

Síndrome serotoninérgico secundario a la combinación de venlafaxina y clomipramina. A propósito de un caso

Francisco J. Pinel-Ríos¹
Inmaculada Peñuelas-Calvo²
Nuria Cerezo-Ramírez²
Omar Hamad-Cueto¹
Natalia García-Casares^{3,4}

¹Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

²Servicio de Psiquiatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

³Departamento de Medicina y Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, España

⁴Unidad de Neurología Clínica, Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias, Universidad de Málaga, España

Correspondencia:
Natalia García-Casares
Departamento de Medicina y Dermatología
Facultad de Medicina
Boulevard Louis Pasteur, 32
29071 Málaga
Correo electrónico: nagcasares@gmail.com; nagcasares@uma.es

Estimado Editor,

Desde los años 60 se conocen los procesos asociados a la sobreestimulación farmacológica de los receptores serotoninérgicos¹, aunque no será hasta treinta años después cuando Sternbach defina los criterios diagnósticos del síndrome serotoninérgico (SS)². El SS es un efecto adverso farmacológico potencialmente grave, caracterizado clínicamente por la presencia de una tríada consistente en: trastornos mentales, autonómicos e hiperactividad motora. Los fármacos con actividad serotoninérgica, poseen un elevado potencial para desencadenarlo, en especial cuando se emplean concomitantemente o en dosis elevadas. Normalmente se resuelve en las primeras 24 horas de iniciados los síntomas, aunque en los casos más severos puede progresar a fallo multiorgánico y muerte.

Los medicamentos que incrementan la actividad de la serotonina a nivel central, principalmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los antidepresivos duales, se han convertido en la actualidad, en los medicamentos de elección para el manejo farmacológico de la depresión, la ansiedad generalizada y el dolor neuropático entre otros³. El SS es un trastorno iatrogénico relacionado directamente con el uso de estos fármacos, resultado de la interacción de dos o más de ellos, de la combinación de éstos con algunos analgésicos⁴, antibióticos⁵, antirretrovirales⁶, antiparkinsonianos⁷ o con sustancias ilícitas como ácido lisérgico (LSD) y 3-4 metilendioximetilamfetamina (NDMA)^{8,9}.

Dado el aumento del consumo de ISRS y de antidepresivos duales en la población general, hace que este síndrome tenga una aparición más habitual en nuestras urgencias hospitalarias, por lo que debemos tenerlo muy en cuenta para hacer un diagnóstico y tratamiento temprano. Presentamos un paciente afectado por un síndrome serotoninérgico debido a una interacción no descrita en la literatura hasta la actualidad, con resolución favorable tras la retirada de medicación y medidas de soporte.

Caso Clínico

Varón de 54 años sin antecedentes médicos de interés a excepción de hipertensión en tratamiento con enalapril 20 mg/24 horas. Debido a un episodio depresivo moderado (F32.1), y una intensa ansiedad psíquica comórbida a su trastorno depresivo moderado junto a una gran inquietud motora asociada. Comienza tratamiento con venlafaxina 150mg/24 horas, clorazepato dipotásico 10mg/24 horas, levomepromazina 25mg/24 horas con fines sedativos y lormetazepam 1mg si insomnio. Al mes siguiente, debido al empeoramiento de la sintomatología clínica se añade tratamiento con clomipramina ampollas intramusculares (no se aumenta dosis de venlafaxina por el antecedente de hipertensión arterial). Tras la administración de la cuarta dosis de clomipramina, ese mismo día, comienza con un deterioro del nivel de conciencia, desorientación, inquietud psicomotriz, habla y conducta desorganizada, mioclonías, anuria, estreñimiento y fenómenos de disregulación autonómica (taquicardia, diaforesis, etc.), por lo que es remitido al servicio de urgencias hospitalarias.

A su llegada el paciente está afebril, presenta una tensión arterial de 140/90, una taquicardia a 113 lpm y una taquipnea a 23 inspiraciones/min. En la exploración neurológica el paciente se mostró consciente, somnoliento, dirigía la mirada y habla con el interlocutor al llamarle, estaba desorientado en tiempo y espacio, y presentaba un lenguaje normal con comprensión conservada. Las pupilas fueron isocóricas y normorreactivas y los pares craneales, la campimetría, el tono, la fuerza y la sensibilidad normales. No existía alteración cerebelosa, signos parkinsonianos ni rigidez de nuca. Sin embargo se apreciaban sacudidas mioclónicas en las cuatro extremidades de predominio distal. Los reflejos de estiramiento muscular eran vivos de forma generalizada con un clonus aquileo izquierdo agotable de 4-5 sacudidas y un reflejo cutáneo plantar flexor bilateralmente.

La analítica de sangre de urgencias mostraba un hemograma y una coagulación normal. La bioquímica fue anodina destacando una CK 54U/L. El TAC de cráneo no presentó hallazgos significativos. La bioquímica de líquido cefalorraquídeo (LCR) no mostró alteraciones, con xantocromía, tinción de Gram y cultivo negativo.

Cartas al editor

Debido a la persistencia de la sintomatología tras 48 horas de observación, el paciente fue ingresado en el servicio de Neurología para estabilización clínica y completar el estudio. A su ingreso se realizó una analítica de sangre con hemograma, coagulación y bioquímica (incluyendo CK) normales, hemocultivo negativo y un análisis de orina normal. Se realizó una nueva punción lumbar, en el análisis de la bioquímica del LCR que no mostró alteraciones. La serología de LCR y el cultivo fueron negativos así como los anticuerpos onconeuronales en suero y LCR.

Se retiró medicación domiciliaria, instaurándose medidas de soporte y tratamiento específico de la hipertensión y de las mioclonías con clonazepam 0,5 mg/12 horas. Durante las 48 horas siguientes, el paciente experimentó una evolución favorable hasta la resolución total de los síntomas orgánicos. Finalmente el paciente continuó seguimiento por el servicio de psiquiatría.

Por lo tanto, ante una clínica compatible, cumpliendo los criterios diagnósticos actuales, y tras descartar otras patologías que pueden producir un cuadro clínico similar, lle-

gamos al diagnóstico de SS secundario a la ingesta de venlafaxina y clomipramina.

Discusión

El caso presentado se trata de un síndrome serotoninérgico por una interacción no descrita en la literatura previamente, sí reportada previamente con venlafaxina y clomipramina asociada a otros fármacos⁷⁻¹⁰. Tanto la venlafaxina como la clomipramina ejercen sus efectos antidepressivos inhibiendo la recaptación de serotonina e inhibiendo la recaptación de noradrenalina a través de sus metabolitos (o-desmetilvenlafaxina y la desmetilclomipramina respectivamente). El SS es secundario a la estimulación excesiva por serotonina de los receptores postsinápticos 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} a nivel central y periférico^{2,3}. Para realizar el diagnóstico de SS se requiere el uso de uno o más agentes serotoninérgicos simultáneamente, la presencia de los signos y síntomas característicos y la exclusión de otras enfermedades¹¹. En la tabla 1 se enumeran los medicamentos que con más frecuencia han sido descritos como causantes del síndrome¹⁰.

Tabla 1		Mecanismos del Síndrome Serotoninérgico y fármacos relacionados		
Aumento de la síntesis de serotonina	Inhibición del metabolismo de serotonina	Aumento de la secreción de serotonina	Estimulación de los receptores postsinápticos	ISRS y algunos fármacos relacionados
L-triptófano	IMAOs	Anfetaminas	Buspirona	ISRS
	Tranilcipromina	Mirtazapina	Litio	Citalopram
	Fenelzina			Fluvoxamina
	<i>Inhibidor MAO-A:</i>			Fluoxetina
	Moclobemida			Paroxetina
	<i>Inhibidor MAO-B:</i>			Sertralina
	Selegilina			Venlafaxina a bajas dosis
				Tramadol
				Trazodona
				Sibutramina
				<i>Antidepressivos Tricíclicos</i>
				Amitriptilina
				Clomipramina
				Doxapina
				Imipramina

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; I MAO: inhibidor de monoamino oxidasa, MAO-A: monoamino oxidasa tipo A, MAO-B: MAO tipo B

Cartas al editor

En la mayoría de casos (85%) se debe por interacción medicamentosa de dos o más de ellos, utilizados a dosis terapéuticas y con menor frecuencia (15%) como consecuencia de la sobredosis de un único fármaco¹².

El SS se caracteriza por una tríada clínica de alteraciones mentales, trastornos autonómicos y signos neurológicos.

Los trastornos autonómicos son los síntomas más frecuente del SS. La diaforesis y la hipertermia se presentan en cerca de la mitad de los pacientes (45%). La hipertensión (35%) es más frecuente que la hipotensión, asociándose esta última a un pronóstico más desfavorable. Otros síntomas incluyen taquicardia (36%), midriasis (28%), taquipnea (26%) y náuseas (23%)^{12,15}.

Entre los trastornos neuromusculares encontramos mioclonías (58%), hipereflexia (52%) y rigidez muscular, especialmente de los miembros inferiores^{12,15}.

Se pueden observar también inquietud (48%), temblor (43%), ataxia (43%), hiperactividad (18%) y convulsiones (14%)¹².

Los trastornos cognitivos y de conducta están presentes en cerca de la mitad de los pacientes y se manifiestan como confusión (51%), desorientación (51%), irritabilidad (34%) y agitación (34%)^{12,15}.

Aunque no se han descrito hallazgos analíticos específicos, sí se ha observado la elevación discreta de la CK o leucocitosis^{16,17}.

El diagnóstico del SS se basa en la presencia de cuatro síntomas mayores o de tres mayores y dos menores, según los criterios propuestos por Sternbach, posteriormente revisados por Radomski et al.¹⁸ (Tabla 2).

El diagnóstico diferencial del SS se debe realizar con entidades capaces de producir disfunción autonómica, encefalopatía y afectación neuromuscular. Incluye específicamente el síndrome neuroléptico maligno, el golpe de calor, el *delirium tremens*, intoxicación o abstinencia de agentes simpaticomiméticos (cocaina, anfetaminas, NMDA, LSD), la hipertermia maligna, la retirada sedante-hipnótico, la toxicidad por carbamazepina o litio, la intoxicación por fármacos con actividad adrenérgica o anticolinérgica, las encefalopatías metabólicas, encefalitis límbicas tanto por anticuerpos frente antígenos de superficie neuronal (NMDAR, anti-AMPA y anti-GABAR) como de causa paraneoplásicas y la encefalitis herpética entre otros procesos infecciosos.

Los cinco pilares fundamentales en el tratamiento del SS son: a) La interrupción de todos los agentes serotoninérgicos, b) La atención dirigida a la normalización de las constantes vitales, c) La sedación con benzodiazepinas, d) La administración de antagonistas de la serotonina, e) Evaluación de la necesidad de reanudar el uso de los agentes

Tabla 2	Criterios diagnósticos del Síndrome serotoninérgico*	
Afectación funcional	Síntomas Mayores	Síntomas Menores
Mental o del comportamiento	Confusión/coma	Ansiedad
		Agitación
		Cansancio
		Insomnio
Autonómico	Fiebre/hipertermia	Taquicardia/taquipnea
	Diaforesis	Hipotensión/ hipertensión
		Disnea
		Enrojecimiento
Neuromuscular	Clonus ¹	Diarrea
		Incoordinación
		Midriasis
		Acatisia
		Ataxia
	Hiperreflexia	

* Deben cumplir cuatro síntomas mayores o tres mayores y dos menores

¹ Hipertonía y clonus son más pronunciados en los miembros inferiores.

² Los pacientes pueden experimentar una forma leve de la estimulación serotoninérgica excesiva, que puede manifestarse como temblor leve, mioclonías, ansiedad e inquietud que dura semanas o meses.

serotoninérgicos causales después de la resolución de los síntomas¹⁹.

En la mayoría de los casos, la interrupción de los medicamentos causales, medidas de soporte y la sedación con benzodiazepinas es suficiente, con resolución en las primeras 24 horas. Los casos moderados requieren un tratamiento más agresivo de la inestabilidad autonómica y, posiblemente, el tratamiento con un antagonista de la serotonina. En casos severos, con hipertermia mayor a 41,1°C, se utiliza sedación y ventilación mecánica¹⁹.

El SS una entidad habitualmente infradiagnosticada, pero que es fundamental tenerla presente ya que resulta potencialmente letal si no se establece un diagnóstico rápido con el tratamiento adecuado, por lo que pensamos que se debería considerar en el diagnóstico diferencial de pacientes tratados con agentes serotoninérgicos con una clínica com-

patible, teniendo muy presente la aparición cada vez más habitual de este síndrome en nuestras urgencias hospitalarias.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés, ni fuentes de financiación para la elaboración de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oates JA, Sjoerdsma A. Neurologic effects of tryptophan in patients receiving monoamine oxidase inhibitor. *Neurology*. 1960;10:1076.
2. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*. 1991; 148:705-13.
3. Gómez E, Catalán R, Navines R, Gasto C. Serotonin receptor changes in depression: evidences and limitations. *Actas Esp Psiquiatr*. 2001;29:186-94.
4. Lange-Asschenfeldt C, Weigmann H, Hiemke C, Mann K. Serotonin syndrome as a result of fluoxetine in a patient with tramadol abuse: plasma level correlated symptomatology. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22:440-1.
5. Wigen CL, Goetz MB. Serotonin syndrome and linezolid. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1651-2.
6. De Siva KE, Le Flore DB, Maerston BJ, Rimland D. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine. *AIDS*. 2001;15:1281-5.
7. Abadie D, Rousseau V, Logerot S, Cottin J, Montastruc JL, Montastruc F. Serotonin Syndrome: Analysis of Cases Registered in the French Pharmacovigilance Database. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35:382-8.
8. Monterrubio Villar J, Córdoba López A. Serotonergic syndrome after the administration of clomipramine tablet in a critical patient. *Med Intensiva*. 2007;31:343-4.
9. Decoutere L, De Winter S, Vander Weyden L, Spriet I, Schrooten M, Tournoy J, et al. A venlafaxine and mirtazapine-induced serotonin syndrome confirmed by de- and re-challenge. *Int J Clin Pharm*. 2012 Oct;34(5):686-8.
10. Newey CR, Khawam E, Coffman K. Two cases of serotonin syndrome with venlafaxine and calcineurin inhibitors. *Psychosomatics*. 2011;52(3):286-90.
11. Hinds NP, Hillier CE, Willies CM. Possible serotonin syndrome arising from an interaction between nortriptyline and selegiline in a lady with parkinsonism: *J Neurol*. 2000;247:811.
12. Mills K. Serotonin syndrome. *Critical Care Clinics*. 1998;13:763-83.
13. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *Can Med Assoc J*. 2003;168:1439-42.
14. Young P, Finn BC, Álvarez F, Verdaguer MF, et al. Serotonin syndrome: four cases report and review of the literature. *An Med Interna*. 2008;25:125-30.
15. Nierenberg DW, Semperebon M. The central nervous system serotonin syndrome. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;53:84-8.
16. Ivanusa Z, Hecimovic H, Demarin V. Serotonin syndrome. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1997;10:209-12.
17. Lejoyeux M, Rouillon F, Ades J. Prospective evaluation of the serotonin syndrome in depressed inpatients treated with clomipramine. *Acta Psychiatr Scand*. 1993;88:369-71.
18. Radomski JW, Dursun SM, Reveley MA, Kutcher SP. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Med Hypotheses*. 2000;55:218-24.
19. Boyer EW, Shannon M. The Serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1112-20.

Síndrome serotoninérgico con rabdomiolisis y convulsiones asociado a la interacción farmacológica entre venlafaxina y amoxicilina-clavulánico

Anxo Fernández-Ferreiro^{1,3}

Antonio Pose-Reino²

Francisco Martínez-Bahamonde¹

Marion Paris⁴, Emilie Guemas⁴

Miguel González-Barcia^{1,3}, MJ Lamas^{1,3}

¹Servicio de Farmacia, Xerencia Xestión Integrada Santiago de Compostela (SERGAS)

²Unidade Pluripatoloxía e Idade Avanzada, Medicina Interna, Xerencia Xestión Integrada Santiago de Compostela (SERGAS)

³Grupo Farmacología Clínica. Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela (IDIS-ISCIH)

⁴UFR Sciences Pharmaceutiques et Ingénierie de la Santé, Université d'Angers

Correspondencia:
Anxo Fernández Ferreiro
F.E.A. Farmacia Hospitalaria
Servicio de Farmacia
Xerencia Xestión Integrada Santiago de Compostela
Calle A Choupana s/n
15706 Santiago de Compostela
Tel.: +34981955160
Correo electrónico: anxordes@gmail.com

Estimado Editor,

Las interacciones farmacológicas (IF) tienen un protagonismo cada vez mayor en la práctica clínica diaria debido a la polimedición¹ de una población envejecida y cada vez más demandante de tratamiento psicofarmacológico².

El antibiótico amoxicilina es un antibiótico betalactámico que se asocia frecuentemente al ácido clavulánico para el tratamiento de diversas infecciones³, sin embargo tiene un efecto inmunomodulador a nivel neurotransmisores poco co-

nocido, y que puede tener importantes implicaciones clínicas, especialmente en pacientes tratados con antidepresivos^{4,5}.

Se presenta un caso de una paciente que ingresa en medicina interna con un cuadro de rabdomiolisis, hiponatremia y convulsiones como probable consecuencia de un síndrome serotoninérgico desencadenado por una interacción farmacológica (IF) entre venlafaxina y amoxicilina-clavulánico.

Caso Clínico

Se trata de una mujer de 66 años, de raza caucásica, con antecedentes de obesidad, hipertensión, diabetes, linfoma MALT, metaplasia intestinal, fibromialgia, artrosis, hipotiroidismo subclínico, distimia y trastorno histriónico de la personalidad. Se verifica que el tratamiento domiciliario de la paciente lo recibe bajo supervisión de sus familiares, y consta de psicotrópicos (venlafaxina 150 mg/24h, mirtazapina 30 mg/24h, clonazepam 9 gotas/24h, quetiapina 50 mg/8h, clorazepato 50 mg/8h y lormetazepam 2 mg/24h), irbesartan 300 mg/24h, simvastatina 10 mg/24h y lansoprazol 30 mg/24h. La paciente acude a urgencias e ingresa por presentar un cuadro de desorientación con desconexión del medio, decaimiento, mirada perdida, imposibilidad para la emisión del lenguaje, disminución de la diuresis y sudoración profusa. Como datos analíticos y clínicos de interés, destaca una hiponatremia moderada-severa (125 mmol/L), rabdomiolisis (dolor, debilidad muscular, convulsiones y CPK > 7000.0 UI/L) e insuficiencia renal secundaria a lo anterior (Creatinina plasmática = 1,49 mg/dl). A la paciente se le deja inicialmente en dieta absoluta, sin medicación oral, tratándose la hiponatremia con suero-terapia isotónica y las convulsiones con levetiracetam. En los días posteriores, la paciente tiene una buena evolución clínica y analítica, con valores de natremia en rango de normalidad y descenso progresivo de los valores de CPK. Ante el cuadro descrito, se sospecha como primera hipótesis diagnóstica una rabdomiolisis severa con deterioro del nivel de conciencia y con características que sugieren la triada clásica del síndrome serotoninérgico debido a la asociación de venlafaxina y mirtazapina, dos fármacos que incrementan la actividad de la neurotransmisión serotoninérgica⁶.

Tras consultar la posible causalidad con el Servicio de Farmacia, se recomienda barajar otras posibilidades medicamentosas implicadas, pues el tratamiento domiciliario no ha cambiado en el último año y el cuadro descrito no guarda relación con la introducción reciente de ninguno de los mismos. Por ello, se le insiste a la paciente si recientemente ha tomado alguna otra medicación que no constase en su tratamiento crónico, indicando la misma que dos días previo al ingreso había acudido al odontólogo para realizar una extracción dental, el cual le había prescrito amoxicilina-clavulánico 875/125 mg como antibioterapia post-intervención.

Posteriormente, se analizan las potenciales interacciones farmacológicas (IFs) de su tratamiento domiciliario, utilizán-

dose para ello la base de datos Micromedex® y Drug-interactions®. Se detectan IFs de grado mayor en su tratamiento domiciliario crónico, las cuales pueden producir graves reacciones adversas como *torsades de points* (quetiapina/venlafaxina), depresión grave del sistema nervioso central (mirtazapina/benzodiazepinas), o síndrome serotoninérgico (venlafaxina/mirtazapina)⁷. Se debe resaltar también la interacción detectada entre la venlafaxina y la amoxicilina-clavulánico en la que también existe riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico, siendo ésta muy probable por el marco temporal de su prescripción y aparición del cuadro descrito⁸. Esta IF ya ha sido descrita por otros autores, sin embargo hasta la fecha, no se ha utilizado ninguna herramienta para demostrar dicha causalidad, ni una explicación del mecanismo farmacodinámico-farmacocinético por el cual se produce la misma.

Discusión

Para la evaluación de la causalidad de efectos adversos debido a IFs, se requiere una evaluación cuidadosa de las propiedades, tanto del fármaco precipitante como del fármaco afectado. El nomograma de Naranjo y el de Karch-Lasagna, ha sido diseñado para evaluar eventos adversos relacionados con el uso de un fármaco en concreto y no para cuando estén implicadas IFs^{9,10}. Sin embargo, la Escala de Probabilidad de Interacciones entre Fármacos (EPIF, DIPS) desarrollada en el año 2007 por Horn et al. ha sido específicamente diseñada para cuando están implicados dos o más fármacos¹¹.

En la Tabla 1 se muestran los ítems que establece el EPIF junto con las respuestas específicas para el caso planteado con el fin de establecer de este modo, la probabilidad de causalidad del cuadro descrito con la IF. El apoyo a las decisiones basadas en la evidencia para las IFs requiere la aplicación coherente de métodos transparentes y sistemáticos para evaluar la evidencia¹². Con el presente caso, se utiliza la escala EPIF para informar de la posible causalidad entre el cuadro descrito y la interacción entre amoxicilina clavulánico y venlafaxina. La mirtazapina es un antagonista central alfa-2 presináptico, que aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica a nivel central y la venlafaxina, un potente inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, utilizándose ambos como antidepresivos¹³. Sin embargo, el mecanismo inmunomodulador cerebral de la amoxicilina y del ácido clavulánico, sólo está descrito en estudios *in vitro*, y no se utiliza con dicho fin en la práctica clínica. Diferentes autores señalan el efecto antidepresivo dual del ácido clavulánico basado en la inhibición de la recaptación de serotonina y dopamina, debiéndose éste a un aumento en la translocación de Munc18-1 y Rab4 desde el citoplasma a la membrana plasmática, incrementándose por tanto la liberación de neurotransmisores desde las vesículas al espacio sináptico¹⁴.

Cartas al editor

Tabla 1	Aplicación del Nomograma de Horn a la Interacción Farmacológica entre Amoxicilina-Clavulánico y Venlafaxina y su implicación en el desarrollo del Síndrome Serotoninérgico	
1. ¿Existen informes previos de esta interacción en los seres humanos?	Sí (+1)	Existen publicaciones previas donde se desarrolla un síndrome serotoninérgico inducido por la interacción amoxicilina y venlafaxina.
2. ¿Es la interacción observada consistente con las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento precipitante?	Sí (+1)	Pese a que en los estudios previos en donde se ha identificado la interacción farmacológica en humanos no se detecta el posible mecanismo por el cual se produce, nuevas publicaciones apuntan hacia un efecto inmunomodulador, tanto del anillo betalactámico como del inhibidor de betalactamasas.
3. ¿Es la interacción observada consistente con las propiedades interactivas conocidas de la droga objeto?	Sí (+1)	Está ampliamente descrito en la literatura científica el síndrome serotoninérgico asociado a la venlafaxina, y más aún cuando coexisten en el tratamiento con otros fármacos serotoninérgicos como la mirtazapina.
4. ¿Se produce el evento adverso asociado bajo un periodo de tiempo razonable tras la administración del fármaco desencadenante de la misma?	Sí (+1)	La paciente tomaba regularmente su tratamiento domiciliario, comenzando la sintomatología que provocó su ingreso, dos días después de comenzar el tratamiento con amoxicilina-clavulánico.
5. ¿Se ha observado algún cambio tras realizar un cambio en el tratamiento que incluya el medicamento desencadenante de la interacción y reacción adversa?	Sí (+1)	Se han eliminado tanto la amoxicilina-clavulánico como el resto de fármacos, remitiendo los efectos adversos.
6. ¿La interacción reaparece cuando el fármaco precipitante se reintroduce?	NA (0)	No se ha reintroducido el fármaco, interrumpiendo la profilaxis antibiótica post-intervención odontológica por buena evolución.
7. ¿Existen otras causas alternativas razonables para que se haya producido el evento?	No (+1)	Pueden haber coexistido otras causas de la sintomatología que también pueden asociarse a su medicación de base, sin embargo no es razonable que éstas sean las causantes pues es medicación crónica de la paciente que no ha sufrido cambios. Así la quetiapina y simvastatina podrían causar rabdomiolisis y la propia potenciación serotoninérgica de la mirtazapina y venlafaxina podrían causar dicho cuadro.
8. ¿El fármaco implicado en el evento ha sido detectado en la sangre u otros fluidos en las concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	NA (0)	En la práctica clínica no se realizan la determinación de niveles plasmáticos de los fármacos implicados.
9. ¿Fue la interacción medicamentosa confirmada por alguna prueba objetiva?	Sí (+1)	La clínica observada en el paciente junto con los hallazgos analíticos son indicativos. Trastornos disautonómicos (sudoración profusa), alteraciones neuromusculares (CPK elevada), insuficiencia renal (incremento de la creatinina sérica con respecto a la basal).
10. ¿Fue la interacción mayor cuando se aumentó la dosis de fármaco precipitante o menor cuando se redujo la dosis de fármaco precipitante?	NA (0)	No se han vuelto a administrar los fármacos implicados en la sospecha de la reacción adversa.
Puntuación obtenida y resultado de causalidad	7	Probable

En la actualidad existen varios medicamentos en el mercado utilizados para tratar la ansiedad y depresión como son los inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos, benzodiazepinas o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Cada una de estas categorías químicas afecta a una vía de señalización específica, no afectando a

ninguna de ellas, el ácido clavulánico, pudiéndose plantear éste, como una nueva alternativa farmacoterapéutica en pacientes con depresión¹⁴. Mientras dicha estrategia terapéutica no sea desarrollada, el planteamiento actual debería centrarse en manejar con precaución la prescripción concomitante de amoxicilina clavulánico en pacientes con psico-

fármacos que interfieran en la transmisión serotoninérgica. Se desconoce si la asociación de amoxicilina-clavulánico con una hipotética prescripción de venlafaxina en monoterapia, pudiese haber producido igualmente el cuadro descrito. Son necesarios más estudios que establezcan la casuística real de dicha interacción farmacológica, siendo imprescindible para ello incrementar la notificación de reacciones adversas medicamentosas (www.notificaram.es). Por otra parte, no se deben descartar las posibles implicaciones farmacogenéticas que pudiesen estar implicadas en la susceptibilidad de ciertos individuos a sufrir reacciones adversas¹⁵, siendo imprescindible aumentar la investigación en este campo, para permitir la optimización e individualización de la farmacoterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pagán Núñez FT, Tejada Cifuentes F. Prescripción en Cascada y Desprescripción. *Rev Clínica Med Fam*. 2012 Jun;5(2):111-9.
2. De las Cuevas C, Sanz EJ, de la Fuente JA, Cueto M. [Polypharmacy in psychiatric patients as an alternative to limited mental health resources]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2005 Apr;33(2):81-6.
3. Ebell M. Amoxiclav Causes Diarrhea in 1 of 8 Persons Who Take It. *Am Fam Physician*. 2015 Jun 15;91(12):877.
4. Rawls SM, Karaca F, Madhani I, Bhojani V, Martinez RL, Abou-Gharbia M, et al. β -lactamase inhibitors display anti-seizure properties in an invertebrate assay. *Neuroscience*. 2010 Sep 15;169(4):1800-4.
5. Huh Y, Ju MS, Park H, Han S, Bang Y-M, Ferris CF, et al. Clavulanic acid protects neurons in pharmacological models of neurodegenerative diseases. *Drug Dev Res*. 2010 Sep 1; 71(6):351-7.
6. Dimellis D. Serotonin syndrome produced by a combination of venlafaxine and mirtazapine. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2002 Jul;3(3):167.
7. Decoutere L, De Winter S, Vander Weyden L, Spriet I, Schrooten M, Tournoy J, et al. A venlafaxine and mirtazapine-induced serotonin syndrome confirmed by de- and re-challenge. *Int J Clin Pharm*. 2012 Oct;34(5):686-8.
8. Connor H. Serotonin syndrome after single doses of co-amoxiclav during treatment with venlafaxine. *J R Soc Med*. 2003 May;96(5):233-4.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 Aug;30(2):239-45.
10. Suárez Artime P, Fernández Ferreiro A, Rodríguez Méndez ML, González Barcia M. Tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética secundario a sertralina. *Farm Hosp*. 2015 Feb;39(1):61-3.
11. Horn JR, Hansten PD, Chan L-N. Proposal for a New Tool to Evaluate Drug Interaction Cases. *Ann Pharmacother*. 2007 Apr 1;41(4):674-80.
12. Scheife RT, Hines LE, Boyce RD, Chung SP, Momper JD, Sommer CD, et al. Consensus recommendations for systematic evaluation of drug-drug interaction evidence for clinical decision support. *Drug Saf*. 2015 Feb;38(2):197-206.
13. Flórez J. *Farmacología humana*. Elsevier España; 2003. p. 1424
14. Kost GC, Selvaraj S, Lee YB, Kim DJ, Ahn C-H, Singh BB. Clavulanic acid increases dopamine release in neuronal cells through a mechanism involving enhanced vesicle trafficking. *Neurosci Lett*. 2011 Oct 24;504(2):170-5.
15. Wei CY, Lee MTM, Chen YT. Pharmacogenomics of adverse drug reactions: implementing personalized medicine. *Hum Mol Genet*. 2012 Oct 15;21(R1):R58-65.

Flutter diafragmático como síntoma conversivo: un caso de trastorno de la interfaz neurología-psiQUIATRÍA

Giovanni Oriolo¹
Alejandro Quilez²
Luis Pintor³

¹Departamento de Psiquiatría y Psicología, Instituto Clínico de Neurociencias Hospital Clínic de Barcelona, España

²MD, Neurólogo, Departamento de Neurología, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España

³MD, Psiquiatra, PhD, Unidad de Psiquiatría de Enlace y Psicosomática, Departamento de Psiquiatría y Psicología, ICN, Hospital Clínic de Barcelona, España

Correspondencia:
Giovanni Oriolo
Departamento de Psiquiatría y Psicología,
Instituto Clínico de Neurociencias
Hospital Clínic de Barcelona
C/Villarroel 170
08032 Barcelona, España
Tel.: (+34) 93 227 5400 int.2323
Correo electrónico: oriolo@clinic.ub.es

Estimado Editor,

El Flutter diafragmático (FD) es una rara forma de mioclono segmentario caracterizado por contracciones involuntarias, repetitivas y rítmicas del diafragma o de otros músculos respiratorios.¹ A día de hoy, no existen criterios diagnósticos consensuados. Los síntomas clínicos, la electromiografía (EMG) y el video-electroencefalograma (video-EEG) pueden ayudar a confirmar el diagnóstico.² El trastorno de conversión (TC) es una de las posibles causas del FD,³ así como la encefalitis, la epilepsia o los traumas de la médula espinal.¹ Muchos clínicos aún consideran el TC como la imposibilidad de detectar un origen estructural o mensurable de unos síntomas neurológicos.⁴ En la 5ª edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* (DSM-5) se hizo un esfuerzo hacia un mejor reconocimiento de la complejidad que sustenta los difusos límites entre la psiquiatría y la neurología. El término oficial "Trastornos de síntomas neurológicos funcionales" se añadió al término más clásico "Trastorno de conversión" para resaltar el funciona-

miento anormal del sistema nervioso central. Esta característica diagnóstica distintiva se basa en el reconocimiento de síntomas y signos positivos junto a componentes afectivos, cognitivos o conductuales. La finalidad de este cambio fue incrementar la fiabilidad y al mismo tiempo reducir el concepto peyorativo de "síntoma irreal". Sin embargo, muchos pacientes siguen encontrándose en el terreno difícil de delimitar entre la psiquiatría y la neurología, siendo por tanto mal tratados y abandonados en su seguimiento clínico por ambas especialidades, alimentándose la confusión terminológica y conceptual.⁵ La finalidad de esta carta es la de resaltar, a través de la descripción de un caso clínico, como la dicotomía mente-cuerpo aún domina las actitudes médicas, con repercusiones a menudo trágicas y graves en la evolución clínica de los pacientes.

Se presenta el caso de una mujer de 52 años, diagnosticada de FD a los 38 por presentar crisis de disnea inspiratorias y espiratorias, acompañadas por movimientos abdominales abruptos. Al comienzo del trastorno se identificaron diferentes desencadenantes (discusiones familiares, presiones en ambiente de trabajo), que desaparecieron con la evolución de la enfermedad. Debido a la frecuencia de las crisis y a los episodios de insuficiencia respiratoria grave asociados, se realizó una traqueostomía con la finalidad de asegurar una ventilación adecuada durante las mismas. Entre los exámenes efectuados para confirmar la diagnosis y para orientar una posible causa, la espirometría evidenció un patrón restrictivo leve, mientras que un EEG basal (Figura 1) y un video-EEG descartaron actividad epileptiforme. Se realizaron 3 estudios electrofisiológicos del diafragma. Solo en uno se documentó la presencia de "descargas de la unidad motora irregulares, espontáneas y de alta frecuencia", mientras que no se registró actividad espontánea en los otros dos. A lo largo de los sucesivos 15 años se ensayaron diferentes estrategias farmacológicas, sin resultados. Una respuesta parcial, caracterizada por una reducción en la frecuencia de los episodios y por un mejor control sintomatológico de los mismos, se otorgó con 100 mg de midazolam en bomba de infusión continuada más 15 mg de rescate subcutáneo durante cada crisis.

A los 47 años a raíz de un accidente de tráfico, desarrolló una paraplejía de las extremidades inferiores, con una hipoestesia táctil, térmica y algésica. Al margen de incongruencias en diferentes exploraciones neurológicas, no se encontraron lesiones estructurales de la médula espinal en la resonancia magnética (RM) de la columna vertebral (Figura 2). Tras años de rehabilitación, la paciente sigue sujeta a una silla de ruedas.

Paralelamente, se inició seguimiento psiquiátrico. Como dato biográfico la paciente destacó dos eventos traumáticos en su pasado: la muerte del padre a los 13 años y el parto de su segundo hijo muy largo y doloroso, al punto de requerir laparotomía. En la evaluación psicopatológica destacaban



Figura 1

EEG-basal. La actividad fisiológica registrada por medio de un EEG basal descartó la presencia de actividad epiléptica como posible causa del FD



Figura 2

Resonancia magnética de columna vertebral, secuencia sagital T2. No se encontró evidencia de lesión medular



Figura 3

Midriasis areactiva en el ojo izquierdo, debido a disfunción local del iris

hipotimia y apatía, aunque la paciente mantuvo un afecto reactivo y poco congruente a los pensamientos expresados, sin ansiedad basal clínicamente relevante. La incongruencia ideo-afectiva se hizo más evidente con el paso de los años, y se recurrió en ocasiones al concepto de *belle indifference* para describirla. Se llegó entonces al diagnóstico de TC.

La gravedad del caso aumentó al aparecer una incontinencia urinaria incapacitante, que obligó a la paciente a un auto-sondaje vesical intermitente. Por medio de un estudio dinámico del tracto urinario, fue diagnosticada de una disfunción del control vesical. El mismo año se describió un episodio de ceguera transitoria del ojo izquierdo con midriasis unilateral areactiva residual (Figura 3), sin que se encontraran causas vasculares u oftalmológicas.

Discusión

Considerando los criterios del DSM-5, el diagnóstico más adecuado sería un TC. La paraplejía, la disfunción del control vesical y la ceguera transitoria no pueden ser explicadas por lesiones neurológicas estructurales. No obstante, las manifestaciones clínicas del FD, la presencia de actividad diafragmática espontánea registrada en un electromiograma y la ausencia de claros criterios diagnósticos para el FD en la literatura, hace más controvertida su etiología conversiva. La resolución transitoria del FD tras bloqueo del nervio frénico a nivel de C4 con infiltraciones de metilprednisolona, habría podido orientar hacia un componente inflamatorio. Sin embargo, la paciente realizó tratamiento con dosis altas de corticoides por un largo periodo, sin ningún beneficio. Se sabe también que los aspectos psicológicos son cruciales no solo para el desarrollo y la expresión de síntomas funcionales, sino también en las manifestaciones de actividades fisiológicas como la respiración. Funciones cognitivas com-

plejas así como reacciones emocionales pueden influenciar la respiración a través de vías nerviosas que median el control conductual y voluntario de los músculos respiratorios.⁶ Como muestran Kobayashi et al.⁷, estas conexiones pueden jugar un papel significativo en el desarrollo del FD. En nuestro caso, las crisis eran a menudo desencadenadas por situaciones estresantes y acompañadas por una insuficiencia respiratoria con elevado riesgo vital. En la literatura, algunos autores resaltan el origen neurológico del FD, basándose en la presencia de actividad diafragmática espontánea e involuntaria,⁸ o más bien en la presencia de un ritmo respiratorio dual, el voluntario superpuesto al involuntario y patológico.^{2,9} Otros autores³ se centran en la importancia del control voluntario de la respiración en la clínica del FD, llegando algunos a plantear que un paciente podría provocarse un FD de forma consciente. Alteraciones en la actividad mental pueden influenciar otras funciones motoras o sensitivas voluntarias, como la marcha, la micción o la visión, a través de las mismas vías nerviosas. Surge entonces la pregunta: ¿Dónde reside realmente la patología? La dicotomía TC versus trastorno neurológico es claramente insuficiente a la hora de explicar la realidad de nuestra paciente, de la misma forma que la separación de las funciones neurológicas entre voluntariedad e involuntariedad podría ser un acercamiento erróneo.

Es probable que la alteración de la homeostasis psicofisiológica (cuadros de tipo psicósomático) sea crucial en la aparición de un trastorno del control de la respiración, de la micción y de la visión, pero no es lo bastante explicativa a la hora de describir la complejidad de la condición médica del caso descrito. Con la intención de superar dicha dicotomía, el concepto de Trastorno de la Interfaz entre Neurología y Psiquiatría, ya introducido por Strassnig et al.¹⁰, podría explicar mejor ciertas realidades clínicas, e impulsar el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés para declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iliceto G, Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Lees AJ, Marsden CD. Diaphragmatic flutter, the moving umbilicus syndrome and "belly dancer's" dyskinesia. *Mov Disord.* 1990;51:15-22.
2. Kondo T, Tamaya S, Ohta Y, Yamabayashi H. Dual respiratory rhythms. A key to diagnosis of diaphragmatic flutter in patients with HVS. *Chest.* 1989;96:106-109.
3. Harris JB, Hoff HE, Wise RA. Diaphragmatic flutter as manifestation of hysteria. *Psychosom Med.* 1954;16:56-66.
4. Marshall JC, Halligan PW, Fink GR, Wade DT, Frackowiak RSJ. The functional anatomy of a hysterical paralysis. *Cognition.* 1997;64:B1-B8.
5. Reynolds EH. Hysteria, conversion and functional disorders: a neurological contribution to classification issues. *Br J Psychiatry.* 2012;201:253-4.

Cartas al editor

6. Maskill D, Murphy K, Mier A, Owen M, Guz A. Motor cortical representation of the diaphragm in man. *J Physiol.* 1991;443:105-21.
7. Kobayashi I, Tazaki G, Hayama N, Kondo T. A case of diaphragmatic flutter with an electromyographic study of the respiratory muscles. *Tokai J Exp Clin Med.* 2004;29(4):151-4.
8. Chen R, Remtulla H, Bolton CF. Electrophysiological study of diaphragmatic myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995; 58:480-3.
9. Tamaya S, Kondo T, Yamabashi H. Diaphragmatic flutter with manifestation of high frequency ventilation. *Jap J Med.* 1983;22(1):45-9.
10. Strassnig M, Stowell KR, First MB, Pincus HA. General medical and psychiatric perspectives on somatomorf disorders: separated by an uncommon language. *Curr Opin Psychiatry.* 2006;19:194-200.