

Caso clínico

Experiencia con el uso de inhibidor de la proteína quinasa C (tamoxifeno) en la manía: Reporte de caso.

Aldana-López J.A. (1), Medina-Dávalos R. (1)

(1) Centro de Atención Integral en Salud Mental (CAISAME) Estancia Prolongada.

Resumen

Los tratamientos convencionales para los episodios de manía en el Trastorno Bipolar (TB), en ocasiones traen consigo problemas de tolerabilidad, seguridad, o una respuesta inadecuada a los mismos, haciendo necesaria la investigación y desarrollo de nuevos agentes terapéuticos basados en aproximaciones fisiopatológicas del TB. La vía de señalización intracelular de la proteína quinasa C (PKC) se ha visto implicada en el TB, y el tamoxifeno, como su inhibidor directo, es actualmente uno de los fármacos innovadores en manía. Reportamos la experiencia del tratamiento con tamoxifeno en un paciente con TB en manía aguda, discutiéndose su mecanismo de acción, y comparando uso clínico, respuesta terapéutica, y perfil de efectos secundarios con los de la literatura.

Palabras clave: Trastorno Bipolar; Manía; Tamoxifeno; PKC.

Abstract

The conventional treatment for manic episodes in Bipolar Disorder (BD), often carry tolerability, safety and poor outcome problems, thus making necessary the development and investigation of new therapeutic agents that are based on physiopathological approaches of BD. The protein kinase C (PKC), intracellular signaling pathways has implications in BD, and tamoxifen, as a direct inhibitor, is one of the novel pharmaceutical agents for manic episodes. We describe the experience in the use of tamoxifen in a patient with BD in a manic episode, discussing the action mechanism and comparing its` clinical use, therapeutic response and adverse effects with documented literature.

Key words: Bipolar Disorder; Mania; Tamoxifen; PKC.

Introducción

El Trastorno Bipolar (TB), es un trastorno grave y común que genera cambios en el estado de ánimo, e incluye en su evolución longitudinal episodios depresivos,

maniacos, y mixtos.¹ Se considera a la manía como característica de la enfermedad, y consiste en un estado de euforia, energía excesiva, con bajos requerimientos de sueño, grandiosidad, aceleración psicomotriz, e intensa sensación de placer, que generan serias dificultades en funcionalidad del individuo.² Aunque existen varios medicamentos aprobados para la manía, aparte del litio, el tratamiento convencional consiste en anticonvulsivantes o antipsicóticos atípicos,³ y en muchos pacientes hay problemas de tolerabilidad a los efectos secundarios, o una respuesta inadecuada a estos psicofármacos,⁴⁻⁶ por lo que existe una necesidad de desarrollar agentes nuevos con menos efectos adversos, que mejoren la adherencia, funcionen más rápido, sean potentes, y actúen sobre mecanismos de fisiopatología específicos implicados en el TB.^{7,8} Una de las líneas de investigación más sólidas, para entender la fisiopatología de la manía, está relacionada con la activación anormal de la vía de señalización intracelular de la proteína quinasa C (PKC, por sus siglas en inglés),⁹ una enzima ampliamente distribuida en el cerebro, dependiente de fosfolípidos, que requiere calcio para su activación, y que es clave en la regulación de la excitabilidad neuronal en la neurotransmisión pre y post-sináptica, provocando complejos efectos en los patrones de expresión génica de proteínas implicadas en la neuroplasticidad (remodelamiento del citoesqueleto y la morfología dendrítica)⁷.

Existe una amplia evidencia de la relación de la PKC en la manía del TB. En modelos animales de manía, mediante la privación de sueño, o la administración de amfetaminas (conocidos por sus efectos pro-maniacos), se puede inducir un estado de hiperactividad y búsqueda de recompensa, relacionado con la activación aumentada de la PKC, y que mediante su inhibición se bloquea dicho efecto.¹⁰⁻¹² Tanto el litio, como el valproato, aunque estructuralmente distintos, ejercen sus efectos antimaniacos mediante la inhibición indirecta de la PKC,¹⁴⁻¹⁶ disminuyendo sus isoenzimas-específicas alfa y epsilon en la corteza prefrontal e hipocámpal,¹⁷ indicando que su modulación juega un

papel clave en el tratamiento de la manía.¹⁵ Se ha reportado un incremento del PKC en el tejido cerebral postmortem de pacientes con TB, y ha sido relacionado también con el demérito grave de la función cognitiva prefrontal.⁹ Un estudio de asociación genómica completa en el TB demostró una gran asociación con la diacil-glicerol quinasa, reguladora inmediata de la PKC.¹⁸ En conjunto la PKC cumple criterios para ser un objetivo bioquímico terapéuticamente relevante para la manía y el TB.¹⁷

El tamoxifeno (TMX), un antiestrogénico sintético, no-esteroideo, utilizado en el tratamiento del cáncer de mama, es también un potente inhibidor de la PKC, el único utilizado en humanos que atraviesa la barrera hematoencefálica,⁹ y que desde el primer ensayo clínico en el 2000,¹⁹ se ha reportado eficaz, bien tolerado, y anecdóticamente veloz para reducir los síntomas de manía.^{7,17} A continuación reportamos el caso de un paciente con diagnóstico de TB en episodio de manía aguda en el cual se utilizó TMX, se discute su mecanismo de acción antimaniaca, y se comparan los resultados de su respuesta, efectos adversos, y evolución con los reportados en la literatura disponible.

Caso clínico

Masculino de 42 años de edad que se presenta a la consulta de urgencias de nuestra unidad en compañía de su madre y hermano, quienes refieren que tras su última hospitalización, un mes atrás, tomaba de manera regular su tratamiento, hasta hacía 2 semanas que decidió vivir de forma independiente, y con adherencia al tratamiento dudosa, desarrolla rápidamente ánimo elevado, disminución de la necesidad de dormir, aumento de la actividad regalando comida de su local comercial familiar, verborrea, ideas delirantes místico-religiosas relacionadas con dones de sanación y purificación, junto a otras ideas de grandiosidad, errores de juicio,

impactando a baja velocidad su vehículo contra un árbol, y mencionando tener la facultad para poder regalar casas en su condominio.

Al examen mental se encontró masculino de edad aparente menor a la cronológica, actitud cooperadora, orientado tridimensionalmente, con buen estado de higiene, regular aliño con barba crecida no arreglada de 10 días, sin alteraciones psicomotoras, hipertímico, afecto expansivo, coherente y congruente, pensamiento circunstancial plagado de contenidos delirantes místicos y de grandiosidad: *“yo puedo convertir lo que toco en oro y plata, es el poder de mi mente y mi padre me respalda, me ayuda a combatir espíritus... yo puedo estar en Japón, Londres, o Roma, puedo viajar con solo tocar el agua, tengo el don de sanación”* sic paciente. Acepta escuchar comandos auditivos con la voz de su padre (finado), distraible, sus memorias, síntesis y abstracciones respetadas, juicio acrítico, controla impulsos, pobreza introspectiva.

Como antecedentes, fue diagnosticado con TB tipo I desde los 33 años, e historia de 5 hospitalizaciones previas por episodios de manías graves con síntomas psicóticos. No padece otras enfermedades médicas, ni psiquiátricas, no ha presentado episodios depresivos mayores. Padre finado por infarto agudo a los 66 años, madre de 64 años hipertensa en control y portadora de un trastorno de angustia sin tratamiento. Ha recibido distintos tratamientos a lo largo de su padecimiento, en combinaciones distintas y junto a benzodiazepinas y sedantes (Tabla 1), a los cuales ha desarrollado efectos secundarios (Tabla 2). Su estabilidad sintomática y las recaídas siempre han estado relacionadas con la adherencia y abandono de tratamiento respectivamente. Consume tabaco desde los 16 años a razón de 20 cigarrillos a la semana con efecto tranquilizador, alcohol desde los 18 años en patrón esporádico de 3 pintas de cerveza por ocasión sin llegar a la embriaguez, refiere también haber fumado cannabis en una sola ocasión sin efecto.

Tabla 1.

Registro de hospitalizaciones y tratamientos

N	Ingreso	Egreso	DEIH	Tratamientos
1	19-06-07	11-07-07	22	Litio (1500), Halo (15), Bip (2), Levo (25)
2	18-11-10	15-12-10	27	Litio (1500), Risp (6), Bip (2), Levo (25)
3	09-05-14	03-06-14	25	AVP (1200), Risp (3), Clona (4)
4	17-03-15	22-04-15	36	AVP (1400), Risp (2), Clona (1)
5	19-06-15	06-07-15	17	AVP (1200), Olanza (15), Clona (2), Bip (2)
6	06-08-15	01-09-15	26	TMX (60), Lora (1)

N: Número; DEIH: Días de estancia intrahospitalaria; Halo: Haloperidol; Bip: Biperideno; Levo: Levomepromazina; Risp: Risperidona; Clona: Clonazepam; AVP: Valproato de magnesio; Olanza: Olanzapina; TMX: Tamoxifeno; Lora: Lorazepam; (mg/día).

Tabla 2.

Psicofármacos utilizados y efectos secundarios presentados

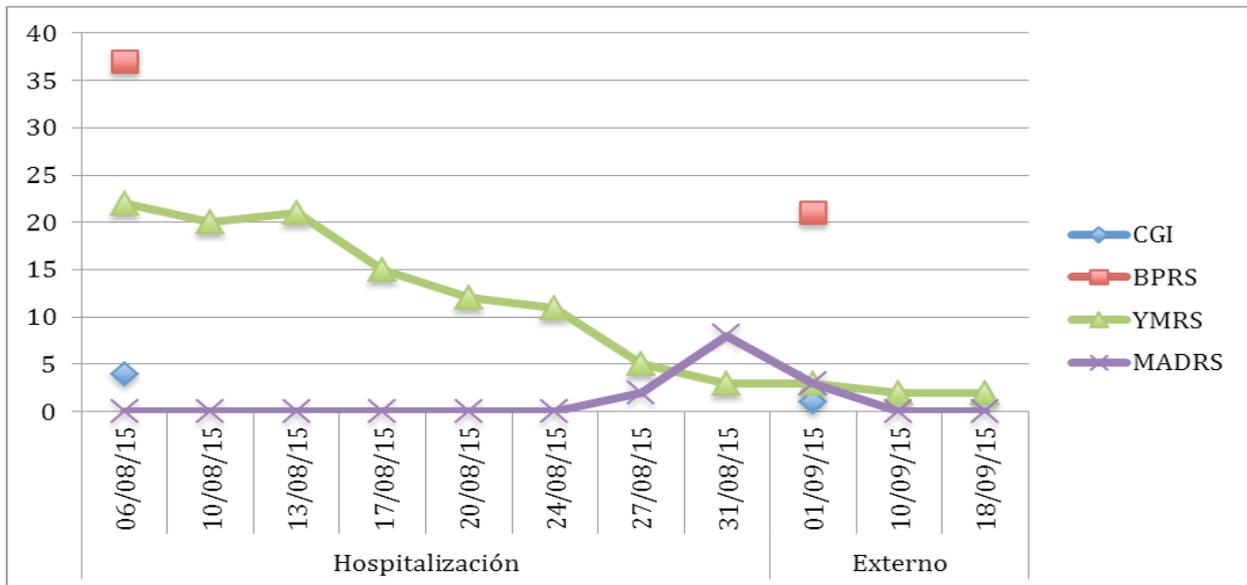
Estabilizadores del ánimo	Efectos secundarios presentados
Litio	Sabor metálico, mareo
Valproato de magnesio	Somnolencia diurna
Antipsicóticos	
Haloperidol	Parkinsonismo
Levomepromazina	Sedación, hipotensión
Risperidona	Parkinsonismo
Olanzapina	Sedación, hipotensión, bradicardia
Benzodiacepinas	
Clonazepam	Sedación
Anticolinérgicos	
Biperideno	Ninguno

Se decidió su ingreso bajo el diagnóstico de TB, episodio actual maniaco con síntomas psicóticos congruentes con el estado de ánimo. Ante la solicitud de los familiares por conocer nuevos tratamientos disponibles, se discutió la evidencia clínica limitada del TMX, y se acordó un ensayo con el mismo. Se

realizó una titulación rápida hasta los 60mg/día, junto a lorazepam 3mg/día, el cual se fue reduciendo según la evolución hasta 1mg/noche, se aplicaron escalas clinimétricas al ingreso, cada tercer día durante su hospitalización y a su egreso de forma semanal de forma externa (Gráfica 1).

Gráfica 1.

Evolución clinimétrica a lo largo de la hospitalización y seguimiento externo



CGI: Escala de impresión global clínica; BPRS: Escala breve de valoración psiquiátrica; YMRS: Escala de manía de Young; MADRS: Escala de depresión de Montgomery-Asberg.

En su evolución, presentó respuesta farmacológica (disminución del 50% en YMRS) tras 18 días de estancia intrahospitalaria, y remisión (disminución del 75% en YMRS) en el día 21. Al final de la hospitalización presentó ligera disminución del apetito, agregándose también tristeza aparente y expresada, que cede fácilmente cuando se le anima. A su egreso, tras 26 días de hospitalización persistía discretamente la hiporexia por lo que se disminuyó TMX a 40mg/día, continuando con lorazepam 1mg/noche. En su seguimiento externo el paciente se mostraba entusiasta, más no eufórico, y libre de sintomatología depresiva ni disminución del apetito, mostrándose adherente. En la segunda semana posterior a su alta, refirió dificultad para despertar por las mañanas, disminuyéndose la mitad de la dosis de lorazepam. Actualmente el paciente continúa adherente al tratamiento, sin efectos secundarios, en remisión de sintomatología afectiva, regresando a su nivel de funcionalidad previo.

Discusión

A pesar del extenso conocimiento sobre la diátesis genética y las anormalidades bioquímicas que subyacen la predisposición y fisiopatología del TB, aún queda mucho por elucidar,⁷ y esto es reflejado en el escaso desarrollo de nuevos tratamientos, el cual se debe en parte a la complejidad propia del curso natural de la enfermedad, las dificultades para el reclutamiento y estudio de pacientes, el efecto placebo, y las altas tasas de abandono a tratamiento.²⁰ El TMX ha atraído la atención de su empleo en el contexto del TB, tanto por su uso terapéutico, como por su mecanismo de acción antimaniaco, que sirve como estudio en los modelos fisiopatológicos en esta compleja enfermedad.¹⁰

Además de su acción sobre la PKC, el efecto modulador estrogénico que puede contribuir al impacto sobre la conducta y humor del TMX. Por ejemplo, el estradiol puede aumentar la transmisión dopaminérgica, y algunos fármacos antiestrogénicos experimentales pueden bloquear la liberación de dopamina

inducida por anfetaminas en el estriado de ratón.²¹ Se ha reportado que el danazol, un antiestrogénico, mostró efectos antimaniacos en un paciente con TB de ciclos rápidos,²² y que la medroxiprogesterona, una progestina con efecto antiestrogénico, también redujo la sintomatología maniaca como adyuvante en un estudio con mujeres con TB.²³ En un modelo animal se estudiaron los efectos del litio, tamoxifeno (1mg/kg), queleritina (inhibidor de la PKC), y la medroxiprogesterona sobre la hiperactividad inducida por anfetaminas, con la finalidad de distinguir los efectos de la inhibición del PKC de la actividad antiestrogénica.²¹ Los primeros tres agentes bloquearon completamente la hiperactividad, mientras que la medroxiprogesterona la redujo parcialmente a dosis intermedias, sugiriendo que la inhibición del PKC desempeña el papel más importante en el efecto antimaniaco del tamoxifeno, aunque la acción antiestrogénica también podría contribuir.²⁴

Aunque el TMX no es un agente de primera línea para TB25, existen al menos 5 estudios clínicos que respaldan su empleo para la manía (Tabla 3),^{17,19,26-28} además de su extensa evidencia preclínica. Actualmente se posiciona en la tercera línea de tratamiento para la manía aguda en la guía de colaboración entre la CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) e ISBD (International Society for Bipolar Disorders) para el manejo del paciente con TB,²⁵ recomendado en monoterapia o en combinación con litio. El empleo de este medicamento en nuestro caso, se decidió de forma consensada junto a familiares y equipo tratante, planteando el riesgo-beneficio, llamando la atención su costo relativamente bajo, y las características clínicas individuales, tratándose de un TB con predominio del polo maniaco, que suele responder a tratamientos convencionales, a expensas de presentar efectos secundarios que le resultan poco tolerables, repercutiendo en su adherencia. Basados en los ensayos clínicos conducidos hasta el momento, se eligió una dosis de TMX de 60mg/día durante toda su hospitalización, y lorazepam 3mg/día como adyuvante en base a los estudios previos.²⁰

Tabla 3.
Estudios clínicos de la eficacia de tamoxifeno
en el Trastorno Bipolar

Estudio	n	Metodología	Dosis	Resultado
Bebchuk y cols. 2000 ⁹	7	Estudio abierto, ciego simple, de tratamiento añadido (algunos sin otra medicación)	20-80mg/día	Preliminar que sugiere su eficacia en la manía aguda
Kulkarni y cols. 2006 ²¹	9	Estudio de 28 días, doble ciego, añadido a valproato, litio, o placebo en mujeres.	40mg/día	Demostró superioridad a placebo
Zarate y cols. 2007 ¹⁷	16	Estudio de 3 semanas, doble ciego, controlado con placebo,	20-140mg/día	Superior a placebo con mejoría desde el día 5
Yildiz y cols. 2008 ²²	66	Estudio de 3 semanas, doble ciego, controlado con placebo	80mg/día	Superior a placebo a la tercera semana
Amrollahi y cols. 2011 ²³	40	Estudio de 6 semanas, doble ciego, añadido a litio, y controlado con placebo	80mg/día	El grupo de litio+tamoxifeno fue superior a litio+placebo

Una importante consideración es el tiempo de acción que requieren los fármacos. El litio y valproato requieren de días a semanas para ejercer su efecto antimaniaco, atribuido a la inhibición indirecta de la PKC,¹⁶ ultimadamente alterando la expresión de genes, y proteínas clave dentro del SNC,¹⁴ por lo que en teoría, un inhibidor directo de la PKC acortaría este tiempo de latencia [7,8]. En nuestro paciente no observamos una respuesta tan rápida como la reportada por Zarate [17], ni redujo el tiempo de hospitalización en comparación a sus ingresos previos, sin embargo sí reprodujo un efecto antimaniaco, principalmente en la conducta y energía aumentada, persistiendo ideas delirantes de grandiosidad hasta antes de su alta.

De forma general el TMX es bien tolerado [20], incluso a dosis tan altas como 200mg/día [17], pudiéndose presentar hiporexia/anorexia, en la que se especula ser debida a una acumulación de malonil-CoA en el hipotálamo, y la expresión inhibida de la sintasa de ácidos grasos en el núcleo ventro-medial del hipotálamo [29], que concuerda con nuestro caso, en donde no se presentaron efectos adversos significativos aparte de la disminución leve del apetito al final de la hospitalización. Otro punto que generó preocupación al inicio de los ensayos preliminares con TMX, fue la posibilidad de poseer propiedades depresogénicas [30], lo cual hasta el momento no ha demostrado significancia clínica en el contexto del TB, pero tampoco mejora las puntuaciones en depresión en los mismos [20]. En nuestro caso sí

observamos síntomas depresivos leves, que junto a la hiporexia, elevaron discretamente la puntuación en MADRS, mejorando con el alta y la disminución a 40mg de TMX, manteniéndose la remisión de la sintomatología maniaca incluso en su seguimiento externo, resultando en un tratamiento efectivo, bien tolerado, y de bajo costo, en este paciente en particular.

Conclusión

En nuestra única experiencia con el uso de TMX en la manía aguda, fue posible reproducir el efecto antimaniaco del mismo, identificando su bajo perfil de efectos secundarios, destacándose la hiporexia como uno de ellos, confiriéndole a nuestro paciente mejores posibilidades de adherencia debido a su buena tolerabilidad y relación costo-beneficio. Sin embargo, a pesar de tratarse de un fármaco prometedor en el TB, aún no es posible generalizar su empleo, requiriéndose mayores estudios clínicos controlados y prospectivos, aún así está posicionado como tercera línea de tratamiento de la manía aguda, recomendado en aquellos con intolerancia a los psicofármacos convencionales y en la manía resistente a tratamiento.

Correspondencia: Jesús Alejandro Aldana López, CAISAME Estancia Prolongada, Antigua carretera a Chapala Km. 17.5, El Zapote del Valle, Tlajomulco de Zúñiga, Jalisco, México. Teléfono 3696 0281 ext. 112. E-mail: dr.alejandro.aldana@gmail.com

Referencias bibliográficas

- Calabrese JR, Hirschfiel RM, Reed M. "Impact of bipolar disorder on U.S. community sample". *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 425–32.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition. DSM-5
- Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*, 2nd edn. Oxford University Press 2007, London.
- Gitlin M. "Treatment-resistant bipolar disorder". *Mol Psychiatry* 2006; 11: 227–40.
- Evins AE, Demopulos C, Nierenberg A, Culhane MA, Eisner L, Sachs G. "A double-blind, placebo-controlled trial of adjunctive donepezil in treatment-resistant mania". *Bipolar Disord* 2006; 8: 75–80.
- Nierenberg AA. "A critical appraisal of treatments for bipolar disorder". *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010; 12: 23–9.
- Manji HK, Lenox RH. "Protein Kinase C Signaling in the Brain: Molecular Transduction of Mood Stabilization in the Treatment of Manic-Depressive Illness". *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1328–1351.
- Machado-Vieira R, et al. "New therapeutic targets for mood disorders". *Sci World J* 2010; 10: 713–726.
- Wang HY, Friedman E. "Enhanced protein kinase C activity and translocation in bipolar affective disorder brains". *Biol Psychiatry* 1996; 40: 568–575.
- Szabo ST, et al. "Glutamate receptors as targets of protein kinase C in the pathophysiology and treatment of animal models of Mania". *Neuropharmacology* 2009; 56: 47–55.
- Moretti M, et al. "Tamoxifen effects on respiratory chain complexes and creatine kinase activities in an animal model of mania". *Pharmacol Biochem Behav* 2011; 98: 304–310.
- Abrial E, et al. "Protein kinase C regulates mood-related behaviors and adult hippocampal cell proliferation in rats. *Prog Neuropsychopharmacol*" *Biol Psychiatry* 2013; 43: 40–48.
- Valvassori SS, et al. "Effects of tamoxifen on tricarboxylic acid cycle enzymes in the brain of rats submitted to an animal model of mania induced by amphetamine". *Psychiatry Res* 2014; 215: 483–487.
- Chen G, Masana MI, Manji HK. "Lithium regulates PKC-mediated intracellular cross-talk and gene expression in the CNS in vivo". *Bipolar Disord* 2000; 2: 217–236.
- Kirshenboim N, Plotkin B, Shlomo SB, Kaidanovich-Beilin O, Eldar-Finkelman H. "Lithium-mediated phosphorylation of glycogen synthase kinase-3beta involves PI3 kinase-dependent activation of protein kinase C-alpha". *J Mol Neurosci* 2004; 24: 237–245.
- Hahn CG, Umopathy, Wang HY, Koneru R, Levinson DF, Friedman E. "Lithium and valproic acid treatments reduce PKC activation and receptor-G protein coupling in platelets of bipolar manic patients". *J Psychiatr Res* 2005; 39: 355–363.
- Zarate Jr CA, et al. "Efficacy of a protein kinase C inhibitor (tamoxifen) in the treatment of acute mania: a pilot study". *Bipolar Disord* 2007; 9: 561–570.
- Baum AE, et al. "A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder". *Mol Psychiatry*. 2008; 13(2): 197–207.
- Bebchuk JM, Arfken CL, Dolan-Manji S, Murphy J, Hasanat K, Manji HK. "A preliminary investigation of a protein kinase C inhibitor in the treatment of acute mania". *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 95–97.
- DiazGranados N, Zarate CA. "A Review of the Preclinical and Clinical Evidence for Protein Kinase C as a Target for Drug Development for Bipolar Disorder". *Curr Psychiatry Rep* 2008; 10: 510–519.
- Sabioni P, Baretta IP, Ninomiya EM, Gustafson L, Rodrigues ALS, Andreatini R. "The antimanic-like effect of tamoxifen: Behavioural comparison with other PKC-inhibiting and antiestrogenic drugs". *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1927–1931.
- Goldstein JA. "Danazol and the rapid-cycling patient". *J Clin Psychiatry* 1986; 47(3):153–4.
- Kulkarni J, et al. "A four week randomised control trial of adjunctive medroxyprogesterone and tamoxifen in women with mania". *Psychoneuroendocrinology* 2014; 43: 52–61.
- Pereira M, Martynhak BJ, Baretta IP, Correia D, Siba IP, Andreatini R. "Antimanic-like effect of tamoxifen is not reproduced by acute or chronic administration of medroxyprogesterone or clomiphene". *Neurosci Lett* 2011; 500: 95–98
- Yatham LN, et al. "Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update" 2013. *Bipolar Disord* 2013; 15: 1–44.
- Kulkarni J, et al. (2006) "A pilot study of hormone modulation as a new treatment for mania in women with bipolar affective disorder". *Psychoneuroendocrinology* 31: 543–547.
- Yildiz A, Guleryuz S, Ankerst DP, et al. "Protein kinase C inhibition in the treatment of mania: a double-blind, placebo-controlled trial of tamoxifen". *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 255–263.
- Amrollahi Z, et al. (2011) "Double-blind, randomized, placebo-controlled 6-week study on the efficacy and safety of the tamoxifen adjunctive to lithium in acute bipolar mania". *J Affect Disord* 129: 327–331.
- Lopez M, Lelliott CJ, Tovar S, et al. "Tamoxifen-induced anorexia is associated with fatty acid synthase inhibition in the ventromedial nucleus of the hypothalamus and accumulation of malonyl-CoA". *Diabetes* 2006; 55: 1327–1336.
- Cathcart CK, Jones SE, Pumroy CS, Peters GN, Knox SM, Cheek JH. "Clinical recognition and management of depression in node-negative breast cancer patients treated with tamoxifen". *Breast Cancer Res Treat* 1993; 27: 277–281.