Localizador web
Artículo 190.395

Probable psicosis inducida por levetiracetam

Sr. Editor: Esta carta tiene como objetivo llamar la atención, a través de la exposición de un caso clínico, sobre la posibilidad de aparición de efectos adversos psiquiátricos con un nuevo fármaco antiepiléptico, el levetiracetam (LEV). Está ampliamente descrito en la bibliografía que numerosos fármacos pueden tener efectos adversos psiquiátricos[1]. Además, en el caso de los pacientes con epilepsia, el diagnóstico etiológico de los síntomas psiquiátricos puede ser complejo, ya que la propia epilepsia se puede asociar a éstos[2]. Entre las manifestaciones psiquiátricas asociadas a LEV se encuentran la depresión, las alteraciones conductuales, la ansiedad y la psicosis[3]. Esta última manifestación ha sido descrita en diferentes casos clínicos[4-6]. Los factores que favorecen la aparición de estos efectos indeseados son los antecedentes de trastorno psiquiátrico, el diagnóstico de epilepsia generalizada, el antecedente de convulsiones febriles y las dosis iniciales altas[7], aunque este último factor no se ha demostrado en todos los estudios[3]. Entre las conclusiones de un reciente estudio[8] destaca que el LEV es el nuevo antiepiléptico que con más frecuencia se asocia a efectos adversos psiquiátricos.

Paciente de 57 años, sin antecedentes médicos conocidos, fumador de 10 cigarrillos/día, con antecedentes de hipertensión arterial, bronquitis crónica y trasplante ortohepático 5 años antes del proceso actual por cirrosis hepática por virus de la hepatitis C y abuso de alcohol. Desde entonces no ha consumido alcohol y requiere tratamiento inmunodepresor. Un mes después del trasplante, el paciente fue diagnosticado de *delirium* por ciclosporina, pues presentaba fluctuaciones en el nivel de conciencia y desorientación temporoespacial. El *delirium* no remitió tras la sustitución de ciclosporina por sirolimus, por lo que el paciente ha precisado desde entonces, para evitar la reaparición de episodios confusionales, tratamiento antipsicótico con olanzapina 5 mg/día. El paciente mantuvo durante ese tiempo un buen funcionamento laboral e intelectual, y seguía tratamiento con olanzapina 5 mg/día, sirolimus 3 mg/día, cotrimoxazol 960 mg cada 3 semanas, salmeterol 2 inhalaciones/12 h, bromuro de ipratropio 4 inhalaciones/8 h, omeprazol 20 mg/día, atenolol 50 mg/día y enalapril 5 mg/día. El paciente ingresó en la unidad de cardiología de nuestro hospital por un episodio de dolor torácico después de una crisis epiléptica generalizada, según la valoración del neurólogo. Se le diagnostica infarto de miocardio Killip I. En el segundo día de ingreso, el paciente presentó nueva crisis epiléptica tónico-clónica con hemiparesia izquierda tras la crisis, que mejoró a las pocas horas hasta la total resolución. Se decidió administrar de manera rápida 1 g de valproato intravenoso y 500 mg más en las siguientes 12 h. Se realizó resonancia magnética craneal, que puso de manifiesto una lesión isquémica aguda cortical parietal izquierda y mínimos cambios de señal, compatibles con la crisis epiléptica previa. El electroencefalograma realizado tras la crisis fue normal. Con el objetivo de evitar potenciales alteraciones hepáticas, el día siguiente a la crisis se sustituyó el valproato por LEV, que se inició con dosis orales de 1 g/día y se incrementaron hasta 2 g/día; 8 días después del inicio del tratamiento con LEV, el paciente presentó ideación delirante megalomaníaca notablemente estructurada y de contenido político, con notable implicación afectiva y conductual y nula conciencia de enfermedad. No tenía antecedentes de síntomas psicóticos. Dada su estabilidad hemodinámica, se decidió traslado a nuestra unidad de psiquiatría, donde ingresó consciente y orientado, y presentó las ideas delirantes de grandeza descritas. Se incrementó la dosis de olanzapina hasta 20 mg/día. Dada la sospecha de psicosis secundaria a la reciente introducción de LEV, se decidió, tras 20 días de tratamiento, sustituir de manera gradual el LEV por pregabalina 300 mg/día. A partir de los 8 días de la retirada completa del LEV, el paciente estaba distanciado de la ideación delirante y la critica parcialmente. Se decidió su alta hospitalaria tras 4 semanas de ingreso. En la actualidad los síntomas psicóticos han remitido completamente y el paciente presenta una adecuada adaptación sociolaboral.

En el diagnóstico diferencial inicial se planteó la psicosis inducida por fármacos, la psicosis poscrítica y el *delirium*. El *delirium* se descartó porque el paciente presentaba un adecuado nivel de conciencia y orientación. La psicosis poscrítica pareció poco probable por el hecho de que el paciente nunca antes había presentado crisis epilépticas. El paciente fue diagnosticado de trastorno psicótico inducido por LEV (292.11, DSM IV-TR). Se han publicado otros casos de psicosis inducida por LEV coincidiendo, como en nuestro caso, con el inicio del tratamiento[4,6], aunque también en tratamientos a largo plazo[5]. En nuestro caso hay una relación temporal estrecha entre la aparición del episodio psicótico y la introducción del LEV, así como una mejoría tras retirar el fármaco. Basándonos en el algoritmo de probabilidad de Naranjo et al[9] sobre reacciones adversas a fármacos, la asociación sería probable.

El presente cuadro clínico indica que, en algunos casos, el LEV administrado a dosis altas a un paciente con historia previa de trastorno psiquiátrico puede inducir psicosis. Es conveniente revisar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente antes de iniciar este tratamiento, especialmente si se planea dosis iniciales elevadas y el paciente tiene historia previa de crisis generalizadas.

Joan Roig[a], *M. del Mar Carreño*[b] *y Eduard Parellada*[a]

[a]Servicio de Psiquiatría.
[b]Servicio de Neurología. Institut Clínic de Neurociències. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. España.

1. Turjansky N, Lloyd GG. Psychiatric side-effects of medications: recent developments. Adv Psychiatr Treat. 2005;11:58-70.
2. Kanner AM. Recognition of the various expressions of anxiety, psychosis, and aggression in epilepsy. Epilepsia. 2004;45 Suppl 2:22-7.
3. Mula M, Trimble MR, Yuen A, Liu RSN, Sander JWAS. Psychiatric adverse effects during levetiracetam therapy. Neurology. 2003;61:704-6.
4. Kossoff EH, Bergey GK, Freeman JM, Vining EPG. Levetiracetam psychosis in children with epilepsy. Epilepsia. 2001;42:1611-3.
5. Bayerlein K, Frieling H, Beyer B, Kornhuber J, Bleich S. Drug-induced psychosis after long-term treatment with levetiracetam. Can J Psychiatry. 2004;49:868.
6. Youroukos S, Lazopoulou D, Michelakou D, Karagianni J. Acute psychosis associated with levetiracetam. Epileptic Disord. 2003;5:117-9.
7. White JR, Walczak TS, Leppik IE, Rarick J, Tran T, Beniak TE, et al. Discontinuation of levetiracetam because of behavioural side effects: A Case-Control Study. Neurology. 2003;61:1218-21.
8. Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR Jr, Hirsch LJ. Psychiatric and behavioural side effecs of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. Epilepsy Behav. 2007;10:105-10.
9. 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;30:239-45.

Localizador web
Artículo 195.492

Amiloidoma espinal como primera manifestación de mieloma múltiple

Sr. Editor: La amiloidosis incluye un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por el depósito extracelular de amiloide, bien de forma difusa (amiloidosis sistémica), bien de forma localizada, lo que da lugar a la formación de amiloidomas (depósitos aislados de amiloide, generalmente AL). La localización vertebral es poco frecuente y suele manifestarse por dolor y déficit neurológicos. De los casos descritos previamente de amiloidoma solitario, sólo en uno se describe mieloma múltiple concomitante[1], al contrario de la amiloidosis sistémica, que se asocia con frecuencia al mieloma.

Varón de 80 años que acudió a urgencias por un cuadro de dolor lumbar y dificultad para la deambulación, que empeoró rápidamente en los 5 días previos al ingreso. Antes el paciente era independiente para las actividades básicas de la vida diaria y 2 semanas antes del ingreso caminaba una media de 1 km diario. En la exploración física destacaba una pérdida de fuerza en el brazo derecho y pierna izquierda, 4/5 y en pierna derecha de 3/5; también había nivel sensitivo en D7. Se realizó una resonancia magnética urgente, que detectó una masa centrada en pedículo izquierdo de D5 que afectaba a cuerpos vertebrales de D4-D5-D6, con extensión paravertebral izquierda (fig. 1), y evidenció implantes de pequeño tamaño en cuerpos vertebrales dorsales bajos y lumbares, de dudoso significado. Con el diagnóstico de presunto tumor metastásico en columna con compresión medular, se inició radioterapia urgente y corticoterapia intravenosa. En la serie ósea se observó la ausencia de pedículo izquierdo en D5 y cambios degenerativos artrósicos; no había lesiones óseas fuera de la columna. Se realizó una biopsia con control mediante tomografía computarizada de la lesión localizada en D5, descrita como amiloide AL con reacción granulomatosa de cuerpo extraño (amiloidoma). Presentaba macrocitosis sin anemia, velocidad de sedimentación globular, calcio y función renal normales. No había proteinuria. El electrocardiograma y la radiografía de tórax también fueron normales. En el proteinograma se detectó una banda monoclonal en la fracción gamma, que en la inmunoelectroforesis se correspondía con la presencia de un pico monoclonal inmunoglobulina (Ig) G kappa de 1,14 g/dl. En el aspirado de médula ósea, con la ayuda de la técnica FISH se detectó un 20% de células plasmáticas de fenotipo mielomatoso. Consecuentemente, el paciente fue diagnosticado de mieloma múltiple, estadio Ia (Durie y Salmon)/II (International Staging System).

Al principio, el paciente presentó una clara mejoría clínica y llegó incluso a deambular con ayuda de un andador. Desgraciadamente, hacia el vigésimo cuarto día del ingreso sufrió un cuadro respiratorio agudo, con disnea, malestar y aparición de infiltrados pulmonares, que causó su fallecimiento en 24 h. Se interpretó como una probable bronconeumonía nosocomial, favorecida por su estado de inmunodeficiencia. Se realizó el diagnóstico de amiloidoma espinal causante de compresión medular y mieloma múltiple IgG kappa estadio Ia. Se había solicitado biopsia de submucosa rectal, que no se llegó a realizar.

La localización vertebral de un amiloidoma es infrecuente. En la revisión efectuada a través del sistema Medline (años 1982-2006, palabra clave *spinal amyloidoma*) se describe aproximadamente una treintena de casos en todo el mundo, 2 de ellos publicados en España[2,3]. Los amiloidomas pueden ser primarios e idiopáticos, es decir, sin evidencia de amiloidosis sistémica ni enfermedades mieloproliferativas asociadas[4,1], o amiloidoma en el contexto de una amiloidosis sistémica primaria y/o en rela-

Fig. 1. Resonancia magnética: compresión medular por masa centrada en pedículo izquierdo de D5 que afecta a cuerpos vertebrales de D4-D5-D6, con extensión paravertebral izquierda, de 6 × 4 cm; implantes de pequeño tamaño en columna dorsal baja y lumbar.

ción con enfermedades hemáticas[4]. En un 20% de los pacientes con amiloidosis, se diagnostica posteriormente mieloma múltiple, mientras que sólo en un 3% de los pacientes con mieloma múltiple se diagnostica amiloidosis secundaria, aunque se sabe que más del 35% de ellos presentan amiloidosis asintomática, si se investiga su presencia[1].

El tratamiento óptimo es la cirugía descompresiva, con exéresis del tumor, reconstrucción y estabilización del segmento afecto[5]. En nuestro caso se optó por la radioterapia, dada la sospecha de que el tumor fuera metastásico, aunque la inestabilidad neurológica y la ausencia de un diagnóstico histológico debieron sentar la indicación de cirugía urgente.

El pronóstico de estos tumores es excelente si se realiza tratamiento quirúrgico resectivo, y no se ha descrito recaídas[6,2], aunque hay que reseñar que está marcado por su eventual relación con mieloma. Una vez diagnosticado y en función de su estadio, con mieloma aislado hay una supervivencia media de 30-36 meses. Por el contrario, su asociación con cualquier forma de amiloidosis reduce la media de esperanza de vida a un máximo de 12 meses, y en ocasiones como en nuestro paciente es inferior a un mes.

Carolina Navarro San Francisco[a], E. Luepke Estefan[b] y J. Camacho Siles[a]

[a]Servicio de Medicina Interna.
[b]Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario La Paz.
Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

1. Belber CJ, Graham DL. Multiple myeloma-associated solitary epidural amyloidoma of C2-C3 without bony connection or myelopathy: case report and review of the literature. Surg Neurol. 2004;62: 506-9.
2. Sancho JM, Ribera JM, Roussos I, Vaquero M. Compresión medular por amiloidoma vertebral primario de localización lumbrar Med Clin (Barc). 1999;112:719.
3. Vila N, Hernández MV, Alday M, Sole M, Gastón F, Graus F. Compression of the spinal cord by the amyloid tissue in the thoracic vertebral amyloidoma. Neurologia. 1994;9:162-4.
4. Moonis G, Savolaine ER, Anvar SA, Khan A. MRI findings of isolated beta-2 microglobulin amiloidosis presenting as a cervical spine mass: case report and review of literature. Clin Imaging. 1999;23:11-4.
5. Haridas A, Basu S, King A, Pollock J. Primary isolated amyloidoma of the lumbar spine causing neurological compromise: case report and literature review. Neurosurgery. 2005;57:E196.
6. Romero P, Manterola A, Martínez E, Villafranca E, Domínguez MA, Arias F. Compresión medular. Anales Sis San Navarra. 2004;27 Supl 3.

Localizador web
Artículo 202.239

Efecto rebote tras la inhalación de prostaciclina en hipertensión pulmonar

Sr. Editor: La hipertensión pulmonar primaria es una enfermedad de mal pronóstico, en la que la mediana de supervivencia tras el diagnóstico es inferior a 3 años[1]. Uno de los pilares terapéuticos es la prostaciclina. El iloprost es un análogo que, de forma inhalada, presenta efectos similares[2], y es eficaz y seguro[3]. Por otro lado, hay estudios que muestran una duración de efectos menor de la esperada[4,5]. Exponemos el caso de una paciente en la que observamos, no solamente el cese de efecto temprano, sino además un efecto rebote con empeoramiento de la hemodinámica.

Mujer de 32 años, sin antecedentes de interés, que consultó por síncopes y disnea progresiva en los últimos 3 meses. A la exploración destacaba: presión arterial 90/60 mmHg, clic pulmonar con soplo eyectivo y refuerzo del 2.º ruido con soplo protomesodiastólico, semiología derrame pleural basal derecho, ascitis, hepatomegalia y ligeros edemas maleolares. En la analítica, se apreció aumento de bilirrubina y transaminasas con serología frente a VHB y VHC negativa. La radiografía de tórax y la tomografía computarizada mostraron aumento del tamaño de la silueta cardíaca a partir del tronco de la arteria pulmonar y cavidades derechas con derrame pleural subdiafragmático derecho. En el ecocardiograma se observó dilatación marcada de cavidades derechas, con depresión moderada de la función sistólica ventricular e hipertensión pulmonar (PAP de 85-90 mmHg). La fracción de eyección isotópica del ventrículo derecho fue del 25%. Se instauró tratamiento anticoagulante con dicumarínicos, digital, diuréticos y dobutamina, y se obtuvo una ligera mejoría. En esta situación, se efectuó una prueba de vasorreactividad con dosis crecientes de prostaciclina intravenosa, que mostró reducción de las resistencias pulmonares, por lo que se instauró tratamiento vasodilatador con iloprost, mediante nebulizador, a la dosis de 6,75 μg/4 h (40,5 μg/día).

La respuesta clínica inicial fue buena, pero a las 3 semanas se observó que, tras 30 min de mejoría después de la administración del aerosol, presentaba mayor disnea. El registro ecocardiográfico continuo efectuado previo a la administración, a los 20 min y a los 60 min, puso de manifiesto que, tras una mejoría inicial que se mostraba como un aplanamiento diastólico menor del tabique interventricular (que adoptó una curvatura convexa hacia arriba), acompañado de disminución de la regurgitación tricuspídea de grado grave a ligero, con disminución de la velocidad máxima de su flujo (de 3,7 a 3 m/s) y del gradiente auriculoventricular (de 55 a 36 mmHg) –como expresión de la disminución de la presión telediastólica ventricular–, se producía un empeoramiento paulatino posterior con efecto rebote, expresado como una rectificación del tabique interventricular mayor que en el momento inicial, que adoptó concavidad superior y estuvo acompañado de un aumento de la regurgitación tricúspide a grave, con incremento de la velocidad máxima del flujo (4,6 m/s) y del gradiente auriculoventricular (85 mmHg).

Ante este hallazgo, se realizó el paso a la administración intravenosa en infusión continua, con lo que la paciente permaneció estable.

Un efecto en el tiempo menor de lo esperado del iloprost inhalado ha sido informado en casos aislados[5]. La duración de los efectos terapéuticos en nuestro caso es similar a la que encuentran Fruhwald et al[5] en los registros hemodinámicos realizados en 5 pacientes, y que atribuyen a infradosificación. En nuestro caso, como en el de estos autores, el efecto terapéutico agudo es adecuado, por lo que no creemos que un aumento de dosis, como ellos proponen, sea la solución, ya que aumentaríamos los posibles efectos secundarios sin mejorar el efecto agudo. Aumentar la frecuencia de administración supondría perder la ventaja de administración discontinua que tiene este fármaco, y además habría el problema de las administraciones nocturnas.

Además de esta corta duración de los efectos, queremos reseñar el efecto rebote que presenta nuestra paciente, y que Schenk et al[4] indican que puede ser mortal. El registro continuo ecocardiográfico estableció un diagnóstico adecuado, lo que permite adecuar el enfoque terapéutico a las necesidades de la paciente.

En conclusión, el tratamiento vasodilatador en pacientes con hipertensión pulmonar grave no está exento de riesgos potencialmente fatales, por lo que deben extremarse las precauciones y analizar la opción terapéutica más apropiada en cada caso. El registro ecocardiográfico continuo puede ser una herramienta útil en estos casos.

José A. Moro[a,b], Luis Almenar[a], Pilar Morales[c] y Ana Osa[a]

[a]Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante.
Servicio de Cardiología.
[b]Fundación para la Investigación.
[c]Unidad de Trasplante Pulmonar.
Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med. 1991;115:343-9.
2. Mikhail G, Gibbs J, Richarson M, Wright G, Khaghani A, Banner N, et al. An evaluation of nebulized prostacyclin in patients with primary and secondary pulmonary hypertension. Eur Heart J. 1997;18:1499-504.
3. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2002;347:322-9.
4. Schenk P, Petkov V, Madl C, Kramer L, Kneussl M, Ziesche R, et al. Aerosolized iloprost therapy could not replace long-term IV epoprostenol (prostacyclin) administration in severe pulmonary hypertension. Chest. 2001;119:296-300.
5. Fruhwald FM, Kjellstrom B, Perthold W, Watzinger N, Maier R, Grandjean PA, et al. Continuous hemodynamic monitoring in pulmonary hypertensive patients treated with inhaled iloprost. Chest. 2003; 124:351-9.