

Síndrome de Otelo (delirio celotípico) inducido por agonistas dopaminérgicos

Guillermo Pérez-Mora¹
Montserrat Guilabert-Vidal¹
Miguel Á. Quintanilla-López¹

¹Servicio de Psiquiatría, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

Correspondencia:
Guillermo Pérez Mora
Correo electrónico: guillermo.perez@hotmail.es

Estimado Editor

Aunque la aparición del delirio celotípico (Síndrome de Otelo) en pacientes diagnosticados de Enfermedad de Parkinson y tratados con fármacos agonistas dopaminérgicos es poco frecuente, su intensidad clínica y sus repercusiones pueden ser de notable importancia. Es aconsejable que los clínicos conozcan esta entidad para una identificación precoz y un abordaje adecuado. Para ello presentamos un caso de una paciente diagnosticada de Enfermedad de Parkinson que desarrolla un Síndrome de Otelo.

Introducción

La Enfermedad de Parkinson (EP) está considerada como la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente. La levodopa (precursor de la dopamina) es el fármaco más eficaz; sin embargo, problemas con la aparición de efectos secundarios y la pérdida de eficacia con el tiempo, limitan un poco su uso. Los agonistas dopaminérgicos no ergóticos (pramipexol, ropirinol y rotigotina) con afinidades más selectivas (máxima para receptores D3) constituyen una alternativa útil, tanto en monoterapia como asociados con L-dopa^{1,2}. A pesar de su efectividad, uno de sus posibles efectos secundarios es la aparición de clínica alucinatoria y delirante. El Síndrome de Otelo (Delirio Celotípico) se basa en la certeza absoluta de infidelidad, caracterizándose por celos mórbidos que pueden surgir de múltiples preocupaciones conyugales³. La aparición de dicha entidad puede llegar a ser potencialmente peligrosa³.

Aunque han sido pocos los casos documentados de Síndrome de Otelo en el contexto de Enfermedad de Parkinson⁴ uno de los factores de riesgo más importante para desarrollar sintomatología psicótica en estos pacientes es el tratamiento con fármacos antiparkinsonianos (principalmente los agonistas dopaminérgicos).⁵⁻⁸

El objetivo de este artículo es llamar la atención sobre este síndrome como un potencial efecto secundario del tratamiento antiparkinsoniano con agonistas de la dopamina.

Caso clínico

Mujer de 53 años derivada al servicio de urgencias por alteraciones de conducta en el entorno familiar en el contexto de probable delirio celotípico.

Sin antecedentes psiquiátricos personales ni familiares de interés. Casada. Tiene dos hijos ya independizados. Cursó estudios secundarios. Trabaja, con adecuado rendimiento, como administrativa de una gran empresa con alto nivel de responsabilidad. Ha practicado deporte, entrenaba con regularidad y participaba en carreras populares de medio fondo.

Inició problemas motores inespecíficos en extremidad inferior izquierda hacía unos cuatro años. Valorada inicialmente como posible síndrome del músculo piramidal, fue tratada en una ocasión con infiltración de toxina botulínica. Sin embargo, el problema motor progresó extendiéndose a la extremidad superior izquierda. Presentó pérdida de reflejos posturales y bradicinesia, mayor en hemicuerpo izquierdo, pero sin temblor asociado ni clara rigidez muscular. Se remitió a neurología a consulta específica de movimientos anormales, donde le diagnosticaron de Enfermedad de Parkinson precoz. Dicho diagnóstico se produce tres años después del inicio de los síntomas y un año antes del ingreso actual. Tratada con Levodopa-Carbidopa (a dosis 300-75), se obtuvo inicialmente una importante mejoría. Posteriormente se le asoció Pramipexol (hasta dosis de 2,1 mg/día). A los dos meses de tomar este fármaco empieza a tener conflictos personales. Primero con la familia política, posteriormente los problemas se centran en el cónyuge. Empieza a notar actitudes extrañas en su marido, se va fijando en pequeños detalles, realiza interpretaciones erróneas de supuestas evidencias y va desarrollando progresivamente un delirio celotípico de infidelidad. Esto conlleva malestar psicológico y fricciones en la convivencia. Presenta labilidad emocional y reacciones desproporcionadas ante mínimos contratiempos. En dicho contexto se produce un altercado en el que hay un conato de heteroagresividad y una amenaza de autolesión, lo que motiva la remisión a Urgencias.

Aunque se presume el cuadro como posible secundarismo de la medicación, la intensidad de la clínica, el convencimiento pleno y la irreductibilidad ante las argumentaciones, junto con la importante repercusión conductual y la falta de conciencia de enfermedad, aconsejan su ingreso en una unidad de agudos de Psiquiatría.

Al examen mental se encuentra consciente, alerta, orientada en las tres esferas, con actitud relativamente tranquila y colaboradora, adecuado contacto visual, habla fluida y espontánea en tono bajo y ritmo normal, discurso coherente y organizado, reiterativo en torno al tema de preocupación de posible infidelidad del marido, no existen alteraciones formales del pensamiento, no existe evidencia de alteraciones sensorio-perceptivas, aumento de ansiedad basal, con llanto durante la entrevista, verbaliza malestar emocional secundario

a creencias sobrevaloradas/delirantes celotípicas, insomnio mixto, con presencia de sueños vividos y angustiantes, normorexia, delgadez constitucional, no existen indicios de deterioro de funciones cognitivas superiores, nulo insight.

De acuerdo con servicio de Neurología, se propone retirada de Pramipexol y reajustes de Levodopa-Carbidopa. Se realiza estudio de neuroimagen con hallazgos inespecíficos (escasas lagunas hiperintensas en sustancia blanca en resonancia magnética nuclear). Ante la persistencia de los síntomas se decide asociar quetiapina (hasta 200 mg/día). Se evidencia ligera mejoría, pero persiste la preocupación excesiva, aunque es menos reiterativa y algo más accesible a la crítica. Esto permite dar el alta para seguimiento ambulatorio tras diez días de ingreso hospitalario.

Al seguimiento, tarda unos tres meses en realizar una adecuada crítica de lo sucedido. Es entonces cuando reconoce lo vivido como desproporcionado y absurdo en algunos aspectos. Se reanuda la convivencia familiar, que se había roto durante un tiempo. Se siente suficientemente querida y apoyada por su entorno familiar.

Se retira progresivamente la quetiapina sin reaparición de síntomas psiquiátricos. El tratamiento de la Enfermedad de Parkinson se mantiene con Levodopa-Carbidopa. La respuesta a dicho tratamiento es parcial, con progresión en los meses siguientes respecto a los síntomas motores.

Discusión

Aunque existen pocas referencias bibliográficas del trastorno delirante celotípico ("Síndrome de Otelo" [SO])^{9,10} y su aparición como síntoma aislado en la EP es poco frecuente, es posible que su incidencia sea mayor de lo considerada hasta el momento.

Se ha demostrado que la prescripción de los agonistas dopaminérgicos en el tratamiento de la EP favorece la aparición de síntomas psicóticos. Dicha clínica es entre dos y tres veces más frecuente en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos no ergóticos frente a aquellos tratados con L-dopa¹¹⁻¹⁵ y ésta además tiende a ser de mayor intensidad y más florida^{16,17}. No existe una relación simple entre el tratamiento antiparkinsoniano y la aparición de clínica psicótica, ya que pacientes que toman agonistas dopaminérgicos por otras causas apenas presentan esta complicación.¹⁸ Las hipótesis fisiopatológicas que explican estos delirios inducidos postulan que se deben a un aumento de dopamina en la vía mesolímbica, provocando disrupción del pensamiento. Se ha comprobado asimismo que agonistas D3 (como el pramipexol o el ropirinol) inducen descenso de la perfusión sanguínea en el lóbulo frontal derecho.⁵

En la gran mayoría de los casos descritos la aparición del SO fue en pacientes con inicio precoz de la sintomatología

parkinsoniana, posterior a la instauración del tratamiento para la EP, fundamentalmente con fármacos agonistas de la dopamina.⁴

Se suele dar en pacientes relativamente jóvenes (50-55 años), sin demencia asociada y con deterioro motor medio.^{4,5,19}

En nuestro caso, la paciente de 53 años presentó un desarrollo precoz de la sintomatología parkinsoniana y estaba en tratamiento con un agonista dopaminérgico no ergótico (Pramipexol). El periodo de tiempo transcurrido entre la instauración de este tratamiento y la aparición de síntomas delirantes fue de 2 meses.

Consideramos importante tener en consideración esta entidad clínica, ya que a menudo se infradiagnostica⁴ y conlleva una elevada repercusión negativa tanto en los propios pacientes como en su entorno más próximo.^{8,14,20}

Respecto al tratamiento, destacar que la mayoría de los pacientes responden favorablemente a la reducción o retirada del fármaco agonista dopaminérgico¹⁴. En algunos casos puede llegar a resultar necesario asociar tratamiento antipsicótico. La clozapina es considerada como primera elección por algunos autores²¹, aunque la quetiapina puede ser una buena alternativa²²⁻²⁴. Se han ensayado otros antipsicóticos atípicos como risperidona y olanzapina²⁴ o ziprasidona²⁵⁻³¹. En nuestro caso fue necesaria la utilización de antipsicótico (quetiapina), siendo bastante bien tolerado. La mejoría de los síntomas fue progresiva, aunque lenta y paulatina.

Estudios recientes apuntan que la Pimavanserina (ACP-103) —fármaco agonista inverso altamente selectivo de los receptores 5-HT_{2A}—, podrá ser en el futuro un buen tratamiento para este síndrome, conllevando una clara mejoría de la clínica delirante junto con una escasa repercusión a nivel motor.^{27,32}

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonuccelli U, Pavese N. Dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2006;6:81-9.
2. Alonso Cánovas A, Luquin Piudo R, García Ruiz-Espiga P, Burguera JA, Campos Arillo V, Castro A, et al. Dopaminergic agonists in Parkinson's disease. *Neurología*. 2014 May;29(4):230-41.
3. Sadock BJ, Sadock VA. Delusional Disorder and Shared Psychotic Disorder. En: Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry, 10th Edition. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2007; p. 505-15.
4. Georgiev D, Danieli A, Ocepok L, Novak D, Zupancic-Kriznar N, Trost M, et al. Othello syndrome in patients with Parkinson's disease. *Psychiatr Danub*. 2010;22(1):94-8.
5. Graff-Radford J, Ahlskog JE, Bower JH, Josephs KA. Dopamine agonists and Othello's syndrome. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16:680-2.
6. Cannas A, Solla P, Floris G, Tacconi P, Loi D, Marcia E, et al. Hypersexual behaviour, frotteurism and delusional jealousy in a young parkinsonian patient during dopaminergic therapy with pergolide: A rare case of iatrogenic paraphilia. *Prog*

- Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006;30(8):1539-41.
7. Brüne M, Gerlach G, Schröder SG. A case of delusional jealousy in Parkinson disease. *Nervenarzt*. 2001;72(3):224-6.
 8. McNamara P, Durso R. Reversible pathologic jealousy (Othello syndrome) associated with amantadine. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1991;4(3):157-9.
 9. Soyka M, Naber G, Völcker A. Prevalence of delusional jealousy in different psychiatric disorders. An analysis of 93 cases. *Br J Psychiatry*. 1991;158:549-53.
 10. Soyka M. Othello syndrome-jealousy and jealous delusions as symptoms of psychiatric disorders. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1995;63(12):487-94.
 11. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. *Drugs*. 1998;55(1):23-30.
 12. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000 ;284(15):1931-8.
 13. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med*. 2000 18;342(20):1484-91.
 14. Henderson M, Mellers J. Movement disorders. En: Lishman's. *Organic Psychiatry: A textbook of Neuropsychiatry*. 4th Edition. Oxford: Blackwell Publishing, 2009; p. 745-816.
 15. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*. 2000;123(4):733-45.
 16. Lieberman AN, Leibowitz M, Gopinathan G, Walker R, Hiesiger E, Nelson J, et al. The use of pergolide and lisuride, two experimental dopamine agonists, in patients with advanced Parkinson disease. *Am J Med Sci*. 1985;290(3):102-6.
 17. Vaamonde J, Luquin MR, Obeso JA. Subcutaneous lisuride infusion in Parkinson's disease. Response to chronic administration in 34 patients. *Brain*. 1991 Feb;114 (1B):601-17.
 18. Turner TH, Cookson JC, Wass JA, Drury PL, Price PA, Besser GM. Psychotic reactions during treatment of pituitary tumours with dopamine agonists. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289(6452):1101-3.
 19. Esparrago-Llorca G, Carrion-Exposito L, Baena-Baldomero A, Ruiz-Doblado S, Lopez-Garzon E. Síndrome de Othello (delirio celotípico monosintomático) inducido por agonistas dopaminérgicos. *Psiquiatr Biol*. 2011;18(2):68-71.
 20. Leong GB, Silva JA, Garza-Treviño ES, Oliva D Jr, Ferrari MM, Komanduri RV, et al. The dangerousness of persons with the Othello syndrome. *J Forensic Sci*. 1994;39(6):1445-54.
 21. Fernandez HH, Donnelly EM, Friedman JH. Long-term outcome of clozapine use for psychosis in parkinsonian patients. *Mov Disord*. 2004;19(7):831-3.
 22. Fernandez HH, Friedman JH, Jacques C, Rosenfeld M. Quetiapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1999;14(3):484-7.
 23. Juncos JL, Roberts VJ, Evatt ML, Jewart RD, Wood CD, Potter LS, et al. Quetiapine improves psychotic symptoms and cognition in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004;19(1):29-35.
 24. Breier A, Sutton VK, Feldman PD, Kadam DL, Ferchland I, Wright P, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry*. 2002;52(5):438-45.
 25. Goldman JG, Vaughan CL, Goetz CG. An update expert opinion on management and research strategies in Parkinson's disease psychosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Sep;12(13):2009-24.
 26. Friedman JH. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of Parkinson's disease. *J Pharm Pract*. 2011 Dec;24(6):534-40.
 27. Borek LL, Friedman JH. Treating psychosis in movement disorder patients: a review. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Aug;15(11):1553-64.
 28. Friedman JH, Factor SA. Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2000;15(2):201-11.
 29. Duggal HS, Singh I. Ziprasidone for drug-induced psychotic symptoms in Parkinson's Disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Feb 15;32(2):583-4.
 30. Schindehütte J, Trenkwalder C. Treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease with ziprasidone can induce severe dose-dependent off-periods and pathological laughing. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007 Feb;109(2):188-91.
 31. Durán-Ferreras E, Alvarez-López M, García-Moreno JM, Chacón J. Ziprasidone in Parkinsonian dopamine psychosis. *Rev Neurol*. 2008 Apr 16-30;46(8):476-80.
 32. Meltzer HY, Mills R, Revell S, Williams H, Johnson A, Bahr D, et al. Pimavanserin, a serotonin(2A) receptor inverse agonist, for the treatment of parkinson's disease psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(4):881-92.