

### Parafrenia tardía, un diagnóstico revisado: reporte de caso y revisión de la literatura

<sup>1</sup>Mariana Marinho

<sup>2</sup>João Marques

<sup>3</sup>Miguel Bragança

<sup>1</sup>Department of Clinical Neurosciences and Mental Health of Faculty of Medicine, University of Porto, Portugal

Clinic of Psychiatry and Mental Health of São João Hospital Centre, Portugal

<sup>2</sup>Clinic of Psychiatry of Local Healthcare Unit of Matosinhos, Portugal

<sup>3</sup>Department of Clinical Neurosciences and Mental Health of Faculty of Medicine, University of Porto, Portugal.

Clinic of Psychiatry and Mental Health of São João Hospital Centre, Portugal

Correspondencia:

Mariana Lemos Brochado Cunha Marinho

Clinica de Psiquiatria e Saúde Mental do Centro Hospitalar de São João

Alameda Prof. Hernâni Monteiro 4200 - 319 Porto, Portugal

Teléfono: +351917977712

Correo electrónico: marianalemosmarinho@gmail.com

Estimado Editor,

Con el envejecimiento de la población, cada vez vemos más psicosis que surgen por primera vez en las personas mayores<sup>1</sup>. En estos casos, la parafrenia tardía (PT), un concepto introducido por Roth<sup>2</sup>, es un diagnóstico diferencial importante dentro del espectro esquizofrénico. Así, a pesar de la falta de estudios sobre este tema en las últimas décadas y de que las clasificaciones oficiales DSM-5 y ICD-10 hayan excluido este diagnóstico, varios autores defienden la utilidad<sup>1,3</sup> de la PT.

La observación de síntomas psicóticos de inicio, en personas a partir de los 60 años y sin antecedentes de enfermedad psiquiátrica, hizo más creíble la hipótesis de que la PT fuese un trastorno independiente de la esquizofrenia<sup>4</sup>. Algunas personas que presentan PT han recibido varios diagnósticos, incluyendo la psicosis atípica, trastorno delirante, trastorno psicótico no especificado de otro modo, trastorno esquizoafectivo y delirios crónicos de persecución en el anciano. Recientemente, la PT fue clasificada como psicosis del grupo de la esquizofrenia de inicio muy tardío<sup>4,5</sup>.

Los autores pretenden describir un caso de PT y resumir los aspectos más importantes de este tema.

#### Caso clínico

Una mujer de 63 años, caucásica, soltera, sin hijos y secretaria jubilada, fue hospitalizada en la sala psiquiátrica por agresividad verbal hacia sus familiares, en el contexto de delirios de persecución ("mis vecinos me persiguen, ponen cámaras en mi casa") y prejuicio ("Quiéren matarme... cuando salgo de la casa, van allí y envenenan la comida... ahora mis sobrinos se alían a ellos... Después compraba los

alimentos inmediatamente antes de cocinarlos, porque esta era la única manera de garantizar que los vecinos no tenían oportunidad de envenenarme. Comencé a tomar el desayuno y la merienda fuera de casa, porque si dejara abiertos, en la nevera o en los armarios de la cocina, los paquetes de leche, mantequilla, queso y mermelada o los paquetes de galletas, sería más fácil envenenarme"). También describía alucinaciones auditivas ("Les oigo decir que me matarán y no pasará mucho tiempo antes de que eso suceda... me acusan de robarles, pero es mentira...").

La hermana y dos de sus sobrinos, dijeron que hacía dos meses que venían observando que la paciente estaba más desconfiada de lo habitual y que había empezado a comer más veces fuera de casa.

Tres días antes, en el día de su cumpleaños, decidieron hacerle una sorpresa apareciendo en su casa con una tarta para celebrarlo.

Sin embargo, la paciente se enfadó mucho y dijo "No como la tarta, no voy a caer en esa trampa, que estáis hechos con ellos (vecinos) para envenenarme...". En este contexto, llamaron a una ambulancia que llevó a la paciente al servicio de urgencia, y después de la evaluación psiquiátrica, fue admitida voluntariamente. Los familiares negaron haber notado cualquier deterioro cognitivo o funcional. Además, argumentaron que no existían factores existenciales precipitantes para la condición psicopatológica actual. También se confirmó que las ideas paranoicas eran delirantes.

Cuando fue examinada estaba en alerta y orientada. La apariencia era limpia y bien cuidada. La atención, concentración y memoria estaban intactas. El habla era fluida, normal en la tasa y el volumen y no había ninguna alteración formal del pensamiento. El estado de ánimo era sintónico. No se detectaron ideas suicidas o homicidas. A pesar de los delirios de persecución y de perjuicio, así como de las alucinaciones auditivas, no tenía consciencia de la enfermedad, pero aceptó ser hospitalizada ya que sentía la necesidad de estar unos días lejos de sus vecinos "para recuperar su fuerza". No había alteraciones en el ciclo sueño-vigilia o en el apetito.

Como antecedentes médicos, sólo tenía cataratas en ambos los ojos, y estaba esperando la cirugía. También tenía una deficiencia auditiva, pero no necesitaba usar audifono y tomaba atorvastatina para tratar una dislipidemia. No había antecedentes de abuso de sustancias o alergias. No tenía antecedentes de enfermedad mental. Su hermano mayor sufre esquizofrenia.

Sobre la personalidad premórbida de la paciente, era desconfiada y poco sociable, prefería estar sola y se sentía incómoda cuando las personas se le acercaban. En toda su vida, nunca tuvo una relación amorosa, ni relaciones sexuales.

Inicialmente se le administró paliperidona 6 mg/día y lorazepam 2 mg/día y asistió a las actividades de terapia ocupacional. Las causas secundarias de la psicosis fueron excluidas a través de exploraciones físicas extensivas y varias pruebas de diagnóstico complementario, cuyos resultados fueron todos negativos. Estos exámenes incluyeron estudio analítico con recuento sanguíneo completo, ionograma, función renal, hepática y tiroidea, determinación de vitamina B12 y ácido fólico, análisis de sífilis, virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis B y hepatitis C, sedimento urinario y determinación de las drogas de abuso; radiografía de tórax, electroencefalografía, electrocardiografía y resonancia magnética cerebral. También se solicitó la colaboración de neurólogos, que descartaron cualquier alteración neurológica. La evaluación psicológica reveló la ausencia de déficits cognitivos y en la evaluación de la personalidad, puntuaba muy alto en la paranoia.

La paciente fue mejorando. Estaba más tranquila y fue teniendo más conciencia de su enfermedad. Desconfiaba menos de los familiares y durante las visitas se disculpó por las acusaciones, que reconoció como falsas. Sin embargo, todavía tenía algunas dudas con respecto a sus vecinos. La dosis de calmantes se ha ido disminuyendo gradualmente hasta llegar a cero. Después de la estabilización psicopatológica y, teniendo en cuenta la posibilidad de supervisión por parte de la familia, la paciente tuvo el alta de la hospitalización y se orientó para la consulta de psiquiatría en ambulatorio, con la indicación de mantener el tratamiento antipsicótico. Hasta ahora cumple el tratamiento, sin recaídas, sin embargo, su nivel de funcionamiento es inferior al premórbido.

### Discusión

La PT aparece como un diagnóstico probable cuando, en este grupo de edad, surge una enfermedad psicótica. Esta condición puede ser el modo de presentación de la esquizofrenia en la edad avanzada, o puede representar una condición diferente. Comparte creencias delirantes y posibles alucinaciones con la esquizofrenia, pero se distingue por la integridad de la personalidad y de la afectividad. También se ha sugerido que cuanto mayor es el paciente, mayores son las semejanzas entre PT y esquizofrenia tardía en cuanto a la neuropatología, tratamiento y pronóstico. Los delirios son a menudo persecutorios, aunque también pueden ser eróticos, hipocondríacos o de naturaleza grandiosa. Se han descrito alucinaciones en las modalidades visual, táctil y olfativa, pero generalmente son auditivas<sup>6</sup>. El deterioro cognitivo ocurre muy lentamente, pero puede conducir a la demencia leve a lo largo de varios años<sup>5</sup>. Se desarrolla habitualmente en las mujeres solteras, aisladas socialmente, con personalidad premórbida paranoide o esquizoide y antecedentes familiares de esquizofrenia. Los déficits sensoria-

les son comunes y hay un aumento en la prevalencia de las enfermedades cerebrovasculares<sup>6</sup>. Los estudios patológicos demuestran la presencia de ovillos neurofibrilares, principalmente dentro de la corteza entorrinal, lo que puede explicar muchos de los síntomas en la parafrenia<sup>5</sup>.

La PT es una afección crónica que requiere un tratamiento a largo plazo con antipsicóticos, probablemente como una preparación depot, con el fin de mejorar el cumplimiento y reducir así las tasas de recaída<sup>4,7</sup>. Debe prestarse mucha atención a la vulnerabilidad de los ancianos a los efectos secundarios de los antipsicóticos. Los agentes atípicos se han convertido en los fármacos de primera elección en vista de su mejor tolerabilidad, particularmente en dosis bajas y bajo supervisión<sup>4</sup>. En la mayoría de los casos, la medicación sólo reduce las creencias delirantes, sin embargo, puede permitir que el paciente realice una vida razonablemente normal<sup>1</sup>. La personalidad premórbida paranoide o esquizoide, la mayor duración del trastorno, el apoyo social y familiar deficiente, la pobre adhesión a la terapia y la enfermedad cerebrovascular subyacente han sido sugeridos como factores de mal pronósticos. Si se asocia con déficits sensoriales, la corrección de estos puede mejorar el pronóstico de la PT<sup>8</sup>. De hecho, un enfoque multidisciplinario constituye la mejor esperanza para un tratamiento y un resultado eficaces<sup>6</sup>.

A pesar de sus características premórbidas paranoides y esquizoideas, nuestra paciente presenta factores que podrían contribuir a mejorar su resultado, por ejemplo, la duración relativamente corta del trastorno, el buen apoyo familiar y, hasta ahora, una buena adherencia al tratamiento. Además, espera la cirugía de las cataratas, que constituirá un aspecto terapéutico importante, incluido en un abordaje que pretende ser multidisciplinario.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Martinelli JE, Cecato JF, Montiel JM, Bartholomeu D. Avaliação e intervenção em um caso de Esquizofrenia de Início Tardio: relato de caso. *Rev Ciênc Méd Biol*. 2013;12(2):249-52.
2. Roth M. The natural history of mental disorder in old age. *J Ment Sci*. 1955 Apr;101(423):281-301.
3. Rodríguez Salgado B, Correias Lauffer J, Saiz Ruiz J. Revisión del concepto de parafrenia. A propósito de un caso. *Psiquiatr Biol*. 2005;12:218-23.
4. Howard R, Rabins PV, Seeman MV, Jeste DV. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *Am J Psychiatry*. 2000 Feb;157(2):172-8.
5. Casanova MF. The pathology of paraphrenia. *Curr Psychiatry Rep*. 2010 Jun;12(3):196-201.
6. Almeida OP, Howard R, Förstl H, Levy R. Late paraphrenia: A review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1992;7:543-8.
7. Howard R, Levy R. Which factors affect treatment response in late paraphrenia? *Int J Geriatr Psychiatry*. 1992;7:667-72.
8. Post F. *Persistent Persecutory States of the Elderly*. Oxford: Pergamon Press; 1996.

### Síndrome de Cotard en un paciente con Trastorno Depresivo Mayor: A propósito de un caso

Jeff Huarcaya-Victoria<sup>1,2</sup>  
Mónica Caqui<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Psiquiatría, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima, Perú

<sup>2</sup> Facultad de Medicina de San Fernando, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú

<sup>3</sup> Facultad de Medicina, Universidad San Martín de Porres. Lima, Perú.

Correspondencia:  
Jeff Huarcaya-Victoria  
Departamento de Psiquiatría,  
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen  
Av. Grau 800 - La Victoria  
Tel: +513242983 / +513242980  
Correo electrónico: jeff.huarcaya@unmsm.edu.pe

Estimado Editor,

El síndrome de Cotard es una rara condición psiquiátrica, descrita por primera vez en 1880 por Jules Cotard, cuyo síntoma central son las delusiones de negación y que, en su forma completa, lleva al paciente a negar tanto su propia existencia como la del mundo exterior<sup>1</sup>. Ramirez-Bermudez et al.<sup>2</sup> reportaron que de 479 pacientes mexicanos con un trastorno psiquiátrico primario, incluidos 150 pacientes con esquizofrenia, tres tuvieron el síndrome de Cotard (0.62%), todos ellos con depresión psicótica. En 2013, Stompe y Schanda<sup>3</sup> revisaron 346 casos de esquizofrenia y encontraron a tres pacientes con síndrome de Cotard (0.87%).

Debido a la rareza de este cuadro consideramos relevante presentar el caso de un paciente con trastorno depresivo mayor que desarrollo este síndrome. Sirva además para llamar la atención a realizar un adecuado, y no reduccionista, examen psicopatológico.

#### Caso clínico

Se trata de un paciente varón de 71 años. Como antecedentes psiquiátricos familiares encontramos un hijo con esquizofrenia paranoide y una hija con trastorno depresivo recurrente. No cuenta con antecedentes psiquiátricos personales. El nivel de funcionamiento del paciente previo a la enfermedad fue adecuado en relación a sus creencias culturales familiares, con buen desempeño laboral.

Tres meses antes del ingreso a nuestro servicio el paciente fue informado sobre un problema legal en su contra, desde ese momento comenzó a tener ánimo triste y ansioso, llanto diario a predominio nocturno, anhedonia, ideas de persecución (pensaba que la policía estaba buscándolo), así como ideas de culpa, insomnio de conciliación, hiporexia, marcado retraimiento social y diversas sensaciones "extrañas", tanto propias como del mundo externo, que el paciente no podía explicar.

Conforme pasaban los días los síntomas antes descritos iban empeorando. Un mes antes del ingreso el paciente realiza un intento suicida; se clava un desarmador en el cuello por lo que es llevado al servicio de emergencia de un hospital en Lima. Se le realizó 3 puntos de sutura para luego ser evaluado por un psiquiatra. El paciente refirió que no soportaba la ansiedad y el miedo con sentimiento de culpa, por lo que decidió acabar con su vida. Fue dado de alta al día siguiente. Posteriormente acude frecuentemente a consulta externa de psiquiatría, donde se le inicia el tratamiento psicofarmacológico. Los familiares no recuerdan el nombre ni dosis de los medicamentos.

Luego de 15 días de tratamiento no se evidenció mejoría alguna. Se agregó a los síntomas ya mencionados alucinaciones auditivas verbales que conminaban al paciente a terminar con su vida ("mátate", "lánzate del segundo piso"), además de insultarle ("eres un pecador", "no sirves de nada"), todo esto le generaba demasiada ansiedad y miedo. Posteriormente los familiares notaron unas conductas bizarras; el paciente salía de su casa por la madrugada, permaneciendo inmóvil en medio de la autopista por varios minutos, poniendo en riesgo su integridad física. Debido a todo esto los familiares del paciente deciden llevarlo al servicio de emergencia de nuestro hospital.

Estando hospitalizado nos refirió que él se "encontraba muerto" además "descompuesto y podrido por dentro", "no tenía espíritu", "no tenía órganos", dijo ser "culpable de grandes catástrofes mundiales, maremotos, huracanes, etc". Se encontraba "condenado" por lo que "Dios jamás le volvería a dar un espíritu" y "terminaría eternamente en el infierno".

El examen físico no fue contributivo a alguna patología somática. Al examen mental encontramos a un paciente despierto, orientado en persona, parcialmente orientado en tiempo y espacio, con despersonalización y desrealización, alucinaciones auditivas imperativas, ideas delusivas de persecución, negación, condenación e inmortalidad, incremento de latencia pregunta-respuesta, pensamiento de curso bradipsíquico, ideas autolíticas estructuradas, ánimo depresivo, ansiedad paranoide, sentimientos de culpa, anhedonia, aislamiento social, hiporexia, insomnio global, cierta inquietud psicomotriz. En el *Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry* (SCIP) se evidenció un deterioro cognitivo severo.

En la analítica de sangre (hemograma, vitamina B12, ácido fólico, perfil hepático, perfil de coagulación, glucosa, urea y creatinina) no se encontraron alteraciones. La tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo no presentó hallazgos significativos. Se le dio el diagnóstico de un trastorno depresivo mayor grave con síntomas psicóticos (296.23). El tratamiento consistió en fluoxetina 40 mg /día y olanzapina 20 mg/día, con lo que se observó una mejoría significativa

a las tres semanas de tratamiento. Ya no se mantuvieron las ideas delusivas y mejoró la sintomatología afectiva. Esta observación fue compartida por los familiares, quienes refirieron verlo mucho mejor, por lo que fue dado de alta. Actualmente el paciente presenta un deterioro emocional de tipo depresivo persistente.

### Discusión

La evolución conceptual del síndrome de Cotard ha atravesado por diversas vicisitudes a lo largo de su historia, ¿Cotard trató de describir un nuevo trastorno o más bien una forma severa de melancolía? Esta pregunta se discutió intensamente desde el inicio de la descripción hecha por Cotard y aún se mantiene sin respuesta<sup>4</sup>. A lo largo del siglo XX el síndrome de Cotard sufrió, junto a otros fenómenos clínicos, una degradación semántica, esto en parte debido a la utilización de definiciones operativas, que fueron convirtiendo gradualmente a la psicopatología clínica en listas de criterios<sup>4,5</sup>. Actualmente se tiende a considerar al síndrome de Cotard como una delusión monotemática<sup>6</sup>, conceptualización que consideramos errónea, ya que como describió Cotard y observamos en nuestro paciente la psicopatología de este síndrome excede por mucho la única asociación con las delusiones nihilistas que se ha venido realizando en los últimos años. Encontramos en nuestro paciente muchas similitudes con el caso descrito por Cotard<sup>1</sup>: a) ansiedad; b) ideas de condenación; c) conductas suicidas; d) ideas de no existencia y e) delusiones de inmortalidad.

También resulta interesante observar la evolución del cuadro; partiendo de leves síntomas afectivos ansioso-depresivos con despersonalización y desrealización, pasando, luego de tres meses, por una clínica francamente psicótica, hasta llegar al desarrollo del síndrome de Cotard para posteriormente persistir con síntomas depresivos. Esta evolución va acorde con lo reportado por Yamada et al.<sup>7</sup>, quienes propusieron que la evolución del síndrome de Cotard se da en tres estadios: a) germinación, donde se observa frecuentemente hipocondría, cenestopatía y ánimo depresivo; b) afloramiento, donde aparecen las delusiones nihilistas, inmortalidad junto con ansiedad y negativismo; c) crónica, con dos resultados, uno implica un deterioro emocional persistente con un cambio crónico (tipo depresivo) mientras que el otro implica la sistematización de los delirios (tipo paranoide). Graux et al.<sup>8</sup> teorizan que las alucinaciones en los pacientes con síndrome de Cotard y Capgras se producen cuando: a) emergen espontáneamente de experiencias sensoriales luego de una despersonalización prolongada, y b) artificialmente se modifican las experiencias perceptivas, ya no bajo las señales atmosféricas usuales, sino a través de fuertes señales emocionales, siendo la principal (y como vimos en nuestro paciente) el miedo.

La nosología de este síndrome puede deberse a los síntomas afectivos (depresión psicótica), delusivos (Cotard tipo I) o resultar de una combinación de ambos (Cotard tipo II)<sup>9</sup>. Esto tiene implicancias terapéuticas, ya que probablemente los pacientes con síndrome de Cotard próximos a los trastornos delusivos no respondan adecuadamente a los antidepresivos, tal como recientemente reportamos en un paciente con esquizofrenia que desarrolló este síndrome<sup>10</sup>. La asociación entre el síndrome de Cotard y esquizofrenia puede incrementar el riesgo de conductas autoagresivas<sup>11,12</sup>. Si utilizamos la clasificación propuesta por Berrios y Luque<sup>9</sup>, nuestro paciente pertenecería al grupo de Cotard tipo II, debido a la combinación de síntomas afectivos y delusivos. Reportes previos señalan que la combinación de antipsicóticos y antidepresivos puede ser útil en este tipo de pacientes<sup>13,14</sup>. Chou et al.<sup>15</sup> describieron una notable mejoría psicopatológica en un paciente con síndrome de Cotard luego de dos meses de tratamiento con fluoxetina 40 mg/día y risperidona 6 mg/día. Otra combinación reportada fue venlafaxina 225 mg/día y quetiapina 600 mg/día, produciendo mejoría de los síntomas afectivos y delusivos luego de dos semanas de tratamiento<sup>16</sup>. Si la sintomatología afectiva es muy intensa, algunos autores proponen el uso de estabilizadores del humor<sup>17,18</sup>. Existen reportes de casos en los cuales el tratamiento con electroconvulsivoterapia (ECT) fue exitoso<sup>19,20</sup>, llegándose a plantear como el tratamiento de elección.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés, ni fuentes de financiación para la elaboración de este trabajo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Cotard J. On hypochondriacal delusions in a severe form of anxious melancholia. *Hist Psychiatry*. 1999;10(38):274-8.
2. Ramirez-Bermudez J, Aguilar-Venegas L, Crail-Melendez D, Espinola-Nadurille M, Nente F, Mendez M. Cotard Syndrome in Neurological and Psychiatric Patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2010;22(4):409-16.
3. Stompe T, Schanda H. Das Cotard-Syndrom bei schizophrenen Erkrankungen. *Neuropsychiatr*. 2013;27:38-46.
4. Berrios G, Luque R. Cotard's Delusion or Syndrome? A Conceptual History. *Compr Psychiatry*. 1995;36(3):218-23.
5. Andreasen N. DSM and the Death of Phenomenology in America: An Example of Unintended Consequences. *Schizophr Bull*. 2007;33(1):108-12.
6. Coltheart M, Langdon R, McKay R. Schizophrenia and Monothematic Delusions. *Schizophr Bull*. 2007;33(3):642-7.
7. Yamada K, Katsuragi S, Fujii I. A case study of Cotard's syndrome: stages and diagnosis. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;100:396-9.
8. Graux J, Lemoine M, El Hage W, Camus V. From Despersonalization to Hallucination. *Psychopathology*. 2012;45:42-52.
9. Berrios G, Luque R. Cotard's syndrome: analysis of 100 cases. *Acta Psychiatr Scand*. 1995;91:185-8.
10. Huarcaya-Victoria J, Ledesma-Gastañadui M, Huete-Cordova M.

- Cotard's Syndrome in a patient with schizophrenia: case report and review of the literature. *Case Rep Psychiatry*. 2016; 2016: 6968409.
- Ghaffari-Nejad A, Kerdegari M, Reihani-Kermani H. Self-mutilation of the nose in a schizophrenic patient with Cotard syndrome. *Arch Iran Med*. 2007;10(4):540-2.
  - Morgado P, Ribeiro R, Cergueira JJ. Cotard Syndrome without Depressive Symptoms in a Schizophrenic Patient. *Case Rep Psychiatry*. 2015;2015:643191.
  - De Berardis D, Brucchi M, Serroni N, Rapini G, Campanella D, Vellante F, et al. Cotard's Syndrome after breast surgery successfully treated with aripiprazole augmentation of escitalopram: a case report. *Riv Psichiatr*. 2015;50(2):95-8.
  - Machado L, Peregrino A, Azoubel S, Cerqueira H, Lima Filho LE. Cotard's syndrome and major depression with psychotic symptoms. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013;35(2):212.
  - Chou PH, Lin BT, Lan TH, Chan CH. Chronic Cotard's syndrome: Recovery from 2 years' bed-ridden status. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;65(3):301.
  - Chan JH, Chen CH, Robson D, Tan HK. Case report: Effective treatment of Cotard's syndrome: quetiapine in combination with venlafaxine. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(1):125-6.
  - Bott N, Keller C, Kuppuswamy M, Spelber D, Zeier J. Cotard Delusion in the Context of Schizophrenia: A Case Report and Review of the Literature. *Front Psychol*. 2016;7:1351.
  - Castrillón E, Gutiérrez B. Síndrome de Cotard: presentación de un caso. *Rev Colomb Psiquiat*. 2009;38(1):194-202.
  - Montgomery J, Vasu D. The Use of Electroconvulsive Therapy in Atypical Psychotic Presentations: A Case Review. *Psychiatry (Edmont)*. 2007;4(10):30-9.
  - Najjar E, Santos J, Chaves A, Pitta J. A case report of Cotard's syndrome with catatoniform symptoms. *J Bras Psiquiatr*. 2014; 63(4):384-5.

### Tratamiento antipsicótico en metabolizadores lentos CYP2D6 en la práctica clínica: a propósito de un caso

Laura Espinosa-Martínez<sup>1</sup>

Adriana Fortea<sup>1</sup>

Giovanni Oriolo<sup>1</sup>

Alexandre González-Rodríguez<sup>2</sup>

Mercè Brunet<sup>3</sup>

Virginia Fortuna<sup>3</sup>

Eduard Parellada<sup>1,2,4,5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Psiquiatría y Psicología, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic. Barcelona, España

<sup>2</sup>Barcelona Clinic Schizophrenia Unit (BCSU), Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic de Barcelona, Universidad de Barcelona. Barcelona, España

<sup>3</sup>Unitat de Farmacologia i Toxicologia.

Centre de Diagnòstic Biomèdic, Hospital Clínic. Barcelona, España

<sup>4</sup>Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer (IDIBAPS).

Barcelona, España

<sup>5</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM).

Barcelona, España

Correspondencia:

Laura Espinosa

Departamento de Psiquiatría y Psicología

Instituto Clínic de Neurociencias

Hospital Clínic de Barcelona

C/Villarroel, 170

08036 Barcelona España

Correo electrónico: lespinosa@clinic.ub.es

Estimado Editor,

El citocromo P450 2D6 (CYP2D6) está codificado por un gen altamente polimórfico, con más de 70 alelos y 130 variantes génicas descritas<sup>1</sup>. Su expresión no es funcional en un 10-20% de los caucásicos<sup>2</sup>. Cuatro polimorfismos (\*3, \*4, \*5, \*6) de CYP2D6 son responsables de la mayoría de alelos inactivos (98%) en población caucásica<sup>3</sup>; aquellos individuos portadores de dichos alelos carecen de actividad enzimática

y son metabolizadores lentos (ML) para los sustratos de CYP2D6.

CYP2D6 es la principal vía metabólica de casi el 40% de los antipsicóticos<sup>2</sup>: clorpromacina, perfenacina, haloperidol, zuclopentixol<sup>4</sup>, tioridacina<sup>5</sup> y también los antipsicóticos atípicos risperidona, aripiprazol<sup>6</sup> y olanzapina<sup>5</sup>.

En antipsicóticos metabolizados por CYP2D6, los diferentes polimorfismos pueden influir en los niveles de fármaco<sup>5</sup> y la presencia de efectos secundarios, apreciándose mayor toxicidad<sup>1</sup> en el genotipo ML CYP2D6. Los ML CYP2D6 presentan mayor concentración sanguínea de fármaco a una misma dosis de perfenacina<sup>7</sup>, haloperidol, zuclopentixol<sup>8</sup>, riperidona<sup>9</sup> y aripiprazol<sup>10,11</sup>. Además, tienen mayor probabilidad de presentar efectos adversos (EA) con antipsicóticos típicos y risperidona, con tolerancia media para otros antipsicóticos<sup>6</sup>. Por lo tanto, los pacientes con este perfil farmacogenético presentan una mayor tasa de EA dosis-dependientes, principalmente síntomas extrapiramidales<sup>12-14</sup> y discinesia tardía<sup>15-17</sup>, lo cual implica un mayor incumplimiento terapéutico<sup>18</sup>, mayores costes y hospitalizaciones<sup>19</sup> más prolongadas. Así mismo, los individuos con las variantes alélicas ML CYP2D6 \*3 y \*4 podrían presentar mayor incremento del IMC por olanzapina<sup>20</sup>.

Estas diferencias en la actividad enzimática de CYP2D6 podrían predecir la tolerabilidad farmacológica con mayor especificidad que la monitorización<sup>21</sup> de niveles sanguíneos. Se estima que la determinación farmacogenética previa al tratamiento podría reducir los EA en un 10-20% y mejorar la eficacia en un 10-15% (probablemente a través de una mejor adherencia terapéutica)<sup>22</sup>.

Se han establecido recomendaciones preliminares para la dosificación, sugiriendo que los pacientes ML CYP2D6 homocigotos deberían recibir un 30% de las dosis estándar de perfenacina, 60% de olanzapina<sup>23</sup>, un 50% de haloperi-

do<sup>12,24</sup> y zuclopentixol, una dosis máxima de 10mg/día de aripiprazol y dosis mínimas de risperidona, o seleccionar un fármaco alternativo como pimocida, flupentixol, flufenacina, quetiapina, clozapina<sup>25</sup> o ziprasidona<sup>21</sup>. En otras familias farmacológicas como ISRS, estatinas o anticoagulantes, se han elaborado varias guías y documentos de consenso para su dosificación ajustada al genotipo<sup>23,26</sup>. Sin embargo, la FDA únicamente recomienda el estudio farmacogenético pretratamiento en escasos supuestos clínicos carbamacepina en pacientes de ascendencia asiática<sup>27</sup>, tratamiento oncológico, VIH y codeína<sup>28</sup> pediátrica, para los cuales la FDA recomienda las pruebas farmacogenómicas prospectivas de rutina<sup>23</sup>, las recomendaciones antes mencionadas no han sido validadas mediante estudios prospectivos y la determinación genética de polimorfismos de CYP2D6 no se considera un estándar en la práctica clínica, reservándose para aquellos casos con elevada sospecha<sup>1</sup> clínica.

### Caso Clínico

Reportamos el caso de un varón de 25 años, sin antecedentes psiquiátricos previos, que requirió ingreso en nuestro centro por presentar síntomas psicóticos consistentes en ideación delirante de perjuicio con gran implicación afectiva y conductual, intensa labilidad emocional, sentimientos de culpa, inquietud psicomotora, insomnio e ideación suicida en relación a contenidos paranoides.

Se inició tratamiento con olanzapina 10 mg/día, suspendiéndose por sensación de mareo. Se ensayó entonces amisulpride 300 mg/día, presentando estreñimiento, sialorrea y somnolencia. Se apreció una ligera mejoría clínica que permitió el alta; sin embargo, a los pocos días, a pesar de un adecuado cumplimiento terapéutico, el paciente presentó mutismo en relación al temor paranoide de ser asesinado, perplejidad, suspicacia, autorreferencialidad, apatía e insomnio, requiriendo su rehospitalización.

Se sustituyó amisulpride por paliperidona 12 mg/día, presentando bradicinesia e hipotensión ortostática con síncope vasovagal. Paralelamente, ante la pobre respuesta clínica tras dos semanas, se añadió clozapina 100 mg/día, apareciendo sialorrea y sedación. A los tres días, presentó de forma súbita un episodio febril (38,3°C) junto con alteraciones motoras y de la conciencia incluyendo desorientación, desorganización conductual, alucinaciones visuales, rigidez muscular, temblor, posturas antigraavitacionales, hipotensión, sudoración y palidez mucocutánea. Los reflejos osteo-tendinosos eran normales y no se reportaron síntomas digestivos. La analítica sanguínea reveló una ligera neutrofilia ( $7.6 \cdot 10^9/L$ ) sin leucocitosis, ALT 67U/I [5-40], PCR 5.25 mg/dL [ $<1$ ] y CKs normales (117 U/L). Los niveles sanguíneos de clozapina fueron 416 ng/mL. Sedimento urinario y RX de tórax normales. Ante la sospecha de un posible síndrome neu-

roléptico maligno, se suspendieron clozapina y paliperidona. El paciente requirió así mismo antipiréticos y fluidoterapia.

Se realizó estudio farmacogenético para descartar las siguientes variantes génicas: CYP3A4\*1/\*1B, CYP3A5\*3/\*1, CYP2D6\*3/\*4/\*5/\*6 y CYP2C19\*2/\*3. Se analizaron polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) sobre ADN.

El estudio reveló polimorfismos CYP2D6\*4 en homocigosis -fenotipo ML- y CYP2C19\*2 en heterocigosis. Este último sin relevancia clínica.

Una semana tras la suspensión del tratamiento, el paciente estaba orientado, afebril y hemodinámicamente estable. Sin embargo, presentaba escaso apetito, perplejidad y discurso monosilábico, por lo que se inició Terapia electroconvulsiva (TEC). Dada la persistencia de contenidos delirantes, se añadió aripiprazol 10 mg/día, apareciendo acatisia. Progresivamente se apreció mayor reactividad del humor, mejoría del apetito y de la interacción interpersonal. Se requirieron un total de 23 sesiones de TEC. El paciente fue dado de alta tras tres meses de hospitalización con una remisión parcial de síntomas positivos.

### Conclusiones

En nuestro caso, el análisis farmacogenético mostró una actividad enzimática reducida en CYP2D6, que es la principal vía de metabolización, junto con CYP3A4, del aripiprazol, y es una vía significativa para el metabolismo de olanzapina y clozapina. Este hecho podría explicar los EA presentados por el paciente; sin embargo, hay escasa evidencia sobre recomendaciones terapéuticas dependiendo del estatus de CYP2D6 para estos fármacos<sup>1</sup> en las guías clínicas actuales.

En pacientes con dicho perfil (ML CYP2D6) podríamos sugerir paliperidona en vez de risperidona -su propio metabolito activo (9-hydroxirisperidone)- como alternativa, dada su escasa metabolización hepática y que sus niveles plasmáticos no influenciados por polimorfismos<sup>11</sup> CYP2D6. Amisulpride podría ser también una estrategia útil en términos de tolerabilidad, puesto que su excreción es principalmente renal<sup>6</sup>. Aun así, en nuestro caso, ambos fármacos indujeron EA notables y escasa respuesta clínica. Desde nuestro punto de vista, la posible explicación podría residir en la edad joven del paciente<sup>29</sup> y las elevadas dosis de paliperidona empleadas. Otra hipótesis podría ser el efecto de Glycoproteína P (P-gP), transportador dependiente de ATP -codificado por el gen MDR1, también polimórfico- que influencia la concentración y distribución de fármacos a través de la barrera hematoencefálica<sup>30</sup>. Además, se ha descubierto que ambos antipsicóticos son sustratos principales de P-Glycoprotein<sup>6</sup>.

Sin embargo, estas variantes alélicas no fueron estudiadas en nuestro caso.

El hecho de que tratamientos como paliperidona y amisulpride –que teóricamente se habrían ajustado al perfil farmacogenético del paciente– no contribuyeran a una mejor tolerabilidad, pone de manifiesto el efecto limitado que los genotipos extremos pueden tener sobre la metabolización de los antipsicóticos de segunda generación. El genotipado de CYP2D6 puede ser útil para pimocida, aripiprazol, risperidona y clozapina<sup>27</sup>, aunque considerándolo un factor<sup>14</sup> contribuyente en su metabolización, con un rol limitado y con todavía escasa evidencia para valorar su utilidad clínica<sup>31</sup>.

En consonancia, consideramos que se necesitan estudios clínicos prospectivos y randomizados para establecer recomendaciones acerca del uso de antipsicóticos atípicos en función de perfiles farmacogenéticos antes de que el concepto de un tratamiento personalizado pueda ser aplicado a la psicofarmacología en la práctica clínica.

En conclusión, los estudios farmacogenéticos podrían realizarse de forma precoz en aquellos pacientes que presentan múltiples EA a diversos antipsicóticos y/o concentraciones plasmáticas elevadas a dosis estándar o bajas del fármaco, con el objetivo de prevenir EA potencialmente graves y reducir la estancia hospitalaria. El tratamiento no farmacológico, como la TEC –bien tolerado en nuestro caso– podría así mismo considerarse como una alternativa terapéutica.

En el futuro, el genotipado pretratamiento podría llevar a la identificación de pacientes con mayor riesgo de toxicidad o de pobre eficacia, y podría ser una herramienta para una farmacoterapia individualizada, más segura y eficiente, evitando como en nuestro caso varios ensayos terapéuticos, EA potencialmente graves y alargamiento de la estancia hospitalaria.

### CONFLICTO DE INTERESES

Laura Espinosa-Martínez, Adriana Fortea y Giovanni Oriolo han recibido honorarios de Lundbeck-Otsuka y Janssen. Alexandre González-Rodríguez ha recibido honorarios o ha sido pagado por viajes de Pfizer, Janssen, Lundbeck-Otsuka y Ferrer, y recibió la Primera Beca de la Fundación Juan José López-Ibor para Jóvenes Investigadores. Eduard Parellada ha recibido becas y / o becas de investigación del Fondo de Inversión Sanitaria (PI080055) del Ministerio de Ciencia e Innovación de la Fundació Marató de TV3 de Cataluña, Janssen-Cilag, Glaxo-Smith-Kline y Ferrer.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Samer CF, Ling Lorenzini K, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Application of CYP450 Testing in the Clinical Setting; *Mol Diagn Ther.* 2013;17:165-84.
2. Cacabelos R, Hashimoto R, Masatoshi T. Pharmacogenomics of antipsychotics efficacy for schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;65:3-19.
3. Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics.* 2002; 3:229-43.
4. Bertilsson L, Dahl ML, Dalen P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53:111-22.
5. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry.* 2004;9:442-73.
6. Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade research. *Mol Psychiatry.* 2007;12:707-47.
7. Dahl-Puustinen ML, Liden A, Alm C, Nordin C, Bertilsson L. Deposition of perphenazine is related to polymorphic debrisoquin hydroxylation in human beings. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46:78-81.
8. Dahl ML. Cytochrome P450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(7):453-70.
9. Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, Spellmann IM, Müller-Arends A, Weber K, et al. Risperidone plasma levels, clinical response and side effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2005;55:261-8.
10. Suzuki T, Mihara K, Nakamura A, Kagawa S, Nagai G, Nemoto K, et al. Effects of genetic polymorphisms of CYP2D6, CYP3A5 and ABCB1 on the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in Japanese patients with schizophrenia. *Ther Drug Monitor.* 2014; 36(5):651-5.
11. Lisbeth P, Vincent H, Kristof M, Bernard S, Manuel M, Hugo N. Genotype and co-medication dependent CYP2D6 metabolic activity: effects on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, risperidone, paliperidone and zuclopenthixol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(2):175-84.
12. Schillevoort I, et al. Antipsychotic-induced extrapyramidal syndromes and cytochrome P450 2D6 genotype: a case-control study. *Pharmacogenetics.* 2002;12(3):235-40.
13. Inada T, Senoo H, Iijima Y, Yamauchi T, Yagi G. Cytochrome P450 II D6 gene polymorphisms and the neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms in Japanese schizophrenic patients. *Psychiatr Genet.* 2003;13:163-8.
14. Crescenti A, Mas S, Gassó P, Parellada E, Bernardo M, Lafuente A. CYP2D6\*3, \*4, \*5 and \*6 polymorphisms and antipsychotic-induced extrapyramidal side-effects in patients receiving antipsychotic therapy. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35(7):807-911.
15. Arthur H, Dahl ML, Siwers B, Sjoqvist F. Polymorphic drug metabolism in schizophrenic patients with tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol.* 1995;15:211-6.
16. Fu Y, Fan CH, Deng HH, Hu SH, Lv DP, Li LH, et al. Association of CYP2D6 and CYP1A2 gene polymorphism with tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Acta Pharmacol Sin.* 2006; 27:328-32.
17. Patsopoulos NA, et al. CYP2D6 polymorphisms and the risk of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15(3):151-8.
18. De Leon J, Susce MT, Pan RM, Fairchild M, Koch WH, Wedlund PJ. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry.* 2005;66:15-27.
19. Chou WH, et al. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs

- associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(2):246-51.
20. Ellingrod VL, Miller D, Schultz SK, Wehring H, Arndt S. CYP2D6 polymorphisms and atypical antipsychotic weight gain. *Psychiatr Genet*. 2002;12:55-8.
  21. Sandson N, Armstrong S, Cozza K. Med-Psych Drug-Drug Interactions Update: An overview of psychotropic drug-drug interactions. *Psychosomatics*. 2005;46(5):464-94.
  22. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol*. 2004;25:193-200.
  23. Kitzmiller JP, Groen DK, Phelps MA, Sadee W. Pharmacogenomic testing: Relevance in medical practice: Why drugs work in some patients but not in others. *Cleve Clin J Med*. 2011;78(4):243-57.
  24. Kirchheiner J, Fuhr U, Brockmoller J. Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations – ready for clinical practice? *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4:639-47.
  25. Swen JJ, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther*, 2011;89(5):662-73.
  26. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Leckban SG, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 2015 Aug;98(2):127-34.
  27. De Leon J. Pharmacogenetic Tests in Psychiatry: from fear to failure to hype. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(4):299-304.
  28. Crews KR, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450 2D6 Genotype and Codeine Therapy: 2014 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2014; 95:376-82.
  29. Casey DE. Pathophysiology of antipsychotics drug-induced movement disorders. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:25-8.
  30. Kirschbaum KM, Henken S, Hiemke C, Schmitt U. Pharmacodynamic consequences of P-glycoprotein-dependent pharmacokinetics of risperidone and haloperidol in mice. *Behav Brain Res*. 2008;188:298-303.
  31. Walden LM, Brandl EJ, Changasi A, Sturgess JE, Soibel A, Notario JD, et al. Physicians' opinions following pharmacogenetic testing for psychotropic medication. *Psychiatry Research*. 2015; 229:913-8.