

# Síndrome psicótico tras suspensión de ciproheptadina: remisión con olanzapina

DE LUCAS TARACENA, M. T.; ALCAINA PROSPER, T. y HUÉLAMO ORTEGA, M. J.

Unidad de Salud Mental Infantojuvenil. Cuenca.

## *Cyproheptadine withdrawal psychotic syndrome: remission with olanzapine*

### Resumen

*La ciproheptadina es un fármaco que actúa como antagonista muscarínico, histamínico (H1) y serotoninérgico (sobre todo 5HT2). Aunque se ha usado como orexígeno en sujetos normales o con anorexia nerviosa, no se conoce bien su acción en trastornos afectivos, ansiosos o psicóticos. Presentamos el caso de una paciente de 14 años, que inicia un cuadro psicótico tras la suspensión brusca de ciproheptadina, que remitió completamente con olanzapina a dosis baja, lográndose además una buena adaptación familiar, escolar y social.*

**Palabras clave:** Ciproheptadina. Síndrome de retirada. Psicosis. Adolescencia. Olanzapina.

### Summary

*Cyproheptadine is a drug with direct antimuscarinic, antihistaminic (H1) and antiserotonergic (5HT2) effects. In spite of its use as an orexigenic agent in normal or anorectic subjects, little is known about its effect in affective, anxiety or psychotic disorders. We present the case of a 14-year patient beginning with a psychotic syndrome after the sudden withdrawal cyproheptadine, achieving a total control of the symptoms with olanzapine at low dose, besides a good family, school and social adaptation.*

**Key words:** Cyproheptadine. Withdrawal syndrome. Psychosis. Adolescence. Olanzapine.

Se trata de una paciente de 14 años remitida con carácter urgente a la unidad de salud mental infanto-juvenil, por un cuadro de desorganización conductual y mental de cinco días de evolución.

**Antecedentes personales:** Embarazo normal, parto por cesárea. Desarrollo psicomotor, control de esfínteres, lectoescritura, lenguaje, alimentación, sueño siempre normales. Siempre muy buenos resultados académicos; cursa estudios de bachillerato en el instituto de un pueblo cercano de mayor tamaño, al que se desplaza a diario. Tiene una buena adaptación familiar y con el grupo de iguales. Prepúber. No hay antecedentes de alergias, cirugía, ni enfermedades físicas o psiquiátricas.

**Antecedentes familiares:** Procede de una aldea muy pequeña. El padre, 49 años, es jubilado, por esquizofrenia, y se encuentra en tratamiento, y la madre, 52 años, es ama de casa. Ambos tienen estudios primarios. Conviene además con sus dos hermanas: la mayor, 21 años, que trabaja, y tiene antecedentes de trastorno de la conducta alimentaria, y la mediana, 19 años, que estudia.

**Motivo de consulta:** La familia relaciona la clínica actual con la ingesta de un jarabe de ciproheptadina, que aconsejaron a la hermana para ganar peso, y que la paciente empezó a tomar también (la madre la encon-

traba delgada y solía darle vitaminas). Tras una ganancia muy rápida de 4-5 kg de peso en cinco días, deja el jarabe y pierde bruscamente 4 kg en los cinco días siguientes, iniciándose el cuadro psicopatológico que motiva la consulta en la unidad de salud mental infanto-juvenil. En la valoración realizada, aunque está consciente, aparece confusa, perpleja, con la mirada fija y asustada. Verbaliza una ideación delirante de ruina (referida al domicilio) y genealógica (no ser hija de su madre) poco sistematizada, y presenta una conducta desorganizada. Está muy angustiada, no quiere separarse de la madre. Se niega a ingerir alimento desde hace dos días y presenta insomnio global aun con cloracepato (a dosis de 10 mg al acostarse). No presenta ideación delirante de perjuicio ni conductas coherentes (susplicacia, desconfianza, agresividad). La familia niega o minimiza los síntomas: está muy angustiada por lo súbito y aparatoso del cuadro, temen que sea una esquizofrenia como en el padre. Realizamos un juicio diagnóstico, según criterios DSM-IV, de trastorno psicótico no especificado, de inicio en la adolescencia. Dada la imposibilidad de contención en medio familiar, remitimos a la paciente al hospital para realizar un ingreso breve con fines diagnóstico y terapéutico.

**Evolución:** En el hospital permanece 10 días. Se realiza hemograma, bioquímica, TSH, análisis de orina, EEG, TAC que son normales. Interconsulta a Oftalmología: emetropía y conjuntivitis alérgica (pautan tratamiento). Se pauta tratamiento con risperidona y loracepam, siendo necesario añadir biperideno y reducir la dosis de neuroleptico por extrapiramidalismo. Clínicamente evolucionó favorablemente, mejorando la expresividad facial y verbal, con reactividad emocional, aunque sin poder describir de forma concreta lo sucedido. Tras el alta continúa en tratamiento ambulatorio. En la primera visita continúa casi mutista, desconfiada, muy angustiada, y con rigidez, distonía cervical y temblor, por lo que se sustituye el tratamiento del alta (risperidona 3 mg/día y biperideno 4 mg/día) por olanzapina 5 mg/día. La madre refiere que antes del brote psicótico, la paciente estaba preocupada por no haber tenido aún la menarquía, creía que ya no la tendría «y no sería mujer»; ahora, en cambio, refiere que «quiere hacerse mayor». Pedimos a la madre que dialogue con la paciente y la informe sobre sexualidad. Una semana después, la paciente está mucho más reactiva, puede ser entrevistada a solas, y hace cierta crítica de la ideación delirante. Ha hablado con la madre sobre sexualidad y está más tranquila sobre ello. Tanto la familia como desde la Unidad hablamos con el instituto para favorecer la recuperación del ritmo escolar. La paciente ha permanecido con seguimiento psiquiátrico hasta la actualidad (18 meses), con una evolución favorable. Aparece tranquila, empatiza bien; se muestra satisfecha con su evolución puberal. Mantiene buena relación con amigos y compañeros, aprueba los cursos completos con las notas excelentes acostumbradas y participa en el trabajo agrícola y las diversiones que acostumbraba realizar. Se mantiene con olanzapina a dosis de 5 mg/día sin efectos secundarios valorables (salvo dificultades leves de concentración que no han tenido un correlato académico) ni tampoco precisar ansiolíticos.

**Discusión:** La ciproheptadina es un agente usado con relativa frecuencia en atención primaria e incluso psiquiatría como estimulante del apetito y empleado por algunos en casos de anorexia nerviosa (1). Posee semejanza estructural con los antihistamínicos de núcleo fenotiacínico-piperidínico y actúa como antagonista puro de receptores serotoninérgicos (con mayor potencia por 5-HT<sub>2</sub> que 5-HT<sub>1</sub>), histamínicos H<sub>1</sub>, y muscarínicos (2,-3). Se ha investigado su uso para el tratamiento de esquizofrenia (1, 4). En cuanto a la olanzapina, es un antipsicótico de nueva generación, cuya particularidad es el poseer un perfil farmacológico similar al de la ciproheptadina, en cuanto a su capacidad de antagonizar receptores 5-HT<sub>2</sub>, H<sub>1</sub> y M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>, con una afinidad menor por receptores dopaminérgicos y beta-adrenérgicos (4-6). Por su relativa selectividad sobre las neuronas A10 del área mesolímbica, frente a las neuronas A9, posee una baja capacidad para inducir extrapiramidalismo (7), lo que la hace recomendable en sujetos más predispuestos a estos efectos neurológicos, como son niños y adolescentes, en caso de usar antipsicóticos clásicos. Además, hay un estudio retrospectivo (8) y dos estudios abiertos (9, 10)

que han mostrado buen resultado en trastornos psicóticos de niños y adolescentes, y también se mostró eficaz en un estudio doble ciego versus haloperidol en primeros brotes psicóticos (11).

Nuestras hipótesis de trabajo son: a) la posibilidad de que la ciproheptadina produzca, al suspenderla, un efecto rebote, pudiendo desencadenar cuadros psicóticos, al menos en personas genéticamente predispuestas; b) la posibilidad de que la olanzapina controle el cuadro psicótico actuando sobre receptores 5-HT<sub>2</sub> (implicados junto a los dopaminérgicos en la patogenia de los síndromes psicóticos). Esto implicaría que la ciproheptadina se habría comportado como un neuroleptico, y que su supresión desencadenaría una psicopatología que precisaría tratamiento con un neuroleptico (a ser posible con el perfil farmacológico más similar a la ciproheptadina). Esta consideración de la ciproheptadina como neuroleptico con potencial de producir reacciones de abstinencia, nos parece totalmente nueva en cuanto a que no hemos recogido en la literatura (española ni extranjera) ninguna referencia, ni a su uso como antipsicótico en jóvenes ni a la existencia de síndromes psicóticos por abstinencia tras su retirada.

En cuanto a estos síntomas de abstinencia a neurolepticos, fueron descritos ampliamente en 1978 por Gardos et al (12), quienes, además de las discinesias por abstinencia, describen otros tres síndromes producidos en las dos primeras semanas tras la retirada de neurolepticos: 1) síndrome médico (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, sudoración, cefalea, mialgias), más frecuente al retirar fármacos anticolinérgicos y que remite en unas dos semanas con anticolinérgicos; 2) síndrome extrapiramidal (rigidez, temblor, acinesia, acatisia), si retiramos a la vez los correctores, y que cesaría al reinstaurar dichos correctores; y 3) síndrome psicótico, con ansiedad, agitación, alucinaciones y delirio, tras la retirada brusca de dosis altas de neurolepticos, y que tendería a persistir salvo que se reinstaurasen los neurolepticos. De acuerdo con esta formulación, el síndrome de discontinuación se plantea actualmente como un continuum desde síntomas más somáticos (digestivos, discinesia), pasando por la ansiedad y el insomnio, hasta síntomas más psicóticos. Así, la retirada de neurolepticos más antimuscarínicos propiciaría síntomas en el extremo más somático del continuum: náuseas, vómitos, diarrea y sudoración, y disforia, inquietud, laxitud, bradipsiquia e insomnio (13). Habría, en cambio, unos síntomas más psicóticos, que podrían surgir también tras suspender neurolepticos de baja potencia antimuscarínica (14). Sin embargo, surge un problema de conceptualización: los síntomas que consideramos síndrome de retirada del neuroleptico, en un esquizofrénico que deja el tratamiento, ¿no podrían representar en cambio una recaída de la propia enfermedad esquizofrénica? Para sortear esta dificultad, Davis y Rosenberg (14) proponen estudiar sujetos que, no siendo esquizofrénicos conocidos, hayan estado tomando neurolepticos y presenten estos síntomas psicóticos al suspenderlos. Se han recogido tres casos de este tipo. El primero (15) es el de una mujer que recibió neurolepti-

cos para síntomas obsesivo-ansiosos hasta los 21 años, y que tras la retirada desarrolla un cuadro delirante, que luego se valora como esquizofrenia (por lo que es algo dudoso si es primer brote o síndrome de retirada). El segundo es el de un trastorno maniaco que presenta ansiedad psicótica y pensamiento disgregado y delirante al dejar un tratamiento con flufenacina (16) y finalmente Malcolm (17) describe un cuadro de vómitos, alucinaciones auditivas e inserción del pensamiento, en un paciente con un trastorno adaptativo en tratamiento neuroléptico no discontinuado, cuadro que precisó un aumento de las dosis para yugular la sintomatología.

Por tanto, y a modo de resumen, creemos que en el caso clínico que nos ocupa, se ha producido una conjunción, a la hora de explicar tanto el inicio como la evolución del cuadro, de tres factores:

1. La probable ocupación, con ciproheptadina y luego olanzapina, de receptores 5-HT<sub>2</sub> para hacer desaparecer la sintomatología psicótica; hay que recordar que estos receptores regulan el sueño y la alimentación, alterados en esta paciente.

2. La predisposición genética de la paciente, pues el padre es esquizofrénico conocido.

3. La aparición del cuadro en una fase de cambio corporal y psicológico, como es la adolescencia, máxime dada la ignorancia de dichos cambios por parte de la paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sadek M, Craik DJ, Hall JG, et al. Conformational analysis of cyproheptadine hydrochloride. *J Med Chem* 1990;33:1089-107.
2. Pearlman DS: Antihistamines: Pharmacology and clinical use. *Drugs* 1976;12:258.
3. United States Pharmacopeial Convention: Antihistamines. In *United States Pharmacopeial Dispensing Information-Drug Information for the Health Care Professional*, p. 404. US Pharmacopeial Convention, Rockville, MD; 1990.
4. Bysmater FP, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Tye NS, Seeman P, Wong DT. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:87-96.
5. Schotte A, Janssen PFM, Gommeren W. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;124:57-73.
6. Skarsfeldt T. Differential effects of repeated administration of novel antipsychotic drugs on the activity of midbrain dopamine neurons in the rat. *Eur J Pharmacol* 1995;281:289-94.
7. Stockton ME, Rasmussen K. Electrophysiological effects of olanzapine, a novel atypical antipsychotic, on A9 and A10 dopamine neurons. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:97-104.
8. Mandoki M. Olanzapine in the treatment of early onset schizophrenia in children and adolescents. *Biol Psychiatry* 1997;41(Supl 7S):22S.
9. Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M, Karp BI, Frazier JA, Smith AK, et al. Childhood-onset schizophrenia: an open label study of olanzapine in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:377-85.
10. Krishnamoorthy J, King BH. Open-label olanzapine treatment in five preadolescent children. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998;8:107-13.
11. Sanger TM, Lieberman JA, Tohen M, Grundy S, Beasley C Jr, Tollefson GD. Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 1999;156:79-87.
12. Gardos G, Cole JO, Tarsy D. Withdrawal syndromes associated with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1978;135:1321-4.
13. Lutchins DJ, Freed WJ, Wyatt RJ. The role of cholinergic supersensitivity in the medical symptoms associated with withdrawal of antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1980;137:1395-8.
14. Davis K, Rosenberg G. Is there a limbic equivalent of tardive dyskinesia? *Biol Psychiatry* 1979;14:699-703.
15. Sale I, Kristall H. Schizophrenia following withdrawal from chronic phenothiazine administration: a case report. *Austr NZJ Psychiatry* 1978;12:73.
16. Witschy JK, Malone GL, Lindström LH. Psychosis after neuroleptic withdrawal in a manic-depressive patient. *Am J Psychiatry* 1984;141:105-6.
17. Malcolm K. Supersensitivity psychosis with concurrent episodic vomiting. *Br J Psychiatry* 1992;161:407-9.

Correspondencia:  
 María Teresa de Lucas Taracena  
 P.º Dr. Vallejo Nájera, 11 C - 2.º izda.  
 28005 Madrid