

Trastorno del estado de ánimo mixto con síntomas psicóticos asociado a Sibutramina

Juan Carlos Alba¹
Miguel Uribe²
Eduardo Gutiérrez³
Néstor Torres⁴

Resumen

Objetivos: describir un caso de una persona que en relación con el uso de Sibutramina presenta trastorno del estado de ánimo. *Métodos:* reporte de caso. *Resultados:* paciente de 28 años, quien presenta primer episodio maniaco con síntomas psicóticos y posterior asociación de sintomatología depresiva inducida probablemente por el uso de Sibutramina. *Conclusiones:* la Sibutramina puede estar relacionada con la presentación de cuadros afectivos y psicóticos en personas vulnerables, por lo que se recomienda la evaluación del estado mental y los antecedentes de la persona a quien se va a prescribir.

Palabras clave: sibutramina, depresión, trastorno psicótico, trastorno del estado de ánimo.

Title: Case Report: Mixed Mood Disorder with Psychotic Symptoms Associated to Sibutramine.

Abstract

Objectives: Describe a case of Mood Disorder in relation to the use of Sibutramine. *Methods:* Case Report. *Results:* A 28 year-old patient who shows the first episode of mania with psychotic features, with later association of depressive symptoms possibly induced by the administration of Sibutramine. *Conclusions:* Sibutramine can be related with the development of affective and psychotic symptoms in a vulnerable patient. The evaluation of the mental state and history is recommended before its prescription.

Key words: Sibutramine, depression, psychotic disorder, mood disorder.

1 Médico. Residente de psiquiatría general, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá.

2 Psiquiatra. Director científico de la Clínica La Inmaculada, profesor del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá.

3 Psiquiatra. Clínica La Inmaculada, profesor del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana.

4 Psiquiatra. Clínica La Inmaculada, profesor del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana.

Introducción

La Sibutramina es un medicamento aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1997 como coadyuvante en el manejo de la obesidad exógena (1) cuando la reducción en el peso no se logra con medidas convencionales. Para el año 2002 se encontraba aprobada en 40 países alrededor del mundo (2). Inicialmente, la sustancia fue sintetizada como potencial antidepresivo y demostró en los estudios preliminares pocos efectos terapéuticos, pero en los pacientes se evidenció una considerable pérdida de peso (1).

La Sibutramina se indica en pacientes obesos con índice de masa corporal (IMC) igual o mayor a 30 kg/m², y ejerce su actividad terapéutica por acción dual: inhibe la recaptación de noradrenalina (1-4) y serotonina (1-2,5-6); más recientemente se ha demostrado que inhibe la recaptación de dopamina (2,6) y de receptores muscarínicos y benzodiazepínicos y de histamina (2). Su acción central consiste en la disminución del umbral de saciedad posprandial, mientras que periféricamente produce estimulación de la termogénesis por incremento en la actividad simpática (7), induciendo la pérdida y el mantenimiento del peso. La dosis inicial es de 10 mg al día; si la pérdida de peso es inadecuada al cabo de cuatro semanas, la dosis se puede aumentar hasta 15 mg al día; no se recomiendan dosis superiores a ésta (1). Recien-

temente se ha comprobado su efectividad y tolerancia en pacientes esquizofrénicos con aumento de peso asociado con olanzapina (8).

Tras su administración es posible observar episodios de cefalea (30%), boca seca (17,2%), anorexia (13%), constipación (11,5%), rinitis (10,2%) y faringitis (10%). También puede presentarse aumento en la frecuencia cardiaca (4 a 5 latidos por minuto) y en la presión arterial (1 a 3 mm Hg), entre otros (1). La mayoría de los eventos adversos ocurre en las primeras cuatro semanas de tratamiento. Su administración concomitante con inhibidores de la recaptación de serotonina o con sustancias con actividad serotoninérgica aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico (1,9) (Tabla 1).

Los efectos sobre la función psíquica han sido reportes aislados que incluyen insomnio (10,7%) (1), nerviosismo (5,2%) (1), psicosis (10); labilidad emocional: hipomanía y manía (11-12) y ansiedad (13).

Caso clínico

Hombre de 28 años de edad, técnico en mecánica, quien presenta desde hace ocho días insomnio de conciliación que ha llegado a hacerse global, asociado a dromomanía, afecto elevado expansivo, eufórico, con sonrisas inmotivadas, logorrea, soliloquios, fuga de ideas, múltiples proyectos económicos y de negocios irrealizables, disgregación e irrele-

Tabla 1. Sustancias y fármacos involucrados en el síndrome serotoninérgico asociado al consumo de Sibutramina

Inhibidores de la recaptación de serotonina	Citalopram Fluoxetina Paroxetina Sertralina Venlafaxina Fluvoxamina	Nefazodone Clomipramina Triptófano LSD MDMA
Fármacos con actividad serotoninérgica	Antimigrañosos Sumatriptán Nortriptán Zolmitriptán Almotriptán Succinato Dihidroergotamina Opioides Dextrometorfano Meperidina Tramadol	Pentazocina Fentanilo Litio Triptófano Ademetionina Amitriptilina Imipramina Buspirona Bromocriptina Levodopa Trazodona

vancia en el discurso, con ideación delirante de grandeza, e inquietud motriz. Al tercer día de iniciados los síntomas presentó labilidad afectiva, llanto incontinente alternado con afecto elevado e irritabilidad, hiperreactividad al medio, ideación depresiva en la que rememora múltiples dificultades de la infancia y la niñez, ideas delirantes persecutorias, ideación de desesperanza y referencialidad con la familia. Presentó, además, disminución marcada de peso (14 kilos en tres meses) y del apetito, asociado con ingesta autoprescrita de Sibutramina en dosis de 15 mg/día durante tres meses, pero la suspendió tres días antes del ingreso. Sin antecedentes psiquiátricos, primer episodio. No hay historia de enfermedad mental en la familia. Inició ingesta de Sibutramina porque

no se sentía a gusto con su figura, sin alteración en la autopercepción de la imagen corporal.

Al ingreso presentaba disfonía aguda, frecuencia cardiaca de 100 pulsaciones por minuto, tensión arterial de 120/90 mm Hg, peso de 71 kg, IMC de 23,5 kg/m² y perímetro abdominal de 94 cm. El examen mental reveló que era taquipsíquico, disgregado, con lenguaje detallista, taquilálico, hiperbólico e hipercinético; además, afecto lábil ambivalente, pensamiento ilógico con ideación delirante de grandeza referencial con la familia e ideas de minusvalía. El diagnóstico DSM-IVTR dio: trastorno del estado de ánimo inducido por el consumo de Sibutramina, con síntomas mixtos y psicóticos.

Se hospitalizó y se inició manejo con Haloperidol, inicialmente 7

mg/día y Lorazepam 4 mg/día; ante persistencia de síntomas afectivos se inició modulador afectivo: carbonato de litio 300 mg cada 8 horas y tuvo que aumentarse a 1.200 mg/día por rango subterapéutico (0,32 mEq/L) con respuesta favorable a las dos semanas de manejo, dada por modulación de síntomas afectivos, resolución de ideas delirantes y de grandeza, regularización en el patrón de sueño, con conciencia de enfermedad y crítica de lo sucedido. Se dio de alta el día 12 de la hospitalización, con signos vitales dentro de rangos normales.

Exámenes paraclínicos realizados: cuadro hemático, glucemia, creatinina y TSH dentro de rangos normales. TAC cerebral simple sin alteración. Se practicaron pruebas neuropsicológicas (examen cognoscitivo mínimo, test figura compleja de Rey Osterrieth, test de California, escala de Weschler de inteligencia WAIS III, test de Winsconsin, test del reloj, test de Boston, dibujo sencillo, test de fluidez verbal controlada) que descartaron afectación orgánica. Las pruebas de personalidad (entrevista psicodiagnóstica, prueba proyectiva HTP e inventario de personalidad MMPI) revelaron conflictos alrededor del control de sus impulsos, con afectos depresivos y, sobre todo, ansiosos con defensas maníacas; pensamiento de ideas mágicas y fijas, conflictos afectivos, acompañados por una fuerte actividad psicótica, y rasgos de personalidad pasivo-dependientes.

En control al mes del egreso no se detectaron componentes psicóticos, por lo que se suspendió el Haloperidol; el sueño ya estaba regularizado, por lo que se disminuyó la dosis de Lorazepam a 1 mg/noche con el objeto de retirarla y se continuó con carbonato de litio 1.200 mg/día durante 6 meses antes de considerar su retiro. Además, se observó un aumento de peso de 5 kg.

Discusión

La literatura médica hallada en las bases de datos Medline, OVID y Proquest reporta cuatro casos de psicopatología relacionada con el uso de Sibutramina: una mujer de 19 años de edad que presenta un cuadro psicótico tras suspender Sibutramina después de 8 semanas de tratamiento (10); un hombre de 20 años de edad con historia de trastorno afectivo bipolar manejado con Sibutramina (10 mg/día), quien dos semanas después presentó un episodio de hipomanía/manía (11); una mujer de 43 años de edad con diagnóstico de trastorno depresivo mayor que inició con Sibutramina (10 mg/día) y quien a las pocas horas de la dosis inicial presentó cuadro de hipomanía (12), y una mujer de 62 años de edad con diagnóstico de ataques de pánico, quien inicia con Sibutramina (10 mg/día) y a la semana y media de tratamiento presentó ataques de pánico (13).

El presente caso tiene importancia médica, puesto que se trata de un primer episodio sin antecedentes psiquiátricos en un paciente de 28 años que consume Sibutramina (15 mg/día) durante 12 semanas y presenta un episodio de características inicialmente maniformes que luego van acompañadas de síntomas psicóticos congruentes y que con la suspensión de Sibutramina desarrolla síntomas depresivos que configuran el episodio mixto.

Llaman la atención las alteraciones en la frecuencia cardiaca y en la tensión arterial registradas al ingreso del paciente como probables efectos adversos asociados con la Sibutramina. En este paciente se pueden citar factores de riesgo dados por la estructura de su personalidad y por los eventos psicosociales asociados con un estrés elevado, que facilitarían la expresión de los síntomas, facilitados por autoprescripción de la dosis máxima del medicamento.

Los casos revisados han sido manejados sintomáticamente, pero en este paciente fue necesario iniciar con modulador afectivo por la constante exaltación afectiva; se obtuvo resolución de síntomas a las dos semanas. La remisión del episodio inducido por Sibutramina según los casos enunciados se han visto con la suspensión del medicamento y el tratamiento de los síntomas desde un día (12) hasta cuatro semanas (10). Las edades de presentación y el sexo varían en los

casos informados; existen tres casos de mujeres y uno de un hombre; las edades oscilan entre 19 y 62 años.

La relación temporal en la presentación de síntomas está asociada al uso de Sibutramina, lo que sugiere que puede ejercer un efecto psicomimético al inhibir la recaptación de noradrenalina, serotonina y dopamina. El probable efecto de la Sibutramina como inductor de un episodio maniaco plantea la hipótesis de su acción en la génesis de manía por acción similar a la inhibición de la recaptura de serotonina y noradrenalina en personas predispuestas (11). La combinación de la Sibutramina con fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina puede llevar a una hipomanía parecida a las inducidas por anfetaminas (12).

Los estudios en animales han mostrado un aumento en las concentraciones extracelulares de dopamina, principalmente en el hipotálamo y el cuerpo estriado (4), lo que está a favor de la teoría dopaminérgica de la psicosis. En un individuo vulnerable a la psicosis, la Sibutramina puede inducir un episodio psicótico (10); así mismo, es posible que el retiro produzca síntomas depresivos.

El uso de la Sibutramina debe estar limitado a la prescripción y control del médico, y su empleo debe obedecer a un plan integral de manejo de la obesidad; además, deben investigarse las causas orgánicas de la obesidad, la comorbilidad médica

asociada (hipertensión arterial no controlada, enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva y arritmias) antes de prescribir el tratamiento. De la misma forma, tiene que evaluarse rigurosamente e individualizarse su empleo si la persona candidata recibe medicación de acción en el sistema nervioso central (antidepresivos, antipsicóticos o si abusa en el consumo de sustancias psicoactivas), ya que no existen estudios sistemáticos de interacción con este tipo de sustancias (1).

Con fundamento en los datos referidos recomendamos la valoración sistemática del estado mental, la comorbilidad y los antecedentes psiquiátricos familiares y personales. Una vez instaurado el tratamiento, recomendamos, junto con la vigilancia cardiovascular (presión arterial y el pulso), controlar el peso, evaluar la presencia de efectos adversos y considerar los síntomas prodrómicos de incidencia mental (patrón de sueño, estado de ánimo, entre otros).

Conclusiones

Este reporte de caso se refiere a un trastorno afectivo de carácter mixto asociado con síntomas psicóticos en relación con el consumo de Sibutramina. Existen reportes de caso previos que pueden llevar a formular la hipótesis de que esta sustancia puede desencadenar, en personas con predisposición perso-

nal o familiar, episodios afectivos y psicóticos por un probable efecto de estimulación sináptica de los neurotransmisores implicados, lo cual deberá ser evaluado en estudios posteriores.

Agradecimientos

A Marcela Tenorio, neuropsicóloga de la Clínica La Inmaculada, y a María Isabel Sánchez, psicóloga de Clínica La Inmaculada.

Referencias

1. Luque CA, Rey JA. Sibutramine: A serotonin-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother.* 1999;33:968-78.
2. Luque CA, Rey JA. The discovery and status of sibutramine as an anti-obesity drug. *European Journal of Pharmacology.* 2002;440:119-28.
3. Wortley KE, Heal DJ, Stanford SC. Modulation of sibutramine-induced increases in extracellular noradrenaline concentration in rat frontal cortex and hypothalamus by α_2 -adrenoceptors. *Br J Pharmacol.* 1999; 128: 659-66.
4. Wortley KE, Hughes ZA, Heal DJ, Stanford SC. Comparison of changes in the extracellular concentration of noradrenaline in rat frontal cortex induced by sibutramine or d-amphetamine: modulation of α_2 -adrenoceptors. *Br J Pharmacol.* 1999;127:1860-6.
5. Cheetham SC, Viggers JA, Slater NA, Heal DJ. Sibutramine does not decrease the number of 5-HT re-uptake sites in rat brain and, like fluoxetine, protects against the deficits produced by dexfenfluramine. *Neuropharmacology.* 2000; 39:2028-35.
6. Balcioglu A, Wurtman R. Sibutramine, a serotonin uptake inhibitor, increases

- dopamine concentrations in rat striatal and hypothalamic extracellular fluid. *Neuropharmacology*. 2000;39: 2352-9.
7. Connoley IP, Liu Y, Frost I, Reckless IP, Heal DJ, Stock MJ. Thermogenic effects of sibutramine and its metabolites. *Br J Pharmacol*. 1999;126:1487-95.
 8. Henderson D, Copeland P, Daley T, Borba C, Cather C, Nguyen D, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Sibutramine for Olanzapine-Associated Weight Gain. *Am J Psychiatry*. 2005; 162:954-62.
 9. Giese SY, Neborsky R. Serotonin syndrome: potential consequences of Meridia combined with Demerol or fentanyl. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2001;107:293-4.
 10. Tafinski T, Chojnacka J. Sibutramine-associated psychotic episode [letter]. *Am J Psychiatry*. 2000;157:2057-8.
 11. Cordero Q, Vallada H. Sibutramine-Induced Mania Episode in a Bipolar Patient [letter]. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002; 5(3): 283-4.
 12. Benazzi F. Organic hypomania secondary to sibutramine-citalopram interaction [letter]. *J Clin Psychiatry*. 2002;63: 165.
 13. Binkley K, Knowles S. Sibutramine and Panic Attacks [letter]. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1793-4.

Recibido para evaluación: 16 de enero del 2006
Aceptado para publicación: 6 de febrero del 2006

Correspondencia
Juan Carlos Alba
Calle 40 # 7-47, apt. 103.
Bogotá, Colombia
j.alba@javeriana.edu.co