



- ◆ Trabajo realizado por la Biblioteca Digital de la Universidad CEU-San Pablo
- ◆ Me comprometo a utilizar esta copia privada sin finalidad lucrativa, para fines de investigación y docencia, de acuerdo con el art. 37 de la M.T.R.L.P.I. (Modificación del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual del 7 julio del 2006)



GALICIA CLÍNICA

Año LV - Núm. 11

REVISTA CIENTÍFICA
Depósito legal: C-62-1958

La Coruña, Noviembre de 1983

Psicosis maniaco-depresiva y diabetes: Algunos criterios sobre la pertinencia del empleo terapéutico de las sales de litio

Por el doctor A. Polaino-Lorente

Catedrático de Psicopatología de la Universidad Complutense

INTRODUCCION

La posible relación entre psicosis maniaco-depresiva y diabetes, aunque no esté completamente probada, descansa, sin embargo, sobre indicios que hoy debieran ser reexaminados con la ayuda de los medios tecnológicos que contamos en la actualidad.

En las líneas que siguen se ofrece una revisión de los datos disponibles sobre este problema, a la vez que se presenta a discusión algunas de las hipótesis explicativas que se han suscitado respecto a las posibles relaciones existentes entre estas dos entidades clínicas.

Sintetizo a continuación algunos de los hitos principales que pueden espi- garse a lo largo de la historia reciente de estas hipotéticas relaciones entre diabetes y enfermedad maniaco-depresiva. Aunque hay un halo de incertidumbre en esos hitos, no obstante han tenido su importancia, al menos como antecedentes tentativos de los actuales

planteamientos. Sintetizo a continuación algunos de estos dispersos hitos.

En 1924, Weiss informó sobre los posibles efectos positivos de las sales de litio sobre el metabolismo proteico y otras alteraciones endocrinas en los enfermos diabéticos. Ese mismo año, Depisch (en 1924), desmentía enérgicamente las afirmaciones formuladas por el primer autor.

Por otra parte, es tradicionalmente conocida la relación existente entre la aparición de alteraciones psíquicas y los cambios repentinos producidos en el balance hormonal. Me refiero, claro está, a la mayor incidencia en la aparición de episodios psicóticos, de una u otra naturaleza, durante las variaciones —fisiológicas o no— del balance hormonal, como sucede en la pubertad, en la menopausia, durante el ciclo menstrual y/o durante el post-parto.

Desde otra perspectiva, se ha relacionado tradicionalmente el estrés y la diabetes, a la vez que más recientemente

se ha estudiado la influencia del estrés y su incidencia en las alteraciones psicopatológicas (Neufeld, 1982).

Aunque es escasa la literatura que incide sobre estas relaciones, hace más de medio siglo que Reiter (1927) hipotetizó acerca de una posible conexión genética entre diabetes y enfermedad maniaco-depresiva, al observar la existencia de glucosuria en pacientes maníacos y depresivos, así como la posible asociación entre diabetes y enfermedad maniaco-depresiva en descendientes y parientes de primer grado de una misma familia. De ahí que hoy se haya vuelto a revisar la hipótesis de Weiss (1924), quien sostenía que la administración del litio a pacientes diabéticos disminuía la concentración de glucosa y cuerpos cetónicos en orina.

De otro lado, aunque la investigación de Guildea et al., (1952) parecía desmentir los resultados comunicados anteriormente por otros autores como Mc Gowan y Quedsted, Mcfarland y Goldstein, Tod y Jones, respecto a las posibles relaciones existentes entre la tasa de glucosa en sangre y la enfermedad maniaco-depresiva, sin embargo, investigaciones más recientes (Van der Velde, 1969) han vuelto a postular otra vez la validez de estas posibles relaciones (cfr. Lilliker, 1980).

Sea como fuere es un hecho innegable, desde el punto de vista terapéutico, que el coma insulínico se ha empleado —y se emplea en la actualidad— como tratamiento de la esquizofrenia y/o en algunos pacientes maníacos (Sakel, 1983; Jessner and Ryan 1941; véase nota 1). Como también es un hecho innegable el eficaz efecto terapéutico de la administración de litio en la enfermedad maniaca (Gerbino et al., 1982), independientemente de que estos pacientes padezcan o no la enfermedad diabética antes, durante o después de la aplicación de esas estrategias terapéuticas.

Por todo ello parece imprescindible la revisión de la bibliografía existente res-

pecto de las posibles relaciones existentes entre diabetes y psicosis maniaco-depresiva.

DATOS EPIDEMIOLOGICOS

El estudio de la prevalencia y de la incidencia de la diabetes en la psicosis maniaco-depresiva puede contribuir a desvelar las relaciones existentes entre ambas enfermedades.

Una investigación programada desde esta perspectiva y para este fin, debiera poder esclarecer las cuestiones siguientes: (a) si la diabetes tiene una mayor prevalencia en los enfermos maniaco-depresivos que en la población general, (b) si la psicosis maniaco-depresiva tiene una mayor prevalencia en los enfermos diabéticos que en la población general; (c) si la diabetes aparece con mayor frecuencia en la psicosis maniaco-depresiva que en otras entidades psiquiátricas; (d) si la diabetes aparece antes o después de haber sido diagnosticada y/o tratada la psicosis maniaco-depresiva; y (e), si la aparición de la diabetes en el curso de un psicosis ma-

(1) Sakel descubrió que “pacientes con un egoísmo extremo y disposiciones egocéntricas próximas al autismo, después de un accidental choque hipoglucémico llegaban a comportarse como extrovertidos, extremadamente accesibles y dependientes de los otros”.

Por su parte Jessner y Ryan (1941) describen las modificaciones producidas por el coma insulínico: “el paciente llega a ser más y más consciente y de ordinario manifiesta un espíritu bondadoso y una cálida afectividad. Uno es frecuentemente sorprendido por el cambio operado en las actitudes del paciente inmediatamente después de despertar del coma: el paciente pide ser ayudado y se manifiesta amistoso, accesible e interesado por su propio confort y por las cosas pequeñas de la vida diaria, especialmente por la comida”.

niaco-depresiva, depende de alguna otra variable moduladora como la administración o no de carbonato de litio, la edad, el sexo, el curso evolutivo, la cronicidad, el balance hormonal, etc.

No disponemos, por el momento, de una respuesta exacta a cada uno de los interrogantes señalados líneas atrás. Sin embargo, los resultados obtenidos en recientes investigaciones, aunque no permitan una satisfacción puntual de estas cuestiones, sí que contribuyen, en algún modo, a desvelar estos problemas.

El estudio realizado por Lilliker en el **Anna Mental Health and Developmental Center** (Illinois), abarcó una muestra de 203 enfermos maniaco-depresivos (79 hombres y 124 mujeres; 39 por ciento y 61 por ciento, respectivamente) que habían sido ingresados en aquel Centro entre enero del 69 y diciembre del 78. El diagnóstico de enfermedad maniaco-depresiva se realizó por los psicólogos y psiquiatras del staff, de acuerdo con los criterios sugeridos por el **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders II**. La edad promedio de esta muestra fue de 49 años. Se diagnosticaron 20 pacientes diabéticos (4 hombres y 16 mujeres), cuya ordenación según edades fue la siguiente: tres casos de diabetes juvenil, seis pacientes de diabetes en la tercera edad y once casos de diabetes mellitus tipo adulto. Para el criterio diagnóstico de diabetes se tomaron en consideración los dos siguientes indicadores: la tasa de azúcar en sangre en ayunas y los datos provenientes de las historias clínicas.

No se encontró una correlación significativa entre el comienzo de la diabetes y el inicio de la enfermedad maniaco-depresiva. En trece de los veinte enfermos, la aparición del cuadro maniaco-depresivo comenzó con anterioridad a la sintomatología diabética; en seis casos, sucedió lo contrario, mientras que en uno solo sujeto ambos diagnósticos, se realizaron simultáneamente. La comparación entre la incidencia de diabetes en

esta población y la que resulta en la población general (obtenida en una muestra de 6692 personas por la **National Health Survey**, en 1960-62) fue significativa a nivel del 1 por mil, lo que es indicativo de que la probabilidad de que estos hallazgos se deban al azar es menos del 1 por mil. Frente a una prevalencia del dos por ciento obtenido en la población general, la prevalencia de diabetes en los enfermos maniaco-depresivos fue del 10 por ciento. Estos datos comparativos son elocuentes, a pesar del sesgo significado por la discrepancia criterial entre una y otra investigación con respecto al diagnóstico de diabetes (test de tolerancia a la glucosa en la muestra de la población general, y glucemia basal en la población de enfermos psiquiátricos).

La distribución de la enfermedad diabética entre la población psiquiátrica estudiada, fue muy diferente respecto de la variable edad (nueve casos en personas mayores de 25 años, cuatro casos entre los 55 y 65 años, dos casos entre los 45 y 54 años y el resto en menores de 45 años de edad).

Los datos de la anterior distribución, según la edad, sigue un curso paralelo a lo que sucede en la población general. En ésta, la incidencia diabética es muy pequeña hasta la pubertad, apareciendo dos picos: uno menor, entre los cinco y siete años y, otro mayor, entre los once y catorce años, incrementándose bruscamente alrededor de los cuarenta años de edad (40 por ciento) y continuando en aumento discretísimo en las personas mayores de sesenta años. En la población general la incidencia de diabetes se distribuye por igual entre varones y hembras hasta los cincuenta años; pero a partir de esta edad el número de hembras diabéticas duplica casi a los varones. Según parece, la tolerancia a la glucosa se altera paralelamente a medida que se incrementa la edad de los sujetos (Fitzgerald et al., 1961).

Lilliker (1980), realizó otra investiga-

ción paralela tendente a apresar la incidencia de diabetes en la población psiquiátrica hospitalaria, en función de las diversas categorías diagnósticas. En este caso, se tomó como criterio diagnóstico para las diabetes, el estar sometidos a un régimen alimentario de tipo diabético, apoyado este dato por los síntomas de diabetes procedentes del vaciado de las historias clínicas. La muestra se obtuvo de un número total de 4.508 pacientes psiquiátricos dados de alta entre 1973 y 1978. Los resultados obtenidos en esta ocasión, fueron también significativos al nivel del 1 por mil. Se encontraron 137 diabéticos en la anterior muestra de enfermos psiquiátricos, (3 por ciento), cuya distribución según diagnósticos psiquiátricos es la siguiente: 12,4 por ciento en pacientes maniaco-depresivos; 2,3 por ciento, en retrasados mentales; 3,3 por ciento, en esquizofrénicos; 1,9 por ciento, en neuróticos; 0,7 por ciento, en alteraciones de la personalidad; 1,6 por ciento en alcohólicos y 3,8 por ciento en otras categorías diagnósticas. En este caso la incidencia de diabetes en la enfermedad maniaco-depresiva (12,4 por ciento) fue superior a la obtenida en la otra investigación realizada por el mismo autor (10 por ciento) también en pacientes maniaco-depresivos. La diferencia de los resultados obtenidos interpoblaciones no son especialmente relevantes, y podría justificarse el exceso de estos últimos resultados por la "blandura" del criterio usado para el diagnóstico de diabetes (dieta diabética). La prevalencia según el sexo, es muy superior en la mujer (13 por ciento) que en el hombre (5 por ciento) y esta discrepancia aumenta en la medida que se incrementa la edad de los pacientes (para los pacientes maniaco-depresivos mayores de 45 años se encontró una prevalencia del 18 por ciento y 6 por ciento para mujeres y hombres respectivamente; entre los mayores de 65 años la prevalencia fue del 23 por ciento y del 15 por ciento, respectiva-

mente). Respecto de las otras categorías diagnósticas, los resultados encontrados no se apartan excesivamente de lo que sucede en la población general, siendo significativamente más baja que en los pacientes con diagnóstico de psicosis maniaco-depresiva. Este hallazgo relevante autoriza a sostener la hipótesis de que la mayor incidencia de diabetes en pacientes maniaco-depresivos, no se debe a la hospitalización, ni es un resultado del tratamiento con psicofármacos; si así fuera, la prevalencia de diabetes en otras enfermedades psiquiátricas, no discreparía tanto de los resultados obtenidos en los pacientes afectados de psicosis maniaco-depresiva.

Una deficiencia metodológica de este trabajo consiste en no haber controlado si los pacientes maniaco-depresivos de la población estudiada habían sido sometidos o no a tratamiento con sales de litio, y en caso afirmativo, no haber controlado las pautas de administración y la tasa de litio en sangre.

Otras dudas que pueden ensombrecer los resultados anteriormente comunicados derivan de los diferentes criterios utilizados para el diagnóstico de diabetes. En cualquier caso los datos, una vez asumidos los anteriores defectos, parecen por el momento suficientemente demostrativos y están en consonancia con los obtenidos en otras investigaciones anteriores.

Es el caso por ejemplo de la investigación —mucho más controlada en lo que atañe a la administración de carbonato de litio— realizada por Van der Welde et al. (1969). Este equipo investigador estudió el comportamiento de tres bloques de pacientes en la respuesta de tolerancia a la glucosa. Las muestras de pacientes estaban constituidas como sigue: 42 pacientes maniaco-depresivos a los que se había administrado carbonato de litio; 17 pacientes maniaco-depresivos que nunca habían sido tratados con sales de litio y 42 enfermos esquizofrénicos, ingresados en el mismo hospital,

que habían sido homogeneizados respecto a edad y tiempo de hospitalización con la muestra de pacientes maniaco-depresivos. La respuesta de tolerancia a la glucosa era considerada anormal cuando sobrepasaba el promedio de 600 mg./cc. Se determinó también la litemia con el método de espectrofotometría de absorción.

Con estas determinaciones se obtuvo una respuesta hiperglucémica en 16 pacientes mayores de 40 años (50% para ese rango de edad). En nueve pacientes maniaco-depresivos menores de 40 años y en 16 pacientes mayores de 40 años se obtuvieron curvas prediabéticas (incremento de la glucemia en la determinación realizada durante la segunda hora).

En nueve de los diecisiete pacientes maniaco-depresivos, mayores de 40 años (50%) que jamás habían sido sometidos a tratamiento con litio, también se encontró una respuesta hiperglucémica. Por contra, sólo se encontraron en seis pacientes esquizofrénicos mayores de 40 años una respuesta hiperglucémica (20% para ese rango de edad). El resultado obtenido en los pacientes esquizofrénicos es similar al comunicado para otros pacientes a los que se les ha administrado durante un prolongado período medicación ataráctica. A excepción de dos pacientes, la tolerancia a la glucosa aumentó durante la administración de carbonato de litio y decreció al suprimir la medicación. Esa tolerancia es mucho más alta en la medida que se prolonga la administración de las sales de litio. En cinco pacientes en que se administró el litio de forma discontinua sufrieron recaídas maníacas y/o depresivas que exigieron la rehospitalización. Sin embargo, los cambios en la tolerancia a la glucosa consecutivos a la administración discontinua de carbonato de litio, no correlacionaba con cambios paralelos del comportamiento afectivo. Esta ausencia de correlación fue hallada

también en otros pacientes de esta investigación.

La incidencia de diabetes en estos pacientes maniaco-depresivos (50% para los de edad superior a los 40 años) se distribuye, según las edades, del modo siguiente: 36% entre 40 y 59 años y 77% entre los mayores de 60 años. Aquí la variable edad se comporta de modo parecido a lo que sucede en la población general, en la que según datos facilitados por la **American Diabetes Association (Statistical Data, 1976)**, la incidencia de diabetes es del 0.2% entre los 25 y 40 años, del 2.4% entre los 45 y 66 y del 5% en los mayores de 67 años.

Los autores de este trabajo llegan a las siguientes conclusiones: a) la respuesta hiperglucémica en los pacientes maniaco-depresivos jóvenes es muy variable, lo que permite inferir que no existe en ellos ninguna disfunción insulínica; b) no existe una relación precisa entre la glucemia y las fases maníacas y/o depresivas de la enfermedad ciclotímica.

Analizados estos resultados se postula la hipótesis de la labilidad en el balance hormonal de estos pacientes, a pesar de que en muchos de ellos la respuesta a la prueba de tolerancia a la glucosa sea normal. Precisamente esta "normalidad" respondiente puede ser compatible con una anormalidad en el balance hormonal, que se manifestaría en aquellas condiciones en que el organismo demanda un incremento en la utilización de insulina (Beeson, 1967; Harrison, 1966).

La hipótesis postulada pudiera interpretarse a favor del importante papel que desempeña el estrés en estos pacientes. Según ésta la respuesta hiperglucémica encontrada en los pacientes maniaco-depresivos podría estar originada en un aumento de los requerimientos de insulina demandados por el estrés. Cuando la situación estresante exige un importante y sostenido aumento de insulina y el sujeto tiene un balance hormonal lábil pueden aparecer cambios

patológicos en las células Beta de los islotes de Langerhans y, en consecuencia, alterarse la homeóstasis de la glucosa. Esta misma explicación resulta probable para los pacientes de más edad, en los que obviamente la labilidad del balance hormonal les hace más vulnerables ante la acción de cualquier situación o estímulos estresantes, poco importa que su intensidad sea mucho menor. Téngase en cuenta que en estos pacientes existen —incluso antes de que aparezca la enfermedad maniaco-depresiva— importantes oscilaciones afectivas que manifiestan su labilidad y/o vulnerabilidad psicológicas.

De otro lado esa habilidad hormonal parece estar relacionada y/o asociada con la excesiva o reducida producción de catecolaminas (versatilidad catecolaminérgica). En cualquier caso parece más sugestivo pensar que en lugar de una peculiar monolabilidad hormonal lo que aquí acontece es un precario balance hormonal terminal, probablemente dependiente de una disfunción en la integración funcional de los distintos subsistemas hormonales (Fawcett et al., 1967; Coppen, 1977).

Sería precisamente aquí, en la integración funcional hormonal donde incidiría, más concretamente, el efecto desencadenado por el estrés.

De otra parte, las hipótesis anteriores pueden ser concordantes con los efectos derivados de la administración de carbonato de litio sobre el metabolismo de la glucosa de estos pacientes; pero no porque las sales de litio actúen directamente sobre dicho metabolismo sino, como han sugerido otros autores (Fieve et al., 1968; Greenspan et al., 1968; Platman et al., 1968; etc.), por actuar sobre otros subsistemas hormonales como la función tiroidea, además de sobre los neurotransmisores catecolaminérgicos y sobre la distribución intra y extracelular de los iones inorgánicos que también intervienen en el control hormonal.

Mientras tanto las anteriores hipótesis se comprueban o no, aún permanece sin resolver si existe correlación entre las manifestaciones clínicas de los cuadros maniaco-depresivos y el metabolismo de la glucosa. De hecho no se ha probado que cambios espontáneos en la tolerancia a la glucosa correlacionen con variaciones del estado afectivo. Ignoramos también si la diabetes mellitus es una complicación relativamente frecuente de la enfermedad maniaco-depresiva o/y un post-efecto de la administración prolongada de litio a estos pacientes. Si está probado, en cambio, que al tratamiento prolongado con carbonato de litio sigue un aumento en la tolerancia a la glucosa.

Johnston (1977) ha informado de la aparición de comas febriles asociados con intensa hiperglucemia en dos mujeres no diabéticas tratadas con carbonato de litio, una de ellas después de seguir el tratamiento durante nueve años. Craig et al. (1977) han demostrado el efecto patógeno del litio en la regulación de la glucosa en un hombre de 51 años de edad, después de habersele administrado durante tres años sales de litio; en este caso apareció un coma diabético que tuvo que ser controlado con la administración de insulina. Champeyroux et al. (1978) han comunicado la aparición de diabetes (hiperglucemia de 6.80 gr/l) en un paciente maniaco-depresivo de 58 años que llevaba en tratamiento cinco años con carbonato de litio (1 gr/día). En este paciente no había antecedentes familiares diabéticos y la curva de glucemia era normal al inicio del tratamiento con litio. Una dieta de 1.200 calorías y la administración de 20 mg/día de glibenclamida consiguió mantener la glucemia entre 0.95 y 1.35 gr/l en las 24 horas.

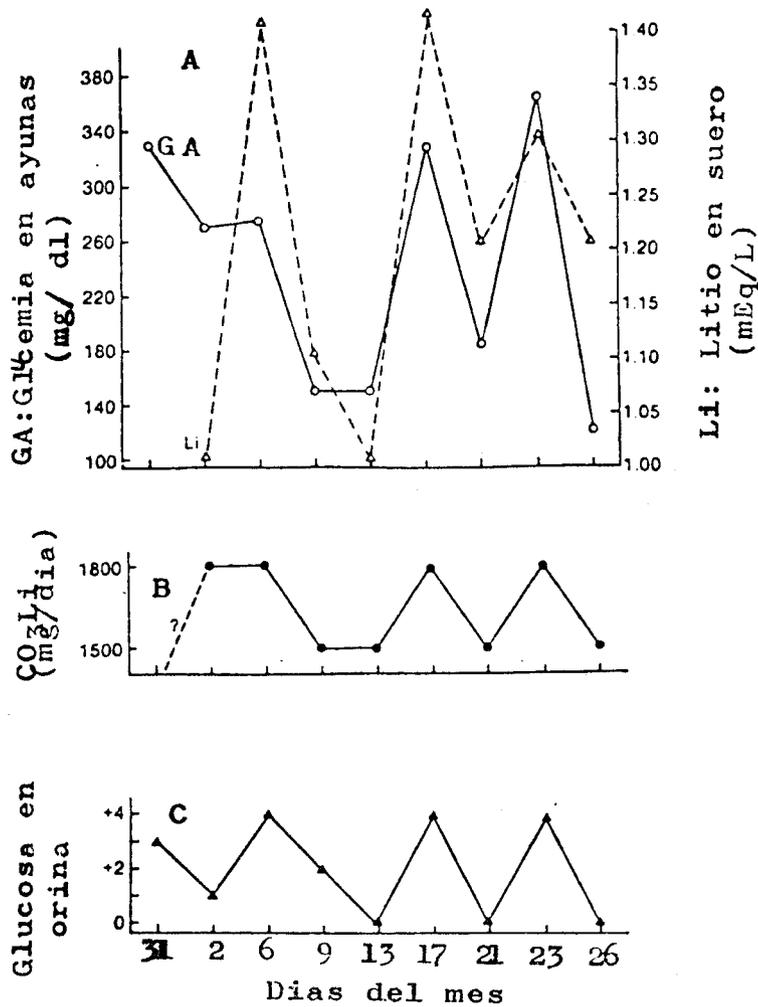
La influencia del litio en el metabolismo de los hidratos de carbono parece innegable; sin embargo, el mecanismo de acción todavía es desconocido.

Waziri et al. (1978) ha comunicado el efecto paradójico de las sales de litio en un paciente diabético y afecto de psicosis maniaco-depresiva, ciego, de 49 años de edad. En este caso el paciente era diabético desde la juventud y sólo más tarde pudo diagnosticársele el cuadro maniaco, por el que se le administró un tratamiento consistente en carbonato de litio (1.500 mg/día) y Thorazine (250 mg/día). Su irregular comportamiento relativo a la toma de medicamentos hizo que se descompensara en varias ocasiones, tanto respecto de su diabetes como respecto de su psicosis maniaco-depresiva, exigiendo la hospitalización y rehospitalización. La última vez que fue hospitalizado, pudo estudiarse las correlaciones existentes entre administración de litio, litemia, glucosa en orina y glucemia en ayunas (véase figura 1).

Según parece, el litio actuaría incrementando la liberación de glucógeno. Mueller et al. (1969) han probado que las hiperglucemias observadas en pacientes maniaco-depresivos no responden a la administración de insulina, por lo que podría hipotetizarse que dicha respuesta se debería al estrés experimentado por estos pacientes. Esta última hipótesis parece congruente con los datos comunicados desde hace treinta años por Cannon, Hinckle, Kissel, Debry, Barrucand, etc. (cfr. Weiss y English, 1948), que resumen a continuación: aumento de glucosuria en gatos cuando experimentalmente se les excita hasta manifestar un comportamiento furioso; aumento de glucosa en orina en aviadores y soldados en situaciones de peligro, en enfermos antes de someterse a una intervención quirúrgica, en futbolistas después de un partido encarnizado y/o en estudiantes en situaciones de exámenes; aumento de los componentes cetónicos en sangre y disminución de glucemia en diabéticos expuestos a situaciones de estrés (muerte de la madre, infidelidad de

la esposa). En estas situaciones estresantes ha podido comprobarse la aparición de cetonuria en diabéticos, dato que no pudo confirmarse en un grupo control constituido por sujetos diabéticos. Van den Bergh et al. (1966) pudieron comprobar el aumento de ácidos grasos libres en el plasma y aumento de la tasa de glucosa en orina en sujetos diabéticos, cuando se les sugería bajo hipnosis situaciones anteriormente vividas como desagradables y/o conflictivas.

Todo ello hace suponer que la adrenalina tiene un efecto hiperglucemiante, aunque aún desconocemos si este efecto se debe a su acción directa sobre el hígado o sobre el páncreas y otros tejidos periféricos, como los músculos y el tejido adiposo (Guirard, 1975). A la hiperactivación simpática del sistema nervioso (hiperactivación semejante a lo que sucede en el estrés) sigue una inhibición de la secreción de insulina por un efecto de tipo alfa-adrenérgico. Por otra parte, la estimulación de los nervios esplánicos en la rata produce un aumento de glucagón en las venas periféricas, hecho que concuerda con la estimulación del hipotálamo ventromedial cuyo efecto se traduce por una inhibición en la secreción de insulina a la vez que se sigue de una estimulación en la secreción de glucagón. Por todo ello no parece infundado concluir que la continua estimulación simpática puede desestabilizar la homeóstasis del sistema regulador de la glucosa. Aunque no esté demostrado si esto es causa o consecuencia de la alteración diabética, es un hecho que la hiperactividad simpática del sistema nervioso autónomo está complicada en la enfermedad diabética. Hay buenas razones para sostener que en el diabético la actividad simpática está aumentada por una mediación de las suprarrenales, de forma que el incremento en la secreción de catecolaminas parece ser proporcional al grado de severidad de las alte-



- A. Relación de Litemia (línea discontinua) y Glucemia en ayunas (línea continua). Al comienzo del tratamiento el paciente había recibido irregularmente insulina y litio. Desde la primera semana de tratamiento GA y Li correlacionan. Esta correlación es más consistente durante las siguientes semanas en que hubo un mayor control medicamentoso.
- B. Dosis de CO₂Li (mg/día), administrado por vía oral.
- C. Glucosa en orina determinada por el Clinitest. Obsérvese la correlación con GA y Li (figuras superiores) y el CO₂Li administrado por vía oral el día anterior (figura B).

FIGURA 1

Correlación entre glucemia en ayunas, litemia, administración de carbonato de litio y glucosuria en un paciente diabético y afecto de psicosis maniaco-depresiva (modificado de Waziri y Nelson, 1978)

raciones metabólicas (Marliss et al., 1975).

Se admita o no la hipótesis del estrés, como posible explicación de la enfermedad diabética, hay coincidencia en la bibliografía especializada en que la hiperglucemia observada en pacientes diabéticos, que son también maniaco-depresivos, correlaciona positivamente tanto con la ingesta de carbonato de litio como con la tasa de litio en suero. Se han postulado varias explicaciones sobre esta acción paradójica del litio en relación con la glucosa.

En primer lugar, el litio parece incrementar la transformación de glucosa en glucógeno a nivel del músculo, del tejido adiposo y del cerebro. El litio aumenta la actividad de la hexokinasa a la vez que disminuye la actividad de la proteino-kinasa, del piruvatokinasa y de la 4-adenilciclase, lo que incrementaría el paso de glucosa a través de la membrana celular. Por otra parte, como se ha demostrado experimentalmente, la administración de litio (por sus efectos sobre la insulina y el glucagón), modifica el metabolismo de la glucosa. La administración de litio a ratas causa a corto plazo un aumento de los niveles séricos de insulina, pero a largo plazo incrementa la tasa de glucemia (Mellrup et al., 1975). De otra parte, el glucagón se comporta como un estimulante de la adenilciclase, que a su vez activa a la fosforilasa hepática, que incrementa la tasa de glucosa en sangre. En sujetos no diabéticos el glucagón incrementa la glucemia, pero a la vez estimula la liberación de insulina, por lo que se mantiene bajo control el nivel de glucosa en sangre. En cualquier caso los efectos del litio respecto de la tolerancia a la glucosa parecen ser contradictorios, habiendo comunicado algunos autores un efecto sobre el incremento de esa tolerancia (Mellrup et al., 1974; Wendsborg, 1977), mientras que otros han informado sobre el efecto contrario (Heninger et al.,

1970). A pesar de estas aparentes contradicciones, los datos disponibles permiten sostener que la administración de litio favorece los procesos glucogénicos, a la vez que reduce los niveles de glucemia, en los sujetos no diabéticos; en los pacientes diabéticos no se han comprobado aún estos efectos, por lo que no se puede postular una hipótesis explicativa en relación a la hiperglucemia que se observa en pacientes diabéticos sometidos a un tratamiento con litio. Como tentativa más probable se ha sugerido (Waziri y Nelson, 1978) que el efecto hiperglucemiante del litio estaría mediado por el glucagón. Aunque la producción de glucagón en los diabéticos sea normal, el incremento en la liberación de glucagón, producido por el litio, incrementaría la glucogenolisis hepática y desencadenaría la hiperglucemia resultante que es el efecto que realmente ha podido comprobarse en estos pacientes diabéticos. La hiperglucemia que resulta en el paciente diabético tratado con litio es la consecuencia del efecto del litio sobre el glucagón, al no ser éste último contrabalanceado y reequilibrado por la liberación concomitante de insulina. Esta última hipótesis explicativa, aunque parezca muy probable, aún está pendiente de refutación o verificación experimental.

No obstante el mayor o menor alcance de las hipótesis aquí sugeridas, hay algunas conclusiones derivadas de esta revisión cuya relevancia clínica y terapéutica aconsejan un prudente uso en la terapia con litio:

a) La pertinencia de practicar pruebas analíticas sistemáticas y rutinarias tendentes a la evaluación de la vulnerabilidad y/o predisposición diabética de los pacientes maniaco-depresivos antes de instaurar un tratamiento con sales de litio, puesto que la terapia con estas sales puede contribuir a desencadenar y/o aumentar el riesgo de padecer un síndrome diabético.

b) La pertinencia de optar por la administración de fármacos neurolépticos, en lugar de sales de litio —a pesar de que estas últimas sean más eficaces que aquéllas en el control de las fases maniaco-depresivas—, en aquellos pacientes que tengan antecedentes familiares diabéticos y/o cuyas pruebas analíticas permitan suponer una relativa tendencia al padecimiento de esta enfermedad.

c) La pertinencia de aconsejar el empleo de psicofármacos neurolépticos en pacientes maniaco-depresivos, en lugar de sales de litio, cuando simultáneamente que padecen la enfermedad ciclotímica están afectados también por la enfermedad diabética.

Aunque las hipótesis revisadas sean sólo, por el momento, meras hipótesis, la prudencia recomienda el atenuamiento a las conclusiones terapéuticas señaladas líneas atrás. Es sabido que los efectos terapéuticos del Haloperidol, por ejemplo, son de instauración más precoz que los que se derivan de la administración de las sales de litio; pero también es conocido que estas últimas controlan a la larga mejor que aquél los episodios maniaco-depresivos (Gerbino et al., 1982). Este dato puede servir al clínico para contrabalancear su decisión terapéutica, en el sentido de optar por uno u otro fármaco en función de lo que aconseje en cada caso la conducta del enfermo ciclotímico. En cualquier caso el clínico deberá tener en cuenta los graves y súbitos efectos hiperglucemiantes que pueden producir la administración, a largo plazo, de las sales de litio.

BIBLIOGRAFIA

- Beeson, P. B., et al.: *Textbook of Medicine*, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1967.
- Champeyroux, S. et al.: *La Nouvelle Presse Médicale*, 7, 1978, núm. 33, Clinique Médicale B (P. J. C. Marcheix).
- Coppen, A.: The Biochemistry of Affective Disorders, *Brit. J. Psychiat.*, 1967, 113, 1237-1264.
- Craig, J., et al.: Diabetes mellitus in patients on lithium. *Lancet*, 1977, II, 1028.
- Depisch, F.: Ueber eine neue Behandlungsmethode des Diabetes Mellitus and Verwandter Stoffwechselstörungen, *Wien Klin Wsch*, 1924, 44, 1216.
- Fawcett, J. A., et al.: Pituitary Adrenal Function and Depression, *Arch. Gen. Psychiat.*, 1967, 16, 517-535.
- Fieve, R. R., et al.: Lithium and Thyroid Function in Manic Depressive Psychosis. *Amer. J. Psychiat.*, 1968, 125, 527-530.
- Fitzgerald et al.: *Quart. J. Med.*, 1961, 30, 57. En *Diabetes Mellitus, Clínica y tratamiento*. Oakley, W. G.; Pyke, D. A. y Taylor, K. W.; Ed.: Doyma, 1980.
- Gerbino, L., et al.: "Uso clínico y mecanismo de acción del litio", en *Psicofarmacología a los treinta años de progreso*. Lipton, M. A.; Di Mascio, A.; Killan, K. F., Ed.: Espax, 1982, págs. 1409-1425.
- Greenspan, K., et al.: *Lithium Ion Retention and Distribution*, *Arch. Gen. Psychiat.* 1968, 19, 664-673.
- Harrison, T. R.: *Principles of Internal Medicine*, New York: McGraw Hill Book Co., Inc., 1966.
- Heninger, G. R., et al.: Carbohydrate metabolism in mania. *Arch. Gen. Psychiat.*, 1970, 23, 310-319.
- Jessner, L. and Ryan, V.G.: *Shock Treatment in Psychiatry*. New York, Grune & Stratton, 1941.
- Johnston, B. B.: Diabetes Mellitus in patients on lithium. *Lancet* 1977, II, 935-936.
- Lilliker, L. S.: Prevalence of Diabetes in a Manic-Depressive Population. *Comprehensive Psychiatry*, Vol. 21, núm. 4, 1980.
- Marliss et al.: *Revue in Journées de Diabetologie*, 1975.
- Mellurup, E.T., et al.: Lithium and insulin: effects on carbohydrate and electrolyte metabolism. *Danish Med. Bull.*, 1974, 21, 80-92.
- Mellurup, E.T., et al.: *Lithium and Carbohydrate Metabolism in Lithium Research and Therapy*, Academic Press New York, 1975, pp. 381-389.
- Mueller, P. S., et al.: Insulin tolerance test in depression. *Arch. Gen. Psychiat.*, 1969, 21, 587-594.
- Neufeld, R.W.J.: *Psychological Stress and Psychopathology*. McGraw Hill Book Company, New York, 1982.
- Platman, S.R., et al.: Biochemical Aspects of Lithium in Affective Disorders, *Arch. Gen. Psychiat.*, 1968, 19, 659-663.
- Reiter, P. J.: Uber Storungen des Zuckersstoffwechsels Geisteskranken, is besondere bei Syntonen. *Z. Neurol. Psychiat.*, 1927, 107, 65.
- Sakel, M.: The nature and origin of the

- hypoglycemic treatment of psychoses. **Am J. Psychiatry**, 1938, 94 (supp), 24-40.
- **Statistical Data 1966, American Diabetes Association.**
- Vanderbergh, et al.: Effects of hypnotically induced emotional stress on carbohydrate and lipid metabolism in patients 1966, 28, 382-390.
- Van der Velde, C. D., et al.: Manic depressive illness, diabetes mellitus, and lithium carbonate. **Arch. Gen. Psychiat.**, 1969, 21, 478-485.
- Vendsborg, P. B., et al.: Lithium and glucose tolerance test. **Acta Psychiat. Scand.**, 1973, 49, 601-610.
- Vendsborg, P. B.: **Lithium and glucose disposal in First British Lithium on Congress**, 1977, pp. 35-37.
- Waziri, M.D., et al.: Lithium in Diabetes Mellitus: A Paradoxical Response. **The Journal of Clinical Psychiatry**, 1978, 39, 623-625.
- Weiss, H.: *Über eine neue behandlungsmethode des mellitus und Verwandter Stoffwechselsstörungen.* **Wien. Klin. Wschr.**, 1924, 37 1192-1143.



Importancia de la gammagrafía pulmonar de perfusión en el tromboembolismo pulmonar: correlación clínica y arteriográfica

Por los doctores J. M. Castro Beiras, F. J. González Alenda,
L. M. Martín Curto y A. Crespo Díez

Servicio de Medicina Nuclear. Centro Especial Ramón y Cajal. Madrid

INTRODUCCION

Existe una discordancia entre diversos autores, sobre la incidencia real del tromboembolismo pulmonar (TEP); según que los estudios se realicen basándose en series necropsicas o en pacientes hospitalizados. En el primer caso las cifras oscilan entre 16 y 70 por ciento (1, 2, 3,6), mientras que son del 4 al 30 por ciento (4,5) en los estudios "in vivo". El índice de mortalidad varió del 2 al 14 por ciento (4,7).

Las discordancias de estas series revelan claramente que un alto porcentaje de TEP no son diagnosticados debido fundamentalmente a que dicho proceso aparece sobreañadido a otra entidad clínica más sobresaliente.

Por el contrario se hace responsable al TEP de determinados cuadros clínicos de otra etiología (8).

De lo anteriormente dicho, se deduce que es importante contar con un método no invasivo, sencillo y fiable para hacer un diagnóstico precoz que permita instaurar lo antes posible un tratamiento (9).

El propósito de este trabajo ha sido valorar la utilidad de la gammagrafía pulmonar de perfusión, comparándola con la clínica y la radiología, tomando como última referencia la angiografía pulmonar.

MATERIAL Y METODO

Se han estudiado 81 pacientes presuntos portadores de TEP.

En todos ellos se valoraron los siguientes parámetros: Clínica, datos de laboratorio, radiología de torax, gammagrafía de perfusión y arteriografía pulmonar.

La Gammagrafía pulmonar de perfusión fue realizada en Gammacámara tras la inyección de Microesferas de Albúmina marcadas con Tc-99m y dosis de 2 mCi, obteniéndose las siguientes proyecciones: A.P., L.D., L.I., P.A., y oblicuas cuando se consideró oportuno. El estudio gammagráfico fue interpretado por dos observadores independientemente, sin conocimiento previo del diagnóstico arteriográfico.

Corelacionando los métodos diagnósticos anteriormente citados, clasificamos a los enfermos con sospecha de embolismo pulmonar, en alta probabilidad de TEP cuando se cumplen los siguientes criterios: Antecedentes y factores predisponentes de TEP, clínica muy sugestiva de enfermedad tromboembólica, defectos de perfusión segmentarios únicos o múltiples en la gammagrafía y Rx normal o con signos sugestivos de TEP (fog. 1, 2, 3) baja y media probabilidad de TEP: clínica dudosa, defectos no segmentarios de igual o menor tamaño que las imágenes observadas en Rx y enfermedad cardiorespiratoria subyacente.

En la arteriografía pulmonar se considera específico de TEP a los siguientes signos: Presencia de defectos intraluminales y/o detenciones bruscas de contraste en algún vaso del árbol arterial pulmonar.

RESULTADOS

En las figuras 4, 5, 6 y 7 se muestra la frecuencia de aparición de los distintos datos clínicos según la positividad o no de la arteriografía.

En nuestra casuística no hemos encontrado, parámetros clínicos que permitan realizar por sí solos u diagnóstico exacto del TEP (10, 11, 12, 13 y 14). Sin embargo hay ciertos datos clínicos que cuando se presentan, pueden ayudar a diagnosticar el TEP, como son: Disnea, dolor pleurítico, hemoptisis, tromboflebitis y PDF; en los que hubo diferencia significativa en su frecuencia entre los

casos de embolismo demostrado por arteriografía y aquellos con arteriografía negativa. Es de resaltar la elevada proporción de falsos negativos en los resultados de los PDF.

La radiología es de gran ayuda para valorar más correctamente los defectos de perfusión de la gammagrafía, siendo en algunos casos indispensable para un diagnóstico correcto (15). En el presente estudio esta valoración, aumentó la especificidad.

La localización preferente del TEP fue en los lobulos inferiores del 75 por ciento. Los defectos de perfusión de origen embólico fueron múltiples en el 71 por ciento, siendo únicos en los demás casos. La mayoría de los falsos negativos se debieron a TEP localizados en lóbulo medio y llingula. La gammagrafía en tres de nuestros pacientes fue sugestiva de microembolismo pulmonar, siendo la arteriografía negativa, no habiendo sido incluidos estos casos en los resultados, debido a la escasa sensibilidad de la arteriografía para diagnosticar el microembolismo pulmonar (15,16).

Los resultados obtenidos se expresan en el cuadro 1.

DISCUSION

La gammagrafía pulmonar puede ser considerada como la prueba diagnóstica base en el TEP, que únicamente puede ser superada por la angiografía.

La radiología convencional es indispensable para una correcta interpretación gammagráfica, a efectos de identificar hallazgos que afecten primordialmente a la ventilación (17, 18, 19). Ello permite atribuir una baja o media probabilidad de TEP a un defecto de perfusión que coincida o sea menor que la condensación radiológica indicativa de alteración ventilatoria a dicho nivel (20, 21). La ausencia de alteraciones de la ventilación objetivada por una imagen radiológica normal o con signos indirectos de embolismo, con defectos segmen-