

EL SINDROME DE INTERRUPCION DE LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACION DE SEROTONINA

Por JORGE R. TELLEZ-VARGAS*

RESUMEN

Los pacientes que suspenden los tratamientos farmacológicos (antidepresivos, estabilizadores del ánimo o antipsicóticos) presentan con frecuencia síntomas somáticos y cognoscitivos que pueden, en algunos casos, como sucede con los Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAOS) clásicos, requerir tratamiento intrahospitalario. La sintomatología es inespecífica y difiere de los síntomas secundarios indeseables del fármaco o del síndrome de abstinencia que se presenta con hipnóticos, barbitúricos, benzodiacepinas, alcohol o sustancias adictivas. En el presente trabajo se hace una revisión de la literatura sobre los aspectos clínicos, epidemiológicos y terapéuticos del Síndrome de Interrupción del tratamiento con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

SUMMARY

Patients who discontinue pharmacological treatments (antidepressive, mood stabilizer or antipsychotic medications) could present somatic and cognitive symptoms and require hospitalizations like classic monoamine oxidase inhibitors (IMAOS) discontinuation syndrome. Symptomatology is unspecified and different from the undesirable secondary effects or abstinence syndrome of hypnotics, barbiturates, benzodiazepines, alcohol and other addictive substances. In this paper we review the literature about clinical, epidemiological and therapeutical issues of selective serotonin recaptation inhibitors discontinuation syndrome.

PALABRAS-CLAVE: Síndrome de interrupción, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, sintomatología, terapéutica, prevención.

* Jefe del Departamento de Psiquiatría. Corporación Universitaria Ciencias de la Salud, Hospital San José, Bogotá. Director Científico de la Asociación Colombiana contra la Depresión y el Pánico.

KEY WORDS : Discontinuation syndrome, selective serotonin recaptation inhibitors, symptomatology, therapeutic, prevention.

INTRODUCCION

Los estudios epidemiológicos muestran que cerca de las dos terceras partes de los pacientes con depresión, suspenden el tratamiento antidepresivo entre el primer y el segundo trimestre después de iniciada la psicofarmacoterapia. Se cree que las razones son las siguientes: el paciente piensa que no es necesario tomar más medicación, tiene temor a depender del antidepresivo o cree que la medicación ha resultado ineficaz.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), han mostrado ser tan eficaces como los antidepresivos tricíclicos, y poseen menos efectos secundarios que dichos fármacos. Además, su esquema terapéutico es más sencillo, porque generalmente la dosis terapéutica es la misma dosis inicial y puede administrarse en una sola toma diaria. La literatura médica ha registrado a partir de 1993, los efectos que origina la interrupción del tratamiento con los ISRS, especialmente en pacientes que olvidan tomar la dosis única diaria, cuando van de vacaciones, o durante el fin de semana. Cuando se interrumpe la continuidad de la medicación (ya sea se trate de antidepresivos, estabilizadores del afecto o antipsicóticos), se presentan con frecuencia síntomas somáticos y cognoscitivos; que pueden en algunos casos, como sucede con los IMAOS clásicos, requerir tratamiento intrahospitalario. La sintomatología es inespecífica y difiere de los síntomas de abstinencia que se presentan con los hipnóticos, los barbitúricos, las benzodiazepinas y el alcohol.

El análisis de la sintomatología descrita en algunas publicaciones, ha relevado la existencia de síntomas comunes que configuran un síndrome, que en la literatura inglesa se ha denominado *Discontinuation*

syndrome (síndrome de interrupción) para diferenciarlo del *Withdrawal syndrome* (síndrome de abstinencia), como se conoció en un principio. Los estudios clínicos han demostrado que la sintomatología no constituye un síndrome de abstinencia ni una recaída de la enfermedad depresiva.

La traducción al español del *discontinuation syndrome* ha presentado algunos inconvenientes. Se ha discutido si se debe llamar síndrome de descontinuación, síndrome de retirada o síndrome de interrupción. He escogido el término "interrupción", porque creo que incluye los elementos etiológicos del síndrome¹.

Para el presente trabajo se ha hecho una revisión del *Medline* al año 1997, y una revisión manual cruzada de los artículos obtenidos del *Medline* para identificar los elementos clínicos, etiológicos, epidemiológicos y terapéuticos del Síndrome de Interrupción de los ISRS.

ASPECTOS HISTORICOS

En 1983, Malcolm LADER describió el Síndrome de Interrupción de las benzodiazepinas, como "un síndrome de aparición, duración y terminación previsible, que incluye síntomas somáticos y psicológicos que el paciente no había presentado anteriormente", definición que logró diferenciar los síntomas de interrupción con los síntomas de una recaída clínica². El primer caso de síndrome de interrupción de antidepresivos fue descrito por ANDERSEN & KRISTIANSEN³ en 1959 con la imipramina; pero fueron DISALVER *et al.*⁴, en 1983, quienes propusieron las cinco siguientes categorías de síntomas del síndrome de interrupción de los antidepresivos tricíclicos:

1. Síntomas somáticos asociados a la ansiedad: anorexia, náuseas, vomito, diarrea, sudoración, cefalea, astenia y escalofríos.
2. Alteraciones del sueño: insomnio, somnolencia diurna y pesadillas.
3. Trastornos del movimiento: acatisia y parkinsonismo
4. Agitación psicomotriz: hipomanía, manía, delirio o ataque de pánico.
5. Arritmias cardiacas.

Seis años más tarde, en 1993, HALLE & DISALVER describen el síndrome de interrupción de los Inhibidores de la Monoaminooxidasa (IMAOs) conformado por pensamiento desorganizado y "delirante", depresión, déficit cognoscitivo, hipomanía o manía, agresividad, irritabilidad, agitación psicomotriz, mioclonías e insomnio⁵. Son escasos los reportes de síndrome de interrupción de los antidepresivos tricíclicos y de los IMAOS, a pesar de haber sido utilizados entre las décadas de los setenta y los ochenta como la principal alternativa psicofarmacológica. Al parecer, el esquema terapéutico de los antidepresivos tricíclicos, en donde la dosis terapéutica, así como la reducción paulatina de la dosis al terminar el tratamiento, impidió que el paciente experimentara los síntomas de interrupción. En cuanto a los IMAOS, su supuesta toxicidad hepática disminuyó su prescripción y la restringió para casos específicos.

Los ISRS hicieron su aparición hacia finales de la década de los ochenta, pero es solamente en 1993, cuando D'ARCY describe los primeros síntomas relacionados con la interrupción de la paroxetina⁶. El hecho de no haber sido publicados síntomas de interrupción durante los seis años que trascurrieron desde la aparición de la fluoxetina en 1987 y la primera comunicación sobre el síndrome de interrupción hecha por D'ARCY, parece ser debido a que por coincidencia, los primeros antidepresivos ISRS que salieron al

mercado (fluoxetina, fluvoxamina, sertralina) poseían una vida media más larga que la paroxetina.

ASPECTOS CLINICOS

Los síntomas del Síndrome de Interrupción de los ISRS (SI) son similares a los descritos por DISALVER⁴ para los antidepresivos tricíclicos, excepto por la ausencia de los trastornos del movimiento y las arritmias cardiacas. Sin embargo, STOUKIDES *et al.*, en 1991, describieron un caso de distonía muscular con fluoxetina que mejoró con la administración de difenhidramina⁷. DOMINGUEZ & GOODNICK (1995) consideran que los síntomas son parecidos a los descritos por MALCOLM en la interrupción de las benzodiazepinas⁸. Por consenso de diferentes autores (LEJOYEUX *et al.*⁹, 1996; y SCHATZBERG *et al.*¹⁰, 1997) se considera que el SI de los ISRS es:

1. Un síndrome no atribuible a otras causas como una recaída clínica o un síndrome de abstinencia.
2. Su aparición es abrupta durante la primera semana, cuando el tratamiento ha sido interrumpido por el paciente por dificultades en la aceptación del tratamiento (*compliance*) o porque ha olvidado tomar una dosis (vacaciones, fin de semana) y menos frecuentemente al disminuir las dosis al finalizar el tratamiento antidepresivo.
3. Los síntomas aparecen más frecuentemente al quinto día de haber suspendido la medicación (BLACK *et al.*, 1993)¹¹.
4. La sintomatología dura generalmente dos semanas al cabo de las cuales desaparece en forma espontánea. En el meta-análisis realizado por COUPLAND *et al.*, en 171 pacientes que fueron supervisados médicamente, los síntomas persistieron en promedio durante 11.8 días, con una duración máxima de 21 días¹².

5. Los síntomas desaparecen rápidamente en las primeras cuarenta y ocho horas, al reiniciar el fármaco antidepresivo o utilizar otro similar. En 1994, KEUTHEN *et al.*, fueron los primeros en observar que los síntomas desaparecen rápidamente al utilizar otro fármaco, cuando administraron a sus pacientes fluoxetina en lugar de paroxetina luego de la suspensión de ésta¹³.
6. Su incidencia es mínima cuando se reduce lenta y gradualmente la dosis del ISRS o cuando se utilizan ISRS en vida media larga, como la fluoxetina.
7. Los síntomas del SI de los ISRS, han sido descritos por diferentes autores (SCHATZBERG *et al.*¹⁰, 1997; ZAJECKA *et al.*¹⁴, 1997; TÉLLEZ¹⁵, 1998) y se presentan en la Tabla 1. La frecuencia con que los diferentes fármacos los origina, de acuerdo con el meta-análisis de COUPLAND, 1996, se incluyen entre paréntesis¹².

TABLA 1

SÍNDROME DE INTERRUPCIÓN DE LOS ISRS

SINTOMAS SOMATICOS	SINTOMAS PSICOLOGICOS Y COGNOSCITIVOS
Alteraciones del equilibrio (paroxetina 16%, fluvoxamina 9.3%, sertralina 2.2%): <ul style="list-style-type: none"> . Marcos . Vértigos . Ataxia 	<ul style="list-style-type: none"> . Ansiedad . Agitación psicomotriz . Crisis de llanto . Irritabilidad . Hiperactividad . Dificultad para la concentración . Tono afectivo bajo . Déficit de la memoria reciente . Despersonalización . Confusión mental
Trastornos gastrointestinales (clomipramina 15.4%, paroxetina 6%): <ul style="list-style-type: none"> . Náuseas . Vómitos 	
Síntomas que simulan resfrío o gripe (paroxetina 12%): <ul style="list-style-type: none"> . Fatiga . Letargia . Mialgias . Escalofríos 	
Trastornos sensoriales (clomipramina 30.8%, paroxetina 12%): <ul style="list-style-type: none"> . Parestesias: tipo quemadura, sensación de corriente en nuca o cabeza . Sensación de embotamiento . Sensación de zumbidos en cráneo 	
Trastornos del sueño (clomipramina 15.4%): <ul style="list-style-type: none"> . Insomnio . Sueños vívidos . Pesadillas 	

PRICE *et al.* (1996), en un análisis *post-marketing* en el Reino Unido, al revisar los reportes espontáneos de 271 pacientes que recibieron fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina o sertralina, encontraron que los cinco síntomas más frecuentes son: mareos, parestesias, temblores, náuseas y palpitaciones. Estos síntomas se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes que utilizaron paroxetina y con menor frecuencia, en pacientes tratados con fluoxetina¹⁶. Sus hallazgos coinciden con los obtenidos por COUPLAND en el meta-análisis retrospectivo de 352 pacientes, quienes informaron mareos, parestesias, letargia y náuseas como síntomas más frecuentes; y sueños vívidos, insomnio y cefalea con menor frecuencia¹⁷.

SZABADI¹⁷ (1992), BLOCH *et al.*¹⁸ (1995), y HADDAD¹⁹ (1997), han descrito, individualmente, el caso de un paciente que presentó conductas agresivas como pensamientos suicidas u homicidas y uno de ellos realizó, además, hurtos en supermercados; síntomas cuya etiología no se ha dilucidado, pero que al parecer se trata de una simple coincidencia.

ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

Existen subregistro y no se conoce la prevalencia exacta de los síntomas de interrupción de los ISRS porque son generalmente leves y desaparecen espontáneamente o al reiniciar el paciente la medicación. Generalmente los pacientes no comunican a sus médicos la sintomatología y los médicos no están alertas sobre la aparición del síndrome, lo cual origina un subregistro estadístico. Por otra parte, el médico puede no reconocer el SI y confundir los síntomas con la presencia de una recaída clínica y reiniciar el tratamiento antidepressivo con el mismo fármaco o con otro, con lo cual la sintomatología desaparece. Tanto el médico como paciente creerán que se trató de una recaída del

cuadro depresivo cuando en realidad se trataba de un SI.

Por otro lado, los psiquiatras pueden ser capaces de reconocer los síntomas del síndrome, pero no los registran apropiadamente y los almacenan en barras de datos, o tampoco los describen en las revistas médicas, como lo comprobó GILLESPIE *et al.*²⁰ en una investigación que presentó en el X Congreso Mundial de Psiquiatría realizado en Madrid en 1996. En una encuesta dirigida a psiquiatras y médicos generales del Reino Unido, YOUNG & CURRIE encontraron que el 66% de los psiquiatras y el 42% de los médicos generales que diligenciaron la encuesta, habían tratado pacientes con SI por ISRS, y consideraron que su incidencia era mayor que la presentada por la discontinuación de los tratamientos con antidepressivos tricíclicos o con los IMAOS²¹.

PRICE *et al.* (1996) han tenido en cuenta los datos del *Committee on Safety of Medications* del Reino Unido y han calculado, para cada uno de los cuatro fármacos disponibles en esa época en el mercado inglés, la incidencia de las reacciones de interrupción de los ISRS por millón de prescripciones: paroxetina: 300, sertralina: 30; fluvoxamina: 30 y fluoxetina: 2/1'000,000 de prescripciones¹⁶.

Citalopram

Sólo existe un estudio publicado por YOUNG *et al.* (1997) correspondiente a dos casos, en el cual sugiere que el citalopram posee poco riesgo para producir el SI²².

Fluoxetina

El estudio meta-analítico de COUPLAND *et al.*, no describe casos con fluoxetina. EINBINDER (1995) informa el caso de un paciente que presentó síntomas de supresión al quinto día del primer intento y nueve días después del segundo intento

de interrumpir la administración de fluoxetina²³. Hemos comentado anteriormente el caso del paciente de STOUKIDES & STOUKIDES, (1991), quien presentó temblor y sudoración al suspender la fluoxetina, sintomatología que desapareció 45 minutos después de la aplicación de una ampolla intramuscular de difenhidramina⁷.

Fluvoxamina

BLACK *et al.*, (1993), administraron fluvoxamina a 14 pacientes con pánico, sin que aquejaran efectos secundarios indeseables; pero presentaron síntomas de interrupción al disminuir las dosis, al cabo de 8 meses de terapia con dosis de 300 mg/día. Los síntomas fueron tan intensos que 5 de los 14 pacientes debieron faltar a su trabajo. En 12 de los 14 pacientes se presentaron mareo, incoordinación, cefalea, náuseas e irritabilidad en las primeras 24 horas¹¹.

Paroxetina

D'ARCY informó en 1993 el primer caso: distonía muscular en una paciente⁶. Posteriormente, vinieron las comunicaciones de KEUTHEN *et al.*¹³ (1994), y FAVA & GRAND²⁴ (1995). BARR *et al.*, (1994), observaron vértigo, náuseas, vómito, diarrea, inestabilidad en la marcha, mialgias, fatiga, insomnio, rinorrea y fenómenos visuales en 6 pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo a quienes administraron paroxetina durante 12 semanas, al cabo de las cuales comenzaron a reducir las dosis del fármaco. Los síntomas aparecieron entre el tercer y séptimo día y persistieron durante una semana²⁵.

OEHRBER *et al.*, (1995), encontraron síntomas de interrupción en pacientes con trastorno de pánico, que participaron en un estudio doble ciego, al azar, a quien se les administró placebo o paroxetina a dosis

de 20-60 mg/día. El síntoma más frecuente fue el mareo²⁶. BLOCH *et al.*, (1995), administraron paroxetina y placebo, en el contexto de un estudio doble ciego a dos pacientes tartamudos. Los pacientes presentaron hipomanía, agresividad e impulsividad suicida, que se acompañaron de mareo, visión borrosa, náuseas, letargia e insomnio; síntomas que desaparecieron espontáneamente a las dos semanas¹⁸. PACHECO *et al.*, (1996), encontraron síntomas de interrupción en cinco pacientes mujeres, a pesar de haber reducido las dosis de paroxetina en forma lenta, a razón de 5 mg. cada semana²⁷.

En 1997, HADDAD revisó los reportes que los médicos australianos hicieron al *Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee*, y encontró 22 reportes para paroxetina, 7 para sertralina y 3 para fluoxetina. En la revisión del *Medline* y el *Psychlist* hasta octubre de 1996, encontró 47 casos, 30 para paroxetina, 10 para sertralina y 7 para fluoxetina¹⁹. LEJOYEUX & ADES informan que la sintomatología que se presenta con mayor frecuencia en los pacientes que reciben paroxetina, es la que simulan un resfriado²⁸.

Sertralina

La primera descripción es de LOUIE *et al.*, (1994), en un hombre de 47 años que suspendió la toma de 100 mg diarios de sertralina, dos días después presentó fatiga, calambres abdominales, insomnio, síntomas de resfriado y dificultades en la memoria a corto plazo. La sintomatología desapareció al prescribirle 25 mg diarios de sertralina²⁹. FAVA & GRAND, (1995), describieron un paciente varón que interrumpió el tratamiento de 50 mg diarios de sertralina y presentó vértigo severo, inestabilidad en la marcha, malestar general, cefalea y mialgias, que duraron dos semanas²⁴. KENT & LAIDLAW, (1995), describieron síntomas de

interrupción en un neonato al cual se le suspendió la lactancia a la tercera semana de vida y cuya madre había recibido 200 mg/día de sertralina durante el embarazo. Al cabo del primer día el niño presentó agitación, inquietud, alteraciones del sueño y llanto constante, síntomas que persistieron durante una semana³⁰.

Venlafaxina

RAUCH *et al.*, (1996), encontraron síntomas de interrupción en cuatro de nueve pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo que fueron tratados durante doce semanas con venlafaxina. Los síntomas aparecieron entre el cuarto día y las dos semanas después de suspender el tratamiento y consistieron en mialgias, fatiga, cefalea y mareo que desaparecieron al reiniciar la venlafaxina³¹. FARAH & LAURER, (1996), describieron el caso de una paciente de 32 años, que en forma abrupta suspendió la venlafaxina, después de tomarla durante 8 meses a dosis de 300/día. A las 36 horas presenta cefalea, náuseas, distensión abdominal, astenia y sensación de congestión nasal. Los síntomas desaparecieron dos horas después de tomar 100 mgr. de venlafaxina, pero reaparecieron en dos oportunidades cuando la paciente suspendió el tratamiento³².

Estudios multicéntricos

Hasta el momento sólo existe un estudio multicéntrico que tiene en cuenta los diferentes fármacos ISRS y cumple con el rigor metodológico de la investigación. Se trata del trabajo desarrollado por BLOMGREN *et al.*, presentado al 150th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, en San Diego, en 1997. Es un estudio multicéntrico, controlado, paralelo, al azar, doble ciego, donde los autores compararon la incidencia de los síntomas

de interrupción, al suspender durante una semana el fármaco y reemplazarlo por placebo, en 242 pacientes con estabilidad en su tratamiento antidepresivo (promedio de 11 meses de estabilidad terapéutica). Los pacientes recibían fluoxetina (N=81, dosis 20-60 mg/día), Sertralina (N=79, dosis 50-200 mg/día) y paroxitina (N=82, dosis 20-60 mg/día). Los pacientes manifestaron espontáneamente los síntomas, pero además debían responder al cuestionario *Discontinuation Emergent Signs and Symptoms* (DESS), una escala de 43 ítems que ha mostrado ser específica para medir los síntomas asociados al síndrome de interrupción. Se les aplicó, además, las escalas de Montgomery-Asberg para la depresión (MADRS) y la escala de Hamilton para depresión (HAM-D). Los síntomas que con mayor frecuencia describieron los pacientes en forma espontánea fueron náuseas, mareos, insomnio y "nerviosismo". Las incidencias a nivel espontáneo y a nivel de la escala DESS fueron menores para la fluoxetina en relación con la sertralina ($p < 0.001$) y con la paroxetina ($p < 0.001$). Antes de la substitución por el placebo, los puntajes de la escala HAM-D fueron similares en cada grupo, pero después de la administración del placebo se incrementaron los puntajes en el grupo de la sertralina ($p < 0.001$) y la paroxetina ($p < 0.001$), indicando un deterioro en su estado afectivo, que no se encontró en los pacientes que recibían fluoxetina. Similares resultados se obtuvieron con la escala MADRS³³.

Estudios con nuevos antidepresivos

ZAJECKA *et al.*, (1997), sugieren que los médicos y psiquiatras debemos permanecer alerta con los nuevos antidepresivos con el nefazodone y la mirtazapina, de los cuales aún no hay reportes de producción de síntomas de interrupción¹⁴.

ASPECTOS ETIOLOGICOS

Los estudios de investigación sobre la etiología de los síntomas de interrupción se han concentrado en dos aspectos: el perfil farmacodinámico del fármaco (vida media, metabolito activo y acción sobre los receptores) y en la acción a nivel de la neurona post-sináptica, donde se produciría el fenómeno de plasticidad neuronal.

Perfil farmacodinámico

PRICE *et al.*, (1996), sugieren que los síntomas de interrupción están relacionados inversamente con la capacidad del fármaco para inhibir la recaptación de serotonina, razón por la cual la paroxetina es el fármaco que produce mayor sintomatología¹⁶. (Ver Tabla 2).

Síntomas gastrointestinales, trastornos del sueño, parkinsonismo, acatisia y manía paradójica, ocurren también al interrumpir los antidepresivos tricíclicos.

DISALBER *et al.*, (1987), sugieren que se presentan por un fenómeno de rebote, posterior al bloqueo colinérgico; en tanto que el parkinsonismo y la acatisia, serían debidos al desequilibrio de la relación acetilcolina/dopamina⁴. El incremento de la biodisponibilidad de acetilcolina puede activar el sistema límbico y originar el cuadro maniaco³⁵. Los efectos colinérgicos son producidos exclusivamente por la clomipramina y la paroxetina porque los otros ISRS no poseen acción colinérgica. Los síntomas restantes parecen ser debido a la disminución de la biodisponibilidad de la serotonina a nivel de la sinapsis en la fase de regulación decreciente de los receptores post-sinápticos, originada por el ISRS. A este nivel resulta importante la vida media del fármaco, razón por la cual al poseer la fluoxetina una vida media larga y un metabolito activo, la norfluoxetina, que contribuye a prolongar la vida media, produce menos síntomas de interrupción, al no disminuir en forma brusca la disponibilidad de serotonina a nivel sináptico³⁴.

TABLA 2

CAPACIDAD DE INHIBICIÓN DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA DE LOS ANTIDEPRESIVOS SEROTONINÉRGICOS³⁵

ANTIDEPRESIVO	POTENCIA*
Paroxetina	136
Sertralina	29
Clomipramina	18
Fluoxetina	8.3
Venlafaxina	2.6
Trazodone	0.53

* $10 \times 1/k_i$, donde K_i es constante inhibidora en molaridad.

Los fármacos que poseen una vida media más corta (paroxetina, fluvoxamina y sertralina, en ese orden) son más proclives a presentar el síndrome de interrupción (Tabla 3).

Los mareos y las parestesias son debido a la disminución de la concentración de serotonina, neurotransmisor responsable de la coordinación de las funciones sensoriales y autonómicas con las funciones motrices gruesas y de los músculos faciales. Las parestesias referidas por los pacientes con SI son más frecuentes en cara, nuca y tronco y raramente se presentan en las extremidades. Además, se incrementan con el menor movimiento.

COUPLAND *et al.*, (1996), sugieren que el mareo, las náuseas, la letargia y los síntomas visuales simulan el cuadro clínico de "la enfermedad del movimiento" (motion sickness), síndrome que puede ser suspendido en animales de experimentación con la administración de antagonis-

tas de los receptores 5HT_{1a}. El tratamiento con ISRS desensibiliza los receptores 5HT_{1a} de los núcleos del rafe al aumentar la biodisponibilidad de serotonina. Al discontinuar el tratamiento los receptores 5HT_{1a} son excitados nuevamente y originan los síntomas de náuseas, mareo y letargia ¹².

La serotonina es considerada como un neuromodulador de otros neurotransmisores. ZAJECKA *et al.*, (1997), consideran que el estado hiposerotoninérgico que se produce al suspender la medicación actuaría directa o indirectamente sobre otros neurotransmisores (noradrenalina, dopamina, acetilcolina y GABA) produciéndose los diferentes síntomas del SI ¹⁴.

Se ha invocado la acción de otros neuro-trasmisores en la etiología de los síntomas de interrupción. LOUIE *et al.*, (1994), consideran que los síntomas de interrupción presentados con sertralina

TABLA 3

VIDA MEDIA Y METABOLITOS DE LOS ISRS ³⁶

ISRS	VIDA MEDIA (HORAS)	METABOLITO ACTIVO	VIDA MEDIA
Clomipramina	17-28	Desmetilclomipramina	—
Fluoxetina	84	a	4-14 días
Fluvoxamina	15	Norfluoxetina	—
Paroxetina	21	Ninguno	—
Sertralina	26	Ninguno	66 horas
Trazodone	4-9	Desmetilsertralina	—
Venlafaxina	5	m -	11 horas
Citalopram	36	o -	?
		desmetilvenlafaxina	
		Desmetilcitalopram	

pueden obedecer a la ligazón de la molécula a los receptores opioides sigma ²⁹; mientras que LEJOYEUX y su grupo de investigadores, (1996), sugieren que los síntomas de extrapiramidismo presentados con fluoxetina en un paciente, pueden ser debidos a inhibición dopaminérgica ²⁸.

Plasticidad Neuronal

La acción antidepressiva de los psicofármacos se debe a la inducción de plasticidad en la neurona, definida como el proceso por el cual el funcionamiento neuronal es alterado por un estímulo previo (NESTLER & DUMAND, 1996) ³⁷. Los antidepressivos elevan en forma aguda los niveles de serotonina o noradrenalina a nivel de la sinapsis pero su efecto terapéutico aparece al cabo de varias semanas (período de latencia), cuando se han logrado cambios a nivel de la densidad y función de los receptores: *down-regulation* de los beta-receptores y receptores 5-HT₂ post-sinápticos y aumento de la guanil-5-imidodifosfato (GPP-NH-P) de la membrana neuronal.

A nivel intraneuronal se produce un fenómeno de adaptación de las vías de transducción intracelular por acción de la adenilciclase y las proteínas Gs y la traslocación de las proteinkinases dependientes del AMPc (CHEN & RASENIC ³⁸, 1995; NESTLER & DUMAND ³⁷, 1996). Es decir, los antidepressivos producen plasticidad neuronal a largo plazo. La discontinuación abrupta del antidepressivo suspendería la estimulación (noradrenérgica o serotoninérgica) sobre los receptores post-sinápticos y dejaría de estimular los cambios adaptativos que ha logrado la neurona (plasticidad neuronal), originando la sintomatología del síndrome de interrupción. Al reiniciarse la administración del antidepressivo se estimularían nuevamente los receptores post-sinápticos y se restablecerían en forma rápida, los

mecanismos de transducción intracelular. Si no se restablece la terapia antidepressiva, los síntomas de interrupción continuarán durante algunas semanas, al cabo de las cuales desaparecerán, pero los cambios estructurales a nivel neuronal (plasticidad neuronal) pueden persistir indefinidamente. El paciente dejará de experimentar el síndrome de interrupción y podrá continuar con la mejoría clínica obtenida por el antidepressivo.

Desafortunadamente, aún no estamos en capacidad de medir eficacia de los cambios de plasticidad neuronal para poder afirmarle al paciente que dichos cambios estructurales han sido suficientes para evitar la recaída o la aparición de una nueva crisis depresiva.

FACTORES DE RIESGO

Los siguientes son factores de riesgo para la presentación del SI: 1) Uso de un ISRS de vida media corta, o que no posea un metabolito activo o que su metabolismo no sea lineal. 2) Empleo de un antidepressivo que posea acción sobre los receptores musca-rínicos (clomipramina, paroxetina). 3) Duración del tratamiento mayor a tres meses (FAVA & GRAND ²⁴, 1995; COUPLAND *et al.* ¹² 1996). 4) Pacientes con dificultades para aceptar el tratamiento (*compliance*), especialmente cuando el tratamiento antidepressivo no ha sido efectivo. (SCHATZBERG *et al.* ³⁵ 1997). 5) Pacientes que presentaron ansiedad, como efecto secundario al iniciar el tratamiento. La ansiedad puede disminuir la aceptación de la psicofarmacoterapia prolongada ³⁵. 6) Utilizar los ISRS en niños y adolescentes. (LEJOYEUX & ADES ²⁸, 1997; PUERTA ³⁹, 1998).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Las características clínicas del SI requieren hacer el diagnóstico diferencial con los siguientes cuadros clínicos:

Efectos secundarios

Generalmente los efectos secundarios se presentan durante la primera semana de administración del fármaco y desaparecen o se hace tolerancia a los mismos en las semanas siguientes. Los síntomas indeseables de los ISRS que se presentan con más frecuencia son náuseas, cefalea, ansiedad, trastornos del sueño, disfunción sexual y sudoración. Algunos síntomas se presentan exclusivamente con un fármaco; por ejemplo la sertralina puede producir deposiciones blandas y la paroxetina crisis de hipomanía. La aparición de los efectos secundarios hacen que el paciente suspenda el tratamiento durante el primer mes, período en el cual no se presentan los síntomas de interrupción. Los efectos secundarios indeseables desaparecen al disminuir las dosis o suspender la medicación.

El Síndrome de abstinencia

Se presenta al suspender bruscamente la administración de fármacos como las benzodiacepinas o el consumo de sustancias como el alcohol o la cocaína. Está conformado por síntomas de origen simpático como sudoración, taquicardia, agitación psicomotriz, midriasis, dificultad respiratoria, que en ocasiones pueden producir convulsiones, colapso cardiovascular, coma o muerte. La sintomatología del síndrome de abstinencia sugiere el compromiso del sistema gabaérgico sobre el cual los ISRS no tienen acción farmacológica. Está comprobado que los ISRS no producen dependencia, tolerancia ni síndrome de abstinencia.

Síndrome serotoninérgico

Caracterizado por confusión mental, hipomanía, inquietud, mioclonías, hiperre-

flexia, sudoración, temblor, diarrea, incoordinación psicomotriz, que puede progresar hasta el coma (TELLEZ¹⁵, 1998). Según STERNBACH (1991) el síndrome serotoninérgico se produce por compromiso de los auto-receptores 5HT_{1a} del tallo cerebral que origina un aumento en la biodisponibilidad de la serotonina⁴⁰.

Recaída del episodio depresivo

Donde las alteraciones del humor, el apetito, el sueño y la vivencia depresiva son más intensas y requieren el ajuste de la dosis antidepressiva o el adicionar un nuevo fármaco. Los síntomas de la recaída no mejoran inmediatamente, como sí lo hace el SI al reiniciar la medicación.

ASPECTOS TERAPEUTICOS

La presentación de los síntomas de interrupción aumenta en forma considerable los costos del tratamiento médico. El paciente es sometido a una serie de exámenes clínicos y paraclínicos para precisar la etiología de los síntomas, que como se ha descrito anteriormente, no representan peligro para su vida y desaparecen espontáneamente. Los síntomas de discontinuación impiden que el paciente acepte en forma adecuada el tratamiento psicofarmacológico para sus crisis depresivas, con lo cual aumenta el riesgo de que su cuadro clínico se cronifique.

La eficacia del fármaco es el factor más importante en la aceptación del tratamiento. El paciente suspende la medicación cuando cree que el tratamiento no es eficaz y, entonces, y al suspenderlo, experimenta los síntomas de interrupción. Al mejorar del cuadro depresivo, un buen porcentaje de pacientes suspende la medicación por el miedo a "ser dependientes" del fármaco antidepressivo.

FAWCETT, (1995), ha descrito los siguientes items que están relacionados con la aceptación del tratamiento por parte del paciente: 1) Resistencia a tomar la medicación por la aparición de sentimientos de culpa. 2) El médico no brinda seguridad y esperanza en el tratamiento. 3) Falta de continuidad en el tratamiento, que incluye controles médicos periódicos. 4) Complejidad del esquema terapéutico. 5) Alto costo de los psicofármacos. 6) Cronicidad de la sintomatología. 7) Comorbilidad: presencia de ataques de pánico, ansiedad severa, abuso de alcohol o sustancias adictivas. 8) Inconformidad con la respuesta terapéutica ⁴¹.

Para hacer frente a estos hechos se hace necesario que el médico diseñe una estrategia de psicoeducación para el paciente y la familia que pueda impedir la suspensión de la medicación por parte del paciente y la aparición del SI. Desde el punto de vista del médico se hace necesario que el profesional tenga en cuenta la posibilidad de aparición de la sintomatología y ante la sospecha, pregunte a su paciente si interrumpió la medicación. Si la respuesta es positiva debe de reiniciar la medicación. Los médicos pediatras deberán preguntar a la madre en su anamnesis si ha recibido ISRS durante el embarazo y si han suspendido la medicación.

Si la aceptación del tratamiento por parte del paciente es deficiente y se sospecha que en un futuro no muy lejano, intentará suspender nuevamente la medicación, se debe tener como alternativa

terapéutica la prescripción de ISRS de vida media larga, como la fluoxetina. La fluoxetina y su metabolito la norfluoxetina pueden proteger al paciente por su vida media larga, por analogía como lo hace el clordiazepóxido que produce menos síntomas de abstinencia que las benzodiazepinas de vida media corta como el lorazepam y el alprazolam (DOMÍNGUEZ & GODNICK, 1995) ⁸.

Una estrategia eficiente para prevenir la aparición del SI debe incluir los siguientes aspectos:

1. Proporcionar elementos de educación al paciente sobre la enfermedad depresiva y su tratamiento.
2. Disminuir la dosis del antidepresivo en forma gradual, especialmente si se trata de un antidepresivo de vida media corta como paroxetina, fluvoxamina, venlafaxina o sertralina.

ROSEBAUM & ZAJECKA, (1997), recomiendan el siguiente esquema terapéutico ⁴². Ver Tabla 4

La aparición del síndrome de interrupción es un hecho clínico. Su presentación causa molestias al paciente y puede interferir en el tratamiento de su episodio depresivo o ansioso y aumentar en forma importante los costos del tratamiento. La etiología del síndrome no está dilucidada completamente. Es necesario realizar estudios controlados y comparativos que permitan evaluar variables como el diagnóstico clínico, la duración y eficacia del tratamiento, la forma de disminuir el fármaco y la utilización de medicación concomitante.

TABLA 4

ESQUEMA TERAPÉUTICO RECOMENDADO PARA PREVENIR LA APARICIÓN DEL SÍNDROME DE INTERRUPCIÓN CON ISRS

ISRS	DOSIS TERAPÉUTICA MÍNIMA (MG/DÍA)	DOSIS MÁXIMA (MG/DÍA)	DOSIS FINAL (MG/DÍA)	DISMINUIR SEMANTALMENTE (mg)
Fluoxetina	20	60	20	10
Fluvoxamina	100	300	25-50	50
Paroxetina	20	60	5-10	10
Sertralina	50	300	25-50	50
Venlafaxina	75	300	25-50	25

RÉSUMÉ

Très souvent, les patients qui arrêtent des antidépresseurs ou antipsychotiques présentent des symptômes somatiques et cognitifs comme avec les inhibiteurs de la monoamineoxydase classiques, et qui peuvent mériter un traitement intrahospitalier. Ces symptômes sont pas spécifiques et différent des manifestations secondaires ou des autres trouvés par abstinence des hypnotiques, barbiturates, alcool et des autres substances qui peuvent donner addiction. Une révision de la littérature sur le syndrome d'interruption de traitement par des Inhibiteurs de Récapitation de Sérotonine est fait.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Patienten, die ihre pharmakologische Behandlung unterbrechen, zeigen sehr häufig somatische und kognitive Beschwerden. Einige Fälle müssen, bzw. mit IMAO Medikamenten hospitalisiert werden. Es gibt keine spezifische Symptomatologie, und keine Ähnlichkeit mit den Abstinenz- Beschwerden bei Hypnotika, Barbituraten, Benzodiazepinen, Alkohol und Drogen. Man hatte eine Untersuchung in der Literatur (Bibliographie) über dieses Syndrom gemacht.

BIBLIOGRAFIA

- I. REAL ACADEMIA DE LA LENGUA ESPAÑOLA.- 2. L A D E R M. (1983): "Benzodiazepine withdrawal states" In *Benzodiazepines* Trimble MR, Ed. Divided. New York, NY. John Willey & Sons. pp. 17-31.- 3. ANDERSEN, H. & KRISTIANSEN, ES (1959): "Tofranil treatment of endogenous depression". *Acta Psychiatr Scand.* 34: 387-397.- 4. DISALVER, SC., GREEN, JF. & SNIDER, RM. (1987): "Antidepressant withdrawal syndromes:

- phenomenology and physiopathology". *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2:1-19.- 5. HALLE, MT. & DISALVER, SC. (1993): "Tranlylcipromine withdrawal phenomena". *J. Psychiatry Neurosci.* 18: 49-50.- 6. D'ARCY, PF. (1993): "Dystonia and withdrawal symptoms with paroxetine". (letter) *Int Pharm. J.* 7:140.- 7. STOUKIDES, JA. & STOUKIDES, CA. (1991): "Extrapyramidal symptoms upon discontinuation of fluoxetine". (letter). *Am. J. Psychiatry.* 148: 1263.- 8. DOMÍNGUEZ RA. & GOODNICK PJ. (1995): "Adverse events after the abrupt discontinuation of paroxetine". *Pharmacotherapy* 15: 778-780.- 9. LEJOYEUX, M., ADES, J., MOURAD, I. *et al.* (1996): "Antidepressant withdrawal syndrome recognition, prevention and management". *CNS Drugs* 4: 278-292.- 10. SCHATZBERG, AF., HADDAD, P., KAPLAN, EM. *et al.*, (1997): "Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome a hypothetical definition". *J. Clin. Psychiatry* 58 (suppl 7): 5-10.- 11. BLACK, DW, WESNER, R. & GABEL, J. (1993): "The abrupt discontinuation of fluvoxamine in patients with panic disorder". *J. Clin. Psychiatry* 54: 146-149.- 12. COUPLAND, NJ., BELL, CJ. & POTOKAR, JP. (1996): "Serotonin reuptake inhibitor withdrawal". *J. Clin. Psychopharmacol.* 16: 356-362.- 13. KEUTHEN, NJ, CYR, P., RICCIARDI, JA. *et al.* (1994): "Medication withdrawal symptoms in obsessive-compulsive disorder patients treated with paroxetine". (letter). *J. Clin. Psychopharmacol.* 14: 206-207.- 14. ZAJLCKA, J., TRACY, KA. & MITCHELL, S. (1997): "Discontinuation symptoms after treatment with serotonin reuptake inhibitors: A literature review". *J. Clin. Psychiatry* 58 (7): 291-297.- 15. TELLEZ, J. (1998): "Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina". En: *Antidepresivos en la práctica médica*. Nuevo Milenio Editores. Bogotá.- 16. PRICE, JS., WALLER, PC., WOOD, SM. *et al.* (1996): "A comparison of the post-marketing safety of four selective serotonin reuptake inhibitors including the investigation of symptoms occurring in withdrawal". *Br. J. Pharmacol.* 42: 757-763.- 17. SZABADI, E. (1992): "Fluvoxamine withdrawal syndrome". (letter). *Br. J. Psychiatry* 160:283-284.- 18. BLOCH, M., STAGER, SV., BRAUN, AR. *et al.* (1995): "Severe psychiatric symptoms associated with paroxetine withdrawal". (letter), *Lancet* 346:57.- 19. HADDAD, P. (1997): "Newer antidepressant and the discontinuation syndrome". *J. Clin. Psychiatry* 58 (suppl 7): 17-22.- 20. GILLESPIE, C., WILDGUST, H., HADDAD, P. *et al.* (1996): "SSRI and withdrawal syndrome" In: *Proceedings of the 10th World Congress of Psychiatry*, August 23-28. Madrid, España. (Abstract G 2389.- 21. YOUNG, AH. & CURRIE, A. (1997): "Physicians knowledge of antidepressant withdrawal effects: a survey". *J. Clin. Psychiatry* 58 (suppl 7): 28-30.- 22. YOUNG, AH., CURRIE, A. & ASHTO, CH. (1997): "Antidepressant withdrawal syndrome". (letter). *Br. J. Psychiatry* 170:288.- 23. EINBINDER, E. (1995): "Fluoxetine withdrawal" (letter). *Am. J. Psychiatry* 152:1235.- 24. FAVA, GA. & GRAND, S. (1995) "Withdrawal syndromes after paroxetine and sertraline discontinuation" (letter). *J. Clin. Psychopharmacol* 15:374-375.- 25. BARR, LC., GODMAN, WK & PRICE, LH. (1994): "Physical symptoms associated with paroxetine discontinuation" (letter). *Am. J. Psychiatry* 151:289.- 26. OEHBERG, S., CHRISTIANSEN, PE., BEHNKE, K. *et al.* (1995): "Paroxetine in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study". *Br. J. Psychiatry* 169:384.- 27. PACHECO, L., MALO, P., ARAGUES, E. *et al.* (1996): "More cases of paroxetine withdrawal syndrome" (letter). *Br. J. Psychiatry* 169: 384.- 28. LEJOYEUX, M. & ADES. (1997): "Antidepressant discontinuation: A review of the literature". *J. Clin. Psychiatry* 58 (suppl 7): 11-15.- 29. LOUIE, AK., LANNON, RA. & AJARI, LJ. (1994): "Withdrawal reactions after sertraline discontinuation" (letter). *Am. J. Psychiatry* 151:450-451.- 30. KENT, LS. & LAIDLAW, JD. (1995): "Suspected congenital sertraline dependence". *Br. J. Psychiatry* 167:412-413.- 31. RAUCH, SL., O'SULLIVAN, RL. & JENICKE MA. (1996): "Open treatment of obsessive-compulsive disorder with venlafaxine: a series of 10 cases" (letter). *J. Clin. Psychopharmacol.* 16" 81-84.- 32. FARAH, A. & LAURER, T. (1996): "Possible venlafaxine withdrawal syndrome" (letter). *Am. J. Psychiatry* 153:576-33. BLOMGREN, SL., ASCROFT, R., KREBS, W. *et al.* (1997): "Risk of adverse events and depressive symptoms breakthrough following brief interruption of SSRI therapy". Presented at the *150th Annual Meeting of the American Psychiatric Association*, San Diego, CA. May 20th 1997, Abstract NR188.- 34. STOKES, PE. & HOLTZ, A. (1997): "Fluoxetine tenth anniversary update: the progress continues". *Clin. Therapeutics* 19 (5): 1135-1250.- 35. SCHATZBERG, AF., HADDAD, P., KAPLAN, EM. *et al.* (1997): "Possible biological mechanism of the serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome". *J. Clin. Psychiatry* 58 (suppl 7): 23-27.- 36. KAPLAN, HI &

- SADOCK, BJ. (1995): *Comprehensive Textbook of Psychiatry*/VI. Williams & Wilkins (Ed.); 6th edition. Baltimore.- 37. NESTLER, EJ. & DUMAND, RS. (1996): "Relevance on intracellular signal trasduction pathways to Psychiatry". En: *American Psychiatric Press Annual Review, Volume 15*. American Psychiatric Press Inc. Washington, DC. pp. 279-308.-38. CHEN, J. & RASENICK, NM. (1995) "Chronic antidepressant treatment facilitates G protein activation of adenylyl cyclase without altering G protein content". *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 275 (1): 509-517.- 39. PUERTA, G. (1998): "Antidepressivos en niños y adolescentes". En: *Antidepressivos en la práctica médica*. Téllez J. Nuevo Milenio Editores, Bogotá.- 40. STERNBACH, H. (1991): "The Serotonergic Syndrome". *Am. J. Psychiatry* 148 (6): 705-713.- 41. FAWCETT, J. (1995): "Compliance: definitions and key issues". *J. Clin. Psychiatry* 56 (suppl.1): 4-8.- 42. ROSEBAUM, JF. & ZAJECKA, J.(1997): "Clinical management of antidepressant discontinuation". *J. Clin. Psychiatry* 58 (suppl 7): 37-40.