

# Otras posibles aplicaciones clínicas de fármacos con efecto 5HT<sub>2A</sub> y 3 en psiquiatría de enlace: reporte de casos

Catalina Ayala Corredor<sup>1</sup>  
Carolina Solís Castillo<sup>2</sup>

## Resumen

*Introducción:* En psiquiatría de enlace se logra obtener una visión integral del tratamiento y de las necesidades de cada paciente prestando especial atención a las interacciones medicamentosas y a las contraindicaciones. Algunos casos particulares motivaron la descripción, reporte y revisión bibliográfica acerca de otras posibles aplicaciones de fármacos antagonistas de los receptores 5HT<sub>2A</sub> y 3, particularmente mirtazapina y olanzapina, en síndrome de hiperalgesia, tinitus y leucoencefalopatía multifocal progresiva por virus JC. *Método:* reporte de casos. *Resultados y Conclusiones:* Se describen los casos de tres pacientes en los cuales fue necesario usar mirtazapina y olanzapina no solo para el control de los síntomas psiquiátricos (afectivos, comportamentales y trastorno del sueño), sino también como coadyuvantes en las patologías de base de cada paciente. El uso de cualquier medicamento en psiquiatría de enlace debe tener en cuenta el contexto del paciente, la comorbilidad, las contraindicaciones y las interacciones farmacológicas para garantizar un desenlace positivo, además de promover el trabajo multidisciplinario entre especialistas.

**Palabras clave:** Mirtazapina, olanzapina, hiperalgesia, tinitus, encefalopatía.

**Title: Other Possible Clinical Applications of Drugs with 5HT<sub>2A</sub> effect in Liaison Psychiatry: Cases Report**

## Abstract

*Introduction:* In liaison psychiatry it is possible to get an integral view of patient's treatment and needs, paying special attention to pharmacological interactions and contraindications. Some particular cases motivated the description, report and review about other possible applications of 5HT<sub>2A</sub> and 5HT<sub>3</sub> antagonist, particularly Mirtazapine and Olanzapine, in hyperalgesia syndrome, tinnitus and Progressive Multifocal Leukoencephalopathy by JC virus. *Method:* Cases report. *Results:* We describe 3 cases of patients in which Mirtazapine and Olanzapine were necessary not only to control psychiatric symptoms (affective / behavioral symptoms and insomnia) but to act as adjuvant therapy in axis III diseases. The use of any drug in psychiatry must take in to account the context of the patient, the presence of comorbi-

---

<sup>1</sup> Médica psiquiatra de la Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Médica residente de psiquiatría, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

dity, contraindications and pharmacological interactions so as to grant a positive outcome also promoting the multidisciplinary work between specialists.

**Key words:** Mirtazapine, olanzapine, hyperalgesia, tinnitus, encephalopathy

## Introducción

Gracias a los avances de la ciencia médica a escala molecular ha sido posible profundizar en la comprensión de la patogenia, en los métodos diagnósticos y en la psicofarmacología, lo cual ha permitido que medicamentos de nueva generación, como los antidepresivos duales y los antipsicóticos atípicos, cuenten cada vez con un mayor número de aplicaciones clínicas por fuera del campo de la psiquiatría.

En el escenario de la psiquiatría de enlace, que permite una interacción multidisciplinaria alrededor de cada paciente, se logra obtener una visión integral del tratamiento y de las necesidades particulares, no solo en cuanto a la sintomatología psiquiátrica motivo de la interconsulta, sino, además, de las patologías inherentes a otras especialidades, prestando especial atención a las interacciones medicamentosas y las contraindicaciones para cada paciente.

Durante nuestra rotación en psiquiatría de enlace en el Hospital Universitario de San Ignacio, algunos casos particulares motivaron la discusión y revisión acerca de otras

posibles aplicaciones de los antagonistas de los receptores 5HT<sub>2A</sub> y 3 como coadyuvantes en el manejo de diversas patologías. Hubo interesantes hallazgos en pacientes con síndrome de hiperalgesia, tinnitus y encefalopatía multifocal progresiva por virus JC.

## Síndrome de hiperalgesia y mirtazapina

### Caso

Paciente de 59 años de edad, ama de casa procedente de Bogotá, con antecedente de cáncer de mama diagnosticado hace un año, metastásico a hueso, con lesiones en esqueleto axial, pelvis y fémur izquierdo; en tratamiento por oncología con quimioterapia y radioterapia paliativa. Adicionalmente, desde hace tres meses en manejo por cuidados paliativos con fentanyl en parches subcutáneos y morfina, por dolor crónico en lesiones metastásicas.

La paciente consulta a urgencias por un cuadro clínico de dos días de evolución, consistente en dolor y limitación funcional en región proximal de brazo derecho y región cervical posterior, descrito como punzante, no irradiado, de intensidad 10/10 en la escala visual análoga, sin antecedente de trauma y sin cambios inflamatorios en las áreas afectadas. Por lo anterior, se solicitaron estudios radiológicos (radiografías y TAC), que reportan

fracturas patológicas en húmero proximal derecho, con compromiso glenoideo y vertebral de C6 con retrolistesis de C5, ambas asociadas con procesos metastásicos descritos, por lo cual el servicio de ortopedia decide manejo intrahospitalario.

Inicialmente, para el tratamiento de este síntoma, el servicio de clínica de dolor incrementó paulatinamente la dosis de fentanyl hasta una dosis total diaria de 200 mcg, con lo que se obtuvo disminución del dolor solo hasta una intensidad de 8/10 y presencia de vértigo como efecto secundario; también, adicionaron ahorrador de opioide, corticoide, antineuropático y rescates con hidromorfona, sin mejoría sintomática. Debido a la necesidad de dos opiáceos ya usados previamente por la paciente e incrementos progresivos de la dosis hasta el máximo tolerado sin adecuado control del dolor, sospechan tolerancia frente a hiperalgesia por opioides, y deciden realizar una prueba terapéutica, al disminuir paulatinamente la dosis de opiáceos, tras lo que se evidenció disminución del dolor a una intensidad 6/10. Posteriormente, dada la sospecha de hiperalgesia, realizan cambio de fentanyl por metadona hasta una dosis de 100 mg/día, con disminución del dolor a una intensidad 4/10.

Se interconsulta el servicio de psiquiatría de enlace por síntomas depresivos referidos por la paciente durante el proceso de enfermedad; además, el servicio tratante refería

encontrar un componente ansioso que podría estar amplificando la intensidad del dolor de la paciente. Durante la valoración realizada por nuestro servicio en la segunda semana de hospitalización, y tras alcanzar la dosis máxima de metadona tolerada, se evidenciaron síntomas depresivos y ansiosos, además de insomnio; el inicio de estos síntomas coincidía con el de los síntomas dolorosos y su tratamiento.

Tras discutir el caso entre el equipo de psiquiatría de enlace, y dada la evidencia descrita en la literatura respecto al papel como coadyuvante en hiperalgesia por opiáceos de medicamentos con efecto antagonista sobre los receptores 5TH<sub>2</sub> y 5TH<sub>3</sub>, además de la presencia de los síntomas afectivos e insomnio descritos, se decidió iniciar mirtazapina a dosis de 15 mg/noche. Durante las semanas siguientes al inicio de la medicación se observó mejoría en cuanto al patrón de sueño y en los síntomas ansiosos, así como disminución de la intensidad del dolor a 1/10 en la escala visual análoga.

### *Revisión*

Los opioides son los medicamentos de elección para el manejo del dolor moderado a severo, sea agudo o crónico (1). Sin embargo, además de su conocida actividad analgésica, los opioides pueden producir, en algunos pacientes, procesos celulares aparentemen-

te no relacionados: el desarrollo de tolerancia y de un estado de sensibilización al dolor inducida por los opioides, conocida como *hiperalgesia* (2). En estas situaciones clínicas se puede reducir significativamente la eficacia analgésica de los opioides, además de contribuir a una problemática más en el tratamiento de los pacientes con dolor (3).

Aunque generalmente se acepta que la tolerancia e hiperalgesia a las propiedades analgésicas de los opiáceos se produce en pacientes con dolor asociado con cáncer (4), se piensa que la escalada de dosis —afectada por múltiples variables como la progresión de la enfermedad y sintomatología mental coexistentes— podría estar en relación con ambos procesos (5). Otros reportan que el desarrollo de hiperalgesia suele ser independiente del tiempo de administración de la medicación, tipo de opiáceo, vía, dosis o esquema de administración, sea continua o intermitente (6). La hiperalgesia se caracteriza por un desplazamiento hacia la izquierda de la curva estímulo-dolor cuando los estímulos no dolorosos se convierten en dolorosos, y los dolorosos aumentan su intensidad (7).

Dado que la hiperalgesia inducida por opiáceos podría exacerbar un estado de dolor preexistente, la intensidad del dolor debería aumentar por encima del punto de base después de un tratamiento con opiáceos, en ausencia de una

progresión aparente de la enfermedad. Además, la hiperalgesia suele ser difusa, más allá de la distribución del dolor preexistente, dado que los mecanismos subyacentes de hiperalgesia inducida por opioides reclutan circuitos neurales y numerosos cambios moleculares y celulares.

Finalmente, el subtratamiento de un dolor ya conocido o el desarrollo de tolerancia farmacológica pueden resolverse con escalada de dosis de opioides; por el contrario, el dolor inducido por opioides podría empeorar después de aumentar las dosis de estos analgésicos e, incluso, pueden existir diferencias entre distintos grupos de opioides en cuanto a su capacidad de inducir hiperalgesia; debido a esto se puede considerar la rotación de opioides y se recomienda utilizar tratamientos farmacológicos adyuvantes del dolor para minimizar la cantidad de opioide por administrar (1).

Aunque los mecanismos fisiopatológicos responsables de la hiperalgesia inducida por opioides no están completamente establecidos, se han descrito algunos implicados, como el sistema antianalgésico, la activación de los receptores NMDA con el aumento de la liberación de glutamato y segundos mensajeros intracelulares, la activación de COX espinal, la liberación de aminoácidos excitatorios —como la colecistoquina y sustancia P—, la reducción de neurotransmisores inhibitorios, el aumento de la fosforilación y la

facilitación descendiente. Las alteraciones celulares se dan en varias regiones anatómicas, como la neurona aferente y la médula espinal, glía, núcleos encefálicos y vías moduladoras descendientes de la médula espinal (4,8).

Varios fármacos han sido utilizados para tratar de reducir la posibilidad de hiperalgesia inducida por opiáceos. Los bloqueadores de los receptores NMDA, como la ketamina en bajas dosis, puede modular esta condición clínica. La metadona es un antagonista débil de receptores NMDA, y cuando se sospecha hiperalgesia causada por otro opiáceo, se puede cambiar por este medicamento (9). Sin embargo, la metadona puede estar asociada con estados de hiperalgesia; por tanto, el cambio debe ser realizado teniendo en cuenta que también puede activar vías pronocioceptivas. El dextromorfan, memantin y propofol también cuentan con estudios como antihiperalgésicos, por su acción en receptores ácido  $\gamma$ -aminobutírico a nivel supraespinal (4,8).

Existen evidencias de la disfunción, tanto serotoninérgica como noradrenérgica, en la génesis de dolor en el proceso de hiperalgesia (9,10). La serotonina y la noradrenalina actúan como mediadores endógenos de las vías del dolor en el cerebro y en la médula espinal, al actuar ambas en la modulación del dolor, que se asocia con un aumento de excitación y disminución de la inhibición de las vías dolorosas ascendentes (11).

Los efectos terapéuticos de los fármacos antidepresivos se han atribuido a la facilitación de la neurotransmisión de noradrenalina central (NE) y de 5-hidroxitriptamina (5-HT), que resulta en la atenuación del dolor, especialmente por su efecto sobre el hipocampo y su relación con neuronas monoaminérgicas y la producción de citoquinas (12-14). El uso de ISRS y antidepresivos duales, así como de antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos, como la mirtazapina —que también actúa como antagonista potente de los receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos presinápticos, aumentando la neurotransmisión adrenérgica (15)—, han sido descritos como una alternativa que cada vez cobra mayor importancia, por ser un coadyuvante en el tratamiento de síndromes dolorosos de difícil tratamiento, como el dolor neuropático y la hiperalgesia.

### **Tinnitus y mirtazapina**

#### *Caso*

Paciente bogotana de 33 años, ingeniera industrial, casada, con cuadro de dos años de evolución consistente en tinnitus, inicialmente en oído derecho, posteriormente bilateral, que ha sido motivo de múltiples valoraciones por otorrinolaringología y la realización de paraclínicos e imágenes sin evidencia de anormalidad. Ha recibido manejo con productos naturales y tratamiento en clínica

especializada en tinnitus, sin mejoría clínica. Del mismo tiempo de evolución, la paciente relata ánimo triste, llanto fácil, ideas de culpa, minusvalía e insomnio, que asocia con disminución en el rendimiento laboral, social y familiar que ocasiona el tinnitus. Por lo anterior, inicia proceso psicoterapéutico irregular, y médicos tratantes inician amitriptilina hasta 50 mg, con adecuada tolerancia, mejoría parcial de síntomas afectivos y del insomnio, pero con persistencia del tinnitus en intensidad 8/10.

Actualmente, en manejo con amitriptilina 50 mg en la noche, ginko biloba 120 mg al día y tabletas de “ajo” y “zinc” recomendadas por médico homeópata. No existen antecedentes de importancia.

Se considera paciente con síntomas depresivos e insomnio reactivos a cuadro de tinnitus bilateral de alta intensidad, quien ha obtenido una respuesta parcial con el uso amitriptilina; sin embargo, continúa con cuadro que describe como incapacitante, por lo que se decide iniciar manejo con mirtazapina 15 mg en la noche. Una semana luego del inicio del fármaco la paciente refiere mejoría importante en el patrón de sueño, y cuatro semanas después, disminución significativa del tinnitus (a una intensidad de 2/10), con buena tolerancia al medicamento. Como efectos adversos, reportó somnolencia diurna y aumento del apetito y del peso, efectos que se lograron controlar con patrones regulares de sueño y ejercicio.

### Revisión

El *tinnitus* puede describirse como la percepción de sonido en la ausencia de estimulación acústica externa. El sonido que se percibe puede variar desde un estímulo trivial y muy esporádico (hasta en un 10% de la población), hasta una situación incapacitante (prevalencia del 0,5%); desde sonidos simples, como un silbido; hasta sonidos complejos, como música. Puede ser percibido en uno o ambos oídos, como un estímulo externo o interno, continuo o intermitente. Además, puede estar asociado con una audición normal o algún grado de hipoacusia, y puede ocurrir a cualquier edad.

En cuanto a la etiología, varias teorías han sido propuestas; sin embargo, ninguna de ellas ha sido aceptada universalmente, y cada vez parece más probable que no exista una causa única que explique el fenómeno. Casi cualquier alteración que involucre el oído externo, medio o interno puede asociarse con tinnitus; a pesar de esto, no hay una relación directa entre la severidad del tinnitus y la extensión de la alteración, e incluso es posible sufrir de tinnitus severo sin evidencia de lesión. Por lo anterior, en la actualidad se sugiere que el disparador de la condición puede encontrarse en cualquier punto del sistema auditivo, e incluso por fuera de este (existen reportes de inicio de tinnitus posterior a situaciones emocionalmente abru-

madoras o traumáticas), mientras que el mantenimiento de este parece hacer parte de una alteración en el sistema auditivo central. Incluso, el tinnitus ha sido comparado con el dolor crónico de origen central, como un tipo de “dolor auditivo”.

En 1990, Jastreboff habla por primera vez del modelo neurofisiológico del tinnitus; en este modelo se sugiere que el tinnitus se genera cuando una señal que normalmente se suprime se vuelve consciente. Si esta señal se acompaña de un refuerzo emocional negativo, ocurre una retroalimentación positiva del estímulo que resulta en su mantenimiento: entre mayor sea calificado el estímulo como molesto e intrusivo, más persistente será.

El sistema límbico parece ocupar un papel fundamental en la comprensión de por qué el tinnitus en muchos casos es percibido como extremadamente perturbador para el paciente e, incluso, podría explicar por qué los pacientes que sufren de tinnitus severo presentan con mayor frecuencia trastorno depresivo mayor, ansiedad y otros trastornos psicósomáticos que deterioran aún más la calidad de vida.

En cuanto al tratamiento, no existe una intervención específica que sea satisfactoria para todos los pacientes. Si el tinnitus se asocia con hipoacusia, el paciente se puede beneficiar del uso de dispositivos auditivos. Dentro de las medidas farmacológicas descritas se incluyen vasodilatadores, cal-

cioantagonistas, anticonvulsivantes, antiespasmódicos, anestésicos locales e incluso benzodiacepinas. Otros tipos de tratamientos incluyen terapia cognitiva conductual, acupuntura, aromaterapia, homeopatía y reflexología.

Desde del modelo neurofisiológico del tinnitus, Jastreboff recomienda un protocolo al que llamó *terapia de reentrenamiento en tinnitus*, la cual usa una combinación de sonidos de baja frecuencia asociados con sesiones de asesoría que promueven la habituación.

Existe una alta comorbilidad entre tinnitus y enfermedad mental, lo cual ha creado un debate acerca de si el tinnitus es más frecuente en pacientes psiquiátricos o si el presentar tinnitus predispone a presentar enfermedad mental. También existe controversia frente a si los psicofármacos disminuyen directamente el tinnitus, si solo son efectivos en tratar el trastorno psiquiátrico o si tiene un efecto en ambas condiciones.

Sin embargo, muchos de los receptores blanco de los antidepresivos se encuentran presentes en las vías auditivas centrales, por lo que se ha postulado que algunos psicofármacos podrían tener una acción directa en el tinnitus. Además, como vimos, algunos antidepresivos han demostrado ser útiles en el tratamiento de dolores crónicos e hiperalgesia, por lo cual, si se considera el tinnitus como un “dolor crónico auditivo”, parece razonable considerar estos fármacos como una opción terapéutica.

En la revisión de Cochrane de 2008, los autores concluyen que después de revisar la literatura disponible hasta la fecha no existe evidencia para afirmar que los anti-depresivos tricíclicos sean efectivos o no lo sean para el manejo del tinnitus. En cuanto a los ISRS, solo en un estudio se encontró beneficio del uso de los medicamentos en el subgrupo que recibió dosis máximas de ISRS; sin embargo, es necesario contar con nuevos estudios prospectivos aleatorizados, con tamaños de muestra mayores, con seguimiento mínimo a 12 meses y con medidas de desenlace que se basen en cuestionarios estandarizados para determinar la eficacia real de los ISRS (16). Dentro de la revisión Cochrane y en la búsqueda realizada en bases de datos no encontramos datos específicos del uso de mirtazapina en tinnitus.

### **Leucoencefalopatía multifocal progresiva y antagonistas 5HT2A**

#### *Caso*

Paciente de 27 años, procedente de Bogotá, técnica en administración en gestión. Consultó por urgencias al servicio de neurología por cuadro de un año de evolución de cefalea global asociada con emesis, y desde hace un mes, fallas en memoria de trabajo, en la nominación y visión borrosa en hemicampo visual derecho.

En el examen neurológico de ingreso reportan paciente alerta, orientada, lenguaje con bloqueos y parafasias fonológicas, no nomina, con fallas en comprensión y apraxia ideomotora. Lateralidad conservada, memoria y cálculo sin alteraciones. Pares craneales sin compromiso, con espasticidad, disminución de la fuerza, hiperreflexia e hipoestesia en hemicuerpo derecho, sin signos meníngeos ni reflejos de liberación frontal.

Por hallazgos al examen neurológico, solicitan resonancia magnética nuclear, en la cual reportan: “lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR en la región cortico subcortical frontal derecha, con compromiso de la cápsula externa izquierda y de los temporales de forma bilateral. Además, lesiones subcorticales en la región frontal derecha y en los pedúnculos cerebelosos medios, así como en el brazo posterior de la cápsula interna izquierda”.

Además, en paraclínicos de ingreso se documenta en hemograma presencia de pancitopenia y antecedente de infección extensa por herpes en región cervical desde hace tres meses, por lo cual solicitan ELISA y Western blot positivos para VIH. Tras este hallazgo, neurología sospecha leucoencefalopatía multifocal progresiva por virus JC, y realizan biopsia estereotáxica que confirma el diagnóstico.

Durante la hospitalización también se hace diagnóstico de herpes zoster glúteo, molusco contagioso, in-

fección de vías urinarias nosocomial y neumonía por *P. jirovecci*. Desde el ingreso hospitalario la paciente presenta deterioro neurológico progresivo y fluctuaciones del estado de conciencia, con marcada inquietud motora, ansiedad, conductas de heteroagresión, no recibe medicamentos y presenta pobre contacto con el medio. Por lo anterior, médicos tratantes inician manejo con haloperidol 1 mg al día, con aumento progresivo de la dosis hasta 3 mg al día, sin resultado, por lo que solicitan interconsulta a psiquiatría.

La paciente no tiene antecedentes psiquiátricos personales ni familiares; su acompañante niega consumo de sustancias psicoactivas o alcohol. Al momento de la primera valoración por nuestro servicio, dos semanas después del ingreso hospitalario, encontramos paciente en cama, inmovilizada en cuatro puntos, alerta, en malas condiciones generales, con pobre contacto con el medio, que no respondía al interrogatorio, dispsoréxica, con actitud alucinatoria, marcada ansiedad e inquietud motora.

Se discute caso con el servicio de infectología, quienes aconsejan manejo con mirtazapina, basándose en la recomendación de su uso como manejo coadyuvante en leucoencefalopatía multifocal progresiva de las guías internacionales del DHHS de manejo de infecciones oportunistas en VIH, de abril de 2009 (17).

Se realiza reunión en nuestro servicio, donde se revisa la literatura

disponible. Se encontraron varios reportes de caso que indican que el antagonismo en receptores 5HT2A podría servir como un bloqueador del virus JC en cultivos de células gliales, por lo cual se postula que medicamentos con esta función, como olanzapina, ziprasidona, mirtazapina y risperidona, podrían servir para el tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Teniendo en cuenta lo anterior, y los efectos antihistamínicos de la mirtazapina, que podrían aumentar el estado de confusión de la paciente, proponemos el uso de un antipsicótico que tenga el mismo efecto en los receptores 5HT2A, y que, además, sea útil en el manejo del *delirium* y del trastorno comportamental que presenta la paciente.

Se inicia, entonces, olanzapina 5 mg en la noche, con buena tolerancia y mejoría parcial de síntomas comportamentales y del patrón de sueño. Durante la hospitalización, se realiza aumento progresivo de olanzapina hasta 10 mg, con mejoría significativa de la inquietud motora, ansiedad y labilidad afectiva. Con buen patrón de sueño y mejor comportamiento en el día, sin nuevos episodios de heteroagresividad.

Al momento del egreso hospitalario, médicos tratantes anotan en examen neurológico paciente que responde al llamado, moviliza espontáneamente miembros inferiores, con persistencia de hemiparesia derecha. La paciente es remitida a centro de cuidados crónicos.

Con recomendación de continuar tratamiento antirretroviral, profilaxis con trimetoprin sulfa y olanzapina 10 mg en la noche.

En control mensual por neuroinfectología, describen paciente con resonancia magnética de control que muestra realce en algunas de las lesiones, por lo cual el especialista considera un pronóstico menos ominoso, ya que sugiere actividad linfocítica, que podría contener el daño de la célula glial por el virus JC.

### *Revisión*

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad oportunista del SNC, causada por el virus JC, que se caracteriza por desmielinización focal. Este virus presenta una distribución mundial; aproximadamente, el 85% de los adultos son seropositivos para virus JC. La infección primaria es asintomática y usualmente ocurre en la infancia. Sin embargo, la mayoría de personas permanecen como portadores crónicos asintomáticos. Por fuera del contexto de pacientes VIH positivos, la enfermedad es extremadamente rara y usualmente se manifiesta como una complicación de otra enfermedad o a causa de la necesidad de tratamientos inmunosupresores.

Antes del advenimiento de combinaciones potentes de antirretrovirales, la enfermedad se presentaba en 3%-7% de pacientes con sida, y casi

siempre resultaba en un desenlace fatal, con raros casos de remisión espontánea. Posterior al uso de antirretrovirales, la incidencia de LMP ha disminuido sustancialmente, pero la morbimortalidad continúa siendo muy alta.

La LMP se manifiesta con déficit neurológico focal, usualmente de comienzo insidioso y progresión constante. Dado que las lesiones desmielinizantes pueden afectar diferentes regiones cerebrales, el déficit variará según cada paciente. Cualquier región del SNC puede estar afectada, sin embargo se encuentra tropismo por algunas regiones, como los lóbulos occipitales (produciendo hemianopsia), los lóbulos frontales y parietales (hemiparesia y déficit sensoriales), los pedúnculos cerebelosos y la sustancia blanca profunda (dismetría y ataxia). A pesar de que las lesiones pueden ser múltiples, usualmente predomina clínicamente un área de afectación. Además, las lesiones tienden a expandirse concéntricamente o a través de vías de sustancia blanca, por lo cual los síntomas y signos comienzan como déficits parciales, que van empeorando e involucrando territorios más extensos.

La RMN casi siempre muestra lesiones en sustancia blanca hiperintensas en T2 e hipointensas en T1 en áreas cerebrales que corresponden con el déficit clínico. La confirmación del diagnóstico se puede realizar solicitando PCR para identificar el ADN del virus JC en LCR, o por medio de biopsia cerebral.

A pesar de que no existe un tratamiento patognomónico para la infección por virus JC o para LMP, la intervención principal incluye la administración de antirretrovirales para revertir la inmunosupresión que interfiere con la respuesta normal del huésped al virus. Aproximadamente la mitad de los pacientes con LMP y sida no presentan mayor progresión luego de iniciar terapia antirretroviral efectiva; sin embargo, el déficit neurológico focal usualmente persiste, aunque algunos pacientes pueden presentar cierto grado de mejoría funcional.

Según algunos reportes de caso, el pronóstico también depende de si el paciente se encuentra o no en tratamiento antirretroviral al momento del diagnóstico, de los niveles plasmáticos de RNA de VIH y de la respuesta virológica al tratamiento. Además, imágenes con realce en la RMN, como en el caso de nuestra paciente, también podrían producir un mejor desenlace (17).

Basándose en reportes de caso que indican que el receptor de serotonina 5HT2A puede servir como un receptor celular para el virus JC en la célula de la glía en cultivos (18), los medicamentos que bloquean este receptor (incluyendo la olanzapina, ziprasidona, mirtazapina, ciproheptadina y risperidona) se han sugerido como tratamiento para la LMP (19). Los antagonistas del receptor 5HT2A parecen producir un efecto inhibitorio en la infección y reproducción del

virus JC en modelos experimentales (20). Sin embargo, el uso de estos medicamentos debe hacerse de manera racional (17,21). Hasta el momento, solo se encuentran en la literatura reportes de casos aislados; algunos con resultados negativos y otros con desenlaces positivos (18,22). Por ello, las guías de manejo de infecciones oportunistas para pacientes con VIH del CDC no recomiendan el uso de rutina de estos agentes (evidencia CIII, IDSA *rating system*) (17).

### Conclusión

La decisión de iniciar cualquier psicofármaco debe llevar a un análisis del contexto del paciente, las comorbilidades, las contraindicaciones y las posibles interacciones con otros fármacos, para garantizar un desenlace positivo, además de promover el trabajo multidisciplinario entre especialistas. En psiquiatría de enlace especialmente, los pacientes presentan una alta complejidad, y se hace difícil poder establecer una relación causal entre los medicamentos utilizados y la respuesta clínica del paciente; sin embargo, después de haber tenido la experiencia con estas tres pacientes, nos queda claro que nuestro papel en el hospital general no solo se limita al tratamiento de patologías del eje I y II, sino que, también, es posible realizar un trabajo en equipo, en el cual, valiéndonos del conocimiento de otras

aplicaciones de los fármacos que usamos en el día a día, podemos generar un impacto en el manejo de las patologías de base del paciente.

### Referencias

1. Chang G, Chen L, Moa J. Tolerancia e hiperalgesia a los opioides. *Med Clin N Am.* 2007;91:199-211.
2. Jaffe JH. Drug addiction and drug abuse. En: Gilman AG, Goodman IS, Rall TW, et al, editors. *The pharmacological basis of therapeutics.* 7th ed. New York: Macmillan; 1985. pp. 532-81.
3. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in Clinical pain therapy. *Pain.* 2002;100:213-7.
4. Angst M, Clark D. Opioid induced hyperalgesia. A qualitative systematic review. *Anesthesiology.* 2006;104:570-87.
5. Gourlay GK, Plummer JL, Cheery DA, et al. comparison of intermittent bolus with continuous infusion of epidural morphine in the treatment of severe cancer pain. *Pain.* 1991;47:135-40.
6. Herrera C, Linares R, Restrepo M, et al. Hiperalgesia inducida por opioides en el manejo del dolor en pacientes con cáncer. *Libro dolor y cáncer.* Bogota: ACED; 2009. pp. 151-69.
7. Du Penn A, Shen D, Ersek M. Mechanisms of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Pain Manag Nurs.* 2007;8:113-21.
8. De Cunha P, Clivatti J, Santos J, et al. Hiperalgesia inducida por opioides (HIO). *Rev Bras Anestesiología.* 2010;60:355-59.
9. Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain.* 2008;24:479-96.
10. DeLeo JA, Tanga FY, Tawfik VL. Neuroimmune activation and neuroinflammation in chronic pain and opioid tolerance/hyperalgesia. *Neuroscientist.* 2004;10:40-52.
11. Zhu J, Wei X, Lui J, et al. Interaction of glia activation and neurotransmission in hippocampus of neuropathic rats treated with mirtazapine. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2009;3:198-203.
12. Rayner L, Price A, Evans A, et al. Antidepressants for the treatment of depression in palliative care: systematic review and meta-analysis. *Palliat Med.* 2011;25:36-51.
13. Mochizuki D. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors in animal models of pain. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2004;19:S15-9.
14. Mattia C, Paoletti F, Coluzzi P, et al. New antidepressants in the treatment of neuropathic pain. A review. *Minerva Anestesiología.* 2002;68:105-14.
15. Aréchiga-Ornelas G, Mille-Loera J, Ramírez-Guerrero A. Hiperalgesia inducida por opioides (HIO). *Revista Mexicana de Anestesiología.* 2010;33:S26-9.
16. Baldo P, Doree C, Lazzarini R, et al. Antidepressants for patients with tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD003853.
17. Kaplan J, Benson C, Holmes K, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR.* 2009;58:1-207.
18. Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, et al. The human polyomavirus, JCv, uses serotonin receptors to infect cells. *Science.* 2004;306:1380-3.
19. Altschuler EL, Kast RE. The atypical antipsychotic agents ziprasidone, risperidone and olanzapine as treatment for and prophylaxis against progressive multifocal leukoencephalopathy. *Med Hypotheses.* 2005;65:585-6.
20. Nukuzuma S, Nakamichi K, Nukuzuma C, et al. Inhibitory effect of serotonin antagonists on JC virus propagation in a carrier culture of human neuroblastoma cells. *Microbiol Immunol.* 2009;53:496-501.
21. Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: has

- the disease outgrown its name? *Ann Neurol.* 2006;60:162-73.
22. Chapagain M, Sumibcay L, Gurjav U, et al. Serotonin receptor 2A blocker (risperidone) has no effect on human polyomavirus JC infection of primary human fetal glial cells. *J Neurovirol.* 2008;14:448-54.

*Conflictos de interés: Las autoras manifiestan que no tienen ningún conflicto de interés en este artículo.*

*Recibido para evaluación: 12 de noviembre de 2011*

*Aceptado para publicación: 10 de febrero de 2012*

Correspondencia  
Catalina Ayala Corredor  
Calle 129 No. 7B-46, apto. 405  
Bogotá, Colombia  
cat.ayala@hotmail.com