

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 14, núm. 1 • gener - març 2016



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- La síndrome serotoninèrgica: un efecte advers que es pot prevenir
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS
- Valoració de l'enquesta del *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya*

La síndrome serotoninèrgica: un efecte advers que es pot prevenir ■

La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) és una amina que intervé en processos fisiopatològics diversos, com la regulació de l'estat d'ànim, el son, la gana, el desig sexual, la temperatura corporal i l'emesis, entre d'altres. La combinació de fàrmacs que potencien l'activitat d'aquest neurotransmissor pot desencadenar una síndrome serotoninèrgica, una complicació que pot ser mortal.¹ Els darrers anys, la seva incidència ha augmentat a causa de l'ús creixent de fàrmacs serotoninèrgics a la pràctica clínica i de l'elevat nombre de persones d'edat avançada, amb comorbiditat i polimedicació associades que predisposen a un alt risc d'interaccions farmacològiques.

La síndrome serotoninèrgica es va descriure per primera vegada durant els anys seixanta en pacients que prenen inhibidors de la monoamina-oxidasa (IMAO) i triptòfan, però el terme no va ser introduït fins als anys vuitanta a les observacions clíniques en humans, a causa de la similitud amb les síndromes observades en animals d'experimentació. També té similituds semiològiques amb les síndromes carcinoides associades als tumors intestinals secretors de serotonina. La seva incidència és difícil de determinar; en grans sèries de casos d'intoxicació o sobredosi s'ha registrat toxicitat serotoninèrgica moderada en un 15% dels casos d'intoxicació per un

antidepressiu inhibidor selectiu de la recaptació de la serotonina (ISRS).²

En la majoria dels casos la síndrome es produeix en el context d'una **interacció farmacològica**, per la combinació de dos o més fàrmacs serotoninèrgics (fins i tot en dosis terapèutiques), després d'iniciar o augmentar la dosi d'un d'aquests medicaments, o en cas de sobredosi d'un fàrmac serotoninèrgic. No obstant això, en alguns pacients més vulnerables també es pot observar en monoteràpia en dosis terapèutiques. De vegades també es pot produir quan s'introdueix un fàrmac serotoninèrgic massa aviat, després de la retirada d'un altre també serotoninèrgic amb una semivida d'eliminació llarga. Nombrosos medicaments augmenten la transmissió serotoninèrgica en graus diversos i poden causar toxicitat moderada o greu per serotonina (vegeu la taula 1).

Les manifestacions clíniques de la síndrome serotoninèrgica són conseqüència d'un increment de la concentració de serotonina en el sistema nerviós central. S'inicien de manera sobtada, poques hores després de la ingesta del fàrmac que les causa. Es manifesta amb **hiperirritabilitat neuromuscular** predominant a les extremitats inferiors (amb mioclònies i hiperreflexia, tremolor fi de les extremitats, de vegades rigidesa en casos greus), estimulació **neurovegetativa** (hipotensió o hipertensió arterial, taucardí, calfreds, hipertèrmia, sudoració, possible coma), a més de **trastorns psiquiàtrics** (agitació, confusió) i **digestius** (diarrea). El quadre clínic varia segons el grau d'augment de la transmissió serotoninèrgica, i va des de símptomes difícilment perceptibles i lleus, relativament freqüents, a manifestacions greus o la mort, que són més rares.³

Taula 1. Fàrmacs implicats en la síndrome serotoninèrgica

- Els inhibidors de la monoamina-oxidasa (IMAO), en inhibir la principal via de degradació de la serotonina, tenen un efecte serotoninèrgic molt potent. S'hi inclouen els antidepressius, com la **moclobemida** o la **tranilcipromina**, l'antibiòtic d'ús hospitalari **linezolid**, els antiparkinsonians IMAO-B (**selegilina**, **rasagilina**) i el blau de metilè o clorur de metiltionini.¹
- Els **antidepressius**, sobretot els **ISRS** (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram), els inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina i la noradrenalina o **ISRSN** (venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina), la **mirtazapina**, la **vortioxetina**, els antidepressius **tricíclics** (clomipramina, imipramina, amitriptilina), el **bupropió**, la **trazodona**, l'**hipèric** o herba de Sant Joan (*Hypericum perforatum*) i la **dapoxetina**, un ISRS autoritzat per al tractament de l'ejaculació precoç.
- Alguns **opiacis** (**tramadol**,² petidina, fentanil, dextrometorfan, tapentadol, oxicodona, metadona, pentazocina) augmenten significativament la transmissió serotoninèrgica.
- Els **complements dietètics a base de triptòfan** (àcid essencial en la síntesi de la serotonina), utilitzats de vegades com a antidepressius, també poden elevar les concentracions de serotonina.
- Els antimigranyosos, com els **triptans**³ (agonistes d'alguns receptors serotoninèrgics postsinàptics) i els ergòtics (ergotamina), en menys mesura, poden augmentar-la.
- El **liti** la pot augmentar per un mecanisme múltiple encara poc conegut.
- Les **amfetamines** són estimulants potents de l'alliberació de serotonina (metilfenidat).
- Els **antiemètics antagonistes selectius dels receptors de la serotonina 5-HT₃** (ondansetró, granisetró) també en poden augmentar les concentracions.
- Els **antiparkinsonians**, com l'amantadina, la bromocriptina i la levodopa, i els prèviament esmentats (selegilina i rasagilina).^{4,5}
- Altres fàrmacs (quetiapina⁶ i donepezil⁷).

1. Kuehn BM. Serotonin syndrome update. JAMA. 2011; 306:2661

2. Tramadol: risc d'hipoglucèmia i de síndrome serotoninèrgica. Butll Groc. 2014;27:9-11. També disponible a: <http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/informacio/bg/bg273.14c.pdf> [Consulta: 6 febrer 2016]

3. Wenzel RG, Tepper S, Korab WE, Freitag F. Serotonin syndrome risks when combining SSRI/SNRI drugs and triptans: is the FDA' alert warranted? Ann Pharmacother. 2008; 42:1692-6.

4. Pettit NN, Alonso V, Wojcik E, Anyanwu EC, Ebara L, Benoit JL. Possible serotonin syndrome with carbidopa-levodopa and linezolid. J Clin Pharm Ther. 2016; 41:101-03.

5. Kushwaha S, Panda AK, Malhotra HS, Kaur M. Serotonin syndrome following levodopa treatment in diffuse Lewy body disease. BMJ Case Rep. 2014; 22 setembre.

6. Degner D. Severe adverse reactions associated with quetiapine. BMJ. 2015; 350:h1575.

7. Donepezil – SSRI and SNRI – interactions and serotonin syndrome. WHO Pharmaceuticals Newsletter. 2012;2:19. També disponible a: http://www.who.int/medicines/publications/PharmNewsletter2_12/en/ [Consulta: 6 febrer 2016]

L'inici agut dels símptomes obliga a buscar una explicació relacionada amb una causa de tipus tòxic i a considerar altres diagnòstics, com síndrome d'abstinència a l'alcohol o a altres drogues, epilèpsia no convulsiva, encefalitis, feocromocitoma, entre d'altres. De vegades és difícil distingir-la de la **síndrome neurolèptica maligna (SNM)**, associada al tractament amb antipsicòtics.⁴ L'aparició del quadre serotoninèrgic és molt ràpida, sovint sobtada; es produeix en les hores següents al canvi de medicament que causa l'augment de la transmissió serotoninèrgica. La SNM, en canvi, és d'inici molt més gradual (diversos dies) i es caracteritza sobretot per una rigidesa extrapiramidal.⁵

Tot i que la majoria de casos no són greus, alguns pacients poden presentar complicacions com hipertèrmia i convulsions, que poden ser mortals. Es recomana retirar tots els fàrmacs amb efecte serotoninèrgic. El tractament és simptomàtic, amb mesures de suport cardiovascular, antitèrmics i de refredament per mitjans físics per a la hipertèrmia, benzodiazepines per a la rigidesa muscular, i administració de líquids per via intravenosa per evitar la hipotensió. Els pacients en estat més greu poden requerir cures intensives. En les formes moderades o greus de reacció es pot considerar l'administració d'antagonistes de la serotonina, com la ciproheptadi-

na, tot i que no n'està establerta del tot l'eficàcia, i en casos greus, la clorpromazina pot ser una alternativa.⁶

En els pacients que ja reben un medicament serotoninèrgic de manera regular, **cal evitar afegir-los-en un altre** en la mesura que sigui possible. En general, en aquests pacients es recomana:

- Evitar els fàrmacs serotoninèrgics no psiquiàtrics (p. ex., tramadol).
- Prescriure'ls només un antidepressiu.
- Prevenir els riscos associats a l'automedicació (p. ex., triptòfan i herba de Sant Joan).
- No afegir-hi mai un IMAO.

Bibliografia

1. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med. 2005; 352:1112-20.
2. Éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Comprendre et dé-cider Le syndrome sérotoninergique en bref. Guide Interactions médicamenteuses 2016. Paris: Prescrire, 2015.
3. Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. BMJ 2014; 348:1626.
4. Nisijima K. Serotonin syndrome overlapping with neuroleptic malignant syndrome: A case report and approaches for differentially diagnosing the two syndromes. Asian J Psychiatr. 2015; 18:100-1.
5. Síndrome neurolèptica maligna. Butll Farmacovigilància Catalunya. 2004; 2:17-9. També disponible en línia a: http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butleti_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_vo2_n5.pdf [Consulta: 6 febrer 2016].
6. Nordstrom K, Vilke GM, Wilson MP. Psychiatric Emergencies for Clinicians: Emergency Department Management of Serotonin Syndrome. J Emerg Med. 2016; 50:89-91.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/alertes/seguretat/>

■ Fingolimod (▼Gilenya®): recomanacions sobre els riscos relacionats amb el seu efecte immunosupressor

El mes de desembre de 2015, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) va informar de les noves recomanacions d'ús de fingolimod, per minimitzar els riscos derivats del seu efecte immunosupressor.

El fingolimod (▼Gilenya®) és un medicament immunosupressor autoritzat en monoteràpia com a tractament modificador del curs de la malaltia en l'esclerosi múltiple remitent recurrent molt activa.

A causa del seu mecanisme d'acció, el fingolimod produeix una reducció important dels limfòcits circulants amb un efecte immunosupressor que pot predisposar a reaccions adverses greus, com **infeccions oportunistes** (incloent-hi la **leucoencefalopatia multifocal progressiva** o LMP), **carcinoma cutani de cèl·lules basals** i **limfoma**.

Valoració de l'enquesta del *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya* ■

El *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya* és una publicació electrònica del Departament de Salut creada l'any 2003. El seu objectiu principal és facilitar la difusió, entre els professionals sanitaris, de la informació més rellevant sobre les reaccions adverses a medicaments i, d'aquesta manera, facilitar eines per a la prevenció i la millora de la seguretat en la utilització dels medicaments. Se'n publiquen cinc números cada any i tots els articles publicats estan disponibles al canal temàtic Canal Medicaments i farmàcia, en l'apartat Professionals.

Atès que des que es va començar a publicar el butlletí no s'havia consultat els seus lectors sobre el grau d'utilitat i satisfacció del butlletí, i a fi de coneixe'n

A partir de les dades disponibles, i per tal de prevenir els riscos associats a l'efecte immunosupressor del fingolimod, es recomana als professionals sanitaris que:

- Considerin la possible aparició de LMP, informin els pacients dels símptomes suggestius d'aquesta infecció i els aconsellin que busquin atenció mèdica en cas que aquests apareguin.
- Disposin d'una resonància magnètica (RM) cerebral de referència tres mesos abans d'iniciar el tractament amb fingolimod.
- Estiguin atents a la possible aparició de lesions suggestives de LMP i suspenguin el tractament fins que aquesta no s'hagi descartat.
- No iniciïn el tractament amb fingolimod en pacients amb infecció activa greu fins que s'hagi resolt completament i que valorin la suspensió del fàrmac en cas que el pacient presenti una infecció greu. Abans de reiniciar el tractament amb fingolimod cal revalorar-ne els beneficis i els riscos.
- No usin fingolimod en cas de malaltia neoplàstica activa, atès que està contraindicat.
- Vigilin la possible aparició d'infeccions després de suspendre el tractament, atès que el temps d'eliminació del fingolimod es pot allargar fins a dos mesos.
- Al llarg del tractament estiguin atents a l'aparició de lesions cutànies, amb una avaluació dermatològica a l'inici i almenys un cop l'any.
- Disposin d'un hemograma recent abans d'iniciar el tractament amb fingolimod, a fi de descartar l'efecte immunosupressor de tractaments previs, i que realitzin controls periòdics (p. ex., cada tres mesos) i en cas de signes d'infecció.

La fitxa tècnica i el prospecte de Gilenya® s'han d'actualitzar amb la informació i les recomanacions que es detallen a l'enllaç:

[Alerta seguretat referència 2015124](#)

l'opinió, el perfil professional i els temes que agrairien que es tractessin més assíduament, es va elaborar un estudi descriptiu i transversal basat en un qüestionari telemàtic de deu preguntes, dividides en quatre blocs. L'enquesta es va realitzar durant el període comprès entre els mesos de maig i setembre de 2015, ambdós inclosos.

El primer bloc (preguntes 1 i 2) feia referència al perfil professional del lector per conèixer quina era la seva formació i l'àmbit de treball professional. El segon bloc constava de cinc preguntes (preguntes 3 - 7) referents al grau d'utilitat del butlletí, tant pel que fa a la selecció de temes com a la periodicitat. El tercer bloc (pregunta 8) corresponia a la valoració global del butlletí. El darrer bloc constava de dues preguntes obertes (preguntes 9 i 10) sobre propostes de temes que es podrien tractar i millores generals de la publicació.

Durant aquest període es van rebre 458 enquestes, de les quals 456 van ser considerades vàlides. En relació amb el perfil professional i l'àmbit de treball, el lector tipus és un metge (figura 1) d'atenció primària (figura

2). Altres perfils habituals són el de metge d'hospital i farmacèutic de diferents àmbits de treball.

Figura 1. Perfil professional del lector del *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya*

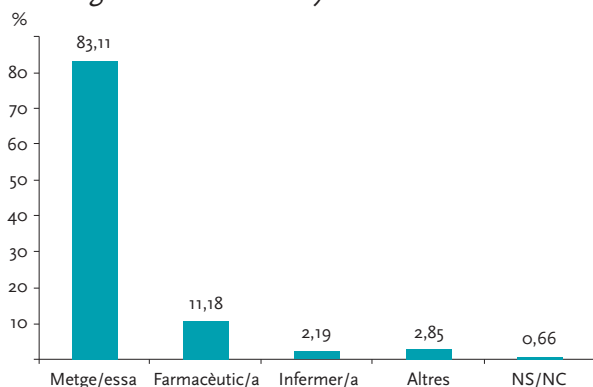
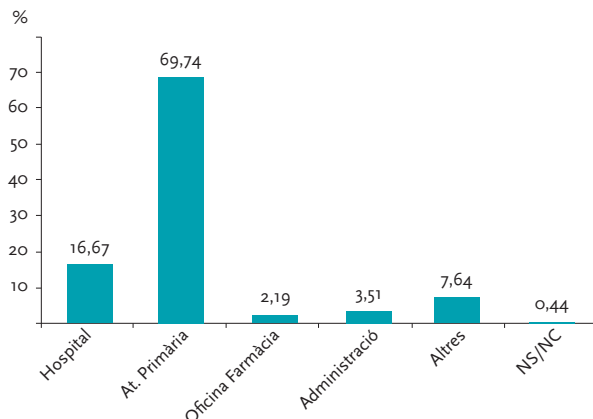


Figura 2. Àmbit de treball del lector del *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya*

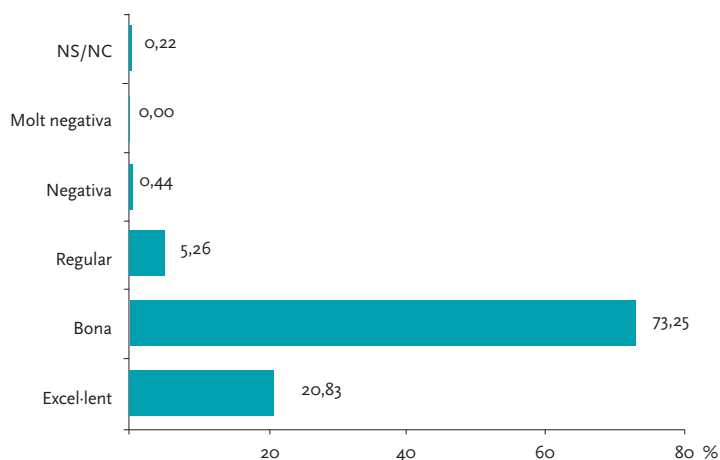


Pel que fa als hàbits de lectura del butlletí, el 47,8% dels lectors llegeixen tot o quasi tot el butlletí, mentre que el 46,7% només llegeixen les informacions que els interessen. En canvi, el 91,9% consideren que el

disseny i la selecció de temes són adequats o molt adequats i, en cap cas, no es considera que la selecció de temes sigui dolenta. El 81,8% considera que el butlletí aporta sempre o gairebé sempre informació útil per a la pràctica clínica i 3 de cada 4 lectors considera adequada la seva periodicitat de 5 números l'any.

En relació amb la valoració global del butlletí, el 73,3% dels lectors en fan una bona valoració (figura 3). Quant a les possibles millores de la publicació, els principals temes suggerits estan relacionats amb les poblacions especials (com pediatria i geriatria), amb les interaccions entre medicaments i amb els medicaments utilitzats en l'atenció primària.

Figura 3. Valoració global del *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya*



En resum, els lectors del butlletí es mostren en general satisfets o molt satisfets amb el butlletí, el consideren útil per a la seva pràctica clínica i d'una periodicitat adequada. Entre les propostes de millora rebudes dels lectors, destaca la sol·licitud de més coneixements de farmacovigilància relatiu a les poblacions especials i als medicaments utilitzats a l'atenció primària.

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Neus Rams.

Comitè editorial Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Anna Jambrina, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 1696-4136 - Dipòsit Legal B-6420-2003

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>