

Síndrome de Interrupción del ISRS: Un nuevo problema antiguo

Dr. Fernando Canas, MD

RESUMEN

¿Qué sucede cuando un paciente bajo tratamiento con algún inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina (ISRS) suspende su medicación? Hasta hace poco tiempo, la información médica no había informado sobre problemas específicos, y por lo tanto, no se recomendaban medidas terapéuticas particulares. Sin embargo, un creciente cuerpo de evidencia apunta hacia la aparición de síntomas posteriores a la interrupción del ISRS, que, aunque por lo general son moderados y transitorios, pueden causar incapacidad y deterioro funcional. Este artículo revisa la información existente sobre el síndrome de interrupción de los ISRS, su fisiopatología sugerida y las recomendaciones para prevenir su desarrollo o, al menos, minimizar y revertir los síntomas.

Síndrome da interrupção do ISRS: Um novo problema velho

RESUMO

O que acontece quando um paciente sob algum inibidor seletivo de recaptção da serotonina (ISRS) interrompe o medicamento? Até recentemente, nenhum problema era enfatizado nas informações médicas e por isso nenhuma medida particular para o tratamento era recomendada. Entretanto, um número cada vez maior de evidências aponta o aparecimento de alguns sintomas após a interrupção dos tratamentos com ISRSs; esses sintomas, embora geralmente de natureza branda e transitória, podem provocar incapacidade e prejuízos funcionais. O presente artigo apresenta uma revisão sobre os dados disponíveis a respeito da síndrome da interrupção do ISRS, sua possível fisiopatologia e as recomendações para prevenir o desenvolvimento da síndrome ou, ao menos, minimizar e reverter os sintomas.

SSRI discontinuation syndrome: A new old problem

ABSTRACT

What happens when a patient on a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) stops taking their medication? Until recently, medical information did not stress any specific problem, and therefore no particular treatment measures were recommended. However, increasing evidence points to the appearance, following SSRI discontinuation, of some symptoms that, although generally mild and transient, can cause disability and functional impairment. This article reviews the available data on SSRI discontinuation syndrome, its suggested pathophysiology, and recommendations to prevent its development or, at least, to minimize and reverse symptoms.

Introducción

Debido a los primeros reportes sobre los síntomas que se presentan con la abstinencia de antidepresivos tricíclicos (ATC),^{1,2} y una revisión completa publicada por Disalver y col.³ en 1987, el interés por la abstinencia de los antidepresivos ha sido mucho menor que por las benzodiazepinas. Sin embargo, el amplio uso de antidepresivos nuevos—inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina (ISRS), en especial—para tratar no sólo la depresión, sino también un creciente conjunto de trastornos, ha colocado el asunto de la abstinencia en una nueva perspectiva.

Cuadro clínico

Cuando un paciente ha estado tomando ISRS por lo menos durante varios

meses y suspende el tratamiento de manera abrupta (en forma definitiva o, como se discute más adelante, por unos cuantos días) éste puede desarrollar, en 1–3 días, un conjunto de síntomas nuevos no atribuibles a otras causas. Estos síntomas son principalmente físicos pero también presentan algunas manifestaciones psicológicas. Los síntomas físicos más frecuentes son síntomas tipo gripe (fatiga, mialgia, escalofríos, letargo), desequilibrio (mareo, vértigo), síntomas gastrointestinales (náusea, vómito), trastornos del sueño y alteraciones sensoriales (parestesia, sensación de choques eléctricos). Las alteraciones psicológicas típicas son irritabilidad, ansiedad y agitación, y períodos de llanto. Los síntomas psicológicos menos frecuentes

incluyen disminución de la concentración y pensamiento lento, estado de ánimo atenuado, hiperactividad, despersonalización, problemas de memoria y confusión (Tabla 1).⁴

La gravedad de los síntomas es, por lo general, de leve a moderada, pero en algunos casos se puede presentar una incapacidad más grave en las actividades diarias, pérdida de tiempo en el trabajo y la necesidad de tratamiento adicional. En la mayoría de los pacientes, los síntomas de la interrupción del ISRS son de corta vida, revirtiéndose en 2 semanas, pero pueden persistir durante hasta 21 días⁵ a menos que se reintroduzca el ISRS original u otro antidepresivo similar. Por lo general, esto lleva a una rápida remisión de los síntomas en las primeras 24 horas.

La evolución de este cuadro clínico está claramente relacionada con la eliminación del ISRS específico administrado, y esta es la razón por la que, con un ISRS de menor vida media (por ejemplo, paroxetina), se puede detectar el síndrome incluso en algunos casos de incumplimiento temporal o “suspensión del medicamento.” Con agentes de vida media más prolongada (por ejemplo, fluoxetina), la ocurrencia de síntomas de interrupción es menos frecuente y se inicia más tarde (algunas veces más de 1 semana después de la dosis final). Existen algunos reportes^{6,7} de síntomas que comienzan durante la reducción gradual o después de una reducción de la dosis, pero estos casos son mucho más escasos que aquellos detectados después de una interrupción abrupta.

Es importante diferenciar la situación de una recaída depresiva (la cual toma más tiempo en presentarse), fenómenos de rebote (ansiedad o insomnio) o síntomas de abstinencia de medicamentos ansiolíticos—un cuadro potencialmente más grave que abarca desde taquicardia, diaforesis y nerviosismo hasta convulsiones, coma y muerte. Si bien se pueden observar situaciones de abuso y dependencia en pacientes que toman otros medicamentos (principalmente barbitúricos y benzodiazepinas), los pacientes que toman ISRS no crean tolerancia ni experimentan comportamiento de búsqueda del medicamento, la cual es una razón de peso para usar el término síndrome de interrupción—en vez de abstinencia. (La Tabla 2 muestra las características principales del síndrome de interrupción del ISRS). El uso del término “síndrome de interrupción” puede jugar un papel importante en el cumplimiento del tratamiento ya que el público en general muestra cierta oposición al tratamiento farmacológico de la depresión, como lo

demonstró Priest y cols.,⁸ debido, en parte al menos, a la percepción de los antidepresivos como adictivos.

Epidemiología

Recientemente, Haddad⁹ publicó una revisión de las fuentes de información sobre la incidencia de síntomas de interrupción resumiéndolos en tres tipos: reportes de casos, bases de datos de reacciones medicamentosas adversas espontáneas y estudios clínicos. Los primeros dos tipos de reportes muestran en forma consistente una sobrerepresentación de la paroxetina relacionada con este aspecto, pero no ofrecen datos confiables sobre la incidencia real del problema como un todo (los reportes espontáneos probablemente rinden una subestimación de las cifras reales). Algunas razones de este sesgo pueden ser que los pacientes no reportan la totalidad de los casos y cuando se reportan, es difícil identificar los síntomas como producto de la interrupción del tratamiento con ISRS.

Por otro lado, algunos estudios clínicos^{5,6,10,11} diseñados específicamente para examinar problemas de interrupción del ISRS reportan consistentemente una incidencia promedio de >20%, y en un estudio¹² alcanzan hasta 86%, pero se debe tener en cuenta que el placebo produjo síntomas de interrupción en 14% de los sujetos.

Un artículo reciente¹³ reporta sobre las consecuencias de un período de interrupción corto (5 días) de tratamiento con ISRS en un ensayo clínico controlado doble ciego, y compara tres medicamentos: fluoxetina, sertralina y paroxetina. Los resultados confirman hallazgos previos de que la paroxetina produce muchos de los fenómenos de la interrupción (tan pronto como el día 2 después del cambio a placebo) y señala que el mareo es el síntoma más fre-

cuente, seguido de náusea, ensueños extraños, fatiga e irritabilidad.

Mecanismos fisiopatológicos

Las reacciones de interrupción no son exclusivas de los ISRS. Éstas se han encontrado con otros medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC) tales como los ATC,³ neurolepticos,^{14,15} litio,¹⁶ y otros antidepresivos nuevos (venlafaxina¹⁷ y nefazodona¹⁸), así como con progesterona¹⁹ y otras hormonas. Los medicamentos que causan cambios de adaptación en cualquier sistema de órganos—no sólo dentro del SNC—evidentemente son propensos a producir síntomas de interrupción.

Los mecanismos reales involucrados en la producción de estos síntomas no se entienden en su totalidad. Es importante recordar que la serotonina actúa como neurotransmisor inhibitorio y que cada neurona serotoninérgica de los núcleos del rafe del tallo cerebral proyecta más de 500,000 terminales axónicas al sistema límbico y corteza. La serotonina también actúa a través de otros sistemas de neurotransmisores, principalmente dopamina, ácido γ -aminobutírico y norepinefrina, y por lo tanto, está implicada en la regulación de muchas funciones somáticas y psicológicas.

El tratamiento a largo plazo con ISRS incrementa la serotonina disponible en la hendidura sináptica, seguido de una disminución en la sensibilidad de los receptores postsinápticos como cambio compensatorio (un fenómeno conocido como regulación negativa). Los síntomas de la interrupción se pueden explicar por los siguientes efectos:

1) Un efecto primario sobre la producción de serotonina (disminución de niveles) que altera ajustes homeostáticos nuevos con receptores postsinápticos regulados negativamente;

2) Efectos secundarios sobre sistemas modulados por rutas serotoninérgicas;

3) Participación de otros neurotransmisores debido a que la selectividad de la acción sobre la serotonina es relativa y difiere entre los compuestos (la paroxetina muestra una afinidad significativa por los receptores muscarínicos; la sertralina también bloquea la recaptura de dopamina);

4) Una combinación de estos efectos.

El padecimiento más comúnmente reportado, el mareo, puede también atribuirse a la estimulación del receptor 5-HT_{1A}, aunque se piensa que la náusea

Tabla 1
Síntomas del síndrome de interrupción del ISRS

Físicos

- Síntomas tipo gripe: fatiga, mialgia, escalofríos, letargo
- Desequilibrio: mareo, vértigo
- Síntomas gastrointestinales: náusea, vómito
- Alteraciones del sueño: insomnio, ensueños extraños
- Alteraciones sensoriales: parestesia, sensaciones de choque eléctrico

Psicológicos

- Irritabilidad
- Ansiedad/agitación
- Llanto
- Otros: concentración disminuida, pensamiento lento, estado de ánimo disminuido, hiperactividad, despersonalización, problemas de memoria, confusión

ISRS=inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina.

Canas F. *Psiquiatría y Salud Integral*. Vol. 1. Num 2. 2001.

es mediada por los receptores 5-HT₃. Los síntomas gastrointestinales y la cefalea también pueden explicarse por fenómenos de rebote colinérgico.²⁰

Como se mencionó antes, la variable más claramente relacionada con la aparición de síntomas después de la interrupción—vida media del medicamento—perteneció al campo de la farmacocinética. La probabilidad de que se produzca el síndrome de interrupción es casi inversamente proporcional a la vida media⁹ cuando se suspende la administración del medicamento en forma repentina. Otros factores de riesgo incluyen dosis más altas, periodos de tratamiento más prolongados, edad joven (niños y adolescentes)²¹ y una historia previa de síntomas de interrupción y ansiedad a partir del tratamiento (Tabla 3).²² Sin embargo, ninguna de estas variables, sola o en combinación, proporciona una explicación definitiva de los fenómenos observados y, sobre todo, del hecho que muchos pacientes puedan interrumpir su tratamiento sin problemas importantes ni objetivos ni subjetivos. Esta es la razón por la cual se debe tener en cuenta la predisposición individual. Se ha sugerido que la falta de un gen transportador de serotonina (detectado en 15% de la población en general), así como el esquema cognitivo de un individuo, pueden jugar un papel²⁰ al elevar diferencias en los síntomas experimentados, y en los mecanismos utilizados para hacer frente a los síntomas.

Recientemente, Healy y Tranter²³ propusieron un modelo general farmacológico de diátesis del estrés para explicar los “síndromes psicológicos y conductuales relativamente duraderos que pueden causar inadvertidamente los medicamentos psicotrópicos, aparte de los cambios que debe producir su uso clínico.” Estos tipos de reacciones se pueden distinguir de los efectos colaterales y síntomas de rebote debido a que su aparición no es inmediata y no puede explicarse en términos de la acción de un receptor. El modelo considera la medicación en progreso como un estresante por sí misma (el factor de estrés farmacológico), pero esto debe combinarse con la predisposición individual para desarrollar complicaciones como consecuencia de procesos neuroadaptativos (el factor de diátesis). Healy y Tranter²³ también insisten en que este concepto contribuye a distinguir entre los medicamentos que pueden generar

síndrome de interrupción (es decir, antipsicóticos y antidepresivos) y los medicamentos adictivos o medicamentos de dependencia, cuya utilización hace adictos a los individuos que los toman. Aunque esta hipótesis no ha sido ampliamente aceptada,^{24,28} toca un aspecto que ha sido ignorado y que requiere aclaración.

Manejo clínico

Los aspectos principales del manejo del síndrome de interrupción son, como en cualquier problema clínico, la prevención, un diagnóstico adecuado y un tratamiento rápido. Sin embargo, como lo señalaron Young y Currie,²⁹ la falta de conocimiento sobre el síndrome de interrupción del ISRS limita en gran medida la capacidad para identificar y tratar esta condición.

La forma de prevenir los síntomas de la interrupción es, primero, informar al paciente sobre la posibilidad de éstos síntomas y resaltar la importancia de seguir el régimen de medicación prescrito; como se mencionó anteriormente, el incumplimiento intermitente es un factor de riesgo cuando se utilizan compuestos de vida media corta. Cuando el tratamiento debe suspenderse, es necesario reducir gradualmente la dosis en forma lenta, cada 5–7 días, hasta lograr dosis subterapéuticas de cada medicamento. La extensión de este proceso depende de la dosis terapéutica actual, duración del tratamiento, problemas previos de interrupción y, por supuesto, de la vida media del medica-

mento. Si durante esta fase final del tratamiento, a pesar de una estrategia de reducción gradual adecuada, aparecen algunos síntomas de interrupción, se deberá considerar la reinstauración de una dosis terapéutica completa del medicamento, así como un programa de reducción gradual más lento. En algunos casos, el procedimiento correcto sería cambiar de un medicamento de vida media corta a uno de vida media mayor (fluoxetina, por lo general^{6,30}) para permitir una disminución más lenta de la concentración del medicamento en el cerebro.

Una vez que se presentan los síntomas, que por lo general son moderados y transitorios, la mayoría de los pacientes responden bien si se les explica la situación y se les tranquiliza sobre su naturaleza limitada y carencia de riesgo significativo. Si se desarrolla una incapacidad relevante, debe reiniciarse el tratamiento específico de dosis completa de ISRS y establecerse un programa de reducción gradual lento como se mencionó con anterioridad.

Conclusión

La aparición de síntomas físicos y psicológicos después de la suspensión de tratamiento con ISRS a largo plazo es una condición frecuente (dependiendo en gran medida de la vida media del medicamento) que puede ser confundida con una recaída depresiva o fenómenos de rebote. El síndrome también puede aparecer después de periodos de incumplimiento intermitentes cuando

Tabla 2

Características principales del síndrome de interrupción del ISRS

- Los síntomas aparecen después de una interrupción abrupta, incumplimiento, o aleatoriamente, durante la reducción de dosis
- Los síntomas no son atribuibles a otras causas
- Los síntomas son por lo general moderados y transitorios (autolimitados), aunque pueden causar incapacidad y pérdida de trabajo
- Los síntomas se revierten rápidamente al reiniciar el tratamiento previo
- Los síntomas se pueden prevenir por lo general al reducir gradualmente la medicación en forma lenta

ISRS=inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina.
Canas F. *Psiquiatría y Salud Integral*. Vol. 1. Num 2. 2001.

Tabla 3

Factores de riesgo del síndrome de interrupción del ISRS

- Medicamento de vida media corta
- Suspensión abrupta del tratamiento
- Incumplimiento
- Dosis altas del medicamento
- Larga duración del tratamiento
- Edad joven (niños y adolescentes)
- Ansiedad emergente por el tratamiento
- Historia previa de síntomas de interrupción

ISRS=inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina.
Canas F. *Psiquiatría y Salud Integral*. Vol. 1. Num 2. 2001.

se utiliza un compuesto de vida media corta. Por lo tanto, cuando los pacientes tratados con un ISRS presentan síntomas nuevos no atribuibles a otras condiciones, deberá preguntárseles rutinariamente si no han omitido alguna dosis de la medicación (o si han reducido la dosis por su propia decisión).

Cuando se debe suspender el tratamiento con ISRS, la mejor estrategia preventiva es una reducción gradual lenta del medicamento a lo largo de un periodo de tiempo, además de informar con claridad al paciente sobre los posibles síntomas que pueden desarrollarse. Si aparece el síndrome de interrupción, se debe tranquilizar a los pacientes acerca de su naturaleza moderada y transitoria. Esto, por lo general, es suficiente como protección. En algunos casos, sin embargo, es necesaria la reintroducción del tratamiento, o una reducción gradual más lenta, o se recomienda la sustitución del medicamento. **PSI**

Referencias

1. Andersen H, Kristiansen ES. Tofranil treatment of endogenous depressions. *Acta Psychiatr Scand.* 1959;34:387-397.
2. Mann AM, MacPherson AS. Clinical experience with imipramine (G22355) in the treatment of depression. *Can Psychiatr Assoc J.* 1959;4:38-47.
3. Disalver SC, Greden JF, Snider RM. Antidepressant withdrawal syndromes: phenomenology and pathophysiology. *Int Clin Psychopharmacol.* 1987;2:1-19.
4. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, et al. Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a hypothetical definition. *J Clin Psychiatry.* 1997;58(suppl 7):5-10.
5. Coupland NJ, Bell CJ, Potokar JP. Serotonin uptake inhibitor withdrawal. *J Clin Psychopharmacol.* 1996;16:356-362.
6. Keuthen NJ, Cyr P, Ricciardi JA, et al. Medication withdrawal symptoms in obsessive-compulsive disorder patients treated with paroxetine [letter]. *J Clin Psychopharmacol.* 1994;14:206-207.
7. Barr LC, Goodman WK, Price LH. Physical symptoms associated with paroxetine discontinuation [letter]. *Am J Psychiatry.* 1994;151:289.
8. Priest RG, Vize C, Tylee A. Lay people's attitudes to treatment of depression: results of opinion poll for Defeat Depression Campaign just before launch. *BMJ.* 1996;313:858-859.
9. Haddad P. Newer antidepressants and the discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry.* 1997;58(suppl 7):17-22.
10. Mallya G, White K, Gunderson C. Is there a serotonergic withdrawal syndrome [letter]? *Biol Psychiatry.* 1993;33:851-852.
11. Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K, et al. Paroxetine in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry.* 1995;167:374-379.
12. Black DW, Wesner R, Gabel J. The abrupt discontinuation of fluvoxamine in patients with panic disorder. *J Clin Psychiatry.* 1993;54:146-149.
13. Michelson D, Fava M, Amsterdam J, et al. Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. *Br J Psychiatry.* 2000;176:363-368.
14. Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD, et al. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54:49-55.
15. Tranter R, Healy D. Neuroleptic discontinuation syndromes. *J Psychopharmacol.* 1998;12:401-406.
16. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, et al. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry.* 2000;157:179-184.
17. Sierra Santos L, Raigal Martín Y, Ortega García A, et al. Venlafaxine and its discontinuation syndrome. *Aten Primaria.* 1999;24:617-618.
18. Rajagopalan M, Little J. Discontinuation symptoms with nefazodone. *Aust NZ J Psychiatry.* 1999;33:594-597.
19. Moran MH, Smith SS. Progesterone withdrawal I: proconvulsant effects. *Brain Res.* 1998;807:84-90.
20. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, et al. Possible biological mechanisms of the serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry.* 1997;58(suppl 7):23-27.
21. Lejoyeux M, Adès J. Antidepressant discontinuation: a review of the literature. *J Clin Psychiatry.* 1997;58(suppl 7):11-16.
22. Rosenbaum JF, Zajecka J. Clinical management of antidepressant discontinuation. *J Clin Psychiatry.* 1997;58(suppl 7):37-40.
23. Healy D, Tranter R. Pharmacological stress diathesis syndromes. *J Psychopharmacol.* 1999;13(3):287-290.
24. Haddad P, Anderson I. Antidepressants aren't addictive: clinicians have depended on them for years. *J Psychopharmacol.* 1999;13(3):291-292.
25. Baldessarini RJ, Viguera AC, Tondo L. Discontinuing psychotropic agents. *J Psychopharmacol.* 1999;13(3):292-293.
26. Hollister LE. Pharmacological stress diathesis syndromes: a commentary. *J Psychopharmacol.* 1999;13(3):293-294.
27. Tyrer P. Stress diathesis and pharmacological dependence. *J Psychopharmacol.* 1999;13(3):294-295.
28. Ashton H, Young AH, Ferrier N. Psychopharmacology revisited. *J Psychopharmacol.* 1999;13(3):296-298.
29. Young AH, Currie A. Physicians' knowledge of antidepressant withdrawal effects: a survey. *J Clin Psychiatry.* 1997;58(suppl 7):28-30.
30. Gaikas WJ, Davis SM. Withdrawal from venlafaxine treated with fluoxetine. *Psychiatr Ann.* 1997;27:85-92.