

Episodios repetidos de psicosis de inicio tardío asociados a efavirenz

Nieves Basterreche^{1,2}
Aurora Arrúe^{2,3}
Ainara Arnaiz^{1,2}
Olga Olivas^{2,4}
Mercedes Zumárraga^{2,3}

¹Zamudio Hospital. Bizkaia Mental Health Network. Osakidetza. Bizkaia. España

²Biocruces Bizkaia Health Research Institute. Osakidetza. Bizkaia. España

³Department of Neurochemical Research. Bizkaia Mental Health Network Osakidetza. Bizkaia. España

⁴Gernika Mental Health Center. Bizkaia Mental Health Network. Osakidetza. Bizkaia. España

Correspondencia:

Nieves Basterreche
Hospital de Zamudio, Arteaga Auzoa 45
48170 Zamudio, Bizkaia, España
Tel.: +34 944006500

Fax: +34 944006527

Correo electrónico: nieves.basterrechezaguirre@osakidetza.eus

Estimado Editor,

El Efavirenz (EFV) es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa; es uno de los antiretrovirales más utilizado por su reconocida eficacia y por la comodidad que supone ser administrado una vez al día. En más de un 50% de los casos¹, provoca síntomas psiquiátricos de intensidad leve en las fases iniciales del tratamiento, que, en ocasiones, pueden persistir². Además, algunos pacientes tratados con EFV desarrollan síntomas psiquiátricos graves como manía, depresión, pensamientos suicidas, psicosis y alucinaciones³.

No hemos encontrado en la literatura la descripción de sintomatología psiquiátrica de aparición tardía, como la del caso que presentamos. Describimos un caso clínico curioso, por la grave clínica psicótica, por su aparición tardía y porque, además, el paciente lo sufrió en dos ocasiones diferentes en un plazo idéntico de tiempo desde el inicio del tratamiento con EFV. Además, discutimos la probable fisiopatología subyacente a esta situación.

Caso clínico

Paciente de 52 años de edad que ingresó en una unidad de psiquiatría de agudos por una descompensación psicótica. Entre sus antecedentes personales médico-quirúrgicos destacaba el diagnóstico de una infección por VIH a los 23 años de edad. En el momento del diagnóstico no se le realizaron pruebas de neuroimagen y no presentó síntomas psiquiátricos. El paciente permaneció 10 años asintomático, con una carga viral indetectable y sin necesidad de tratamiento. Además, padecía una hepatopatía crónica provocada por el virus de la hepatitis C y era ex dependiente de la heroína abstinentes desde hace muchos años, a pesar de lo cual esta-

ba en tratamiento de mantenimiento con metadona a una dosis estable de 15 mg/día. En el momento del ingreso psiquiátrico el paciente tomaba su tratamiento habitual con metadona y 400 mg/día de EFV desde hacía 4 años.

No existían antecedentes familiares psiquiátricos. Entre sus antecedentes personales psiquiátricos refería que a los 47 años de edad presentó un primer episodio maniaco con síntomas psicóticos con delirios de perjuicio que también requirió hospitalización psiquiátrica. En aquel momento también tomaba EFV desde hacía 4 años exactamente que le fue retirado por la complicación psiquiátrica descrita, resolviéndose el episodio. En aquel momento el paciente sólo recibía el tratamiento antirretroviral con EFV y su tratamiento habitual con metadona. Un año después, a petición del paciente, le volvieron a prescribir EFV y, nuevamente, 4 años después de reiniciado el tratamiento con EFV el paciente presentó la descompensación psicótica descrita en nuestro caso.

El paciente presentaba un cuadro clínico con ideas delirantes autorreferenciales y de perjuicio, alucinaciones auditivas de contenido amenazante y un insomnio pertinaz. En este contexto refería ideas de suicidio como única alternativa a la situación en la que se encontraba.

Se realizó una valoración por parte de medicina interna que descartó la presencia de un proceso orgánico agudo que justificara la sintomatología psiquiátrica. También se hizo un estudio neurorradiológico con Tomografía Computarizada y RMN, que reveló una leve atrofia cortico-subcortical y lesiones glióticas-microangiopáticas en sustancia blanca supratentorial.

De acuerdo con el especialista en enfermedades infecciosas retiramos el EFV y, por la gravedad del caso, instauramos un tratamiento antipsicótico con 3 mg/día de paliperidona. De forma progresiva, los síntomas psicóticos desaparecieron y tras tres semanas de ingreso el paciente pudo ser dado de alta. El paciente fue remitido a su especialista en enfermedades infecciosas para que valorara una alternativa al tratamiento con EFV.

Discusión

El hecho de que se descartara, en ambos episodios, un proceso orgánico agudo, que no tuviera antecedentes personales ni familiares de enfermedad psiquiátrica, y que se resolviera la sintomatología al retirar el EFV, hace pensar en un efecto tóxico debido al propio fármaco. La aparición de los síntomas después de un tiempo tan prolongado, y de forma repetida no parece probable que se deba a un fenómeno casual. Además, utilizando la escala desarrollada por Naranjo et al, 1981⁴ que valora la probabilidad de que un fármaco produzca un efecto adverso, se obtiene una puntuación de 7 sobre 10, que indica que existe una asociación "probable" entre el tratamiento con EFV y los síntomas psicóticos

CARTAS AL EDITOR

Los mecanismos a través de los cuales el EFV provoca efectos adversos a nivel del sistema nervioso central son desconocidos. Entre los que se han propuesto, describimos algunos que pudieran influir en la toxicidad detectada en nuestro paciente (Tabla 1)⁵⁻¹⁰.

Los datos acerca de la relación entre niveles plasmáticos de EFV y la toxicidad neuronal son controvertidos⁵. Además, en nuestro caso la dosis era de 400 mg/día de EFV que se asocia a un nivel bajo de toxicidad¹¹. El 90% del EFV se metaboliza en el hígado a través del CYP2B6 y a la vez el EFV induce a este enzima. En el gen del CYP2B6 existen polimorfismos funcionales que afectan a la tasa de metabolización, y por tanto, al nivel plasmático de EFV. La actividad del CYP2B6 podría verse afectada por la enfermedad hepática crónica que el paciente sufría, aunque la desaparición de sintomatología adversa al quitar el EFV y su aparición una segunda vez al reinstaurarlo, no parece compatible con este mecanismo.

El 8-OH-EFV es el principal metabolito del EFV y está presente en plasma y cerebro. Sin embargo, parece excesivo que se tarde 4 años en producir una cantidad tóxica de 8-OH-EFV por inducción del CYP2B6^{7,8}. El resto de metabolitos del EFV se dan en concentraciones muy bajas y no se han asociado a ningún efecto adverso.

En nuestra opinión, si los polimorfismos genéticos que pudieran influir en los niveles plasmáticos o cerebrales de EFV⁶ u 8-OH-EFV fueran determinantes para la aparición de los efectos adversos descritos, estos debieran haber aparecido antes. No existen marcadores biológicos para diagnosticar el trastorno bipolar, por lo que no podemos descartar que sea un caso atípico de aparición tardía; ya que, aunque los síntomas psicóticos desaparecieron al retirar el EFV, también se instauró un tratamiento antipsicótico.

Nuestro paciente podría tener múltiples factores de riesgo de gravedad intermedia que, por acumulación, hicieran que se superara el dintel tóxico. La presencia de un factor de riesgo,

Tabla 1 Mecanismos que pueden asociarse a la toxicidad del EFV sobre el sistema nervioso central			
Mecanismo tóxico propuesto	Asociado a	Factor involucrado en la toxicidad o protección	Referencias
Niveles elevados de EFV en plasma	El EFV se une a las proteínas plasmáticas	Los niveles plasmáticos de albúmina pudieran influir en la concentración de EFV	5
	Inactivación del EFV plasmático por glucuronidación	Polimorfismos genéticos involucrados en la conjugación	
	EFV se metaboliza en el hígado a través del CYP2B6	Polimorfismos genéticos funcionales en el gen del CYP2B6	
Toxicidad del 8-OH-EFV, metabolito del EFV	El EFV plasmático cruza la barrera hematoencefálica	Niveles elevados de EFV en plasma pudieran conducir a niveles tóxicos en el cerebro	6
	En el hígado el EFV se metaboliza a 8-OH-EFV mediante el CYP2B6	El 8-OH-EFV está presente en el cerebro y podría ser tóxico	7
	Inactivación de 8-OH-EFV por glucuronidación	Polimorfismos genéticos involucrados en la conjugación	
	Inducción del CYP2B6 por EFV	8-OH-EFV aumenta y EFV disminuye con el tiempo	8
Toxicidad asociada a productos de oxidación del 8-OH-EFV	La inducción del CYP2B6 por EFV en hipocampo disminuye con el tiempo	Un mecanismo de protección que pudiera haber fracasado en nuestro caso	9
	Generación de productos tipo quinona que se sabe que son neurotóxicos.	Polimorfismos genéticos en enzimas redox asociadas	10
Varios	Factores que influyen sobre la adsorción de EFV o sobre la actividad del CYP2B6	Consumo de alcohol o grasas, tabaco, uso de hierbas medicinales	

EFV: Efavirenz

no llegaría a producir sintomatología psiquiátrica, pero podría incrementar la sensibilidad del paciente a otros factores de riesgo. Hay diversos mecanismos que protegen de la toxicidad del EFV^{8,9} como el perfil genético de los enzimas redox, del citocromo y de los mecanismos de conjugación; en el paciente presentado pudieran haber fracasado en dos ocasiones.

RECOMENDACIONES CLÍNICAS

Probablemente, el control de la aparición de los efectos adversos psiquiátricos resulte más complicado que la simple vigilancia de los niveles plasmáticos de EFV y el genotipado del CYP2B6.

Este control no debería limitarse a los primeros meses de tratamiento puesto que efectos adversos muy graves pueden aparecer de forma tardía.

RECONOCIMIENTOS

Agradecemos a la Dra. Luisa Ugedo del Departamento de Farmacología de la Universidad del País Vasco la ayuda prestada para la discusión de los mecanismos implicados en la aparición tardía de efectos neurotóxicos del EFV.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abers MS, Shandera WX, Kass JS. Neurological and psychiatric adverse effects of antiretroviral drugs. *CNS Drugs*. 2014;28(2):131–45.
2. Clifford DB, Evans S, Yang Y, Acosta EP, Ribaud H, Gulick RM, et al. Long-term impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals (ACTG 5097s). *HIV Clin Trials*. 2009;10(6):343–55.
3. Cavalcante GIT, Capistrano VLM, Cavalcante FSD, Vasconcelos SMM, Macêdo DS, Sousa FCF, et al. Implications of efavirenz for neuropsychiatry: a review. *Int J Neurosci*. 2010;120(12):739–45.
4. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–45.
5. Apostolova N, Funes HA, Blas-García A, Galindo MJ, Alvarez A, Esplugues JV. Efavirenz and the CNS: what we already know and questions that need to be answered. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(10):2693–708.
6. Aouri M, Barcelo C, Ternon B, Cavassini M, Anagnostopoulos A, Yerly S, et al. In Vivo Profiling and Distribution of Known and Novel Phase I and Phase II Metabolites of Efavirenz in Plasma, Urine, and Cerebrospinal Fluid. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. 2016;44(1):151–61.
7. Grilo NM, Correia MJ, Sequeira C, Harjivan SG, Caixas U, Diogo LN, et al. Efavirenz biotransformation as an up-stream event of mood changes in HIV-infected patients. *Toxicol Lett*. 2016;17;260:28–35.
8. Ngaimisi E, Mugusi S, Minzi OM, Sasi P, Riedel K-D, Suda A, et al. Long-term efavirenz autoinduction and its effect on plasma exposure in HIV patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(5):676–84.
9. Grilo NM, João Correia M, Miranda JP, Cipriano M, Serpa J, Matilde Marques M, et al. Unmasking efavirenz neurotoxicity: Time matters to the underlying mechanisms. *Eur J Pharm Sci Off*. 2017;15;105:47–54.
10. Harjivan SG, Wanke R, Ferreira da Silva JL, Marques MM, Antunes AMM. The phenolic metabolites of the anti-HIV drug efavirenz: evidence for distinct reactivities upon oxidation with Frémy's salt. *Eur J Med Chem*. 2014;3;74:7–11.
11. ENCORE1 Study Group, Carey D, Puls R, Amin J, Losso M, Phanupak P, et al. Efficacy and safety of efavirenz 400 mg daily versus 600 mg daily: 96-week data from the randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority ENCORE1 study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(7):793–802.

Hipotermia grave tras administración de paliperidona depot: a propósito de un caso

Noelia Fernández-Bargiela¹
Juan C. Yáñez-Rubal¹
Carlos Vázquez-Ventoso²
Purificación Cid-Silva¹
Isabel Martín-Herranz¹

¹Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
²Servicio de Psiquiatría, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Correspondencia:
Noelia Fernández Bargiela,
Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
As Xubias nº 84
15006, A Coruña (España)
Correo electrónico: noelia.fernandez.bargiela@sergas.es

Estimado editor,

Los fármacos antipsicóticos pueden producir fenómenos de hipotermia e hipertermia. En la práctica clínica se presta mucha atención a la elevación de la temperatura corporal inducida por neurolépticos en el contexto del síndrome neuroléptico maligno. A pesar de su amplia utilización, en la bibliografía se encuentra un número reducido de casos de hipotermia¹⁻³ y los mecanismos por los cuales estos fármacos alteran los procesos termorreguladores en el organismo aún no son completamente conocidos. Sin embargo, la hipotermia, aunque se presenta como un efecto adverso (EA) de baja incidencia (probablemente infradiagnosticado), es un fenómeno grave que puede llegar a poner en peligro la vida del paciente.

Presentación caso

Se presenta el caso de un paciente varón de 49 años, diagnosticado de esquizofrenia paranoide de años de evolución, sin alergias medicamentosas conocidas ni otros antecedentes de interés. El paciente recibió tratamiento con paliperidona depot 150 mg/mensual desde enero de 2016 (última dosis administrada 19 diciembre 2018) encontrándose estable clínicamente. Debido a la dificultad del paciente para asistir mensualmente a la Unidad de Salud Mental y para facilitar el tratamiento, el 17 de enero de 2019 se realizó el cambio a paliperidona depot 525 mg de administración trimestral. Dos días después de su administración, la familia describió que el paciente manifestó dificultad para caminar e importante debilidad, manteniendo buen nivel de conciencia. La situación continuó empeorando, y el quinto día tras la administración del antipsicótico depot, el paciente fue remitido al servicio de urgencias por deterioro del nivel de conciencia y rigidez muscular generalizada. En la exploración física inicial: 26°C de temperatura rectal, 87/62 mmHg de tensión arterial, apertura ocular espontánea, ausencia de respuesta ante estímulos verbales y dolorosos, rigidez de las cuatro extremidades y frialdad distal. El electrocardiograma (ECG) registró bradicardia (42 latidos/minuto) con Onda J de Osborn (figura 1). Los resultados analíticos mostraron ligera plaquetopenia y leucocitosis [$21,6 \times 10^9/L$] a expensas de neutrofilia [$20,5 \times 10^9/L$]. El screening toxicológico en orina para drogas de abuso fue negativo.

Ante esta situación de gravedad, el paciente fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos (UCI) con diagnóstico principal de hipotermia severa probablemente relacionada con la administración de neurolepticos (cambio de paliperidona mensual a trimestral). Como po-

sibles diagnósticos alternativos se planteó un trastorno endocrino (prolactina 36,2 ng/mL [2,0-18,0], TSH 1,51 $\mu UI/mL$ [0,34-5,5] y T4 1,2 ng/dL [0,75-1,86], hipocalcemia moderada e hipopotasemia leve) y menos probable un proceso infeccioso. Como plan terapéutico inicial se procedió al recalentamiento con manta térmica, soporte hemodinámico y respiratorio, corrección de las alteraciones electrolíticas (reposición de calcio, magnesio, fósforo y potasio por vía parenteral) y administración de biperideno. La figura 2 representa la evolución de la temperatura corporal central del paciente durante las primeras 24 horas de ingreso en UCI. Durante su estancia en UCI presentó una adecuada respuesta al tratamiento y buen control hemodinámico. Se administró clordiazepóxido y puntualmente propofol para control de la agitación. Tras seis días de ingreso, el paciente fue extubado, con una adecuada saturación de O₂, y recuperación paulatina del nivel de conciencia. El servicio de psiquiatría realizó un estrecho seguimiento y recomendó reducir la pauta de benzodiazepinas e introducir risperidona oral. Tras ocho días de estancia en UCI, el paciente fue trasladado al servicio de medicina interna y fue valorado nuevamente por el servicio de psiquiatría que optimizó el tratamiento psicofarmacológico (introducción de olanzapina y suspensión de risperidona con el objetivo de conseguir un perfil más sedativo de la medicación, y disminución gradual de benzodiazepinas). Se inició sedestación, deambulación e introducción de dieta oral con buena tolerancia.

El paciente recibió el alta hospitalaria tras 16 días de ingreso para continuar seguimiento ambulatorio en su unidad de salud mental de referencia. El tratamiento psicofarmacológico al alta fue: clordiazepóxido (25 mg/día con pauta descendente) y olanzapina (25 mg/día).

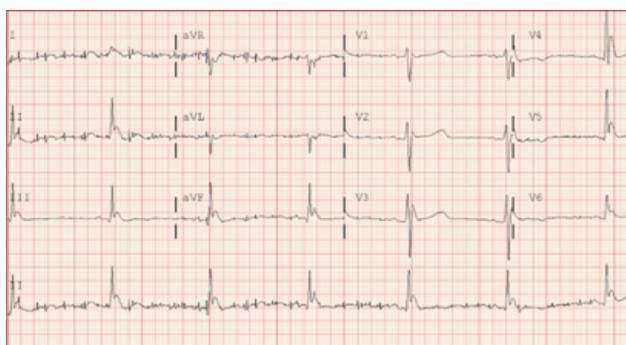


Figura 1

ECG que muestra la onda J de Osborn

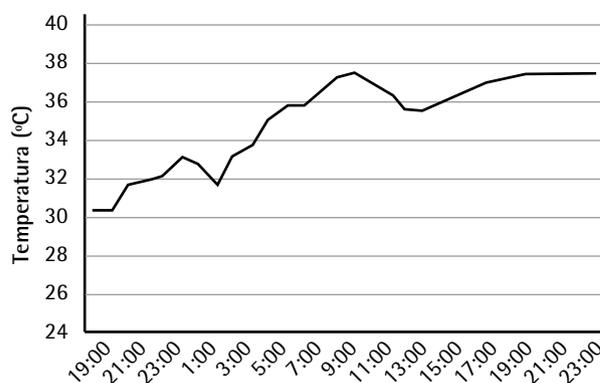


Figura 2

Evolución de la temperatura las primeras 24 horas de ingreso en UCI

Discusión

La hipotermia se define como una disminución de la temperatura corporal central por debajo de 35°C. En función de la severidad se describen tres grados: leve (33–35°C), moderada (28–33°C) y grave (<28°C)⁴. Después de una fase inicial de activación, causa un proceso de depresión progresiva de todos los órganos. Los episodios de hipotermia severa, como el caso que se presenta, se caracterizan por bradicardia, arritmia ventricular, hipotensión, edema pulmonar, hipoventilación, arreflexia, oliguria, coma y ocasionalmente la muerte⁵. Asimismo, aunque no es patognomónica (se han descrito casos en hemorragia subaracnoidea, traumatismos craneales, hipercalcemia, síndrome de Brugada e isquemia cardíaca aguda), hasta un 80% de los casos hipotermia severa cursan con onda J de Osborn. Esta desviación se inscribe en el ECG entre el complejo QRS y el inicio del segmento T, y representa la alteración de la fase más temprana de la repolarización de la membrana.

La hipotermia puede ser primaria o secundaria. El primer tipo se debe a la exposición a condiciones ambientales de frío extremo, mientras la hipotermia secundaria es debida a una alteración en los mecanismos de termorregulación (trastornos metabólicos o neurológicos, iatrogenia, traumatismos,...)⁶. Nuestro caso es un ejemplo de hipotermia secundaria a una alteración de la termorregulación.

En el año 2014, la Agencia Europea del Medicamento autorizó una presentación de paliperidona inyectable de liberación prolongada de administración trimestral para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos clínicamente estables con la formulación inyectable mensual de paliperidona. Las fichas técnicas de paliperidona, tanto de las presentaciones orales como de las parenterales, describen la hipotermia como un EA con una frecuencia de aparición rara, es decir, $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ pacientes. En el momento actual no se ha publicado ningún caso que relacione el empleo de paliperidona con cuadros de hipotermia. Sin embargo, si se han comunicado casos relacionados tanto con antipsicóticos de primera generación (haloperidol^{7,8} o clorpromacina⁹) como con antipsicóticos atípicos (risperidona^{10,11}, clozapina¹², olanzapina¹³, aripiprazol¹⁴ y ziprasidona¹⁵). Destaca el caso que presentamos por la ausencia de publicaciones previas y la severidad del EA, que ocasionó un total de 16 días de ingreso, la mitad de ellos en UCI. Según la bibliografía disponible, el riesgo de desarrollar hipotermia relacionada con la administración de fármacos antipsicóticos es mayor en pacientes esquizofrénicos en comparación con pacientes no esquizofrénicos (diagnóstico de demencia, delirium, depresión con síntomas psicóticos) y parece estar aumentado al inicio de tratamiento con dichos fármacos o tras el aumento de dosis^{2,9}; estas dos características están presentes en el caso descrito. Asimismo, se han postulado como posibles factores predisponentes la exis-

tencia de comorbilidades somáticas (sepsis), anormalidades endocrinológicas (hipotiroidismo), daño estructural cerebral (retraso mental o epilepsia), medicación concomitante (betabloqueantes, benzodiacepinas) y una temperatura ambiental baja².

Para determinar la causalidad entre este EA y la administración de paliperidona depot, se seleccionó el algoritmo de Naranjo¹⁶. Se obtuvo una puntuación de 5, sugestiva de probable reacción adversa a algún fármaco.

Destacar la importancia de implementar programas de farmacovigilancia y de comunicar las reacciones adversas a medicamentos detectadas, especialmente en aquellos fármacos de reciente comercialización, con el objetivo de establecer programas de seguridad específicos¹⁷.

Conclusión

A pesar de la baja frecuencia de la hipotermia asociada a fármacos antipsicóticos, los profesionales sanitarios deben conocer este EA y monitorizar la temperatura estrechamente durante los primeros 7–10 días en aquellos pacientes que inicien o aumenten la dosis de estos fármacos y, teniendo en cuenta el caso descrito, también se debería monitorizar y advertir al paciente en el caso de cambio de formulaciones de administración depot, particularmente si poseen factores predisponentes adicionales para el desarrollo de hipotermia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zonnenberg C, Bueno-de-Mesquita JM, Ramlal D, Blom JD. Hypothermia due to Antipsychotic Medication: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2017;8:165.
2. Kreuzer P, Landgrebe M, Wittmann M, Schecklmann M, Poepl TB, Hajak G, et al. Hypothermia associated with antipsychotic drug use: a clinical case series and review of current literature. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(7):1090–7.
3. Käräjämäki A, Lauri T, Ebeling T. Antipsychotic drug-induced hypoglycemia and hypothermia. *Duodecim*. 2017;133(3):301–4.
4. Dow J, Giesbrecht GG, Danzl DF, Brugger H, Sagalyn EB, Walpoth B, et al. Wilderness Medical Society practice guidelines for the out-of-hospital evaluation and treatment of accidental hypothermia: 2014 update. *Wilderness Environ Med*. 2019;30(4S):S47–S69.
5. Aslam A, Aslam AK, Vasavada BC, Khan IA. Hypothermia: evaluation, electrocardiographic manifestations, and management. *Am J Med*. 2006;119(4):297301.
6. Reuler JB. Hypothermia: Pathophysiology, Clinical Settings, and Management. *Ann Intern Med*. 1978;89(4):519.
7. Signorelli MS, Nalis F, Battiato M, Aguglia E. What about temperature? Haloperidol-induced hypothermia. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2013200321.
8. Fernández-Díaz A, Alberdi-Sudupe J, Iglesias-Gil-de-Bernabé F, Louzao-Lantes S. Hipotermia severa en esquizofrenia a tratamiento con antipsicóticos. Descripción de un caso clínico atribuido a haloperidol y revisión bibliográfica. *Psiquiatr Biológica*. 2015;22(1):17–9.
9. van Marum RJ, Wegewijs MA, Loonen AJM, Beers E. Hypothermia

- following antipsychotic drug use. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(6):627-31.
10. Grau K, Plener PL, Gahr M, Denzer C, Freudenmann RW. Mild hypothermia in a child with low-dose risperidone. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 2017;45(4):335-7.
 11. Nagamine T. Complete recovery from cardiac arrest caused by risperidone-induced hypothermia. *Innov Clin Neurosci.* 2016; 13(11-12): 28-31.
 12. Papazisis G, Tzellos T, Tahmatzidis D, Doliantis K, Kouvelas D. Late-onset clozapine-induced hypothermia accompanied by electrocardiogram Osborn waves. *J Clin Psychopharmacol.* 2009; 29:183-5.
 13. Kreuzer P, Landgrebe M, Wittmann M, Hajak G, Schecklmann M, Poepl TB, et al. Hypothermia under olanzapine treatment: clinical case series and review of current literature. *Nervenarzt.* 2012;83(5):630-7.
 14. Kozian R, Schmid G, Demian S. Hypothermia during treatment with aripiprazole. *Psychiatr Prax.* 2019;46(1):49-51.
 15. Gibbons GM, Wein DA, Paula R. Profound hypothermia secondary to normal ziprasidone use. *Am J Emerg Med.* 2008;26(6):737 e1-2.
 16. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.
 17. Pérez-Ricart A, Gea-Rodríguez E, Roca-Montañana A, Gil-Máñez E, Pérez-Feliu A. Integración de la farmacovigilancia en la rutina del servicio de farmacia: nueve años de experiencia. *Farm Hosp.* 2019;43(4):128-33.

Psicosis similar a la esquizofrenia inducida por el levetiracetam en un paciente con epilepsia

Cátia P. Martins¹

Serafim Carvalho¹

Ana P. Correia²

Mariana Pinto da Costa^{3,4}

¹Servicio B - Hospital de Magalhães Lemos, Porto, Portugal

²Unidad Funcional de Neurología, Hospital Magalhães Lemos, Oporto, Portugal

³Unidad de Psiquiatría Social y Comunitaria (Centro Colaborador de la OMS para el Desarrollo de Servicios de Salud Mental), Universidad Queen Mary de Londres, Londres, Reino Unido

⁴Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidad de Oporto, Oporto, Portugal

Correspondencia:

Cátia Priscila Martins
Lemos del Hospital de Magallanes
Rua Professor Álvaro Rodrigues
4149 003 Porto
Tel.: +351914470803
Correo Electrónico: catiapriscilamartins@gmail.com

Estimado Editor,

La epilepsia es uno de los desórdenes neurológicos más comunes, que frecuentemente ocurre con comorbilidad psiquiátrica¹.

Se calcula que el riesgo de trastornos psicóticos en esta población es ocho veces mayor que en la población general².

La relación entre la epilepsia y la psicosis sigue siendo objeto de un animado debate, con muchas teorías explicativas desarrolladas a lo largo de los años (Tabla 1)³⁻⁷.

Los autores presentan el informe de un caso de una paciente con psicosis probablemente inducida por el levetiracetam, y su seguimiento hasta la fecha, más de cuatro años después de la suspensión de este antiepiléptico.

Informe de caso

Paciente femenina de 45 años, hospitalizada en 2015, con alucinaciones auditivas verbales y cenestésicas, delirios persecutorios y místicos y alteración del comportamiento.

Historial médico personal y familiar pasado

A la paciente se le diagnosticó epilepsia secundaria a lesiones parieto-occipitales y perirolíndicas bilaterales de uletricia a la edad de cinco años, presentando varios tipos de convulsiones epilépticas: convulsiones parciales simples del miembro superior izquierdo y convulsiones parciales complejas (con alteración de la conciencia y automatismos masticatorios y, desde 2006, también automatismos complejos) con algunas convulsiones con generalización secundaria. La paciente ha sido seguida por diferentes neurólogos desde que se hizo este diagnóstico y ha probado muchos antiepilépticos (no recuerda los nombres). En el departamento de neurología al que asiste actualmente, en 2007 se añadió levetiracetam (1000 mg/día) a su medicación anterior de larga duración: carbamazepina 1200 mg/día y clobazam 20 mg/día. En 2009 el levetiracetam se aumentó a 4000 mg/día, en 2010 el clobazam se aumentó a 40 mg/día y en 2011 la carbamazepina se aumentó a 1800 mg/día. En 2014 la paciente redujo la dosis por iniciativa propia a 1200 mg/día) - Tabla 2.

A pesar de los muchos ajustes terapéuticos realizados a lo largo de los años, la paciente siguió teniendo convulsiones, sobre todo durante la catamenia (2-3 convulsiones/mes).

En el momento de esta hospitalización psiquiátrica, su medicación antiepiléptica consistía en una combinación de carbamazepina 1200 mg/día, levetiracetam 4000 mg/día, clobazam 40 mg/día y clonazepam 4 mg/día (Tabla 2).

CARTAS AL EDITOR

Tabla 1 Posibles factores explicativos de la asociación entre la epilepsia y la psicosis^{3,7}

Trastornos del sistema nervioso central comunes a la epilepsia y la psicosis:

Las alteraciones funcionales o estructurales del sistema nervioso central que causan la epilepsia también pueden causar psicosis o conferir susceptibilidad a los efectos adversos de los medicamentos antiepilépticos.

Normalización forzada:

Aparición de síntomas psicóticos cuando se logra el control de las convulsiones (psicosis alternante). Estos síntomas se asocian a una relativa normalización del EEG (en comparación con el EEG anterior) con una alternancia clínica de convulsiones (cuando la epilepsia no se controla y hay alteraciones en el EEG) y psicosis (cuando la epilepsia se controla y el EEG se normaliza).

El "fenómeno de liberación" de los medicamentos antiepilépticos:

Psicosis "oculta" debida a frecuentes ataques epilépticos que dominan la condición clínica, que sólo se revela cuando se controlan los ataques.

Interacciones de medicamentos:

Los efectos adversos son más frecuentes en los pacientes polimedicados, incluidos los efectos psiquiátricos adversos.

Tabla 2 Medicación antiepiléptica prescrita a lo largo de los años hasta el momento de la segunda hospitalización psiquiátrica

Medicación basal	2007	2009	2010	2011	2012	2015
CBZ 1600mg/día	CBZ 1200 mg/día	CBZ 1200 mg/día	CBZ 1200 mg/día	CBZ 1800 mg/día	CBZ 1800 mg/día	CBZ 1200 mg/día
Clobazam 20mg/día	Clobazam 20 mg/día	Clobazam 20 mg/día	Clobazam 40 mg/día	Clobazam 40 mg/día	Clobazam 40 mg/día	Clobazam 40 mg/día
	LVT 1000 mg/día	LVT 4000 mg/día	LVT 4000 mg/día	LVT 4000 mg/día	LVT 4000 mg/day	LVT 4000 mg/día
					Clonazepam 4 mg/día	Clonazepam 4 mg/día

CBZ – Carbamazepina; LVT – Levetiracetam; **Negrita** – indica ajustes en la medicación; Antes del comienzo de los síntomas psicóticos

Después del comienzo de los síntomas psicóticos

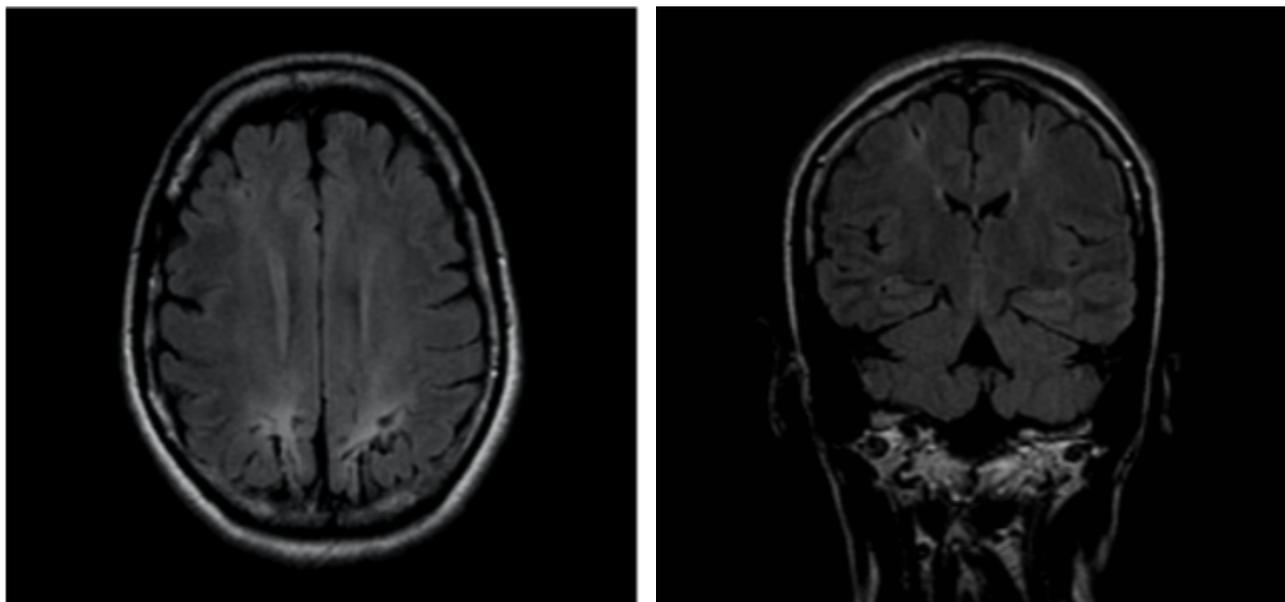
Aparte de la epilepsia descrita, no hay otra historia médica que referir.

No hay informes de historia psiquiátrica en la familia ni historia médica relevante.

Historia del desarrollo

En cuanto a la historia personal de la paciente, creció con sus padres y su abuela materna hasta que sus padres se divorciaron cuando tenía 11 años. Considera que sus padres son "el mejor modelo de un buen divorcio", porque mane-

jaron todo el proceso sin conflictos y "siempre mantuvieron la paternidad en primer lugar". Se quedó con su abuela, visitando a sus padres los fines de semana. En la escuela, aunque siempre tuvo dificultades de aprendizaje, requiriendo la ayuda de su padre para hacer sus deberes, completó la educación obligatoria (6° grado) sin suspender ningún curso. Ha amado la poesía desde su infancia y solía escribir muchos poemas que ha intentado sin éxito que se publiquen hasta hoy. Cuando terminó la escuela empezó a trabajar como recepcionista en la empresa de su padre y mantuvo ese trabajo hasta 2013, cuando su padre murió, la empresa quebró y se le concedió una pensión de invalidez por su condición psiquiátrica que se describe a continuación. Se casó a los 33



Imágenes axiales (imagen superior) y coronales (imagen inferior) T2 Flair Images, que demuestran la señal de alta intensidad en las áreas perirológica y parieto-occipital y la atrofia con patrón ulegiástico en el área parieto-occipital

Figura 1

Escaneos de imágenes de resonancia magnética del cerebro

años y tuvo un hijo un año después. Describe su matrimonio como *"una relación que nunca le dio el amor que necesitaba"*. Se divorció en 2017 y volvió a la casa de su abuela. Su hijo ha estado viviendo con su padre desde entonces, pasando los fines de semana con ella. En el plano interpersonal, tiene algunos amigos de la infancia y algunos amigos que conoció en una asociación de personas con epilepsia a la que asistió durante la adolescencia. Su madre la describe como *"testaruda, no se aleja fácilmente de lo que decide"*, *"muy dulce, pero demasiado honesta, cuando no le gusta alguien lo dice en sus caras"*.

Historia de la Reclamación Actual

La paciente no tenía antecedentes psiquiátricos hasta 2012.

En 2012, tuvo su primera hospitalización psiquiátrica, ya que estaba experimentando un delirio persecutorio. Fue medicada con risperidona 6 mg/día y, tras el alta, se le hizo un seguimiento en el departamento de pacientes externos, siendo mejor en general, aunque con un considerable delirio persecutorio residual. El electroencefalograma no mostró ninguna alteración y las exploraciones por resonancia magnética cerebral demostraron una señal de alta intensidad en las zonas perirológica y parieto-occipital y una atrofia con

patrón uleídrico en la zona parieto-occipital (Figura 1). La prueba de las matrices progresivas de Raven reveló un nivel medio inferior de inteligencia (grupo IV, P.50), el examen cognitivo de Addenbrooke reveló un compromiso de la memoria como la única función cognitiva afectada (16/26) y el inventario de síntomas breves mostró un nivel de ideación paranoica superior a la media. En 2013, debido a la discapacidad funcional, se le concedió una pensión de invalidez.

En 2015, su estado clínico se agravó con el abandono de su rutina diaria, la hetero-agresividad, la labilidad emocional, las alucinaciones verbales auditivas (*"los dioses me dicen lo que tengo que hacer"*; *"oigo a mis vecinos hablar en todas partes"*); difusión del pensamiento (*"mis vecinos saben lo que pienso"*; *"siempre le digo a mi médico que voy a tomar las píldoras antes de tomarlas"*) y el eco del pensamiento (*"mis vecinos repiten mis pensamientos"*); delirios místicos y persecutorios (*"hay muchos dioses, hay un Dios al revés. Si tengo los pies así, es un Dios, si los tengo así es otro"*); su marido informó que *"casi golpeó al hijo de mi vecino, creyendo que la estaba persiguiendo"*).

A pesar de los muchos ajustes terapéuticos, incluido el inicio de la risperidona inyectable de acción prolongada (37,5 mg/mL intramuscular, quincenal) por sospecharse que no se aplicaba la terapia oral, la paciente no mejoró y fue hospitalizada.

En el momento de su ingreso hospitalario, el examen físico y las pruebas analíticas no mostraron ninguna alteración relevante. La risperidona inyectable de acción prolongada se aumentó a 50 mg/mL, sin éxito. Se añadió zotepina, hasta 300 mg/día, también sin mejorar. Los síntomas extrapiramidales invalidantes motivaron la suspensión de la risperidona y la disminución de la zotepina. Mientras tanto, el paciente simuló tomar la medicación y tuvo un ataque epiléptico. Fue observada por el departamento de Neurología y se hipotetizó que sufría de psicosis inducida por el levetiracetam. Esto se probó mediante un cambio gradual de levetiracetam a lamotrigina y la suspensión de antipsicóticos. Una semana después no se encontró ninguna actividad delirante o alucinatoria y tres semanas más tarde la paciente recuperó el funcionamiento que tenía antes de 2012. Fue dada de alta medicada con carbamazepina 400 mg 1+0+0+1, lamotrigina 100 mg 1/2+0+1+0, clobazam 20 mg 0+0+1+0 y clonazepam 2 mg 1/4+1/4+0+1.

La paciente sigue siendo seguida en el departamento ambulatorio de Psiquiatría. En este momento (más de cuatro años después del alta) la paciente sigue sin tener ningún síntoma psicótico, con su patrón habitual de convulsiones epilépticas (2-3 convulsiones por catamenio), medicada con el esquema de fármacos antiepilépticos mencionado anteriormente, con la adición de una titulación posterior de lamotrigina de 200 mg/día.

Discusión

El levetiracetam es un fármaco generalmente bien tolerado sin efectos adversos graves⁸.

Aunque no es frecuente, se han notificado algunos casos de psicosis inducida por el levetiracetam (0,7%)^{5,9-11}. Sin embargo, la aparición de síntomas psicóticos suele producirse unos pocos días después de iniciar el uso de la droga o después de aumentar su dosis, y sobre todo en pacientes con antecedentes personales o familiares de psicosis^{4,12}. En este caso, el levetiracetam se inició en 2007 (1000 mg/día) y aumentó en 2009 a 4000 mg/día. Los únicos cambios posteriores fueron en la dosis de clobazam en 2010 (aumentada a 40 mg/día) y de carbamazepina en 2011 (aumentada a 1800 mg/día; en 2014 la paciente la redujo por iniciativa propia a 1200 mg/día) – Tabla 2. Los síntomas psicóticos no aparecieron hasta 2012, cuando fue hospitalizada por primera vez, y se interpretó que constituían una psicosis orgánica en el contexto de la epilepsia. A pesar de la alta dosis de risperidona, nunca hubo una remisión completa de los síntomas. Sólo después de la suspensión del levetiracetam la paciente mostró una remisión total de los síntomas psicóticos, con una recuperación completa de su funcionamiento anterior, y sin ningún cambio en su patrón habitual de convulsiones epilépticas. Aunque no existe una relación temporal entre el

comienzo de los síntomas y el inicio del levetiracetam o el aumento de su dosis, el hecho de que la remisión haya continuado durante más de cuatro años después de la suspensión de este fármaco, sin la administración de ningún antipsicótico, refuerza la probabilidad de esta asociación (puntuación total de 8 en la Escala de Probabilidad de Reacciones Adversas a Medicamentos, lo que significa que es probable que los síntomas hayan sido causados por este fármaco)¹³.

Esto nos alerta de la posibilidad de que se produzcan efectos psiquiátricos adversos varios años después de comenzar a tomar antiepilépticos o como consecuencia de interacciones de drogas desconocidas. Es necesario realizar investigaciones en el futuro para comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos implicados y establecer una causalidad definitiva.

Este caso también nos recuerda que debemos ser cuidadosos con la exactitud de los síntomas de primer rango de la esquizofrenia: como nuestra paciente presentaba la mayoría de ellos, si hubiéramos limitado nuestro diagnóstico a su presencia no habríamos formulado hipótesis sobre otras posibilidades, ni proporcionado un tratamiento adecuado. Todo trastorno psiquiátrico, en particular las psicosis, sólo debe diagnosticarse después de un cuidadoso trabajo hasta excluir las causas médicas/neurológicas, lo que implica una mejor comunicación entre las especialidades y un conocimiento detallado de la práctica clínica en neurología, un imperativo ya expresado por los aprendices de psiquiatría en Portugal^{14,15}.

RECONOCIMIENTOS

Los autores desean agradecer a la Dra. Cristina Coelho, psicóloga clínica del Hospital de Magalhães Lemos, por su contribución a la evaluación psicológica del paciente.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen intereses contrapuestos que declarar y no han recibido patrocinio financiero o financiación de ningún tipo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chen Z, Lusicic A, O'brien TJ, Valakoulis D, Adams SJ, Kwan P. Psychotic disorders induced by antiepileptic drugs in people with epilepsy. *Brain*. 2016;139(Pt10):2668-78.
2. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta analysis. *BMC Psychiatry*. 2014;14:75.
3. Sachdev PS. Alternating and postictal psychoses: review and a unifying hypothesis. *Schizophrenia Bulletin*. 2007;33(4):1029-37.
4. Youroukos S, Lazopoulou D, Michelakou D, Karagianni J. Acute psychosis associated with levetiracetam. *Epileptic Disord*. 2003;5(2):117-9.

CARTAS AL EDITOR

5. Besag FMC. Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update. *Expert Opin Drug Saf.* 2004;3:1-8.
6. Topkan A, Bilen S, Titiz AP, Erucar E, Fikri AK. Forced normalization: an overlooked entity in epileptic patients. *Asian J Psychiatr.* 2016; 23:93-4.
7. Kawakami Y, Itoh Y. Forced Normalization: Antagonism Between Epilepsy and Psychosis. *Pediatr Neurol.* 2017;70:16-9.
8. Sirsi D, Safdieh JE. The safety of levetiracetam. *Expert Opin Drug Saf.* 2007;6(3):241-50.
9. Kumar N, Swaroop HS, Chakraborty A, Chandran S. Levetiracetam induced acute reversible psychosis in a patient with uncontrolled seizures. *Indian J Pharmacology.* 2014;46(5):560-1.
10. Dannaram S, Borra D, Pulluri M, Jindal P, Sharma A. Levetiracetam induced Acute Psychotic Episode. *Innov Clin Neurosci.* 2012; 9(10):10-2.
11. Kossoff EH, Bergey GK, Freeman JM, Vining EPG. Levetiracetam Psychosis in Children with Epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42(12):1611-3.
12. Molokwu OA, Ezeala-Adikaibelkenna BA, Onwuekwe O. Levetiracetam-induced rage and suicidality: Two case reports and review of literature. *Epilepsy & Behavior Case Reports.* 2015; 4:79-81.
13. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.
14. Soares-Weiser K, Maayan N, Bergman H, Davenport C, Kirkham AJ, Grabowski S, et al. First rank symptoms for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 25;1(1):CD010653.
15. Pinto Da Costa M, Guerra C, Malta R, Moura M, Carvalho S, Mendonça D. Psychiatry Training Towards a Global Future: Trainees' Perspective in Portugal. *Acta Med Port.* 2013;26(4):357-60.