

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 14, n.º 1 • enero - marzo 2016



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Síndrome serotoninérgico: un efecto adverso que se puede prevenir
- Comunicaciones de riesgos en medicamentos notificadas por la AEMPS
- Valoración de la encuesta del *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya*

## Síndrome serotoninérgico: un efecto adverso que se puede prevenir ■

La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) es una amina que interviene en varios procesos fisiopatológicos, como la regulación del estado de ánimo, el sueño, el hambre, el deseo sexual, la temperatura corporal y la emesis, entre otros. La combinación de fármacos que potencian la actividad de este neurotransmisor puede desencadenar un síndrome serotoninérgico, una complicación que puede ser mortal.<sup>1</sup> En los últimos años, su incidencia ha aumentado a causa del uso creciente de fármacos serotoninérgicos en la práctica clínica y del elevado número de personas de edad avanzada, con comorbilidad y polimedicación asociadas que predisponen a un alto riesgo de interacciones farmacológicas.

El síndrome serotoninérgico se describió por primera vez durante los años sesenta en pacientes que tomaban inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y triptófano, pero el término no fue introducido hasta los ochenta a las observaciones clínicas en humanos, a causa de la similitud con los síndromes observados en animales de experimentación. También tiene similitudes semiológicas con los síndromes carcinoides asociados a los tumores intestinales secretores de serotonina. Su incidencia es difícil de determinar; en grandes series de casos de intoxicación o sobredosis se ha registrado toxicidad serotoninérgica moderada en un 15% de los casos de intoxicación por un anti-

depresivo inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS).<sup>2</sup>

En la mayoría de los casos el síndrome se produce en el contexto de una **interacción farmacológica**, por la combinación de dos o más fármacos serotoninérgicos (incluso a dosis terapéuticas), tras iniciar o aumentar la dosis de uno de estos medicamentos, o en caso de sobredosis de un fármaco serotoninérgico. Sin embargo, en algunos pacientes más vulnerables también se puede observar en monoterapia a dosis terapéuticas. A veces también se puede producir cuando se introduce un fármaco serotoninérgico demasiado pronto, tras la retirada de otro también serotoninérgico con una semivida de eliminación larga. Numerosos medicamentos aumentan la transmisión serotoninérgica en distintos grados y pueden causar toxicidad moderada o grave por serotonina (véase la tabla 1).

Las manifestaciones clínicas del síndrome serotoninérgico son consecuencia de un incremento de la concentración de serotonina en el sistema nervioso central. Se inician de manera súbita, pocas horas después de la ingesta del fármaco que las causa. Se manifiesta con **hiperirritabilidad neuromuscular** predominante en las extremidades inferiores (con mioclonías e hiperreflexia, temblor fino de extremidades, a veces rigidez en casos graves), estimulación **neurovegetativa** (hipotensión o hipertensión arterial, taquicardia, escalofríos, hipertermia, sudoración, posiblemente coma), además de **trastornos psiquiátricos** (agitación, confusión) y **digestivos** (diarrea). El cuadro clínico varía según el grado de aumento de la transmisión serotoninérgica, y va desde síntomas difícilmente perceptibles y leves, relativamente frecuentes, a manifestaciones graves o la muerte, que son más raras.<sup>3</sup>

**Tabla 1. Fármacos implicados en el síndrome serotoninérgico**

- Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), al inhibir la principal vía de degradación de la serotonina, tienen un efecto serotoninérgico muy potente. Se incluyen los antidepresivos, como la **moclobemida** o la **tranilcipromina**, el antibiótico de uso hospitalario **linezolid**, los antiparkinsonianos IMAO-B (**selegilina**, **rasagilina**) y el azul de metileno o cloruro de metiltioninio.<sup>1</sup>
- Los **antidepresivos**, sobre todo los **ISRS** (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram), los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina o **ISRSN** (venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina), la **mirtazapina**, la **vortioxetina**, los antidepresivos **tríclicos** (clomipramina, imipramina, amitriptilina), el **bupropión**, la **trazodona**, el **hipérico** o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) y la **dapoxetina**, un ISRS autorizado para el tratamiento de la eyaculación precoz.
- Algunos **opiáceos** (**tramadol**,<sup>2</sup> petidina, fentanilo, dextrometorfano, tapentadol, oxicodona, metadona, pentazocina) aumentan significativamente la transmisión serotoninérgica.
- Los **complementos dietéticos a base de triptófano** (ácido esencial en la síntesis de la serotonina), utilizados a veces como antidepresivos, también pueden elevar las concentraciones de serotonina.
- Los antimigrañosos, como los **triptanos**<sup>3</sup> (agonistas de algunos receptores serotoninérgicos postsinápticos) y los ergóticos (ergotamina), en menor medida, pueden aumentarla.
- El **litio** lo puede aumentar por un mecanismo múltiple todavía poco conocido.
- Las **anfetaminas** son estimulantes potentes de la liberación de serotonina (metilfenidato).
- Los **antieméticos antagonistas selectivos de los receptores de la serotonina 5-HT<sub>3</sub>** (ondansetrón, granisetron) también pueden aumentar las concentraciones.
- Los **antiparkinsonianos**, como la amantadina, la bromocriptina y la levodopa, y los previamente citados (selegilina y rasagilina).<sup>4,5</sup>
- Otros fármacos (quetiapina<sup>6</sup> y donepezilo<sup>7</sup>).

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

2. Tramadol: riesgo de hipoglucemia y de síndrome serotoninérgico. Butll Groc. 2014;27:9-11. También disponible en: <http://www.icf.uab.es/es/pdf/informacio/bg/bg273.14e.pdf> [Consulta: 6 febrero 2016]

3. Wenzel RG, Tepper S, Korab WE, Freitag F. Serotonin syndrome risks when combining SSRI/SNRI drugs and triptans: is the FDA's 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. También disponible en: [http://www.who.int/medicines/publications/PharmNewsletter2\\_12/en/](http://www.who.int/medicines/publications/PharmNewsletter2_12/en/) [Consulta: 6 febrero 2016]

El inicio agudo de los síntomas obliga a buscar una explicación relacionada con una causa de tipo tóxico y a considerar otros diagnósticos, como síndrome de abstinencia al alcohol o a otras drogas, epilepsia no convulsiva, encefalitis, feocromocitoma, entre otras. A veces es difícil distinguirlo del **síndrome neuroléptico maligno** (SNM), asociado al tratamiento con antipsicóticos.<sup>4</sup> La aparición del cuadro serotoninérgico es muy rápida, a menudo súbita; se produce en las horas siguientes al cambio de medicamento que causa el aumento de la transmisión serotoninérgica. El SNM, en cambio, es de inicio mucho más gradual (varios días) y se caracteriza sobre todo por una rigidez extrapiramidal.<sup>5</sup>

Aunque la mayoría de casos no son graves, algunos pacientes pueden presentar complicaciones como hipertermia y convulsiones, que pueden ser mortales. Se recomienda retirar todos los fármacos con efecto serotoninérgico. El tratamiento es sintomático, con medidas de apoyo cardiovascular, antitérmicos y de enfriamiento por medios físicos para la hipertermia, benzodiazepinas para la rigidez muscular, y administración de líquidos por vía intravenosa para evitar la hipotensión. Los pacientes más graves pueden requerir cuidados intensivos. En las formas moderadas o graves de reacción se puede considerar la administración de antagonistas de la serotonina, como la ciproheptadina, aunque no está del todo

establecida su eficacia, y en casos graves, la clorpromazina puede ser una alternativa.<sup>6</sup>

En los pacientes que ya reciben un medicamento serotoninérgico de manera regular, **hay que evitar añadir otro** en la medida de lo posible. En general, en estos pacientes se recomienda:

- Evitar los fármacos serotoninérgicos no psiquiátricos (p. ej., tramadol).
- Prescribir sólo un antidepresivo.
- Prevenir los riesgos asociados a la automedicación (p. ej., triptófano e hierba de San Juan).
- No añadir nunca un IMAO.

## Bibliografía

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 décider Le syndrome sérotoninergique en bref. Guide Interactions médicamenteuses 2016. París: 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 neuroléptico maligno. Butll Farmacovigilància Catalunya. 2004; 2:17-9. También disponible en línea en: [http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6\\_publicacions/butlletins/boletn\\_farmacovigilancia/documents/axius/bfv\\_vo2\\_n5e.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletn_farmacovigilancia/documents/axius/bfv_vo2_n5e.pdf) [Consulta: 6 febrero 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.

# Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

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

## ■ Fingolimod (▼Gilenya®): recomendaciones sobre los riesgos relacionados con su efecto inmunosupresor

En diciembre de 2015, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó de las nuevas recomendaciones de uso de fingolimod, para minimizar los riesgos derivados de su efecto inmunosupresor.

Fingolimod (▼Gilenya®) es un medicamento inmunosupresor autorizado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa.

Debido a su mecanismo de acción, fingolimod produce una reducción importante de los linfocitos circulantes con un efecto inmunosupresor que puede predisponer a reacciones adversas graves, como **infecciones oportunistas** (incluida la **leucoencefalopatía multifocal progresiva** o LMP), **carcinoma cutáneo de células basales** y **linfoma**.

A partir de los datos disponibles, y con el fin de prevenir los riesgos asociados al efecto inmunosupresor del fingolimod, se recomienda a los profesionales sanitarios:

- Considerar la posible aparición de LMP, informar a los pacientes de los síntomas sugestivos de esta infección y recomendarles que busquen atención médica en caso de que estos aparezcan.
- Disponer de una resonancia magnética (RM) cerebral de referencia tres meses antes de iniciar el tratamiento con fingolimod.
- Prestar atención a la posible aparición de lesiones sugestivas de LMP y suspender el tratamiento hasta que ésta no se haya descartado.
- No iniciar el tratamiento con fingolimod en pacientes con infección activa grave hasta su completa resolución y valorar la suspensión del fármaco en caso de que el paciente presente una infección grave. Antes de reiniciar el tratamiento con fingolimod hay que revalorar los beneficios y los riesgos.
- No usar fingolimod en caso de enfermedad neoplásica activa, dado que está contraindicado.
- Vigilar la posible aparición de infecciones tras suspender el tratamiento, dado que el tiempo de eliminación del fingolimod se puede alargar hasta dos meses.
- Vigilar la aparición de lesiones cutáneas, con una evaluación dermatológica al inicio y por lo menos una vez al año.
- Disponer de un hemograma reciente antes de iniciar el tratamiento con fingolimod, con el fin de descartar el efecto inmunosupresor de tratamientos previos, y realizar controles periódicos (p. ej., cada tres meses) y en caso de signos de infección.

La ficha técnica y el prospecto de Gilenya® serán actualizados con la información y las recomendaciones que se detallan en el enlace:

[Alerta seguridad referencia 2015124](#)

## Valoración de la encuesta del *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya* ■

El *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya* es una publicación electrónica del Departament de Salut creada en 2003. Su objetivo principal es facilitar la difusión, entre los profesionales sanitarios, de la información más relevante sobre las reacciones adversas a medicamentos y, de esta manera, facilitar herramientas para la prevención y la mejora de la seguridad en la utilización de los medicamentos. Se publican cinco números cada año y todos los artículos publicados están disponibles en el canal temático *Canal Medicaments i farmàcia*, en el apartado *Professionals*.

Dado que desde el inicio de la publicación del boletín no se había consultado a sus lectores sobre el grado de utilidad y satisfacción del boletín, y con el fin de conocer su opinión, el perfil profesional y los temas

que agradecerían que se trataran más asiduamente, se elaboró un estudio descriptivo y transversal basado en un cuestionario telemático de diez preguntas, divididas en cuatro bloques. La encuesta se realizó durante el período comprendido entre los meses de mayo y septiembre de 2015, ambos incluidos.

El primer bloque (preguntas 1 y 2) hacía referencia al perfil profesional del lector para conocer cuál era su formación y el ámbito de trabajo profesional. El segundo bloque constaba de cinco preguntas (preguntas 3 - 7) referentes al grado de utilidad del boletín, tanto en cuanto a la selección de temas como a la periodicidad. El tercer bloque (pregunta 8) correspondía a la valoración global del boletín. El último bloque constaba de dos preguntas abiertas (preguntas 9 y 10) sobre propuestas de temas que se podrían tratar y mejoras generales de la publicación.

Durante este período se recibieron 458 encuestas, de las que 456 fueron consideradas válidas. En relación con el perfil profesional y el ámbito de trabajo, el lector tipo es un médico (figura 1) de atención primaria (figura 2). Otros perfiles habituales son el de médico

de hospital y farmacéutico de diferentes ámbitos de trabajo.

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

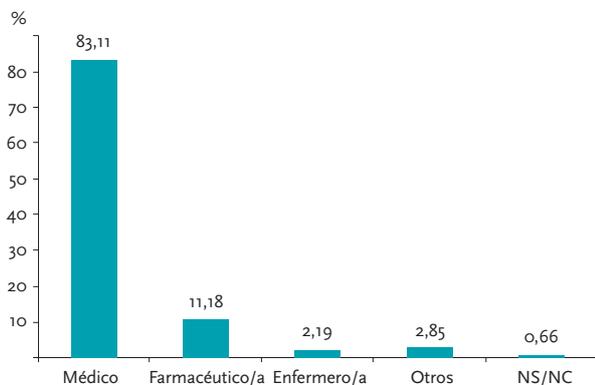
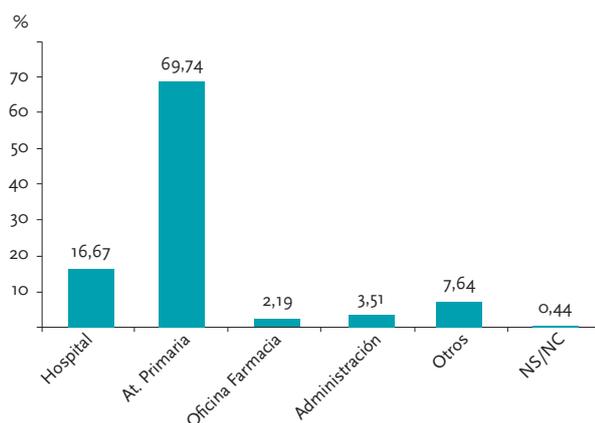


Figura 2. Ámbito de trabajo del lector del *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya*

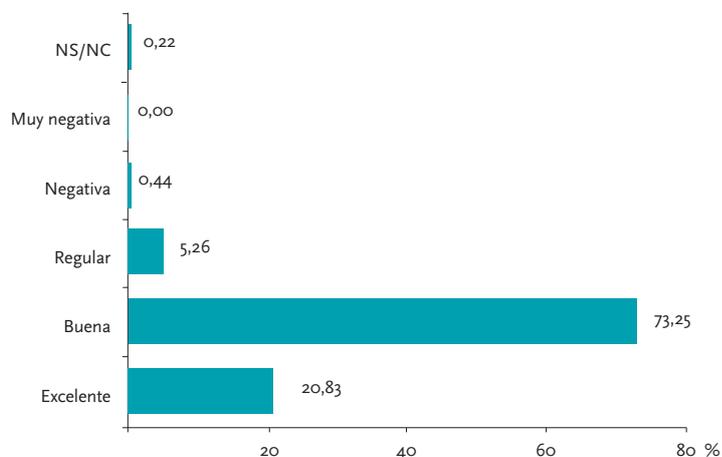


En cuanto a los hábitos de lectura del boletín, el 47,8% de los lectores leen todo o casi todo el boletín, mientras que el 46,7% sólo leen las informaciones que les interesan. En cambio, el 91,9% consideran que el di-

seño y la selección de temas son adecuados o muy adecuados y, en ningún caso se considera que la selección de temas sea mala. El 81,8% considera que el boletín aporta siempre o casi siempre información útil para la práctica clínica y 3 de cada 4 lectores considera adecuada su periodicidad de 5 números al año.

En relación con la valoración global del boletín, el 73,3% de los lectores hacen una buena valoración (figura 3). En cuanto a las posibles mejoras de la publicación, las principales cuestiones sugeridas están relacionadas con las poblaciones especiales (como pediatría y geriatría), las interacciones entre medicamentos y los medicamentos utilizados en la atención primaria.

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



En resumen, los lectores del boletín en general se muestran satisfechos o muy satisfechos con el boletín, lo consideran útil para su práctica clínica y de una periodicidad adecuada. Entre las propuestas de mejora recibidas de los lectores, destaca la solicitud de más conocimientos de farmacovigilancia relativos a las poblaciones especiales y a los medicamentos utilizados en la atención primaria.

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Neus Rams.

**Comité 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

**Conflicto de interés.** Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

**Subscripciones i baixes:** en la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

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

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario realizar la solicitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bien a la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

<http://medicaments.gencat.cat>