

Un caso di abuso di paroxetina

Marco Barchetti*, Lucio Brugioni**, Cristina Gozzi**

* Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, Ospedale di Sassuolo, Modena

** Medicina Interna Area Critica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

Parole chiave: paroxetina, overdose, Hepatitis, suicide.

Introduzione

La paroxetina è un farmaco efficace per il trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo, dell'ansia generalizzata, del disturbo post-traumatico da stress, della depressione maggiore. Appartiene al gruppo di farmaci che non hanno effetti sul reuptake della noradrenalina o di altri neurotrasmettitori; rientra infatti tra gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs). Sono farmaci ampiamente utilizzati nella pratica clinica per il loro favorevole profilo di sicurezza.

Caso clinico

Una donna di 37 anni giungeva in PS in seguito ad un tentato suicidio. Aveva infatti volontariamente ingerito 36 compresse di lorazepam (36 mg), 1 fiala da 20 ml di diazepam soluzione allo 0,5% (100 mg) e 1 fiala da 20 ml di paroxetina soluzione al 2% (400 mg). Aveva inoltre assunto anche alcool in notevole quantità (1 bottiglia di whisky).

La paziente era stata inizialmente valutata dal 118 al domicilio ed il medico dell'ambulanza, a causa di uno stato di coscienza ridotto, aveva somministrato 1 mg di flumazenil ev. Una volta giunta in PS la paziente si presentava vigile e responsiva nonostante un eloquio rallentato. Affermò di avere assunto i farmaci circa 1 ora prima. Era in terapia domiciliare con paroxetina 40 mg al giorno e lorazepam 3 mg die.

In PS veniva effettuata una lavanda gastrica; l'ECG non rilevava alterazioni dell'intervallo QT e gli esami biochimici urgenti erano nella norma eccetto i valori di ALT. La paziente veniva quindi ricoverata in Medicina d'Urgenza dove era sottoposta a monitoraggio continuo elettrocardiografico. Gli esami biochimici della mattina seguente mostravano valori di transaminasi molto alterati ALT 458 U/l (v.n. 1-40) e AST 382 (v.n. 1-37). Nei giorni successivi i valori continuarono a salire con un picco di AST in terza giornata (512 U/l) e di ALT in sesta giornata (827 U/l). In accordo con il Centro antiveleni di riferimento (CAV di Pavia) la paziente veniva trattata con N-acetilcisteina al dosaggio di 600 mg 3 volte al giorno. Continuò la terapia fino alla diminuzione delle transaminasi sotto il valore di 200 U/l.

La bilirubina e gli altri indici di colestasi non risultarono mai alterati. La formula leucocitaria presentava una ipereosinofilia (10,8%). Durante la degenza la paziente veniva sottoposta ad un'ecografia addome completo che risultava nei limiti di norma. I marker epatite erano negativi. Non fu effettuata una biopsia epatica. La paziente non presentò mai dolore addominale nei giorni di ricovero e in anamnesi non aveva storia di potus. Dopo 9 giorni, stabilizzata dal punto di vista clinico, veniva trasferita nel reparto di psichiatria. Dopo 45 giorni, i valori di transaminasi erano rientrati nei limiti di norma.

Discussione

La paroxetina è un antidepressivo ampiamente metabolizzato da 2 enzimi epatici tra cui il citocromo P 450 (CYP2D6) (10). In caso di overdose il farmaco è relativamente sicuro se paragonato agli antidepressivi triciclici ed è raramente fatale se assunto dal solo (11); si ritiene che dosi fino a 3600 mg non siano mortali (12). L'assunzione di grandi quantità provoca tremori, sonnolenza, nausea e vomito; dosi molto elevate di SSRI possono provocare convulsioni, modificazioni ECG, depressione dello stato di coscienza, flushing, mioclonie ed iperreflessia (11,12,13,14,15,16).

La paroxetina provoca inoltre gravi epatiti acute autolimitanti attraverso un meccanismo idiosincrasico (1,2,3,4,5,6,7,8). L'epatotossicità è anche associata ad un trattamento a lungo termine. Secondo la nostra espe-

rienza e anche in seguito ad una ricerca nella letteratura internazionale, questa è la prima descrizione di epatotossicità da paroxetina dovuta ad una overdose. Il danno epatico infatti nel caso sopra descritto, caratterizzato da ipereosinofilia nella formula leucocitaria, è stato provocato da una overdose con progressivo e lento miglioramento dopo la sospensione del farmaco. La diminuzione del livello ematico degli indici di citolisi epatica è infatti iniziato dopo 4 giorni dall'intossicazione acuta e solo dopo 45 giorni le transaminasi sono rientrate nei limiti di norma. Questa osservazione associata al riscontro di ipereosinofilia ematica e alla negatività di altre cause di danno epatico conferma l'ipotesi di tossicità epatica da paroxetina.

Conclusioni

L'epatotossicità con caratteristica di epatite eosinofila è un raro evento durante terapia con paroxetina. Può avvenire nel contesto di overdose come nel caso sopra descritto ma con una prognosi comunque favorevole. Il meccanismo di danno epatocellulare sembra essere un effetto idiosincrasico dose-dipendente. Il trattamento consiste nella sospensione del farmaco. Il possibile effetto positivo nell'N-acetilcisteina non è documentato in letteratura.

Bibliografia

- Helmchen C, Boerner RJ, Meyendorf R, Hegerl U. Reversible hepatotoxicity of paroxetin in a patient with major depression. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 223-26.
- DeMan RA. Severe hepatitis attributed to paroxetine (Seroxat). *Ned Tijdschr Geneeskd* 1997; 141: 540-42.
- Benbow SJ, Gill G. Paroxetine and hepatotoxicity. *Br Med J* 1997; 314: 1387.
- Cadranel JF, Di Martino V, Cazier A. Atrium and paroxetine related severe hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 52-55.
- Odeh M, Misselevich I, Boss JH, Oliven A. Severe hepatotoxicity with jaundice associated with paroxetine. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2494-96.
- Azaz-Livshits T, Hershko A, Ben-Chetrit E. Paroxetine associated hepatotoxicity: a report of 3 cases and a review of the literature. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 112-115.
- Colakoglu O, Tankurt E, Unsal B. Toxic hepatitis associated with paroxetine. *Int J Clin Pract* 2005; 59(7): 861-62.
- Pompili M, Tittoto P, Mascianà R, Gasberrini G, Repaccini GL. Acute hepatitis associated with use of paroxetine. *Intern Emerg Med* 2008; 3: 275-77.
- Dechant KL, Clissold SP. Paroxetine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in depressive illness. *Drugs* 1991; 41: 225-53.
- DeVane CL. Pharmacokinetics, drug interactions and tolerability of paroxetine and paroxetine CR. *Psychopharmacol Bull* 2003; 37 (1); 29-41.
- Barbery JT, Roose SP. SSRI safety in overdose. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(15): 42-8.
- Velez LI, Shepherd G, Roth BA. Serotonin syndrome with elevated paroxetine concentrations. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 269-72.
- Bourin M, Chue P, Guilan Y. Paroxetine: a review. *CNS Drug Rev* 2001; 7: 25-47.
- Fitz Simmons CR, Metha S. Serotonin syndrome caused by overdose with paroxetine and moclobenide. *J Accid Emerg Med* 1999; 16: 293-5.
- Johnsen CR, Hoejlyng N. Hyponatremia following acute overdose with paroxetine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 333-5.
- Gupta AK, Verna P, Praharay S, Roy D, Singh A. Paroxetine overdose. *Indian J Psychiatry* 2005; 47(3): 167-8.

Commento

a cura di Federica Stella

Medico in Formazione Specialistica Scuola di Specializzazione in Medicina di Emergenza-Urgenza, Università degli Studi di Padova

Il caso clinico presentato dai colleghi di Modena ci permette di mettere a fuoco un argomento di frequente riscontro nella pratica clinica: l'intossicazione, volontaria o accidentale, da inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRIs). Gli SSRIs sono farmaci di largo utilizzo per il trattamento iniziale della depressione lieve o moderata, del disturbo d'ansia o ossessivo-compulsivo, ed hanno avuto un utilizzo sempre più estensivo alla luce del numero ridotto di effetti collaterali rispetto ad altri farmaci antidepressivi usati in precedenza, come i triciclici.

I sintomi che vengono riscontrati in corso di sovradosaggio sono solitamente lievi e includono vomito, sonnolenza lieve reversibile con lo stimolo vocale, midriasi e sudorazione. La sintomatologia maggiore è invece caratterizzata da severo stato soporoso, convulsioni ed alterazioni ECGrafiche con allungamento del QT, fino ad arrivare alla *sindrome serotoninergica*, caratterizzata dalla coesistenza di alterato stato di coscienza, convulsioni, sindrome extrapiramidale con rigidità muscolare ed ipertermia, sino ad arrivare talvolta al decesso.

Ma come ci si può orientare nella gestione del paziente con intossicazione da SSRIs? Che indicazioni troviamo in letteratura per stratificare il rischio di un paziente che si rivolge ad un sistema di emergenza pre-ospedaliero o di primo soccorso? Quali parametri devono essere tenuti in considerazione per identificare pazienti a maggior rischio di sviluppo di effetti da sovradosaggio? Come puntualmente i colleghi ci fanno notare, *referirsi sempre per una consulenza specialistica al Centro Anti-Veleni (CAV) di competenza rappresenta un passaggio iniziale fondamentale per la gestione delle intossicazioni*, per ottenere indicazioni dettagliate sulla terapia più opportuna ed il monitoraggio clinico e biomorale più adeguato da adottare. Oltre alle indicazioni del CAV di riferimento, però, l'associazione americana dei centri antiveneno (American Association of Poison Control Centers) ha sviluppato delle linee guida pratiche di estremo interesse per il medico d'urgenza, e che meritano senza dubbio una attenta lettura (1). Riassumendo i concetti principali che vengono messi in evidenza, ci viene segnalato come *i pazienti che meritano maggiori attenzioni ed un controllo più approfondito* in Pronto Soccorso con eventuale monitoraggio clinico e biomorale sono:

- tutti i pazienti con intossicazione a scopo suicidiario o abuso intenzionale;
- tutti i pazienti che presentino sintomatologia al di fuori dei sintomi lievi (vomito, lieve sonnolenza, midriasi e sudorazione);
- tutti i pazienti asintomatici che hanno assunto incidentalmente una dose maggiore a cinque volte il dosaggio giornaliero terapeutico.

Per i pazienti che si ritiene quindi non necessitino controllo e monitoraggio ospedaliero, i colleghi americani suggeriscono comunque un follow-up telefonico ad otto ore dall'ingestione, il controllo clinico da parte di un familiare, ed una eventuale terapia domiciliare con carbone attivo.

Nella gestione del paziente con intossicazione da SSRIs è inoltre importante ricordare che vi è un *aumento della tossicità in caso di assunzione contemporanea di farmaci metabolizzati dallo stesso citocromo epatico (CYP2D6)*, quali ad esempio gli inibitori della monoamino-ossidasi, il litio, il clonazepam e l'Ecstasy (MDMA). Un'attenta anamnesi farmacologica può essere quindi fondamentale per valutare correttamente la probabilità di insorgenza di complicanze maggiori (2,3,4).

Infine è importante ricordare il *potenziale teratogeno* del farmaco. È stato dimostrato che la paroxetina è associata ad un aumentato rischio di alterazioni a carico del tratto di efflusso del ventricolo destro, quindi qualora si presenti una giovane donna con assunzione di SSRIs, può essere valutata l'opportunità di eseguire un test di gravidanza (5).

Take home message del caso clinico

1. Riferirsi sempre ad un Centro Anti-Veleni per indicazioni specialistiche nella gestione delle intossicazioni, focalizzando sulle possibili complicanze precoci e tardive che potrebbero insorgere.
2. Tenere a mente i parametri che permettono di individuare i pazienti potenzialmente a maggior rischio può aiutare nella gestione in emergenza delle intossicazioni da SSRIs.
3. L'assunzione contemporanea di farmaci che inibiscono l'attività del CYP2D6 può precipitare una crisi serotoninergica anche con assunzioni di SSRIs ridotte.
4. Ricordare che gli SSRIs hanno un potenziale teratogeno sul feto, quindi un test di gravidanza nella donna in età fertile con intossicazione da SSRIs può essere indicato.

Bibliografia

1. Nelson LS, Erdman AR *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Practice guideline. *Clinical Toxicology* 2007; 45, 315-332.
2. Tsao YY, Gugger JJ. Delirium in a patient with toxic flecainide plasma concentrations: the role of a pharmacokinetic drug interaction with paroxetine. *Ann Pharmacother* 2009 Jul; 43(7): 1366-9.
3. Rang ST, Field J *et al.* Serotonin toxicity caused by an interaction between fentanyl and paroxetine. *Can J Anaesth* 2008 Aug; 55(8): 521-5.
4. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1112-1120.
5. Malm H, Artama M *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. *Obstet Gynecol* 2011 Jul; 118(1): 111-20.