



INSTITUTO NACIONAL  
DE PSIQUIATRÍA  
RAMON DE LA FUENTE

# Información

## Clínica

Volumen 17

Número 2

Febrero 2006

### Control y suspensión de benzodiazepinas en adultos mayores

■ La alta incidencia del insomnio en la población de adultos mayores se acompaña de un aumento en el uso de fármacos hipnóticos. No se recomienda el uso prolongado de estos medicamentos debido a sus potenciales efectos adversos y al aumento en el riesgo de caídas, fracturas de cadera, accidentes automovilísticos y mortalidad. La suspensión de hipnóticos, en especial de las benzodiazepinas, resulta un gran reto después de su uso prolongado, aunque hayan sido empleadas a dosis bajas. Se ha documentado que las terapias conductuales han sido efectivas para el manejo del insomnio en pacientes no medicados, y se ha encontrado que, para lograr una reducción significativa del uso de hipnóticos, es necesario establecer un programa de disminución paulatina de los medicamentos con fechas fijas y consultas semanales. Si se añade un tratamiento psicológico, se reducen los síntomas de abstinencia. El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia de la disminución gradual supervisada, de la terapia cognitivo conductual y de la combinación de ambas para la suspensión de benzodiazepinas en adultos mayores con insomnio crónico; asimismo examinar sus efectos a 3 y a 12 meses sobre las características objetivas y subjetivas del sueño.

#### Método

Se incluyó a 76 adultos mayores de 55 años, que habían usado benzodiazepinas para conciliar el sueño por lo menos en 50% de las noches durante los últimos 3 meses, con dificultad para mantener o iniciar el sueño por lo menos 3 días a la semana durante 6 meses, con deterioro de la función diaria y que no padecieran otra psicopatología ni consumieran otro medicamento psicotrópico. Se les distribuyó aleatoriamente en cada una de las tres condiciones del tratamiento, las cuales se llevaron a cabo en el lapso de 10 semanas: 1) Disminución gradual supervisada (DGS): Se les proporcionó un programa de disminución paso a paso, con el objetivo de eliminar el uso de benzodiazepinas y se les citó a una sesión semanal

para revisar el programa de disminución, documentar cambios en el insomnio y vigilar los síntomas de abstinencia. 2) Terapia cognitivo conductual (TCC): Los pacientes asistieron semanalmente a sesiones grupales de 90 minutos. La intervención conductual incluía terapia de restricción de sueño y procedimientos de control de estímulos. El componente cognitivo se diseñó para modificar las creencias y actitudes falsas que aumentan el insomnio. 3) Combinación de DGS+TCC. Para medir las variables se utilizaron: a) diarios de sueño: los pacientes los completaron por la mañana, 2 semanas antes de iniciar el tratamiento, a los 3 y a los 12 meses después del tratamiento, b) polisomnografía: se realizaron registros de sueño durante 3 noches consecutivas pre y post tratamiento y a los 12 meses de seguimiento. Para la evaluación de los síntomas se utilizó el Índice de Severidad del Insomnio y los Inventarios de Beck de Depresión y de Ansiedad. Se usaron los 20 reactivos diseñados por el Instituto Clínico de Evaluación de Retiro de Benzodiazepinas en los pacientes asignados a la disminución gradual de medicamento y a la terapia combinada. Se tomaron muestras de orina y plasma en la primera noche de cada

### Contenido

<b>Control y suspensión de benzodiazepinas en adultos mayores</b>	<b>7</b>
<b>La predicción clínica de la respuesta al tratamiento antidepresivo</b>	<b>8</b>
<b>El Riluzol: ¿nueva alternativa farmacológica para el tratamiento de la ansiedad?</b>	<b>9</b>
<b>Los fármacos antidepresivos reducen el riesgo de suicidio en los pacientes deprimidos de la tercera edad</b>	<b>10</b>
<b>Conceptos actuales: el síndrome serotoninérgico</b>	<b>11</b>

registro para identificar el uso de benzodiazepinas, otros sedantes hipnóticos y alcohol. El análisis estadístico se basó en un diseño aleatorizado grupo por tiempo de parcelas subdivididas; se usaron modelos mixtos lineales, se realizó la prueba F de Satterthwaite. Además se utilizaron contrastes *a priori* para hipótesis específicas y un modelo de estimación general para los tres efectos principales de la proporción de los pacientes sin medicamento.

### Resultados

Sesenta y nueve pacientes completaron el estudio (TCC n=24, DGS n= 25 y TCC+DCG n= 27). Uso de benzodiazepinas: La dosis promedio disminuyó en los 3 grupos, de 9.54 mg/d a 0.96mg/d post tratamiento (p=0.0001), e incrementó a 1.31 mg/d a los 12 meses. La frecuencia del uso de benzodiazepinas después del tratamiento fue de 1.3 noches por semana; 1.39 a los 3 meses y 2.29 a los 12 meses, en comparación con 6.7 al inicio del estudio. Los tres grupos tuvieron una disminución significativa de la frecuencia del uso de benzodiazepinas después del tratamiento (p=0.0001); resultó más baja en el grupo que recibió terapia combinada comparado con los otros 2 grupos. De los pacientes 63% había dejado de consumir benzodiazepinas, con una proporción significativamente más alta de pacientes en el grupo que recibió terapia combinada (p=0.002).

### Diarios de sueño

Los pacientes en el grupo de TCC y en el de terapia combinada presentaron una reducción significativa en el tiempo total de vigilia (p=0.002). La comparación del postratamiento con el seguimiento a 3 y 12 meses reveló un aumento de la eficiencia (p=0.03) y del tiempo total de sueño (0.0001) y una disminución de la latencia al inicio del sueño (0.03).

### Polisomnografía

Los porcentajes de las fases del sueño 3 y 4 y el sueño REM aumentaron significativamente (p=0.005 y p=0.006), mientras que hubo una disminución de la fase 2 (p=0.0001) y del tiempo total de sueño (p=0.0001), después del tratamiento en los 3 grupos.

### Resultados clínicos

En los 3 grupos se encontró una disminución significativa después del tratamiento en la puntuación del Índice de Severidad del Insomnio (p=0.0001). Los Inventarios de Beck de Depresión y de Ansiedad disminuyeron significativamente del inicio al final del tratamiento (p=0.0001).

### Conclusiones

La TCC y la disminución supervisada son efectivas para reducir el uso de benzodiazepinas en adultos mayores, pero la terapia combinada es mejor. Es necesario realizar consultas periódicas para mantener el apego a los procedimientos para combatir el insomnio y disminuir las recaídas en el uso de benzodiazepinas.

(Daniela Díaz Jaimes)

### Bibliografía

MORIN CM, BASTIEN C, GUAY B y cols: Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry*, 161(2): 332-342, 2004.

## La predicción clínica de la respuesta al tratamiento antidepressivo

■ A pesar de que en las últimas cinco décadas el tratamiento farmacológico para la depresión ha presentado un desarrollo impactante, aún casi la mitad de todos los pacientes que reciben antidepressivos no mejora o permanece con manifestaciones residuales y limitaciones funcionales. Por otra parte, el clínico carece todavía de información empírica que le oriente a seleccionar el tratamiento con mayores posibilidades de éxito para cada paciente en particular. Los beneficios potenciales de encontrar características clínicas que puedan predecir la respuesta antidepressiva son indudables, ya que evitarían someter a los pacientes a tratamientos inefectivos durante semanas o meses. De igual manera, reducirían el riesgo suicida que en algunos pacientes permanece mientras no se resuelve el episodio. Se estima que las diferencias en la respuesta individual a los antidepressivos se deben a que existen diversas formas de alteraciones neurobiológicas en los sujetos enfermos. Si se considera que esta supuesta heterogeneidad biológica está reflejando heterogeneidad sintomática o fenomenológica, entonces el parámetro clínico deberá servir para orientar al médico a seleccionar el tratamiento más eficaz. Desde hace ya un buen tiempo el retardo psicomotor se ha asociado con cierto tipo de psicopatología, lo cual hace que esta característica sintomática resulte idónea para considerarla en la predicción de la respuesta antidepressiva.

Existen múltiples evidencias para considerar que el retardo psicomotor está asociado con deficiencias en la actividad dopaminérgica central. Debido a que tanto la bradicinesia como la bradipsiquia son manifestaciones frecuentemente presentes en la enfermedad de Parkinson, se ha sugerido que la presencia de estos síntomas en el enfermo deprimido está reflejando un funcionamiento anormal de la dopamina. Como dato adicional a esta teoría, hay estudios publicados que muestran que los pacientes deprimidos con retardo psicomotor tienen niveles más bajos de ácido homovanílico en el líquido cefalorraquídeo que aquéllos sin retardo. De manera más reciente, los datos obtenidos en estudios de neuroimagen que identifican el grado de unión de radiomarcadores al receptor D2 de dopamina, muestran que en los deprimidos con retardo hay una reducción de la función dopaminérgica en el estriado. La reducción en la velocidad del procesamiento psicomotor determinada por métodos neuropsicológicos cuantitativos (como por ejemplo la velocidad de reacción

y el inicio y espontaneidad de la respuesta motora) es una medida que hasta donde se sabe, también refleja una deficiencia de dopamina. Por lo tanto es razonable asumir que además de las alteraciones dopaminérgicas estriatales, cualquier anomalía a cualquier nivel de las estructuras involucradas en las funciones psicomotoras estará involucrada en los procesos de retardo psicomotor (por ejemplo en los circuitos dorsolaterales frontales que tienen conexiones con el estriado). Esto se demuestra en buen número de informes que encuentran una correlación inversa entre el grado de retardo psicomotor y el metabolismo y/o flujo sanguíneo en la región frontal dorsolateral del hemisferio izquierdo. Si bien estas alteraciones funcionales se muestran en la mayor parte de los deprimidos, parece ser que son más evidentes cuando hay presencia sintomática de retardo. En conjunto los datos señalan que en los deprimidos con retardo psicomotor es muy probable que exista un fenómeno de hipoactividad dopaminérgica en las estructuras frontales y subcorticales, y que este fenómeno contribuya al desarrollo de las manifestaciones clínicas del trastorno. De confirmarse lo anterior, esta relación sería por lo tanto de suma importancia terapéutica ya que en teoría este subtipo de pacientes deprimidos respondería mejor a tratamientos que aumenten la actividad de dopamina y no a otro tipo de antidepressivos.

Un trabajo publicado recientemente abordó estos conceptos y se propuso determinar si la presencia de retardo psicomotor podría predecir una mala respuesta terapéutica a la fluoxetina. Su hipótesis fue que existiría una relación inversa entre la respuesta a un inhibidor selectivo de recaptura de serotonina sin efecto dopaminérgico y el grado de retardo presente en los pacientes medido a través de procedimientos neuropsicológicos. Para este fin reclutaron a pacientes con depresión mayor de tipo unipolar, sin síntomas psicóticos y sin ningún otro trastorno psiquiátrico. Se puso especial énfasis en no seleccionar sujetos con evidencia de daño orgánico, enfermedades degenerativas o con alteraciones cognitivas o de lenguaje, secundarias o no a otras enfermedades en general. No se incluyó a sujetos adolescentes ni a mayores de 65 años. Después de una semana de evaluación sin medicación, todos los sujetos recibieron fluoxetina con un procedimiento abierto y fueron evaluados de manera secuencial a lo largo de 12 semanas. Durante la semana de evaluación se les aplicó una batería de pruebas neuropsicológicas. Se eliminó después de esta fase a aquellos que en la escala de Impresión Clínica Global mostraran una calificación de “mejorado” o “muy mejorado”. La dosis del medicamento administrado estuvo en rango de 10 hasta 60 mg al día, ajustada de acuerdo con respuesta y tolerancia. Al final del estudio quienes fueron calificados como “mejorados” o muy “mejorados” en la escala previamente mencionada, se consideraron como respondedores a la fluoxetina. El no obtener esta calificación se consideró como no respuesta. De un total de 47 pacientes que ingresó al estudio y que contó con las pruebas neuropsicológicas basales, sólo 37 lo completaron ya que el resto se eliminó por diversas razones. No se

encontraron diferencias significativas en los resultados de las pruebas neuropsicológicas ni en las características clínicas entre los pacientes eliminados y los que sí terminaron el estudio. Las pruebas neuropsicológicas aplicadas se seleccionaron considerando la experiencia de estudios previos, utilizando aquellas que hubiesen relacionado la velocidad de respuesta con la función dopaminérgica, con las áreas cerebrales incluidas dentro de los circuitos estriato-frontales y con la respuesta antidepressiva. La respuesta al tratamiento se determinó con la calificación en la escala de Hamilton para depresión.

El análisis de varianza multivariado mostró que las diferencias globales en las pruebas neuropsicológicas de velocidad de respuesta diferenciaron a los respondedores de los no respondedores a fluoxetina. El desempeño en el resto de los dominios cognoscitivos no fue un factor para identificar estas diferencias. Los resultados de este estudio concluyen que los deprimidos con retardo psicomotor tienen una mala respuesta al tratamiento con un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina. Se postula que esta mala respuesta se debe a que la deficiencia funcional predominante en los individuos con esta característica clínica es fundamentalmente de tipo dopaminérgico. Los hallazgos son los específicos de una deficiencia en la velocidad de procesamiento de la información, ya que el desempeño de estos sujetos en otras funciones cognitivas fue normal. No obstante la claridad de los resultados encontrados, este trabajo no deja de tener ciertas limitaciones metodológicas. Por una parte hay que considerar que es un estudio abierto, con una muestra limitada y sin grupo control con placebo. Por lo tanto no es posible identificar si la respuesta clínica observada es adjudicable al medicamento o bien a otra situación inespecífica. Además es necesario considerar que los resultados con la fluoxetina no necesariamente se pueden generalizar a otro tipo de fármacos del mismo grupo. A pesar de estas limitaciones, estudios como éste no dejan de tener valor clínico. Además de tener utilidad de predicción de respuesta terapéutica, el retardo psicomotor en los deprimidos puede servir para identificar a un subgrupo homogéneo dentro de la amplia categoría de la patología depresiva. El contar con poblaciones más homogéneas en las cuales efectuar estudios neurobiológicos (por ejemplo de imágenes cerebrales), podría beneficiar la selección más precisa de sujetos en quienes se ha de buscar alteraciones particulares.

(Mario Gonzalez Zavala)

### **Bibliografía**

TAYLOR BP, BRUDER GE, STEWART JW y cols: Psychomotor slowing as a predictor of fluoxetine nonresponse in depressed outpatients. *Am J Psychiatry*, 163:73-78, 2006.

## **El Riluzol: ¿nueva alternativa farmacológica para el tratamiento de la ansiedad?**

■ Los trastornos de ansiedad corresponden a las manifestaciones psicopatológicas más frecuentemente encontradas en la población general. Si bien las benzodiazepinas son las alternativas más utilizadas desde hace ya mucho tiempo, no son ciertamente los fármacos ideales; la sedación que generan limita su utilización. Por otra parte, las interacciones potenciales con otros fármacos y con el alcohol, impiden que se prescriban sin riesgo. Desde hace ya varios años se han buscado alternativas con medicamentos que, con otros mecanismos de acción y con menos efectos adversos, sean efectivos para el tratamiento de los distintos trastornos de ansiedad. Según diversos investigadores, el riluzol parece reunir características farmacológicas que lo colocan como un posible agente ansiolítico. Este fármaco conocido desde hace ya varios años, es un inhibidor de la liberación presináptica del glutamato y es utilizado para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica. Como sucede con muchos otros medicamentos, con el tiempo se descubrió que presentaba también efectos terapéuticos adicionales. Entre estos se identificó que producía actividad antidepresiva y ansiolítica. Por estas razones se hicieron pruebas clínicas con resultados poco concluyentes, sobre todo para pacientes con depresión mayor resistente a otros tratamientos.

Recientemente apareció publicado el informe de un estudio en el que se intentó comprobar su efectividad para el manejo del trastorno de ansiedad generalizada. El estudio efectuado consistió en un ensayo clínico farmacológico de diseño abierto. Un total de 18 pacientes con el diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada fue enrolado una vez que se obtuvo su consentimiento para participar. Después de un periodo de dos semanas libres de medicación, todos recibieron riluzol a una dosis de 100 mg al día durante 8 semanas consecutivas. Quince sujetos (83%) completaron el tiempo total de tratamiento. En promedio, su calificación inicial en la escala de Hamilton para ansiedad fue de 20 puntos y al término de la octava semana la puntuación final fue de 7.5. Del total de los que terminaron, 12 alcanzaron un nivel terapéutico de respuesta, considerada ésta como una reducción de por lo menos 50% de la calificación inicial en la escala de Hamilton al finalizar la octava semana del estudio. El tiempo promedio para empezar a responder fue de 2.5 semanas. Adicionalmente se aplicaron como escalas para evaluar la respuesta global, el Índice de Sensibilidad Ansiosa, cuya calificación se redujo de 29.8 a 19.4, y la escala de Hamilton para depresión que mostró una disminución de 5.3 a 9.5. En el informe también se hace notar que siete pacientes tenían en comorbilidad un trastorno de pánico. De ellos, cinco mostraron una reducción significativa de los síntomas de pánico, con una disminución de puntuación de la escala de Severidad de Pánico de 10.4 a 1.2 al final del estudio. En cuanto a los efectos colaterales, los más frecuentemente documentados fueron: insomnio, náusea, malestar abdominal, sedación y boca seca. No hubo informes de ningún efecto adverso severo. Los autores del trabajo concluyen que si bien éste

es un estudio abierto, el riluzol a una dosis fija de 100 mg al día se asoció con una respuesta ansiolítica rápida y sostenida en pacientes con ansiedad generalizada. La tolerancia en general fue buena.

Tradicionalmente los trastornos de ansiedad y los relacionados con el estrés han sido tratados con fármacos con actividad sobre el sistema gabaérgico y sobre el sistema serotoninérgico. Sin embargo, el papel del glutamato sobre los trastornos de ansiedad es cada vez más reconocido, con la idea de que el efecto ansiolítico de los fármacos se pueda lograr por medio de la modulación de la función glutamatérgica tanto por medio de sus receptores inotrópicos como metabotrópicos. Hay datos provenientes de estudios en animales que demuestran que el glutamato tiene un papel en la génesis de la ansiedad. Estos trabajos han demostrado, a su vez, que la modificación farmacológica de este sistema tiene un efecto ansiolítico potencial. Hay también estudios farmacológicos en humanos que demuestran la eficacia de las sustancias antiglutamatérgicas para el tratamiento del estrés postraumático y el trastorno obsesivo-compulsivo. A pesar de ser preliminar, este trabajo es de interés ya que abre una vía alterna para el tratamiento de la ansiedad. Es muy probable que los compuestos con este efecto farmacológico, como en el caso del riluzol, tengan un futuro favorable y se anexasen al armamentario terapéutico necesario para el tratamiento de los trastornos de ansiedad.

(Gabriela Villarreal)

### **Bibliografía**

MATHEW SJ, AMIEL JM, COPLAN JD y cols: Open-label trial of riluzole in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*, 162: 2379-2381, 2005.

## **Los fármacos antidepresivos reducen el riesgo de suicidio en los pacientes deprimidos de la tercera edad**

■ La incidencia del suicidio como causa de muerte es relativamente baja en la población general, y aunque no es un grave problema de salud pública mundial como serían las enfermedades infecciosas como el SIDA, es una de las principales causas de muerte en los países occidentales, particularmente en la población de adolescentes y de adultos mayores. Sobre el último grupo de edad, el suicidio se considera como la causa con mayores tasas de mortalidad en la mayoría de los países industrializados. No obstante, en México la población geriátrica no es la más representativa en cuanto a tasas de mortalidad por suicidio consumado.

Fischer y Salsman, en el año 2002, señalaron que una proporción importante de pacientes con depresión mayor de inicio tardío (tercera edad) no se detecta como aquejada de un trastorno del

afecto y por lo tanto no recibe tratamiento en forma oportuna. Estos autores señalan que alrededor de 74% de los suicidios consumados en la población geriátrica, tenían antecedentes de depresiones severas previas a la muerte. Por lo tanto, los programas de prevención comprenden la detección oportuna y el tratamiento adecuado para la depresión. Uno de los proyectos líderes dentro de diferentes comunidades en los Estados Unidos de Norteamérica ha sido el llamado "Proyecto de Colaboración para la Prevención del Suicidio dentro del Primer Nivel de Atención en la Población Geriátrica" (PROSPECT). El algoritmo de tratamiento del proyecto recomienda los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) como fármacos de primera elección. El hallazgo de que las ideas suicidas en la población geriátrica bajo tratamiento disminuyen, reforzó el proyecto. Sin embargo, el uso de ISRS dentro de la comunidad geriátrica también se ha asociado con un aumento de la impulsividad y de las conductas autodestructivas. Yoram Barak y su equipo de investigadores decidieron valorar la eficacia de los ISRS en la población geriátrica aquejada de un trastorno depresión mayor en la comunidad de Tel Aviv, Israel. Se revisaron los datos de un periodo de 10 años, que incluyeron a 205 pacientes geriátricos (casos índice) internados por intento de suicidio en el Centro de Salud Mental Abarbanel (enero de 1995 a diciembre del 2004). Los casos índice debían presentar el diagnóstico de un trastorno depresivo mayor único o recurrente, haber tenido un intento de suicidio por lo menos un mes previo a su internamiento, contar con la descripción del método y las circunstancias del intento de suicidio en su expediente y con el tratamiento farmacológico indicado. El grupo control fue conformado por un grupo de pacientes geriátricos que padecían un trastorno depresivo mayor único o recurrente pero sin el antecedente de intento suicida previo. Los casos y controles fueron comparados por edad y sexo. Se analizaron los datos en cuanto a tratamiento farmacológico, subtipo depresivo e historia previa de intentos suicidas.

Los casos índices fueron constituidos por 101 pacientes, de los cuales 59 eran del género femenino con una edad promedio de 76 años. De los pacientes, 66% padecía de un trastorno depresivo mayor recurrente. El grupo control lo conformaron 101 pacientes de los cuales 59 fueron del género femenino con una edad promedio de 76 años; 72% tenía un trastorno depresivo mayor recurrente.

Hubo una diferencia estadísticamente significativa, al comparar los dos grupos, con respecto al tratamiento recibido. De los controles 58% se encontraba recibiendo tratamiento antidepressivo con ISRS en comparación a sólo 42% de los casos índice ( $X^2=5.4$ ,  $gl=1$ ,  $p=0.02$ ). El uso de los ISRS confirió un efecto protector tal como lo demostró la razón de momios de 1.94 (IC de 1.1 a 3.4). Un hallazgo importante fue la proporción de pacientes con antecedentes de intentos suicidas previos en el grupo de casos índice, en comparación con los controles (41% vs. 15%).

Los autores señalan una serie de limitaciones metodológicas en su estudio. Una de ellas, que considero importante, es que alrededor de la mitad de los pacientes que se internaron por intento de suicidio no reunían criterios para el diagnóstico de trastorno depresivo mayor, por lo que la asociación de intentos de suicidio con depresión no queda bien establecida. Aunque la mayoría del grupo de pacientes con depresión sin intento de suicidio se encontraba bajo tratamiento antidepressivo con ISRS, en el grupo de casos índice se presentó una mayor proporción de pacientes con antecedente de intentos suicidas previos, factor que incrementó el riesgo de repetir de nuevo el acto suicida. Aunque se demostró estadísticamente el efecto protector del uso de antidepressivos ISRS en el grupo control, la potencia de este efecto protector es mínima. No hay duda del efecto benéfico de los ISRS en el combate de síntomas depresivos

e ideas suicidas en los pacientes que padecen este tipo de trastorno. La población geriátrica está expuesta con más frecuencia a padecer trastornos del afecto y los ISRS pueden ser una magnífica opción para reducir el potencial autodestructivo, lo que parece no suceder en el grupo de pacientes adolescentes en el que los ISRS se han asociado con un aumento del potencial autodestructivo.

(Héctor Sentfies)

### Bibliografía

- FISCHER LC y cols.: Treatment of elderly and other adult patients for depression in primary care. *J Am Geriatr*, 51:1554-1562. 2003.  
TEICHER MH y cols.: Antidepressant drugs and the emergence of suicidal tendencies. *Drug Saf*, 8:186-212, 1993.  
BARAK Y y cols.: Antidepressants reduce the risk of suicide among elderly depressed patients. *Neuropsychopharmacol*, 31:178-181, 2006.  
Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Estadísticas de intentos de suicidio y suicidios. *Serie Boletín de Estadísticas Continuas, Demográficas y Sociales*. 2005.

## Conceptos actuales: el síndrome serotoninérgico

■ El síndrome serotoninérgico (SS) se describe como una triada clínica consistente en cambios en el estado mental, hiperactividad autonómica y anomalías neuromusculares, aunque no todos estos factores se presentan en todos los pacientes con este trastorno. Los signos de exceso de serotonina son variables, y van desde temblor y diarrea en casos leves, hasta *delirium*, rigidez muscular e hipertermia en casos graves. Se cree que la incidencia del SS es un reflejo del aumento de los agentes pro serotoninérgicos usados en la práctica clínica; resulta difícil realizar una evaluación epidemiológica rigurosa, ya que más de 85% de los médicos no reconoce este síndrome como un diagnóstico clínico, el cual ocurre aproximadamente en de 14% a 16% de las personas que presentan una sobredosis de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS). Existe un gran número de medicamentos y de combinaciones de éstos que se han asociado con el SS. Se incluyen: inhibidores de la MAO, antidepressivos tricíclicos, ISRS, analgésicos opiáceos, medicamentos de venta sin prescripción médica, antibióticos, agentes reductores de peso, antieméticos, agentes para la migraña, drogas de abuso y productos herbales; también la suspensión de medicamentos se ha asociado con el síndrome. Una sola dosis de ISRS ha causado el SS; más aún, la adición de medicamentos que inhiben las isoformas CYP2D6 y CYP3A4 del citocromo a tratamientos con ISRS se ha asociado con esta condición.

El SS incluye un amplio rango de manifestaciones clínicas. Los pacientes con casos leves pueden hallarse afebriles pero tener taquicardia, con notables hallazgos autonómicos a la exploración física, tales como diaforesis, escalofrío o midriasis. La exploración neurológica puede revelar temblor intermitente o mioclonías, así como hiperreflexia. En los casos moderados se encuentran anomalías en los signos vitales: taquicardia, hipertensión e hipertermia. Otros hallazgos comunes a la exploración física son midriasis, peristalsis aumentada, diaforesis. La hiperreflexia y clonus se presentan más frecuentemente en las extremidades inferiores que en las superiores; el reflejo patelar demuestra clonus por varios segundos, mientras que el reflejo braquiorradial sólo está ligeramente aumentado. Los cambios en el estado mental incluyen agitación leve o hipervigilancia, así como ligero aumento

en la velocidad del habla. En contraste, un paciente con un SS grave puede presentar hipertensión y taquicardia graves que se pueden deteriorar abruptamente hasta llegar a un estado de choque franco. Estos pacientes pueden presentar un *delirium* agitado, rigidez muscular e hipertonicidad. La hiperactividad muscular puede producir una temperatura de más de 41.1° C en casos muy graves. Las anomalías en los estudios de laboratorio, en estos pacientes graves, incluyen acidosis metabólica, rabiomiolisis, amino-transferasa y creatinina séricas elevadas, convulsiones, falla renal y coagulopatía intravascular diseminada. Muchas de estas anomalías surgen como consecuencia de una hipertermia mal atendida. La aparición de los síntomas generalmente es rápida, con hallazgos clínicos que se presentan minutos después de un cambio en la medicación o en el envenenamiento autoinducido. El SS no se resuelve espontáneamente si se continúa con la administración de los agentes precipitantes.

La serotonina se produce por la descarboxilación e hidroxilación de L-triptofano. Las neuronas serotoninérgicas en el Sistema Nervioso Central (SNC) se encuentran primariamente en la línea media del núcleo del raquí. La parte rostral de este sistema asiste en la regulación del estado de alerta, comportamiento afectivo, ingesta alimentaria, termorregulación, migraña, emesis y comportamiento sexual. Las neuronas del raquí en la parte inferior del puente y la médula participan en la regulación de la nocicepción y del tono muscular. En la periferia, el sistema de serotonina ayuda a la regulación del tono vascular y la motilidad gastrointestinal. Ningún receptor en particular parece ser responsable del desarrollo del SS, aunque existen pruebas que sugieren que el agonismo de receptores 5-HT<sub>2A</sub> contribuye sustancialmente a esta condición; también se cree que la noradrenalina (NA) juega un papel importante, ya que las concentraciones de ésta en este síndrome se correlacionan con la evolución clínica. No existen estudios de laboratorio que confirmen el diagnóstico de SS. En su lugar, la existencia de temblor, clonus o acatisia sin que se presenten signos extrapiramidales debe hacer pensar a los clínicos en esta entidad diagnóstica, que se debe inferir por la historia clínica y el examen físico. Este último debe enfocarse en síntomas como reflejos osteotendinosos profundos, clonus, rigidez muscular, así como otros más: tamaño pupilar, sequedad de la mucosa oral, intensidad de los sonidos peristálticos, color de la piel y la presencia o ausencia de diaforesis. Los autores consideran que el clonus es el hallazgo más importante para establecer el diagnóstico de SS. El diagnóstico diferencial incluye envenenamiento con anticolinérgicos, hipertermia maligna y síndrome neuroléptico maligno; todos se pueden distinguir del SS por la clínica y por el historial de medicamentos. Los pacientes con el síndrome anticolinérgico tienen los reflejos normales y presentan midriasis, *delirium*, mucosa oral seca, piel eritematosa y caliente, retención urinaria y ausencia de ruidos peristálticos. La hipertermia maligna es un trastorno farmacogenético caracterizado por un aumento en las concentraciones de dióxido de carbono, hipertonicidad, hipertermia y acidosis metabólica; dicho trastorno ocurre minutos después de la ingesta de agentes anestésicos inhalantes. La piel presenta áreas cianóticas que contrastan con parches hiperhémicos; los pacientes presentan rigidez severa e hiporreflexia. Por otro lado, el síndrome neuroléptico maligno es una reacción idiopática a antagonistas dopaminérgicos, una condición con un inicio insidioso, bradicinesia o acinesia, rigidez muscular, hipertermia, alteraciones del estado de conciencia e inestabilidad autonómica. Los síntomas aparecen a lo largo de varios días.

El manejo del SS consiste en retirar los agentes precipitantes, proveer cuidados de apoyo, controlar la agitación, administrar antagonistas 5-HT<sub>2A</sub>, controlar la inestabilidad autonómica y la hipertermia. Muchos casos de SS se resuelven en un lapso de 24

horas, después de haber suspendido el fármaco serotoninérgico, pero no siempre es el caso. Los cuidados de apoyo consisten en la administración de líquidos intravenosos y la corrección de signos vitales. Obviamente, la intensidad del tratamiento va a depender del grado de la enfermedad. Los casos leves (p. ej., hiperreflexia y temblor pero no fiebre) se pueden tratar con cuidado de apoyo, eliminación de medicamentos precipitantes y tratamiento con benzodiazepinas. En los casos moderados se debe corregir intensamente las anomalías cardiorrespiratorias y térmicas y se puede administrar antagonistas 5-HT<sub>2A</sub>. Los pacientes con hipertermia (mayor a 41.1° C) están gravemente enfermos y deben recibir los tratamientos descritos previamente así como sedación inmediata, parálisis neuromuscular e intubación orotraqueal. El SS puede prevenirse con la combinación de varios factores: investigación farmacogenómica, educación de los clínicos, modificación de las prácticas de prescripción y el empleo de los avances tecnológicos. La aplicación de los principios farmacogenómicos puede proteger a los pacientes en riesgo de este síndrome, antes de la administración de agentes serotoninérgicos. La evitación de la polifarmacia es crítica para la prevención del SS.

(Mónica del Río Cabrero)

### Bibliografía

BOYER EW, SHANNON M: Current concepts: the serotonin syndrome. *New Engl J Med*, 352(11):1112-1120, 2005.

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Director Emérito  
Dr. Ramón de la Fuente.

Editor de la publicación  
Dr. Gerardo Heinze.

Jefe del Departamento de Publicaciones  
Dr. Héctor Pérez-Rincón.

Dirección: Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco Deleg. Tlalpan, 14370 México, D.F. Teléfono: 5655-28-11. Fax: 5655-04-11.

#### Suscripción anual 2006

	Nacional	Extranjero*
Instituciones	\$ 220.00	USD 60.00
Personas físicas	\$ 220.00	USD 50.00
Estudiantes con credencial vigente	\$ 110.00	USD 50.00
Números sueltos o atrasados	\$ 30.00	USD 6.00

\* Estos precios incluyen el correo aéreo.

Departamento de Publicaciones:

Norma Vollrath, Mario Aranda Marqués, Laura de los Angeles Díaz y Elizabeth Cisneros.

