

Síndrome serotoninico secundario al uso de paroxetina en una paciente en hemodiálisis periódica

Serotonin syndrome secondary to the use of paroxetine in a patient under systematic hemodiálisis regime

Dr. Eliseo Capote Leyva^I; Dr. Emilio Carlos Fors López^{II}; Dr. Norlán Rodríguez Apolinario^I; Dr. Edgar Luis Morejón Palacios^{II}; Cor. Juan Castañer Moreno^{III}; Dr. Osvaldo González Ramos^{II}

^I Especialista de I Grado en Medicina Interna y Nefrología. Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay". La Habana, Cuba.

^{II} Especialista de I Grado en Nefrología. Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay". La Habana, Cuba.

^{III} Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Nefrología. Profesor Titular. Instituto Superior de Medicina Militar " Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

RESUMEN

El síndrome serotoninico es una situación clínica que se caracteriza por alteraciones del estado mental, inestabilidad autonómica y anormalidades neuromusculares como tremor, hiperreflexia o mioclonías y que puede aparecer como complicación por el uso de medicamentos que incrementan los niveles de serotonina como los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina, o la asociación de estos con otras drogas como los inhibidores de la monoaminoxidasa. Se presenta el caso de una paciente de 78 años de edad con insuficiencia renal crónica terminal por hipertensión arterial, bajo tratamiento de hemodiálisis periódica, que desarrolla un síndrome serotoninico secundario al uso de 20 mg diarios de paroxetina que se comenzaron a administrar por un cuadro depresivo, previamente fueron descartadas enfermedades infecciosas, metabólicas, neurológicas y la sobredosis de algún medicamento. La paciente mejoró después de la suspensión de la paroxetina.

Palabras clave: Síndrome serotoninico, paroxetina, insuficiencia renal crónica, hemodiálisis.

ABSTRACT

Serotonin syndrome is a clinical situation characterized by altered state of mind, autonomic instability and neuromuscular anomalies such as tremor, hyperreflexia or myoclonia, which are symptoms that may occur as a result of the use of drugs that increase serotonin levels when acting as selective serotonin reuptake inhibitors or their association with other drugs as monoaminoxidase inhibitors. This paper presented the case of a 78 years-old female patient suffering from terminal chronic renal failure caused by hypertension, low therapy of periodic hemodialysis which gave rise to serotonin syndrome secondary to the daily use of 20 mg paroxetine prescribed for a depression condition. Infectious, metabolic, neurological diseases as well as some drug overdose were ruled out. The patient improved her condition after paroxetine treatment was suspended.

Key words: Serotonin syndrome, paroxetine, chronic renal failure, hemodialysis.

INTRODUCCIÓN

El síndrome serotoninéutico es una situación clínica que se caracteriza por alteraciones del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares como tremor, hiperreflexia o mioclonías, y es el resultado de una estimulación excesiva de receptores nerviosos centrales de 5-hidroxitriptamina (5HT_{1a} y 5HT₂).¹

Esta estimulación es secundaria al uso de medicamentos que incrementan los niveles de serotonina como los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (IRSS), entre los que se encuentran la paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina y citalopram. Estos medicamentos son ampliamente utilizados en la actualidad en trastornos psiquiátricos como la depresión, y han ido sustituyendo a otras drogas como los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) por tener menos efectos indeseables.^{2,3}

El síndrome serotoninéutico se ve sobre todo en pacientes que han ingerido dosis altas de IRSS debido a intentos suicidas o a la interacción con otros medicamentos como los IMAO, no obstante se han reportado algunos casos secundarios a dosis terapéuticas de estos.¹⁻³

Desde el punto de vista clínico las manifestaciones pueden ser leves (temblores, confusión, midriasis, movimientos extrapiramidales), moderadas (agitación, hiperreflexia, ataxia, diaforesis, eritrodermia) o graves (delirio, rigidez, fiebre, mioclonías, diarreas).⁴

Por lo infrecuente de la presentación de un síndrome serotoninéutico en nuestro medio y sobre todo por el uso de dosis terapéutica de un IRSS, se presenta el caso de una paciente con insuficiencia renal crónica terminal y bajo tratamiento de hemodiálisis periódica a la que se le indican 20 mg diarios de paroxetina por un cuadro depresivo y desarrolla un síndrome serotoninéutico.

CASO CLÍNICO

Paciente MGF, del sexo femenino, de 78 años de edad, con antecedentes patológicos personales de depresión e insuficiencia renal crónica terminal, a esta última llega por hipertensión arterial por lo que se le realizó hemodiálisis desde hace unos 12 meses durante 3,5 h, 3 veces a la semana y se utilizó como acceso vascular una fístula arteriovenosa autóloga. Después de 5 meses en hemodiálisis, la paciente positiviza anticuerpos contra el virus de la hepatitis C.

Luego del inicio del tratamiento depurador en la paciente se van profundizando elementos clínicos de depresión y su psiquiatra le indica tratamiento con 20 mg diarios de paroxetina. Una semana después de la indicación la paciente es traída al Servicio de Nefrología en su turno de hemodiálisis con un cuadro de desorientación temporoespacial y en persona, e intranquilidad; no se recogían elementos de fiebre, escalofríos, caída de sus pies o golpes en la cabeza, cefalea, tos, expectoración o ingestión de otras drogas que no fueran las que la paciente habitualmente tomaba (nifedipino 30 mg/día, ranitidina 150 mg/d, carbonato de calcio 3 g/d y ácido fólico 5 mg/d).

Al examen físico también se constató una frecuencia cardiaca de 110 latidos por minuto, tensión arterial de 150/100 mmHg, frecuencia respiratoria de 24/min, midriasis bilateral ligera, hiperreflexia osteotendinosa y movimientos mioclónicos. Se decide realizar hemodiálisis para lo cual es necesario restringirla por la agitación psicomotora, pero después del tratamiento depurador no hay mejoría clínica. Se le realizó punción lumbar, tomografía computadorizada de cráneo y glicemia que fueron normales; el hemograma mostró un hematócrito en 0,30, el leucograma con diferencial fue normal al igual que la radiografía AP del tórax. Se decide suspender la paroxetina y 48 h después la paciente comienza a mejorar desapareciendo todos los elementos clínicos mencionados entre el quinto y el séptimo día.

COMENTARIOS

Esta paciente comienza con un cuadro clínico compatible con un síndrome serotoninico de ligero a moderado después de iniciar el tratamiento con paroxetina, que aunque no es un medicamento existente en nuestro mercado es enviado por familiares desde el exterior o a través de donaciones que llegan a nuestros hospitales. No obstante, se cuenta en el último Formulario Nacional de Medicamentos cubano con la sertralina que es también un IRSS.⁵

Aunque la mayoría de los casos reportados en la literatura médica con un síndrome serotoninico secundario al uso de paroxetina se deben al uso de sobredosis o a su interacción, fundamentalmente con inhibidores de la monoaminoxidasa;¹⁻³ también se han realizado reportes, aunque pocos, por el uso de dosis terapéuticas de 10-60 mg diarios).⁶⁻⁹ *Kaneda* y otros⁸ reportaron un caso y sugirieron que fue debido a un polimorfismo genético de la enzima hepática CYP2D6 responsable del metabolismo de la paroxetina.

Nuestra paciente aunque era portadora de una hepatitis C, no tenía síntomas o signos compatibles con un período de actividad de esta; las pruebas funcionales hepáticas se encontraban dentro de límites normales y desde el punto de vista ultrasonográfico, el hígado se veía normal, por lo que no existía un daño hepático que pudiera explicar el síndrome serotoninico en esta paciente a partir de un metabolismo inadecuado de la paroxetina. Tampoco la paciente tomaba medicamentos como antidepresivos tricíclicos, neurolépticos fenotiacínicos, antiarrítmicos tipo 1c o betabloqueadores, que son drogas con un metabolismo

hepático similar y pueden enlentecer el metabolismo y la eliminación de la paroxetina.

Se plantea incluso que no existe correlación entre la clínica y los niveles plasmáticos y que las técnicas extractivas no están indicadas ya que su depuración es sobre todo hepática y tiene una alta unión a proteínas plasmáticas; en este caso la hemodiálisis no mejoró el cuadro clínico de la paciente, lo cual sólo se logró al suspender la paroxetina después de descartar la existencia de enfermedades infecciosas, traumáticas, metabólicas o cerebro vasculares y sin otra medida terapéutica.

En 1991, *Sternbach*¹⁰ describió los criterios para el diagnóstico del síndrome serotoninico, consistían en 12 criterios, de los cuales la presencia de tres o más asociados a la adición o incremento de un agente serotoninérgico son compatibles con este síndrome.

Los criterios son: cambios en el estado mental, agitación, diaforesis, diarrea, fiebre, hiperreflexia, incoordinación, mioclonías, temblores, tremor, descarte de otros agentes causales (infecciones, sobredosis de un medicamento o tóxico, trastorno metabólico) y el no uso de agentes neurolépticos o incremento de la dosis de estos antes de la aparición de los síntomas y signos consistentes con síndrome serotoninico.

La paciente que se presenta tenía 6 de los criterios mencionados confirmando el diagnóstico de síndrome serotoninico (cambios en el estado mental, agitación, hiperreflexia, mioclonías, se descartaron otros agentes causales y no usaba ningún agente neuroléptico).

El tratamiento del síndrome serotoninico se basa en la suspensión del IRSS y en una terapia de soporte como: medidas antitérmicas, antihipertensivas e incluso ventilación mecánica en caso de ser necesario. Se recomienda también el uso de ciproheptadina, que es un antihistamínico con propiedades antimuscarínicas y acción antagonista inespecífica de los receptores 5HT_{1a} y 5HT₂, aunque existen resultados contradictorios en relación con su efectividad, probablemente por el uso de dosis bajas cuando se recomiendan hasta 32 mg en el primer día de tratamiento para contrarrestar las manifestaciones serotoninicas.¹

En el mundo se reportan casos como este desde la década de los años 90 del siglo pasado. En la literatura médica nacional no se reporta ningún caso. No obstante es importante tener en cuenta el síndrome serotoninico secundario al uso de IRSS, aun en dosis terapéuticas, en pacientes con un síndrome confusional sean o no adultos mayores, ya que la simple suspensión del mismo constituye la medida terapéutica fundamental asociada o no a la ciproheptadina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Velez LI, Shepherd G, Roth BA, Benitez FL. Serotonin syndrome with elevated paroxetine concentrations. *Ann Pharmacother*. 2004;38(2):269-72.
2. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42(3):277-85.

3. Terao T, Hikichi T. Serotonin syndrome in a case of depression with various somatic symptoms: the difficulty in differential diagnosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31(1):295-6.
4. Marruecos L. Intoxicación medicamentosa aguda. En: Farreras P, Rozman C, eds. *Medicina Interna*. 14ta ed. Madrid: Ediciones Harcourt; 2000. p. 987.
5. Ministerio de Salud Pública. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Formulario Nacional de Medicamentos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 461.
6. Paruchuri P, Godkar D, Anandacoomarswamy D, Sheth K, Niranjana S. Rare case of serotonin syndrome with therapeutic doses of paroxetine. *Am J Ther*. 2006; 13(6):550-2.
7. Mills KC. Serotonin syndrome. *Am Fam Physician*. 1995;52:1475-82.
8. Kaneda Y, Kawamura I, Fujii A, Ohmori T. Serotonin syndrome: "potential" role of the CYP2D6 genetic polymorphism in Asians. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002; 5:105-6.
9. Ochiai Y, Katsu H, Okino S, Wakutsu N, Nakayama K. A prolongation case of the serotonin syndrome by paroxetine: about the recovery process. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 2003; 105:1532-8.
10. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*. 1991; 148:705-13.

Recibido: 16 de septiembre de 2008.

Aprobado: 3 de noviembre de 2008.

Dr. *Eliseo Capote Leyva*. Hospital Militar Central "Dr. Carlos J. Finlay". Avenida 31 y 114, Marianao, La Habana, Cuba. Correo electrónico: eliseocapote@infomed.sld.cu