron de forma inversa con la dosis de corticoides (tabla 8 y 9).

La figura 5 y la tabla 6 muestran una tendencia a una mayor frecuencia de trastornos mentales en su conjunto, de depresión y de ansiedad a medida que el tiempo de corticoterapia es mayor. En relación a lo anterior, se encontró que el tiempo de corticoterapia se correlacionó positiva y significativamente con el puntaje de depresión y ansiedad (tabla 10).

Un dato importante en la interpretación de resultados es la correlación negativa entre tiempo de corticoterapia y dosis de corticoides (tabla 8).

La depresión fue más frecuente e intensa en las pacientes con LES, en las entrevistadas en verano, y en las que referían tener alteraciones en el sueño o recordar sueños o pesadillas (tabla 11). El puntaje de depresión se correlacionó positivamente con el grado de instrucción y el puntaje de ansiedad (tabla 12).

El LES, por ser la enfermedad más frecuente merece ser comparado con el resto de enfermedades en conjunto (tabla 13 y 14). Las pacientes con LES se presentaron con mayor frecuencia en el verano, eran menores, tenían mayor grado de instrucción y más días de hospitalización, y referían con mayor frecuencia alteraciones en el sueño.

La manía/hipomanía se presentó con mayor frecuencia en invierno (tabla 15).

La ansiedad se asoció al recuerdo de sueños y pesadillas, a mayor grado de instrucción y a mejor rendimiento en el Mini-Mental Status Examination (MMSE) (tabla 16 y 17).

Los puntajes de las pruebas cognitivas mejoran con el grado de instrucción y empeoran con la edad (tabla 18 y 19).

El puntaje del MMSE se correlacionó positivamente con los puntajes de las pruebas de retención de dígitos pero especialmente con la retención inversa ( $p < 0.0001$ ) (tabla 19).

La edad se correlacionó negativamente con el grado de instrucción (tabla 20). En invierno se observó mejores resultados en el MMSE (tabla 21), aunque también en esta estación las edades de las pacientes fueron significativamente menores (tabla 22).

Las pacientes con LES tuvieron mejor puntaje en la retención directa (tabla 21).

La dificultad para conciliar el sueño se asoció al uso de isoniazida, al verano, a menos horas de sueño y a más días de hospitalización (tabla 23 y 25).

La cantidad de horas de sueño se correlacionó positivamente con el número de despertares nocturnos y negativamente con los días de hospitalización (tabla 24).

Los pacientes que refirieron dormir mal o tener sueño no reparador tuvieron menos horas de sueño (tabla 25).

TABLA-01  
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA

VARIABLE	MEDIA	DESV. EST.	MINIMO	MAXIMO
Edad (años)	34.97	13.74	14	72
Días de uso de corticoides	904.30	2160.05	2	11680
Dosis (mg/día)	42.40	29.77	5	160
Años de Instrucción	7.52	4.13	0	12
Días de Hospitalización	16.19	10.71	4	48

CARACTERÍSTICA	FRECUENCIA	%
Uso de Isoniazida	9	22.5
Uso de Benzodiazepinas	4	10.0
Uso de antidepresivos	1	2.5
Síndrome Premenstrual	5	12.5

Corticoide que se usa	FRECUENCIA	%
Prednisona	36	90.0
Dexametazona	3	7.5
Hidrocortisona	1	2.5

Fig 1: DISTRIBUCION DE LA POBLACION SEGUN EDADES

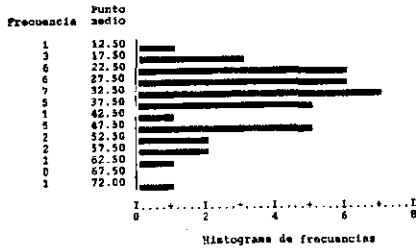


Fig 2: DISTRIBUCION DE LA POBLACION SEGUN DOSIS (mg/dia)

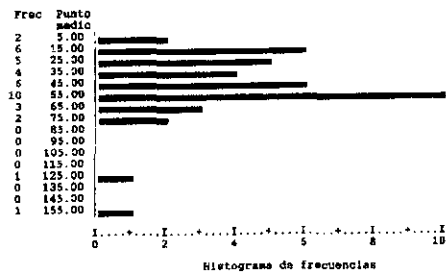


Fig 3: POBLACION SEGUN TIEMPO DE USO DE

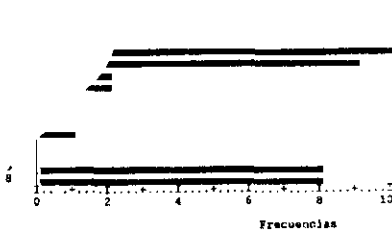


TABLA 2: DISTRIBUCION DE LA POBLACION SEGUN LA ESTACION DEL AÑO EN QUE SE EFECTUO LA ENTREVISTA

ESTACION	FRECUENCIA	%
Primavera	4	10.0
Verano	18	45.0
Otoño	7	17.5
Invierno	11	27.5
T O T A L	40	100.0

TABLA 3: FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE CADA ENFERMEDAD TRATADA CON CORTICOIDES

ENFERMEDAD	FRECUENCIA	%
Lupus eritematoso sistémico	16	40.0
Asma	6	15.0
Artritis reumatoide	3	7.5
Síndrome de Sheehan	3	7.5
Anemia hemolítica autoinmune	2	5.0
Enfermedad del tejido conectivo no definida	2	5.0
Péncigo	2	5.0
Operadas de cirugía tubérica (infertilidad)	2	5.0
Púrpura trombocitopénica idiopática	1	2.5
Síndrome de Steven-Johnson	1	2.5
Vasculitis	1	2.5
Glomerulonefritis membranosa proliferativa	1	2.5
T O T A L	40	100.0

TABLA 4: FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE CADA TRASTORNO MENTAL ESTUDIADO

TRASTORNO	FRECUENCIA	%	$\pm$
DEPRESION	15	37.5	$\pm$ 15.0
MANIA/HIPOMANIA	8	20.0	$\pm$ 12.4
ANSIEDAD	26	65.0	$\pm$ 14.8
FALLA COGNITIVA	10	25.0	$\pm$ 13.4
ALGUN TRASTORNO MENTAL ESTUDIADO	35	87.5	$\pm$ 10.2
Falla Ret Dig Directa	19	47.5	$\pm$ 15.5
Falla Ret Dig Inversa	24	60.0	$\pm$ 15.2
Psicosis	2	5.0	$\pm$ 6.8
Delirio	3	7.5	$\pm$ 8.2
Tendencia a la Autoagresión	10	25.0	$\pm$ 13.4
Dificultad para conciliar el sueño	24	60.0	$\pm$ 15.2
Dormir mal	24	60.0	$\pm$ 15.2
Sueño no reparador	20	50.0	$\pm$ 15.5
SUEÑO ALTERADO DS CUALQUIER MODO	31	77.5	$\pm$ 12.9

Fig 4: Trastornos mentales según la dosis de corticoides (en cuartiles).

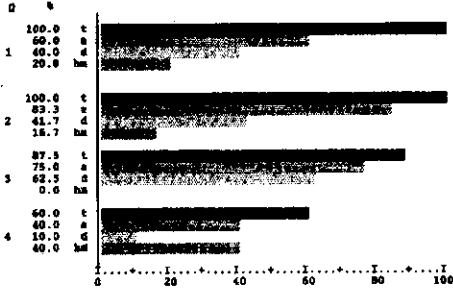


Tabla 5: Porcentajes de trastornos mentales según dosis de corticoides.

Cuartil	Dosis	t	a	hm	s	fc
1Q	0 - 21	100.0	40.0	20.0	60.0	30.0
2Q	21 - 40	100.0	41.7	16.7	83.3	16.7
3Q	41 - 52	87.5	62.5	0.0	75.0	37.5
4Q	> 52	60.0	10.0	40.0	40.0	20.0

ABREVIATURAS:

Q = cuartil  
 t = presencia de algún trastorno estudiado.  
 d = depresión.  
 hm = manía/hipomanía.  
 s = ansiedad.  
 fc = falla cognitiva.

Fig 5: Trastornos mentales según el tiempo de uso de glucocorticoides (en cuartiles).

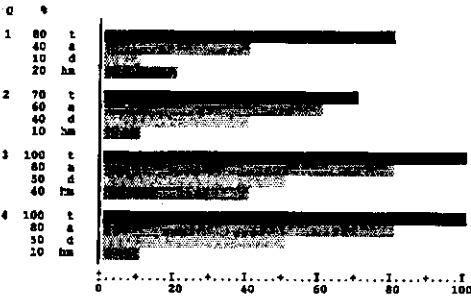


Tabla 6: Porcentajes de trastornos mentales según tiempo de corticoterapia (en días).

Cuartil	Tiempo	t	d	hm	a	fc
1Q	0 - 9	80.0	10.0	20.0	40.0	30.0
2Q	10 - 25	70.0	40.0	10.0	60.0	20.0
3Q	26 - 322	100.0	50.0	40.0	80.0	20.0
4Q	> 322	100.0	50.0	10.0	80.0	30.0

ABREVIATURAS:

Q = cuartil  
 t = presencia de algún trastorno estudiado.  
 d = depresión.  
 hm = manía/hipomanía.  
 s = ansiedad.  
 fc = falla cognitiva.

Significado de las claves que se usan en las tablas.

Clave	Significado
X	Chi-cuadrado de Pearson
Z	Prueba exacta de Fisher de 2 colas.
t	t-test
k	Prueba de Kruskal-Wallis.
P	Coefficiente de correlación de Pearson.
s	Coefficiente de correlación de Spearman.
n.s.	Diferencia no significativa.

Tabla 7: Depresión y existencia de algún trastorno mental según la dosis de corticoides.

Corticoides a dosis altas (> 52 mg por día)		Depresión		Algún trastorno			
		n	% (frac)	Puntaje	% (frac)		
SI	NO	10	10.0	1/10	2.40	60.0	6/10
	SI	20	44.7	14/30	4.63	56.7	29/38
	P		0.059	F	0.006	t	< 0.01

Tabla 8: Coeficientes de correlación entre dosis de corticoides y puntaje de depresión, despertares nocturnos y tiempo de uso de corticoides.

	Dosis de corticoides	
	Correl	P
Depresión	-.3540	0.02504 p
Despertares nocturnos	-.35346	0.02526 p
Tiempo de uso de corticoides	-.39561	0.01151 s

Tabla 9: Dosis promedio de corticoides según presencia o ausencia de tendencia autogresiva.

Tendencia	Dosis de corticoides	
	SI (n=10)	NO (n=30)
Autogresiva	28.00	47.20
	P	0.0393 k

Tabla 10: Correlación entre el tiempo de uso de corticoides y los puntajes de depresión y ansiedad.

	Tiempo de uso de corticoides	
	Correlación	P
Depresión	0.4684	0.00230 s
Ansiedad	0.3613	0.02197 s

DEPRESION

TABLA 11: Depresión (porcentaje y puntaje) según varios factores.

		Depresión		
		%	(frac)	Puntaje
L.M.S.	SI (n=16)	68.75	11/16	5.19
	NO (n=24)	16.67	4/24	3.33
	P	0.0086	x	0.005 t
Verano	SI (n=18)	55.56	10/18	3.06
	NO (n=22)	22.72	5/22	3.27
	P	0.03288	x	0.013 t
Recordar Sueños o Pesadillas	SI (n=24)	50.00	12/24	4.92
	NO (n=16)	18.75	3/16	2.81
	P	0.0455	x	0.003 t
Dormir mal	SI (n=24)	50.0	12/24	4.92
	NO (n=16)	18.8	3/16	2.81
	P	0.0455	x	0.003 t
Sueño no reparador	SI (n=20)	55.0	11/20	4.95
	NO (n=20)	20.0	4/20	3.2
	P	0.0224	x	0.014 t

Tabla 12 Correlación del puntaje de depresión con grado de instrucción y puntaje de ansiedad.

	Depresión	
	Correlación	P
Grado de Instrucción	.5234	0.00725 p
	.4531	0.02295 s
Ansiedad	.6457	0.00061 p
	.6566	0.00060 s

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

TABLA 13: Proporción de LES en verano y el resto de estaciones.

		L.E.S.	
		%	(frac)
Verano	SI (n=18)	55.56	10/18
	NO (n=22)	27.27	6/22
	P	0.06929	x

TABLA 14: Valores promedio o porcentajes de algunas variables según presencia o ausencia de LES.

	L.E.S.		
	SI n=16	NO n=24	P
Edad (años)	29.5	38.6	0.038 t
Años de Instrucción	9.91	5.64	0.0266 k
Días de Hospitaliz.	21.3	12.7	0.0176 k
Dormir mal % (fracción)	81.3 13/16	45.8 11/24	0.0251 x
Sueño no reparador % (fracción)	75.0 12/16	33.3 8/24	0.0098 x

MANIA / HIPOMANIA

TABLA 15: Porcentaje de manía/hipomanía en invierno y en el resto de estaciones.

		Manía/Hipomanía	
		%	(frac)
Invierno	SI (n=11)	54.55	6/11
	NO (n=25)	6.90	2/29
	P	0.00257	t

ANSIEDAD

TABLA 16: Porcentaje y puntaje de ansiedad según se recuerde o no los sueños o pesadillas.

		Ansiedad	
		%	(frac)
Recordar sueños o pesadillas	SI (n=24)	75.0	18/24
	NO (n=16)	50.0	8/16
	P	0.104	x
			Puntaje
			10.29
			6.94
			0.009 t

TABLA 17: Correlación entre Ansiedad y grado de instrucción, tiempo de corticoides y Mini-Mental Status Examination.

	Ansiedad	
	Correlación	P
Grado de Instrucción	.4472	0.02502 p
	.4120	0.04071 s
Tiempo de corticoides	.3613	0.02197 s
Mini-Mental Status Exam	.3173	0.04602 s

PRUEBAS COGNITIVAS

TABLA 18: Relación del MMSE con la edad y el grado de instrucción.

	MMSE alterado			Puntaje del MMSE	
	SI n=10	NO n=30	P	Correl	P
Edad	49.3	30.2	< 0.001 t	-.61274	0.00003 p
				-.50010	0.00102 s
Grado de Instrucción	4.57	8.67	0.034 k	.48743	0.01346 s

TABLA 19: Correlación de la retención de dígitos directa e inversa con el grado de instrucción, la edad y el MMSE.

	RETENCION DIRECTA		RETENCION INVERSA	
	Puntaje		Puntaje	
	Correl	P	Correl	P
Grado de Instrucción	.6108	0.00118 p	.6493	0.00044 p
	.6368	0.00062 s	.6505	0.00043 s
Edad	-.5221	0.00055 p	-.5793	0.00009 p
	-.5040	0.00091 s	-.5245	0.00051 s
Mini-Mental Status Exam	.3199	0.04423 p	.6078	0.00003 p
			.6123	0.00003 s

TABLA 20: Correlación entre el grado de instrucción y la edad.

	Grado de instrucción	
	Correl	P
Edad	-.47765	0.01375 p
	-.50951	0.00928 s

PRUEBAS COGNITIVAS

TABLA 21  
MMSE y retención de dígitos directa según presencia o no de invierno y LES.

		M.M.S.E.		Retención directa	
		Alterado %	Puntaje	Alterada %	Puntaje
Invierno	SI n=11	0.0 (0/11)	94.46	36.4 (4/11)	5.00
	NO n=29	34.5 (10/29)	83.34	51.7 (15/29)	4.41
	P	0.0381 f	0.0174 k	n.s.	n.s.
L.E.S.	SI n=16	25.0 (4/16)	86.13	18.8 (3/16)	5.00
	NO n=24	25.0 (6/24)	86.58	66.7 (16/24)	4.29
	P	n.s.	n.s.	0.003 x	0.0263 k

TABLA 22  
Edad promedio en invierno vs. resto de estaciones.

Invierno	EDAD	
	SI (n=11)	28.09
	NO (n=29)	37.59
P	0.009 t	

S U M O

TABLA 23  
Proporción de dificultad para conciliar el sueño según uso de isoniasida y verano.

		Dificultad para conciliar el sueño	
		%	(Erac)
Isoniasida	SI (n=9)	100.0	9/9
	NO (n=31)	48.4	15/31
	P	0.00595 f	
Verano	SI (n=18)	83.3	15/18
	NO (n=22)	40.9	9/22
	P	0.00643 x	

TABLA 25  
Promedio de horas de sueño y días de hospitalización según dificultad para conciliar el sueño, dormir mal y sueño no reparador.

Dif cultad para conciliar el sueño		Horas de sueño	Días de Hospitalis.
		SI (n=24)	5.88
Dormir mal	NO (n=16)	8.63	11.44
	P	< 0.001 t	0.0025 k
Sueño no reparador	SI (n=24)	6.21	
	NO (n=16)	6.13	
	P	0.005 t	
Sueño no reparador	SI (n=20)	6.25	
	NO (n=20)	7.70	
	P	0.035 t	

TABLA 24  
Correlación del número de horas de sueño con los despertares nocturnos y los días de hospitalización.

	Horas de Sueño	
	Correl	P
Despertares Nocturnos	.39597	0.01143 p
Días de hospitalis.	.40161	0.01021 s
	-.37629	0.01671 p
	-.48600	0.00148 s



TABLA 26 Estudios de trastornos mentales en pacientes con corticoterapia.

Referencia	n	%	Trastorno	Población estudiada
Nielsen et al, 1963 (7)	50	24	Disturbios mentales	Artritis reumatoide
Marx y Barker, 1967 (9)	50	12	Psicosis	Colitis ulcerativa (postoperatorio)
Michael et al, 1967 (10)	28	7.1	Psicosis depresivas	Enfermedad renal progresiva
Boston Collaborative Drug Surveillance Program, 1972 (12)	463	1.3	Reacciones psiquiátricas agudas, según dosis de prednisona: .. < 41 mg/d	Pacientes hospitalizados
	175	4.6	.. 41-80 mg/d	
	38	18.4	.. > 80 mg/d	
	676	3.1	..... Todos	
Sergent et al, 1975 (14)	28	50	..... psicosis	Lupus eritematoso sistémico
		32	.... confusión	
Rosenberg et al, 1976 (15)	107	12	.. disturbios afectivos	Pánfigo
		21	.. psicosis	
		33	.. Total	

TABLA 27 Trastornos mentales en distintas poblaciones.

Referencia	n	Trastornos Mentales no general	Depresión	Trastornos de Ansiedad	Alteración Cognitiva	Población estudiada
Elass et al, 1978 (26)	82	82.9	31.7	23.8	7.3	Pac. ambulatorios, medicina general
Voz Karff et al, 1981 (27)	889	25	5	7	7.8	Pacientes de atención primaria de salud
Barrett et al, 1988 (28)	1035	26.5	10.0	7.0		Pacientes de atención primaria de salud
Derogatis et al, 1983 (29)	215	47.0	19.5	7.4	2.3	Cáncer, pacientes hospitalizados y ambulatorios
Siquei et al, 1994 (30)	43	62.8	44.2		11.6	Mujeres hospitalizadas con LES
Hoffic y Parkel, 1975 (31)	150		26.7			Pac. hospitalizados, médicamente enfermos
Jelicoste et al, 1979 (32)	40		55.0			Síndrome de Cushing y pseudo-Cushing
Cohen, 1980 (1)	29		86.2			Síndrome de Cushing
Kelly et al, 1980 (33)	12		66.7			Síndrome de Cushing
Haskell, 1985 (34)	30	83.3	66.7			Síndrome de Cushing
Nuestro estudio, 1996	40	87.5	37.5	65.0	25.0	Pac. hospitalizados en corticoterapia

### DISCUSION

El 87.5 % de nuestras pacientes estudiadas presentó por lo menos alguno de los trastornos explorados (depresión, manía/hipomanía, ansiedad o falla cognitiva). Este porcentaje es mayor que el encontrado por otros trabajos que han investigado alteraciones psiquiátricas en sujetos tratados con corticoides (ver tabla 26).

La diferencia puede deberse a que los estudios anteriores no exploran detalladamente las alteraciones psiquiátricas, quizás por ser investigaciones sobre los efectos adversos de los corticoides en general, constituyendo los trastornos mentales uno de los diversos tipos de complicaciones que se evalúan. No definen claramente lo que consideran como "disturbio mental" y hacen referencia principalmente a las "psicosis" prestándole poca atención a otros trastornos mentales.

También hay que tener en cuenta que toda la población del presente estudio es de sexo femenino y que las mujeres son más propensas que los hombres a desarrollar alteraciones psiquiátricas con la corticoterapia<sup>7,35</sup>. Además, en general, el riesgo de depresión es mayor en mujeres que en hombres<sup>28,36</sup>.

La comparación de la prevalencia de determinado trastorno mental encontrada en este estudio, con la hallada en trabajos realizados en pacientes médicamente enfermos podría sugerirnos si las pacientes tratadas con corticoides están o no especialmente predisuestas a dicho trastorno (ver tabla 27).

Sin embargo, los porcentajes presentados en la tabla 27 hay que tomarlos con bastante cuidado porque se han usado distintos métodos para diagnosticar los trastornos. GLASS y col.<sup>26</sup> diagnosticaron los trastornos psiquiátricos en base a los

criterios desarrollados en la Washington University School of Medicine. VON KORFF y col.<sup>27</sup> utilizaron el DIS (Diagnostic Interview Schedule) para explorar los síntomas que son usados para diagnosticar los disturbios mentales de acuerdo a los criterios del DSM-III. BARRETT y col.<sup>28</sup> usaron una versión modificada del SADS (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia) para hacer los diagnósticos según el RDC (*Research Diagnostic Criteria*). MOFFIC y PAYKEL<sup>31</sup> emplearon el Beck Depression Inventory para diagnosticar depresión (con un puntaje de 14 o más en esta escala). DEROGATIS y col.<sup>29</sup> definieron los trastornos mentales en base al DSM-III y MIGUEL y col.<sup>30</sup> según el DSM-III-R.

El encontrar una alta frecuencia de un trastorno mental en las pacientes con corticoterapia no significa necesariamente que este trastorno sea efecto del corticoide. La propia enfermedad puede estar asociada a disturbios mentales. El LES, que constituye el 40% de nuestras pacientes, puede causar trastornos psiquiátricos tales como depresión, alteraciones cognitivas y psicosis, mediante un efecto directo sobre el SNC<sup>30,37</sup>; y los pacientes con artritis reumatoide parecen estar predispuestos a presentar trastornos mentales<sup>6</sup>. La mejoría del estado de salud a consecuencia del tratamiento puede producir elevación del ánimo del paciente<sup>6,38,39</sup>. Por último, otros medicamentos tales como la isoniazida<sup>40-42</sup> y la estación del año<sup>43,44</sup> pueden relacionarse con trastornos mentales.

Nuestro estudio encuentra que la frecuencia de trastornos mentales en su conjunto disminuye a medida que la dosis de corticoides aumenta. El porcentaje de trastornos mentales en pacientes que reciben más de 52 mg/día de prednisona o su

equivalente es significativamente menor que el de pacientes tratados con dosis más bajas. Este hallazgo contrasta con el del Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP) que encuentra que la prevalencia de reacciones psiquiátricas agudas aumenta a medida que se eleva la dosis de corticoides (ver tabla 26). La razón de esta diferencia podría ser que los trastornos investigados en cada estudio no son los mismos. El BCDSP hace referencia a psicosis y euforia inapropiada mientras que en nuestro estudio los trastornos más frecuentes son ansiedad, depresión y falla cognitiva. Los diferentes trastornos parecen comportarse de manera distinta ante la corticoterapia. El BCDSP encuentra que el riesgo de psicosis y euforia inapropiada aumenta con la dosis; mientras que nosotros encontramos que existe menos ansiedad y depresión a dosis altas.

Nuestro estudio encuentra que a mayor tiempo de corticoterapia es mayor la frecuencia de trastornos mentales. A partir de los 26 días de tratamiento todas las pacientes presentan por lo menos alguna alteración psiquiátrica. El tiempo de corticoterapia se correlacionó positivamente con los puntajes de depresión y ansiedad; sin embargo, esto podría ser efecto del tiempo de enfermedad y no de la exposición a los corticoides.

Algo que contribuye a confundir las relaciones encontradas entre dosis y trastornos mentales y entre tiempo de corticoterapia y trastornos mentales es la correlación inversa entre dosis y tiempo de corticoterapia. En vista de esto hay que considerar las siguientes posibilidades:

1. Que la dosis no tenga efecto sobre los trastornos mentales y que las pacientes que reciben altas dosis tengan menos prevalencia de trastornos mentales debido a que tienen menos tiempo de tratamiento.

2. Que el tiempo de corticoterapia no influya sobre el estado mental y que las pacientes con más tiempo de corticoterapia tengan mayor porcentaje de trastornos mentales porque reciben menos dosis.

3. Que la dosis y el tiempo de corticoterapia tengan ambos efecto sobre la frecuencia de trastornos mentales pero no tan marcado como el que aparentan.

MOFFIC y PAYKEL<sup>31</sup> estudiaron a pacientes hospitalizados con enfermedades médicas diversas y encontraron 24% de depresión dentro de la primera semana de internamiento y otro 5% adicional si los pacientes eran seguidos durante el resto de su hospitalización (la duración de la hospitalización fue muy variable, desde algunos días hasta varias semanas).

El 37.5% de nuestras pacientes con corticoterapia presentaron depresión. Esta prevalencia, algo mayor que la esperada para pacientes hospitalizados, es afectada por la alta frecuencia de depresión en pacientes con LES. La prevalencia de depresión encontrada en LES fue de 68.8%. Ya se ha reconocido que la depresión se presenta con frecuencia en el LES<sup>30,37</sup> (ver tabla 27). Excluyendo a las pacientes con LES la prevalencia de depresión en la población de nuestro estudio es sólo 16.7% que es algo menor que la de los pacientes hospitalizados con enfermedades médicas en general estudiados por MOFFIC y PAYKEL<sup>31</sup>.

Los resultados de nuestro estudio sugieren un efecto antidepressivo de los corticoides: la dosis de corticoides de las pacientes estudiadas se correlacionó negativamente con el grado de depresión, las pacientes del último cuartil de dosis (dosis > 52 mg/día) presentan menos depresión que el resto de pacientes, y la dosis promedio de corticoides de las pacientes

con tendencias suicidas fue menor que la de las demás.

ARANA y Col. han encontrado que los corticoides tienen actividad antidepresiva: En un estudio preliminar, la administración de una sola dosis de 4 mg. de dexametasona EV produjo, luego de 7 días, mejoría marcada en 4 de 5 pacientes con depresión mayor<sup>45</sup>.

En otro estudio, se administró placebo o 4 mg/día de dexametasona oral por 4 días a pacientes con depresión mayor. A los 14 días de la primera dosis, los que recibieron dexametasona tuvieron un porcentaje de respuesta significativamente mayor que los que recibieron placebo (37 vs. 6%)<sup>46</sup>.

En un tercer estudio, se administró dexametasona vía endovenosa (2 dosis de 4 mg separadas por 3 días) o vía oral (4 mg/día por 4 días) a pacientes deprimidos con trastorno afectivo bipolar. Luego de 10 días de la última dosis, se encontró respuesta en 87.5 % de los casos<sup>47</sup>.

Aunque la frecuencia de depresión en el síndrome de Cushing es alta (tabla 27), es probable que no sea causada por la hipercortisolemia. La depresión es más común en el síndrome de Cushing pituitario-dependiente que en el de otro origen: 2/3 versus < 1/3<sup>1</sup>. En pacientes con síndrome de Cushing activo no hay correlación significativa entre la excreción de cortisol y el grado de depresión<sup>33</sup>.

Una mayor severidad de la depresión en el síndrome de Cushing se asocia a un mayor cociente ACTH/cortisol<sup>48</sup>, lo que significa que la depresión podría ser agravada por la ACTH y contrarrestada por el cortisol.

Se ha sugerido que la ACTH es depresogénica mientras que los corticoides son primariamente euforigénicos, lo cual podría explicar la alta frecuencia de depre-

sión en la enfermedad de Cushing y la enfermedad de Addison (exceso de ACTH) en contraste con la mayor frecuencia de euforia en pacientes con corticoterapia -en donde hay inhibición de la secreción de ACTH<sup>49</sup>.

Por otra parte, existen datos de que los corticoides pueden causar depresión. LING y col. en una revisión sobre efectos psiquiátricos de los corticoides<sup>35</sup> refieren que la depresión es el principal trastorno mental encontrado por varios autores y que de una recopilación de los 55 casos publicados de disturbios psiquiátricos aparecidos en pacientes tratados con corticoides, 22 casos (40%) presentaron "depresión" y otros 6 casos (11%) tuvieron una combinación de "hipomanía/depresión".

También se ha encontrado que en pacientes con síndrome de Cushing la reducción del cortisol mediante adrenalectomía o metirapona produce alivio de la depresión<sup>32</sup>.

Se ha descrito el caso de una paciente con hipercortisolemia y depresión con síntomas psicóticos, en la que el ketoconazol -un antimicótico que inhibe la síntesis de cortisol- mejoró sus alteraciones mentales coincidentemente con la reducción del cortisol<sup>50</sup>.

Recientemente se ha sugerido que la amitriptilina podría tener su efecto antidepresivo mediante la normalización del sistema hipotálamo-pituitario-adrenal en deprimidos con hipercortisolemia<sup>51</sup>.

Para conciliar la evidencia de que los corticoides tienen efecto antidepresivo con la de que causan depresión; se propone la posibilidad de que la relación entre dosis de corticoides y el estado de ánimo es bimodal (algo similar a lo que ocurre con el consumo de alcohol y la mortalidad). A dosis bajas o moderadas los corticoides

podrían causar depresión mientras que a dosis altas podrían tener efecto antidepresivo y causar hipomanía/manía. Vale la pena recordar que en el presente estudio la máxima frecuencia de depresión y la mínima de manía/hipomanía ocurrió entre quienes recibían 41-52mg/día de prednisona; y que la máxima prevalencia de manía/hipomanía y la mínima de depresión se encontró entre las que recibían más de 52 mg/día.

La asociación entre depresión y verano en el presente trabajo, no coincide con el hallazgo de KASPER y col.<sup>43</sup> de que más sujetos tienen problemas afectivos en invierno que en verano; pero sí con un reciente estudio japonés<sup>44</sup> que encuentra 2 picos de peor estado de ánimo a lo largo del año: uno mayor en verano y otro menor en invierno. En nuestro trabajo, otra explicación de la mayor prevalencia de depresión en verano es que en dicha estación hubo mayor proporción de pacientes con LES y esta enfermedad se asocia a depresión. La mayor frecuencia de LES en verano puede deberse a una mayor exposición a la luz solar ultravioleta. En algunos pacientes, la luz ultravioleta causa reactivaciones del LES probablemente por alteración de la antigenicidad del DNA o de la composición de la unión dermo-epidérmica<sup>52</sup>.

La prevalencia de manía o hipomanía en las pacientes estudiadas fue de 20%. Esta cifra es bastante alta considerando que los estudios de trastornos psiquiátricos en población médicamente enferma no mencionan la presencia de manía/hipomanía (tabla 27) y que el riesgo de desarrollar un episodio maníaco durante el transcurso de la vida es menos de 1%<sup>53</sup>.

La corticoterapia podría ser responsable de esta elevada prevalencia. Desde las primeras descripciones de casos de

trastornos psiquiátricos en pacientes que recibían corticoides se reconoce a la euforia como una manifestación frecuente<sup>3,4</sup>. Además se han descrito casos de "dependencia psíquica" a corticoides debido a sus efectos positivos sobre el ánimo<sup>8,11</sup>.

Se ha propuesto que la eficacia de la dexametasona para aliviar los síntomas del mal de montaña agudo parece deberse a una elevación del estado de ánimo y no a una mejoría en las anomalías fisiológicas objetivas relacionadas a la exposición a grandes alturas. En un estudio en el que se mantuvo a voluntarios en una cámara hipobárica que simulaba una altura de 3700 m, la dexametasona no tuvo efecto sobre el balance hídrico, la oxigenación, el apnea del sueño, los niveles de catecolaminas urinarias, la apariencia de las radiografías de tórax o de las gammagrafías de perfusión pulmonar, los electrolitos séricos y los exámenes hematológicos. En un paciente que presentó edema cerebral, la dexametasona produjo una dramática reducción en los síntomas del mal de montaña agudo sin tener efecto sobre el edema cerebral<sup>54</sup>.

Los mecanismos por los que los corticoides afectan el ánimo o las emociones, no se conocen bien, pero podrían involucrar alteraciones en la serotonina, dopamina, noradrenalina, GABA y somatostatina a nivel del cerebro<sup>55-63</sup>.

Los corticoides aumentan la actividad de la triptófano oxigenasa, una enzima hepática que degrada al triptófano<sup>55-56</sup>; y debido a esto, producen una disminución del triptófano en sangre. El triptófano es el aminoácido precursor del neurotransmisor serotonina. Al haber menor concentración de triptófano en sangre, su ingreso al SNC, su conversión a serotonina a ese nivel y la actividad serotoninérgica central, podrían disminuir; lo cual se rela-

cionaría con los síndromes depresivos asociados a la exposición a corticoides<sup>33</sup>. De acuerdo a lo esperado, los pacientes con síndrome de Cushing presentan niveles reducidos de triptófano total en sangre; sin embargo, el triptófano libre (que es el que ingresa al cerebro) no se encuentra disminuido y además la depresión (que es frecuente en estos pacientes) no se correlaciona con las concentraciones de triptófano<sup>33</sup>.

Otro mecanismo por el que los corticoides pueden causar depresión es el aumento de la recaptación de norepinefrina a nivel del cerebro, lo que disminuiría la actividad noradrenérgica central<sup>57</sup>.

Por otro lado, se ha encontrado que los corticoides producen elevación de serotonina en el hipotálamo de ratas<sup>58</sup>. Además se ha hallado que los corticoides pueden producir inhibición de la MAO<sup>59</sup>, lo cual es compatible con su efecto anti-depresivo.

La prednisona disminuye la concentración de somatostatina en el LCR<sup>60</sup>. Se ha descrito que en sujetos normales la prednisona reduce la noradrenalina, somatostatina y beta-endorfina del LCR, y se ha encontrado asociación entre estos cambios y la puntuación en ciertas escalas de evaluación psicológica; por ejemplo, se halló relación entre la disminución de somatostatina y mayores valores en la escala de tristeza<sup>61</sup>. La somatostatina parece tener relación con el estado de ánimo: se encuentra disminuida en la depresión y aumentada en la manía<sup>64</sup>.

En nuestro trabajo, el trastorno mental más frecuente fue ansiedad (65% de prevalencia). Aunque las definiciones de trastornos de ansiedad varían mucho de estudio a estudio, la frecuencia de ansiedad en el presente trabajo puede ser considerada alta en relación a la prevalen-

cia de trastornos de ansiedad en su conjunto de otras poblaciones (ver tabla 27).

El hecho de que recordar sueños y pesadillas se asoció a depresión y ansiedad concuerda con los estudios de HARTMANN y col. que encuentran que sufrir de pesadillas se relaciona con importante psicopatología de diverso tipo. Las pesadillas están asociadas a nerviosismo, ansiedad, períodos de estrés emocional, depresión, ideación e intentos suicidas y esquizofrenia<sup>65-68</sup>.

En nuestro trabajo, las funciones cognitivas estuvieron afectadas con bastante frecuencia. El MMSE fue anormal en 25% de pacientes; valor alto si se compara con el de otras poblaciones (tabla 27). La retención de dígitos directa y especialmente la inversa estuvieron afectadas en un alto porcentaje de casos.

Se ha descrito que los corticoides pueden producir "demencia reversible"<sup>16</sup> y alteraciones en la memoria verbal<sup>18,19</sup>. En pacientes con depresión el grado de activación del sistema hipotálamo-pituitario-adrenal se correlaciona con el número de errores en las pruebas cognitivas<sup>69,70</sup>. En pacientes con síndrome de Cushing, se ha encontrado que, a mayor cociente cortisol/ACTH, peor capacidad de concentración<sup>48</sup>. Todo esto es compatible con un efecto adverso de los corticoides sobre las funciones cognitivas.

La correlación negativa entre edad y el rendimiento en las pruebas cognitivas podría deberse a la relación inversa entre edad y grado de instrucción. De modo que a mayor edad, menor grado de instrucción, y debido a ésto, peor desempeño en las pruebas cognitivas. Otra explicación posible es que la exposición a corticoides permita que la edad influya negativamente sobre las funciones cognitivas a semejanza de lo que ocurre en pacientes con

depresión quienes a diferencia de los controles presentan más errores en las pruebas cognitivas a medida que su edad es mayor<sup>70</sup>. Las edades de las que se habla están dentro de un rango en el que generalmente no se espera ver compromiso cognitivo (menores de 60 años).

Los corticoides pueden tener sus efectos cognitivos a través de su acción sobre el hipocampo, estructura que presenta gran cantidad de receptores para cortisol y está involucrada en el aprendizaje y la memoria. Se ha encontrado que los corticoides disminuyen la actividad del hipocampo en ratas<sup>71</sup>. El tratamiento prolongado con glucocorticoides conduce a una pérdida de neuronas que poseen receptores para estas hormonas, produciéndose un daño cerebral irreversible. Los glucocorticoides potencian los efectos nocivos sobre las neuronas del hipocampo de ciertas toxinas tales como el ácido kaínico y la 3-acetilpiridina. En ratas, el estrés aumenta y la adrenalectomía disminuye el daño neuronal causado por hipoxia o isquemia<sup>72</sup>.

El daño neuronal causado por los glucocorticoides probablemente esté relacionado con los mecanismos de neuro-toxicidad de los aminoácidos excitadores. La supervivencia de las neuronas requiere que se mantenga una baja concentración extracelular de aminoácidos excitadores (especialmente glutamato). Para ello, existen sistemas transportadores que incorporan el glutamato a la neurona, por lo cual su concentración intracelular es alta. Si hay deficiencia de energía en la neurona (por ejemplo por hipoxia o isquemia), los sistemas transportadores fallan y el glutamato tiende a salir hacia el extracelular. El glutamato así liberado activa los receptores NMDA de las neuronas vecinas originando apertura de los canales de cal-

cio en estas células. La entrada excesiva de calcio activa ciertas enzimas que destruyen a la neurona, liberándose el glutamato que contiene y con esto produciéndose una reacción en cadena que amplía la destrucción neuronal a los alrededores del daño inicial<sup>73</sup>. Los corticoides inhiben el transporte de glucosa a las neuronas lo que origina una deficiencia energética que facilita los mecanismos de neurotoxicidad mediada por aminoácidos excitadores<sup>74</sup>.

Aunque en otros estudios el LES se asoció de manera importante a alteraciones cognitivas<sup>30,37</sup>, en este trabajo no se encontró tal relación; más bien, las pacientes con LES tuvieron mejor retención de dígitos directa. Esto podría explicarse por la menor edad y el mayor grado de instrucción de las pacientes lúpicas.

La menor edad de las pacientes vistas en invierno podría explicar los mejores resultados del MMSE encontrados en esta estación.

Los porcentajes de delirio (7.5%) y psicosis (5%) toman en cuenta episodios ocurridos en cualquier momento de la corticoterapia y observados por diversas personas, por lo que hay que tener cuidado con la interpretación de estos valores.

El porcentaje de psicosis en nuestro trabajo (5%) es algo más alto que el 2% reportado por el BCDSP<sup>12</sup> pero más bajo que el 21% encontrado en pacientes con pénfigo<sup>15</sup>. La diferencia podría deberse a la distinta duración de la observación o seguimiento de los pacientes. En nuestro estudio se ha encontrado un importante porcentaje de alteraciones del sueño entre las pacientes que reciben corticoides.

Los corticoides podrían alterar el sueño a través de dos mecanismos: uno involucra a la melatonina y el otro a las prostaglandinas.

Se conoce que la dexametasona inhibe la secreción de melatonina<sup>75</sup>. La melatonina -la hormona secretada por la glándula pineal bajo el estímulo de la oscuridad- tiene un efecto inductor del sueño y una función reguladora del ciclo de sueño-vigilia<sup>76</sup>. Los corticoides podrían producir insomnio u otras alteraciones del sueño al inhibir la liberación de melatonina.

Por otro lado, se sabe que los corticoides pueden inhibir la síntesis de prostaglandinas<sup>2</sup>. Las prostaglandinas tienen una función reguladora del sueño: la prostaglandina D-2 induce el sueño y la E-2 promueve la vigilia<sup>77</sup>. Los corticoides podrían afectar el ciclo sueño-vigilia a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

En el presente estudio, el uso concomitante de isoniazida se asoció a dificultad para conciliar el sueño. En pacientes que usan isoniazida se han descrito varias alteraciones psiquiátricas tales como euforia, nerviosismo, pensamientos suicidas, deterioro de la memoria, pérdida del pensamiento abstracto, desorientación, y alucinaciones auditivas y visuales<sup>40-42</sup>.

En 6 de 1000 pacientes que recibían quimioprofilaxis con isoniazida se tuvo que suspender el tratamiento por una reacción psiquiátrica atribuida a este fármaco<sup>42</sup>.

El mecanismo por el que la isoniazida provoca alteraciones mentales no está claro, pero se sabe que la iproniazida, un análogo a la isoniazida que también inhibe la multiplicación del bacilo tuberculoso, bloquea la MAO. Cuando se estudió la iproniazida en el tratamiento de pacientes tuberculosos se observó una elevación del ánimo en estos sujetos, por lo que luego se usó en Psiquiatría para el tratamiento de la depresión. También se sabe

que algunos IMAOs tienen efecto estimulante tipo anfetamínico<sup>40,78</sup>. La isoniazida, debido a su semejanza estructural con los IMAOs podría compartir el efecto estimulante de algunos de ellos y de esta manera producir insomnio.

Por otro lado, se conoce que la isoniazida obstaculiza la función de la vitamina B-6 y aumenta su excreción urinaria. Se sabe que la deficiencia de piridoxina reduce la concentración de GABA, serotonina y noradrenalina<sup>79</sup>. La isoniazida, a través de su efecto antivitamina B-6, podría alterar la neurotransmisión en el SNC y debido a esto producir trastornos mentales.

### CONCLUSIONES

1. Las pacientes en tratamiento con glucocorticoides presentaron un alto porcentaje de trastornos mentales en general y especialmente de manía/hipomanía y ansiedad.
2. Se observó una tendencia a la disminución de la frecuencia de trastornos mentales en su conjunto a medida que la dosis de corticoides aumentaba.
3. A dosis > 52 mg/día de prednisona o su equivalente, la proporción de trastornos mentales en general y el puntaje de depresión fueron significativamente menores que en el resto de pacientes.
4. El estado de ánimo podría tener una relación bimodal con la dosis, estando más alto a dosis elevadas y bajas, y más deprimido a dosis intermedias.
5. La frecuencia de trastornos mentales en general parece aumentar a medida que el tiempo de uso de glucocorticoides es más largo. El tiempo



de uso de corticoides se correlacionó positivamente con los puntajes de ansiedad y depresión.

6. Se observó mayor depresión en el LES.
7. La estación del año parece influir sobre el ánimo. En invierno se encontró una alta frecuencia de manía/hipomanía. En verano la proporción y el puntaje de depresión fueron mayores. Sin embargo, en verano hay más pacientes con LES, lo cual podría causar la mayor frecuencia e intensidad de depresión en esta estación.
8. El rendimiento en las pruebas cognitivas mejoró con el grado de instrucción y empeoró con la edad. Sin embargo, la correlación negativa entre grado de instrucción y edad hace difícil saber la importancia respectiva de cada factor.
9. Se halló una alta frecuencia de insomnio entre las pacientes que recibían isoniazida.

### SUGERENCIAS

En vista de la alta frecuencia de trastornos psiquiátricos en pacientes que reci-

ben corticoides, sería conveniente que el personal médico encargado, acostumbre a realizar una evaluación mental a estos pacientes con la finalidad de identificar dichos trastornos. Esta evaluación podría realizarse de forma sistemática mediante una encuesta similar a la del anexo 1.

A pesar de que desde hace muchos años se vienen investigando los trastornos mentales asociados al uso de corticoides; hay pocas referencias sobre su manejo o tratamiento<sup>41,80-82</sup>, por lo que deberían realizarse estudios al respecto.

Existen puntos que merecen posterior investigación como por ejemplo: el manejo más adecuado de la depresión y ansiedad en los pacientes con corticoterapia; la posible utilidad de la melatonina en el tratamiento de las alteraciones del sueño inducidas por corticoides; la viabilidad del uso de corticoides como antidepresivos; la confirmación de que la isoniazida causa insomnio; las variaciones estacionales del ánimo; el diagnóstico de trastornos mentales en pacientes con bajo grado de instrucción; y la asociación entre el recuerdo de sueños o pesadillas y alteraciones mentales como depresión y ansiedad.

### RÉSUMÉ

Chez 40 patients ayant une corticothérapie, il existe une prévalence élevée des maladies mentales (87.5%, dont 37.5% avaient une dépression, 20% une manie/hypomanie, 47.5% des troubles de mémoire, 12.5% un délire ou psychose et 77.5% des troubles du sommeil). Une courte thérapie et une dose plus élevée sont moins associés à des troubles mentales. Il semble exister un rapport bimodale entre dose et état mentale, avec des doses élevés et réduites et un état mentale meilleur, et des doses intermédiaires et un état anormale.

#### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Miguel Campos, al Dr. Javier Saavedra, al Ing. Wilfredo Mormontoy y a la Psic. Yolanda Robles.

## BIBLIOGRAFIA

1. COHEN SI. Cushing's Syndrome: A psychiatric study of 29 patients. *Brit J Psych* 1980;136:120-124.-
2. HAYNES RC, MURAD F: ACTH, esteroides adrenocorticales y sus análogos sintéticos; inhibidores de la biosíntesis de esteroides corticoadrenales. En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Editado por Goodman LS, Gilman A, Rall TW, Murad F. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1988, pp 1385-1411.-
3. ROME HP, BRACELAND FJ. Psychological response to corticotropin, cortisone, and related steroid substances. *JAMA* 1952; 148:27-30.-
4. CLARK LD, BAUER W, COBB S. Preliminary observations on mental disturbances occurring in patients under therapy with cortisone and ACTH. *N Engl J Med* 1952;246:205-216.-
5. CLARK LD, QUARTON GC, COBB S, et al. Further observations on mental disturbances associated with cortisone and ACTH therapy. *N Engl J Med* 1953; 249:178-183.-
6. LEWIS A, FLEMINGER JJ. The psychiatric risk from corticotrophin and cortisone. *Lancet* 1954;1:383-386.-
7. NIELSEN JB, DRIVSHOLM AA, FISCHER F, et al. Long-term treatment with corticosteroids in rheumatoid arthritis. *Acta Med Scand* 1963;173:177-183.-
8. McCAWLEY A. Cortisone habituation-a clinical note. *N Engl J Med* 1965; 273:976.-
9. MARX FW, BARKER WF. Surgical results in patients with ulcerative colitis treated with and without corticosteroids. *Am J Surg* 1967;113:157-164.-
10. MICHAEL AF, VERNIER RL, DRUMMOND KN, et al. Immunosuppressive therapy of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1967; 276:817-828.-
11. KIMBALL CP. Psychological dependency on steroids? *Ann Intern Med* 1971;75:111-113.-
12. THE BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE PROGRAM. Acute adverse reactions to prednisone in relation to dosage. *Clin Pharmacol Ther* 1972;13:694-698.-
13. BALOCH N. "Steroid Psychosis" - A case report. *Brit J Psychiat* 1974;124:545-546.-
14. SERGENT JS, LOCKSHIN MD, KLEMPNER MS, et al. Central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1975; 58:644-654.-
15. ROSENBERG FR, SANDERS S, NELSON CT. Pemphigus. *Arch Dermatol* 1976; 112:962-970.-
16. VARNEY NR, ALEXANDER B, MACINDOE JH. Reversible steroid dementia in patients without steroid psychosis. *Am J Psychiatry* 1984;141:369-372.-
17. WOLKOWITZ OM, RAPAPORT M. Long-lasting behavioral changes following prednisone withdrawal. *JAMA* 1989; 261:1731-1732.-
18. WOLKOWITZ OM, REUS VI, WEINGARTNER H, et al. Cognitive effects of corticosteroids. *Am J Psychiatry* 1990; 147:1297-1303.-
19. NEWCOMER JW, CRAFT S, HERSHEY T, ASKINS K, BARDGETT ME. Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans. *The Journal of Neuroscience* 1994; 14:2047-2053.-
20. ECHAVEZ MI, MANGAT DS. Effects of steroids on mood, edema, and ecchymosis in facial plastic surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120:1137-1141.-
21. SPITZER RL, WILLIAMS JBW, GIBBON M, FIRST MB. *User's Guide for the Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID)*. Washington, American Psychiatric Press, 1992.-
22. LEZAK MD. Observational methods, rating scales, and inventories. In: *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, 1983, pp 576-584.-
23. LEVKOFF S, LIPTZIN B, CLEARY P, REILLY CH, EVANS D. Review of research instruments and techniques used to detect delirium. *Int Psychogeria* 1991; 3:253-271.-
24. LEZAK MD. Intellectual ability tests. In: *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, 1983, pp 266-270.-
25. KERLINGER FN. Nonparametric analysis of variance and related statistics. In: *Foundations of behavioral research*. New York, CBS College Publishing, 1986, pp 265-276.-
26. GLASS RM, ALLAN AT, UHLENHUTH EH, et al. Psychiatric Screening in a Medical Clinic. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35:1189-1195.-
27. VON KORFF M, SHAPIRO S, BURKE JD, et al. Anxiety and depression in a primary care clinic. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:152-156.-
28. BARRETT JE, BARRETT JA, OXMAN TE, et al. The prevalence of psychiatric disorders in a primary care practice. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:1100-1106.-
29. DEROGATIS LR, MORROW GR, FETTING J, et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983; 249:751-757.-
30. MIGUEL EC,

- RODRIGUES RM, DE BRAGANÁA CA, *et al.* Psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: clinical features, symptoms, and signs of central nervous system activity in 43 patients. *Medicine* 1994; 73:224-32.- 31. MOFFIC HS, PAYKEL ES. Depression in medical in-patients. *Brit J Psychiatry* 1975; 126:346-53.- 32. JEFFCOATE WJ, SILVERSTONE JT, EDWARDS CRW, BESSER GM. Psychiatric manifestations of Cushing's syndrome: response to lowering of plasma cortisol. *Quarterly Journal of Medicine* 1979; 48:465-472.- 33. KELLY WF, CHECKLEY SA, BENDER DA. Cushing's Syndrome, tryptophan and depression. *Brit J Psychiat* 1980; 136:125-132.- 34. HASKETT RF. Diagnostic categorization of psychiatric disturbance in Cushing's syndrome. *Am J Psychiatry* 1985; 142:911-916.- 35. LING MHM, PERRY PJ, TSUANG M. Side effects of corticosteroid therapy: Psychiatric aspects. *Arch Gen Psych*. 1981; 38:471-477.- 36. RICHELSON E. Treatment of acute depression. *Psychiatric Clinics of North America* 1993; 16(3): 461-478.- 37. GUZE SB. The occurrence of psychiatric illness in systemic lupus erythematosus. *Am J Psychiatry* 1967; 123:1562-1570.- 38. LIDZ T, CARTER JD, LEWIS BI, SURRATT C. Effects of ACTH and cortisone on mood and mentation. *Psychosom Med* 1952; 14:363-377.- 39. QUARTON GC, CLARK LD, COBB S, BAUER W. Mental disturbances associated with ACTH and cortisone: a review of explanatory hypotheses. *Medicine* 1955; 34:13-50.- 40. MANDELL GL, SANDE MA. Agentes antimicrobianos, drogas usadas en la quimioterapia de la tuberculosis y de la lepra. En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Editado por Goodman LS, Gilman A, Rall TW, Murad F. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1988, pp 1142-1145.- 41. FLAHERTY JA, TILLER JA. Complicaciones psiquiátricas de las drogas clínicas. En: *Psiquiatría: diagnóstico y tratamiento*. Editado por Flaherty JA, Channon RA, Davis JM. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1991, pp 338-344.- 42. BYRD CRB, HORN BR, SOLOMON DA, GRIGGS GA. Toxic effects of isoniazid in tuberculosis chemoprophylaxis. *JAMA* 1979; 241:1239-1241.- 43. KASPER S, WEHR TA, BARTKO JJ, *et al.* Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:823-833.- 44. OZAKI N, ONO Y, ITO A *et al.* Prevalence of seasonal difficulties in mood and behavior among Japanese civil servants. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1225-1227.- 45. ARANA GW. Intravenous dexametasona for symptoms of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1991; 148:1401-1402.- 46. ARANA GW, SANTOS AB, LARAIA MT, *et al.* Dexametasona for the treatment of depression: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Am J Psychiatry* 1995; 152:265-267.- 47. BEALE MD, ARANA GW. Dexametasona for treatment of major depression in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152:959-960.- 48. STARKMAN MN, SCHEINGART DE. Neuropsychiatric manifestations of patients with Cushing's syndrome. *Arch Intern Med* 1981; 141:215-219.- 49. CARPENTER WT, GRUEN PH. Cortisol's effects on human mental functioning. *J Clin Psychoph* 1982; 2:91-101.- 50. RAVARIS CL, SATEIA MJ, BEROZA KW, NOORDSY DL, BRINCK-JOHNSEN T. Effect of ketoconazol on a hypophysectomized, hypercortisol-solemic, psychotically depressed woman. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:966-967.- 51. HEUSER IJE, SCHWEIGER U, GOTTHARDT U, *et al.* Pituitary-adrenal-system regulation and psychopathology during amitriptyline treatment in elderly depressed patients and normal comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1996; 153:93-99.- 52. HAHN BH. Systemic lupus erythematosus. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Edited by Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, *et al.* New York, McGraw-Hill, 1987, p 1418-1423.- 53. GAVIRIA FM, FLAHERTY JA. Trastorno bipolar (enfermedad maniaco-depresiva). En: *Psiquiatría, diagnóstico y tratamiento*. Editado por Flaherty JA, Channon RA, Davis JM. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1991, pp 61-68.- 54. LEVINE BD, YOSHIMURA K, KOBAYASHI T, *et al.* Dexametasona in the treatment of acute mountain sickness. *N Engl J Med* 1989; 321:1707-13.- 55. KNOX WE. Two mechanisms which increase in vivo the liver tryptophan peroxidase activity: specific enzyme adaptation and stimulation of the pituitary-adrenal system. *Br J Exp Pathol* 1951; 32:462-469.- 56. KNOX WE, AUERBACH VH. The hormonal control of tryptophan peroxidase in the rat. *J Biol Chem* 1955;

- 214:307-313.- 57. MAAS JW, MEDNIEKS M. Hydrocortisone-mediated increase of norepinephrine uptake by brain slices. *Science* 1971; 171:178-179.- 58. ULRICH R, YUWILER A, GELLER E. Effects of hydrocortisone on biogenic amine levels in the hypothalamus. *Neuroendocrinology* 1975; 19:259-268.- 59. McEWEN BS, DAVIS PG, PARSONS B, PFAFF DW. The Brain as a target for steroid hormone action. *Ann Rev Neurosci* 1979; 2:65-112.- 60. WOLKOWITZ OM, RUBINOW DR, BREIER A, et al. Prednisone decreases CSF somatostatin in healthy humans: implications for neuropsychiatric illness. *Life Sci* 1987; 41:1929-1933.- 61. WOLKOWITZ OM, BREIER A, DORAN A, et al. Prednisone-induced behavioral and biological changes in medically healthy volunteers. *Psychopharmacology Bulletin* 1988; 24:492-494.- 62. AZMITIA E, McEWEN BS. Corticosterone regulation of tryptophan hydroxylase in midbrain of the rat. *Science* 1969; 166:1274-1276.- 63. SHAH NS, STEVENS S, HIMWICH HE. Effect of chronic administration of cortisone on the tryptophan induced changes in amine levels in the rat brain. *Arch Int Pharmacodyn* 1968; 171:285-295.- 64. SHARMA RP, BISSETTE G, JANICAK PG, DAVIS JM, NEMEROFF CB. Elevation of CSF somatostatin concentrations in mania. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1807-1809.- 65. HARTMANN E, RUSS D, VAN DER KOLK B, et al. A preliminary study of the personality of the nightmare sufferer: relationship to schizophrenia and creativity? *Am J Psychiatry* 1981; 138:794-797.- 66. KALES A, SOLDATOS CR, CALDWELL AB, et al. Nightmares: Clinical characteristics and personality patterns. *Am J Psychiatry* 1980; 137:1197-1201.- 67. HARTMANN E. *La pesadilla, psicología y biología de los sueños aterradores*. Buenos Aires, Ediciones Juan Granica S.A, 1988.- 68. HARTMANN E, RUSS D, OLDFIELD M, et al. Who has nightmares? *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:49-56.- 69. SIEGEL B, GUREVICH D, OXENKRUG GF. Cognitive impairment and cortisol resistance to dexametason suppression in elderly depression. *Biol Psychiatry* 1989; 25:229-234.- 70. RUBINOW DR, POST RM, SAVARD R, et al. Cortisol Hypersecretion and cognitive impairment in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:279-283.- 71. PFAFF DW, SILVA MTA, WEISS JM. Telemetered recording of hormone effects on hippocampal neurons. *Science* 1971; 172:394-395.- 72. McEWEN BS. Glucocorticoid receptors in the brain. *Hospital Practice* 1988; August 15: 81-95.- 73. LIPTON SA, ROSENBERG PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994; 330:613-622.- 74. SAPOLSKY RM. How do glucocorticoids endanger the hippocampal neuron? In: *Stress, the aging brain, and the mechanisms of neuron death*. Edited by Sapolsky RM. Cambridge, The MIT Press, 1992, pp 223-258.- 75. RUBIN RT, HEIST EK, MCGEOY SS, et al. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression: serum melatonin measures in patients and matched control subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:558-566.- 76. BROWN GM. Light, melatonin and sleep-wake cycle. *J Psychiatr Neurosci* 1994; 19:345-353.- 77. HAYAISHI O. Molecular mechanisms of sleep-wake regulation: Roles of prostaglandins D-2 y E-2. *FASEB J* 1991; 5:2575-2581.- 78. BALDESSARINI RJ. Las drogas en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Editado por Goodman LS, Gilman A, Rall TW, Murad F. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1988, pp 410-414. 79. MARCUS R, COULSTON AM. Vitaminas hidrosolubles: complejo B y ácido ascórbico. En: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Editado por Goodman LS, Gilman A, Rall TW, Murad F. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1988, pp 1477-1479.- 80. WILLIAMS GH, DLUHY RG. Diseases of the adrenal cortex. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Edited by Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, et al. New York, McGraw-Hill, 1987, p 1774.- 81. VISWANATHAN R, GLICKMAN L. Clonazepam in the treatment of steroid-induced mania in a patient after renal transplantation. *N Engl J Med* 1989; 320:319-320.- 82. FALK WE, MAHNKE MW, POSKANZER DC. Lithium prophylaxis of corticotropin-induced psychosis. *JAMA* 1979; 241:1011-1012.- 83. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Third Edition, Revised. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1987.