

## SERTRALINA. EFECTOS ADVERSOS POR SUPERPOSICION DE MANIFESTACIONES DE SINDROMES SEROTONINICO Y NEUROLÉPTICO MALIGNO

OSVALDO D. LOPEZ GASTON, SERGIO WIERZBINSKY, ROMINA S LOPEZ GASTON, SERGIO RESNIK, SILVIO PARDOMENICO, MIGUEL JORGE

*Departamentos de Terapia Intensiva y Psiquiatría, Policlínico Bancario, Buenos Aires*

**Resumen** Se presenta un paciente de 57 años tratado con sertralina 50 mg/día, que ingresa a la sala de guardia con cuadro de confusión, rigidez, convulsiones y disfunción autonómica. Fue transferido a la unidad de cuidados intensivos. El laboratorio mostró elevación de las enzimas séricas, con una creatinfosfoquinasa que alcanzó su pico (35 000 Ui/l) al tercer día. El sodio sérico a su ingreso fue de 120 mEq/l, atribuido a un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Fue discontinuada la sertralina y fue tratado con lorazepam y medidas de sostén. A las 60 horas de ingresado el paciente retorna a su situación basal. Se plantea la dificultad del diagnóstico diferencial entre el síndrome neuroléptico maligno y el síndrome serotoninico, por la superposición de signos y síntomas de ambos síndromes.

**Abstract** *Sertraline. Adverse effects due to the superposition of serotonic and malignant neuroleptic syndromes.* A 57 year-old man chronically treated with 50 mg daily of sertraline was admitted to the emergency room with mental status changes, rigidity, seizure activity and autonomic instability. He was rapidly transferred to the Intensive Care Unit. Laboratory determinations revealed increases in serum enzymes, prevailing creatine phosphokinase with a peak level by the third day of 35 000 Ui/L. Initial low serum sodium (10 mEq/L) was attributed to inadequate antidiuretic hormone secretion. Supportive care included discontinuation of sertraline and lorazepam administration. Mental status, and rigidity returned to baseline within 60 hours. Differential diagnosis between the neuroleptic malignant syndrome and the serotonin syndrome could not be determined accurately because of the striking overlap of signs and symptoms of both syndromes.

**Key words:** sertraline, serotonin, neuroleptic syndrome

El síndrome serotoninérgico (SS) y el neuroléptico maligno (SNM) son la expresión de los efectos adversos más severos de dos grupos de drogas ampliamente utilizadas en psiquiatría: los antidepresivos y los antipsicóticos<sup>1</sup>. Entre las drogas antidepresivas se incluyen a los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), los tricíclicos y los inhibidores específicos de la recaptación de serotonina (IRSS). Actúan a través del aumento de la 5-hidroxitriptamina (5-HT), ya sea por agonismo o bien por la menor captación/destrucción a nivel de la sinapsis neuronal. Dentro de los antipsicóticos, se incluyen a los llamados típicos o neurolépticos, que actúan fundamentalmente por el bloqueo de los receptores de dopamina en el sistema nervioso central (SNC), y los atípicos, cuyo mecanismo de acción principal es el bloqueo de los receptores serotoninérgicos<sup>1</sup>. El SS y el SNM, en sus for-

mas habituales de presentación, han sido diferenciados como entidades no relacionadas.

Se presenta un paciente tratado con sertralina, que desarrolla un cuadro clínico de difícil diagnóstico diferencial entre ambos síndromes.

### Caso clínico

Hombre de 57 años que ingresa a la guardia con cuadro de confusión, inquietud, temblor y palabra arrastrada; durante el período de observación, presenta una convulsión tónico-clónica generalizada de corta duración que es medicada con diazepam intravenoso. El paciente se mantiene confuso, respondiendo con excitación cuando se lo estimula. Se observa intensa sudoración, a pesar de no registrarse fiebre, hipotensión arterial o hipoglucemia. Cuatro días antes del ingreso, presentó cuadro febril y molestias abdominales y fue medicado con rifampicina, no detectándose foco de infección vinculado al cuadro.

El paciente es auto válido, sin antecedentes de cuadros similares al actual, ni alergia a drogas. En tratamiento psiquiátrico desde hace un año, con diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor<sup>2</sup>, medicado con sertralina 50 mg/día, alprazolam (benzodiazepina) 2 a 4 mg/día, y zolpidem (imidazopiridina) 10 mg/día, no habiéndose efectuado cambios en las dosis en los últimos seis meses.

Recibido: 27-VIII-1999

Aceptado: 30-XII-1999

**Dirección postal:** Dr. Osvaldo D. López Gastón, Tucumán 3424, 1189 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 4861-5652 e-mail: adlopez@intramed.net.ar

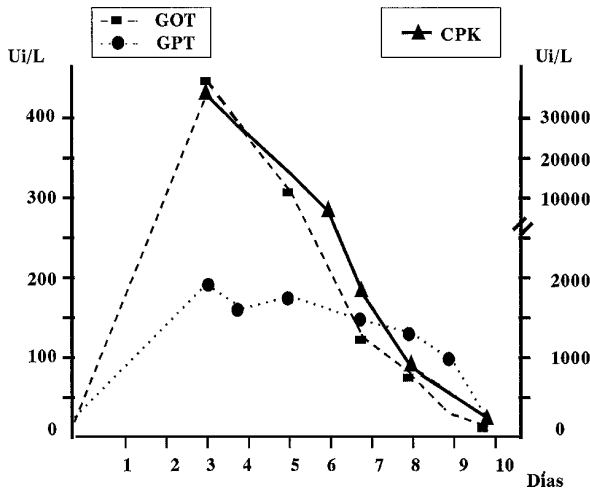


Fig. 1

Al ingreso en Terapia Intensiva el paciente se encuentra afebril, frecuencia cardíaca de 120/min, frecuencia respiratoria de 35/min, tensión arterial 120/80 mmHg. El score de Glasgow es de 8/15. Las pupilas son isocóricas, los reflejos osteotendinosos se encuentran conservados, no presenta signos de foco, ni compromiso meníngeo o de pares craneales. El fondo de ojo es normal. Los exámenes de laboratorio no muestran alteraciones de la azoemia, creatinemia, bilirrubinemia, fosfatasa alcalina, coagulograma, kalemia y sedimento urinario. La natremia es de 120 mEq/l y la densidad urinaria de 1 020 (sin glucosuria). Transaminasa glutámico oxalacética 28 Ui/l, y glutámico pirúvica 41 Ui/l. Los gases en sangre muestran una alcalosis respiratoria con  $p\text{CO}_2$  de 16 mmHg. El recuento de glóbulos blancos es de 10 900 por  $\text{mm}^3$ . Las radiografías de tórax y abdomen, tomografía axial computada de cerebro, así como el examen del líquido céfalo-raquídeo son normales. El paciente, evolución con cuadro de confusión, posturas catatónicas y rigidez en caño de plomo. Presentó dos picos febriles de 38°C el primer día y luego cursó afebril. Se indica restricción del aporte líquido y lorazepam. En los días subsiguientes se observa elevación de los glóbulos blancos a 17 900/ $\text{mm}^3$ , de las transaminasas y la creatinfosfoquinasa (la cual no fue evaluada al ingreso), que alcanza valores de 35 000 Ui/l (Fig. 1), de la aldolasa a 248 Ui/l (valor normal hasta 7 Ui/l) y la lácticodehidrogenasa a 1 008 Ui/l (valor normal hasta 480 Ui/l). Los cultivos de sangre, orina y líquido céfalo-raquídeo son negativos. La biopsia muscular evidencia micronecrosis de las fibras musculares y un centellograma con tecnecio muestra una mayor captación del radiofármaco en muslo derecho y músculos pelvianos. En el electroencefalograma se observa enlentecimiento de las ondas en áreas bifrontales, ondas theta con frecuencia de 5 ciclos/seg, con descargas de ondas delta de 2-3 ciclos/seg.

A las 60 horas de su ingreso, el paciente recupera lucidez, con amnesia de lo ocurrido, y desaparición de la catatonía. La leucocitosis descendió en forma rápida y las enzimas se normalizaron en el curso de 10 días. La hiponatremia se corrigió con balance negativo de agua, secundario a poliuria. El electroencefalograma de control fue normal.

## Discusión

La sertralina pertenece al grupo de los IRSS, drogas que resultaron tan efectivas como los antidepresivos clásicos y con menos efectos adversos, por la ausencia de actividad anticolinérgica, antihistaminérgica y anti alfa-1 adrenérgica.

El SS, reconocido en 1960 por Oates y Sjoerdsma<sup>3</sup>, es una de las expresiones más severas de la toxicidad de las drogas serotomiméticas, y es producido por el aumento de la 5-HT a nivel cerebral<sup>4</sup>. El síndrome se desarrolla en horas o días del inicio del tratamiento, al incrementar la dosis (independientemente de la misma), o con el agregado de drogas que prolongan la vida media de la serotonina. En general, es de evolución benigna y el cuadro cede con la discontinuación del fármaco, salvo casos más severos en que se deben utilizar antagonistas de los receptores de serotonina.

Sternbach<sup>5</sup> recomendó criterios específicos para el diagnóstico de SS (Tabla 2: derecha), los cuales fueron cumplimentados por nuestro paciente, sin embargo, siguiendo los lineamientos de Levenson<sup>6</sup> (Tabla 1) o de Sachdev<sup>7</sup> (Tabla 2: izquierda) el diagnóstico del paciente también podría encuadrarse dentro del SNM.

Se ha enfatizado el valor diagnóstico de la elevación de la CPK en el SNM (no aceptado por algunos autores<sup>8</sup>), que también fue referida en el SS<sup>9</sup>. La elevación de las enzimas estaría en relación, con la agitación/rigidez muscular, observable en ambos síndromes<sup>10</sup>.

La natremia de ingreso fue 120 mEq/l; considerada en el contexto de un paciente sin edemas ni signos de depleción hidrosalina, con función renal normal y densidad urinaria alta (1020), sugiere el diagnóstico de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD). El síndrome ha sido referido en pacientes tratados con sertralina y otros antidepresivos, y también se observa en el SNM, atribuido a un aumento de la secreción/liberación de ADH<sup>11, 12</sup>.

TABLA 1.- Criterios diagnósticos del SNM<sup>6</sup>

Síntomas mayores	Síntomas menores
Fiebre	Taquicardia
Rigidez	Hipertensión arterial
CPK elevada	Taquipnea
	Alteración del sensorio
	Leucocitosis
	Sudoración

Son necesarios 3 síntomas mayores o 2 mayores y 3 menores

**Tabla 2: CRITERIOS DIAGNOSTICOS**

NEUROLEPTICO**	CASO CLINICO (síntomas)	SEROTONINICO***
1) <b>FIEBRE</b> <i>Temp oral &gt; 37.5</i> <i>2 Controles</i>	←	1) <b>TRES DE LOS SIGUIENTES</b>
2) <b>S. EXTRAPIRAMIDAL</b> <i>Rigidez severa</i> O <i>rigidez moderada</i> <i>disfagia - distonia</i> 2 de <i>temblor de reposo</i> <i>disquinesia</i> O <i>CPK &gt; 400</i>  <i>CPK &gt; 1000</i>	→ ← ← ←	<i>Trastornos del sensorio</i>  <i>Agitacion</i>  <i>Incoordinacion</i>  <i>Mioclonus</i>  <i>Hiperreflexia</i>
3) <b>TRASTORNOS DEL SENSORIO</b> O <i>Inestabilidad autonómica</i> <i>(2 o mas)</i> → <i>Incontinencia</i> <i>Diaforesis</i> <i>Ts: &gt; 30 Td: &gt; 20</i> O <i>Variabilidad T.a</i> <i>Taquipnea (&gt;25)</i> <i>Taquicardia (&gt; 30,basal)</i>	← ← ← ← ←	<i>Diaforesis</i>  <i>Temblor</i>  <i>Fiebre</i>  <i>Diarrea</i>
<b>CATATONIA</b>	←	
4) <b>EXCLUSION OTRA PATOLOGIA</b>	←	2) <b>EXCLUSION OTRA PATOLOGIA</b>
5) <b>INGESTA DE NEUROLEPTICOS</b>	←	3) <b>INGESTA DE SEROTOMIMETICOS</b>

\*\* Sachdev<sup>7</sup>: debe cumplimentar de 1) a 5)

\*\*\* Sternbach<sup>5</sup>: debe cumplimentar de 1) a 3)

El paciente presenta una convulsión de corta duración, la que plantea una difícil diferenciación diagnóstica entre la hiponatremia sintomática y la acción tóxica de la sertralina. El tratamiento se orientó hacia ambas posibilidades, al discontinuarse la droga y restringirse el aporte hídrico.

Otro punto a considerar, es la medicación asociada a la sertralina. Se ha referido un incremento de la vulnerabilidad para desarrollar efectos adversos cuando los IRSS se combinan con otras drogas. Esto se explica por la acción inhibitoria de los IRSS, sobre el citocromo P450 (CYP), que tiene un papel central en el metabolismo de los fármacos a nivel hepático<sup>13</sup>. La sertralina tiene una acción inhibitoria muy débil sobre el citocromo y no ha sido referida interacción cuando se la asocia con zolpidem o alprazolam<sup>14</sup>.

Con diferentes combinaciones e intensidades, la tríada: trastornos del sensorio, disfunción autonómica y signos neuromusculares, se presenta en ambos síndromes. El SNM, en su presentación completa es prácticamente indiferenciable de la catatonía letal y de la hipertermia maligna, entidades que parecían muy lejanas entre sí. En sus formas frustradas de presentación, el SNM, no es adecuadamente diagnosticado por su pobre expresión clínica y rápida reversión sin tratamiento específico<sup>15</sup>.

Debido a la superposición de signos/síntomas en el SNM y el SS, se plantean situaciones donde el factor excluyente de diferenciación, es el grupo al que pertenece

la droga que recibía el paciente. En efecto, Caroff<sup>16</sup> y otros autores, incluyen como criterio diagnóstico obligado, el tratamiento con drogas neurolépticas dentro de los 7 días de iniciado el cuadro, que se extiende a 2-4 semanas si son drogas de depósito. Este criterio no es compartido por otros autores que admiten el diagnóstico de SNM en pacientes que no reciben drogas neurolépticas<sup>17</sup>, por ejemplo con el uso de la fluoxetina<sup>18</sup>.

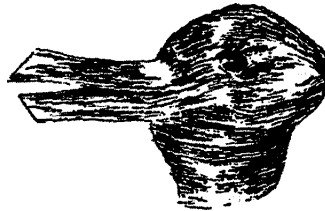
La superposición de ambos síndromes se encuentra preferentemente descrita en la publicación de casos aislados. Algunos autores los consideran variantes de presentación, de desórdenes inducidos por drogas que actúan sobre los receptores dopaminérgicos o bien tienen efectos serotomiméticos, siendo el factor determinante de la sintomatología el cambio de relación entre la dopamina/serotonina a nivel del SNC<sup>9, 18, 19</sup>.

**Bibliografía**

1. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Synopsis of Psychiatry. Baltimore MD: Williams & Wilkins, 1994.
2. DSM-IV Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, Barcelona: Masson 1995.
3. Oates JA, Sjoerdsma A. Neurologic effects of tryptophan in patients receiving a monoamine oxidase inhibitor. *Neurology* 1960; 10: 1076-8.
4. Bodner RA, Lynch T, Lewis L, Kahn D. Serotonin syndrome. *Neurology* 1995; 45: 219-23.
5. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 705-13.

6. Levenson DF. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1137-45.
7. Sachdev P, Mason C, Hadzi-Pavlovic D. Case-Control Study of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1156-8.
8. O'Dwyer AM, Sheppard NP. The role of creatine kinase in the diagnosis of neuroleptic malignant syndrome. *Psychol Med* 1993; 23: 323-6.
9. Brennan D, MacManus M, Howe J, McLoughlin J. Neuroleptic malignant syndrome without neuroleptics. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 578-9.
10. Gurrera RJ. Enzyme elevations in the neuroleptic malignant syndrome. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 634-40.
11. Doshi D, Borison R. Association of transient SIADH with sertraline. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 779-80.
12. Liu BA, Mltman N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *Can Med Assoc J* 1996; 155: 519-27.
13. Nemeroff CB, DeVane CL, Pollock BG. Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *Am J Psychiatry* 1997; 155: 311-20.
14. Bezchlynyk-Butler KZ, Jeffries JJ. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. Clarke Institute of Psychiatry. 7<sup>o</sup> edition, Toronto: Hogrefe & Huber, 1997.
15. Kellam AMP. The (frequently) neuroleptic (potentially) malignant syndrome. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 169-73.
16. Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Med Clin North Am* 1993; 77: 185-202.
17. Haddad PM. Neuroleptic malignant syndrome. May be caused by other drugs. *BMJ* 1994; 308: 200.
18. Halman M, Goldbloom DS. Fluoxetine and Neuroleptic Malignant Syndrome. *Biol Psychiatry* 1990; 28: 518-21.
19. Miyaoaka H, Kamijina K. Encephalopathy during amitriptyline therapy: are neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome spectrum disorders? *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 265-7.

-----



...In a key passage from one of the most influential books of our times (*The Structure of Scientific Revolutions*) T.S. Kuhn bridged the disciplinary gap between visual representation and conceptual innovation when he used the famous gestalt illusion of the duck-rabbit (see the figure above) as a primary symbol for the meaning and nature of scientific revolution: "It is a elementary prototypes for these transformations of the scientist's world that the familiar demonstrations of a switch in visual gestalt prove so suggestive. What were ducks in the scientist's world before the revolution are rabbits afterwards".

...En un pasaje clave de uno de los libros más influyentes en nuestros tiempos (*La estructura de las revoluciones científicas*) T.S. Khun consiguió unir dos disciplinas tan diferentes como son la representación visual y la innovación conceptual al emplear la famosa gestalt de ilusión del pato-conejo (ver figura) como primer símbolo para el significado y la naturaleza de la revolución científica: "Es como prototipos elementales para dichas transformaciones del mundo científico que la demostración familiar de un switch en gestalt visual resulta tan sugestiva. Lo que eran patos en el mundo científico antes de la revolución son conejos después".

Rhonda Roland Shearer & Stephen Jay Gould

*Of two minds and one nature. Science* 1999; 286:1093-4