

Índice

1. Síndrome Serotoninérgico: linezolid, opiáceos y trazodona
2. Trazodona, un antidepresivo sedante
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es/Ti poNoti.aspx?com=13>

Suscripción gratuita en:
<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>
 o en
<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo, Amparo Gil López-Oliva,
 Carmen Ibáñez Ruiz

Síndrome Serotoninérgico: Linezolid, opiáceos y trazodona

1

El síndrome serotoninérgico es una reacción adversa dosis dependiente, generalmente notificada en el contexto de una interacción farmacológica o de una sobredosificación, intencionada o no¹.

Al ser una reacción adversa dosis dependiente permite la posibilidad de instaurar actividades de minimización de riesgos, para prevenir su aparición o para evitar la evolución a los casos más graves, con riesgo vital.

El síndrome serotoninérgico plantea dos problemas fundamentales. El primero, el diagnóstico precoz del cuadro, para lo cual se necesita tenerlo siempre presente cuando se utilizan medicamentos que aumentan la actividad serotoninérgica. En segundo lugar, el conocimiento de la farmacología de medicamentos en los que el

incremento de serotonina no es el principal mecanismo por el cual ejercen su efecto terapéutico, por tanto es más difícil tenerlos en mente a la hora de evitar interacciones o de realizar el diagnóstico precoz de síndrome serotoninérgico.

El diagnóstico de síndrome serotoninérgico es clínico y se suelen utilizar las reglas de decisión de Hunter o los más clásicos criterios diagnósticos de Stembach. Parte de la clínica del síndrome serotoninérgico es común a la del Síndrome Anticolinérgico, al Síndrome Neuroléptico Maligno y a la Hipertermia Maligna, por lo que una anamnesis farmacológica precisa, incluidas las fechas de inicio y modificación de las dosis de los medicamentos y del inicio de los signos y síntomas será fundamental, porque no es

TABLA 1. Características de los casos de Síndrome Serotoninérgico en la base FEDRA (hasta el 19/04/2016)

Características de los casos/notificaciones	Nº casos/nº de notificaciones*
Sexo (<i>Femenino</i> %)	46 (50%)
Edad (<i>mediana (Rango)</i>)	70 (21 meses-90 años)
Grupo de Edad (<i>Ancianos</i> %)	51 (55,4%)
Gravedad (<i>mortal</i> %)	11 (11,8%)
Tipo de Notificación (<i>Espontánea</i> %)	81 (87%)
Otros Problemas de Salud	
<i>Depresión</i>	44
<i>NC</i>	18
<i>Dolor</i>	14
<i>Infección</i>	11
<i>Hipertensión</i>	9
<i>Enfermedad de Parkinson</i>	6
<i>Agitación</i>	5
<i>Ansiedad</i>	5
<i>Diabetes mellitus</i>	4
Origen de la notificación* (<i>TAC</i> %)	43 (40%)
Publicado como "caso" en revistas científicas* (<i>n</i> %)	27 (25%)
Madrid (<i>n</i> %)	23 (25%)
TOTAL	93/107*

*Un caso puede ser notificado por un profesional sanitario o ciudadano al SEFV y el mismo caso, por el mismo u otro profesional o ciudadano, al TAC, o publicarse y el TAC también lo envía al SEFV. Las características del caso se analizan frente a los 93 casos, las de origen de la notificación frente a las 107 notificaciones. NC: No consta ningún otro problema de salud en la notificación. TAC: Laboratorio Titular de la Autorización de Comercialización. SEFV: Sistema Español de Farmacovigilancia.

infrecuente que los primeros síntomas, en especial la agitación y la confusión, provoquen que se instaure tratamiento farmacológico que puede complicar el diagnóstico diferencial. También hay que descartar sepsis, meningoencefalitis, golpe de calor, feocromocitoma, porfiria, crisis hipertiroidea y estatus epiléptico no convulsivo, entre otros. De ellos, en el entorno intrahospitalario, es la sospecha de sepsis la que quizás pueda retrasar más el diagnóstico de un síndrome serotoninérgico^{2,3}.

En los cuatro primeros meses de este año el Centro de Farmacovigilancia de Madrid ha recibido tres notificaciones espontáneas de síndrome serotoninérgico, uno de ellos con desenlace mortal, que tenían en común la interacción de linezolid con otros medicamentos cuyo uso produce un incremento de serotonina. En un caso con paroxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), otro caso con trazodona, un antidepresivo, y metadona, un opiáceo, y el último caso con hidroxicina, un antihistamínico de primera generación.

En este Boletín RAM se revisan todas las notificaciones de Síndrome Serotoninérgico recogidas en la base de Farmacovigilancia Española de Reacciones Adversas (FEDRA). También se analiza si los medicamentos implicados aparecen o no en la lista publicada recientemente por la FDA, recordando los medicamentos que incrementan los niveles de serotonina y por tanto que pueden ocasionar, por sí solos o en interacción, un síndrome serotoninérgico⁴.

Hasta agosto de 2007 en el Sistema Español de Farmacovigilancia, como en la mayoría de los sistemas de farmacovigilancia de los países colaboradores con el Programa de Monitorización de medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se utilizaba el diccionario de términos de reacciones adversas de la OMS, conocido por sus siglas como WHO-ART. En agosto de 2007 se migraron todos los términos médicos de la base española al Diccionario de Términos Médicos para Actividades Regulatorias

(MedDRA), al igual que en el resto de países europeos. El síndrome serotoninérgico es un término preferente (PT) recogido en MedDRA que no lo estaba en WHO-ART. En FEDRA hasta el 19/04/2016 están recogidos 93 casos de síndrome serotoninérgico, tres notificados antes de agosto de 2007 pero recodificados en seguimientos posteriores. Los 93 casos han sido notificados en 107 ocasiones. En la tabla 1 aparecen recogidas las características de los casos notificados.

En 47 casos el único término recogido es el de síndrome serotoninérgico, en la Tabla 2 se recogen el resto de términos codificados en los 46 casos restantes, en los que se ha recogido síndrome serotoninérgico y la clínica que presentó el paciente.

Tres casos se han producido en el contexto de una sobredosis, los tres con venlafaxina, uno además tomó dosis supratrapéuticas de bupropion. En la tabla 3 aparecen recogidos los medicamentos sospechosos de haber producido el síndrome serotoninérgico, por sí mismos o en interacción con otros. En 51 (55%) casos se ha considerado que el síndrome serotoninérgico ha sido resultado de una interacción farmacológica.

En 79 (85%) de los casos el medicamento sospechoso es un antidepresivo, en 43 (46%) es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. El siguiente grupo en frecuencia es el de Otros Antibacterianos, y todos los casos son debidos a linezolid, 18 (19,4%). El siguiente grupo son los opiáceos, seguido de los antipsicóticos y después los dopaminérgicos. Aunque en las notificaciones en las que hay dopaminérgicos están como sospechosos levodopa o carbidopa, en todos estos casos está también como sospechoso un inhibidor de la monoamino oxidasa B.

El linezolid es el medicamento con el que más casos se han notificado; en 16 se ha considerado que ha sido en interacción, en 7 casos con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, en 5 con otro antidepresivo y en 4 con otros medicamentos

TABLA 2. Signos y síntomas recogidas en las notificaciones de sospecha de Síndrome Serotoninérgico en FEDRA

HLGT/HLT/PT	N = 46
Trastornos neurológicos NCOC	14
Alteraciones de la coordinación y el equilibrio	2
<i>Alteración del equilibrio</i>	1
<i>Nistagmus</i>	1
Alteraciones del nivel de conciencia NCOC	6
<i>Estupor*</i>	1
<i>Nivel de conciencia disminuido*</i>	4
<i>Somnolencia</i>	1
Anormalidades del habla y del lenguaje	1
<i>Lenguaje lento</i>	1
Reflejos anormales	2
<i>Hiperreflexia*</i>	2
Signos y síntomas neurológicos NCOC	5
<i>Clonus*</i>	1
<i>Mareo</i>	1
<i>Mioclono*</i>	3
<i>Respuesta lenta a los estímulos</i>	1
Trastornos musculares	9
Anormalidades del tono muscular	3
<i>Rigidez de nuca</i>	1
<i>Rigidez muscular</i>	2
Miopatías	6
<i>Rabdomiolisis**</i>	6
Delirio (incl estados confusionales)	7
Confusión y desorientación	6
<i>Desorientación*</i>	1
<i>Estado confusional*</i>	6
Delirios	1
<i>Delirio</i>	1
Trastornos de la temperatura corporal*	7
Temperatura corporal alterada	3
<i>Hipertermia</i>	2
<i>Hipertermia maligna</i>	2
Trastornos febriles	5
<i>Pirexia</i>	5
Trastornos del movimiento (incl parkinsonismo)	7
Discinesias y trastornos del movimiento NCOC	1
<i>Balismo</i>	1
Temblor (excl congénito)	6
<i>Temblor*</i>	6
Trastornos renales (excl nefropatías)	6
Insuficiencia y deterioro renales**	6
<i>Fallo renal</i>	1
<i>Lesión renal aguda</i>	5
Arritmias cardíacas	5
Arritmias supraventriculares	1
<i>Taquicardia sinusal</i>	1
Arritmias ventriculares y parada cardíaca	2
<i>Parada cardíaca</i>	1
<i>Taquicardia ventricular</i>	2
Trastornos de la frecuencia y del ritmo NCOC	2
<i>Taquicardia</i>	2
Crisis epilépticas (incl subtipos)**	5
Crisis tónico-clónicas generalizadas	2
<i>Crisis tónico-clónica generalizada</i>	2
Crisis y trastornos convulsivos NCOC	3
<i>Crisis</i>	3
<i>Estatus epiléptico</i>	1
Trastornos neuromusculares*	3
Tono muscular abnormal	1
<i>Miotonía</i>	1
Trastornos neuromusculares NCOC	2
<i>Contracciones musculares involuntarias</i>	2

* Criterios de Steimbach, se requieren 3 signos o síntomas de los 10 incluidos en los criterios diagnósticos.
 **Criterios presentes en los casos muy graves. NCOC: No contemplado en otros conceptos. HLGT/HLT: Términos Agrupados de Nivel Alto/ Términos de Nivel Alto de MedDRA

TABLA 3. Medicamentos sospechosos de producir, sólo o en interacción, Síndrome Serotoninérgico en las notificaciones de FEDRA

Medicamento*	N
Antidepresivos	79
Inhibidores de la recaptación de serotonina*	43
ESCITALOPRAM	12
FLUOXETINA	10
PAROXETINA	9
SERTRALINA	7
CITALOPRAM	4
FLUVOXAMINA	1
Otros Antidepresivos*	39
DULOXETINA	15
VENLAFAXINA	14
MIRTAZAPINA	7
TRAZODODONA	6
BUPROPIÓN	2
Inhibidores no selectivos de la serotonina*	3
IMIPRAMINA	2
CLOMIPRAMINA	2
Otros Antibacterianos	18
Otros antibacterianos	18
LINEZOLID*	18
Opioides*	12
Otros opioides	11
TRAMADOL	10
TAPENTADOL	1
Derivados de la fenilpiperidina	2
FENTANILO	1
PIPERIDINA	1
Antipsicóticos	10
Derivados de la Butirofenona	5
HALOPERIDOL	5
Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas	2
OLANZAPINA	1
QUETIAPINA	1
Benzamidas	1
SULPIRIDA	1
Litio	2
LITIO	2
Agentes Dopaminérgicos	6
Inhibidores de la monoaminoxidasa B*	6
RASAGILINA	5
SELEGILINA	1
Propulsivos	3
Propulsivos	3
METOCLOPRAMIDA*	3

Clasificación ATC, nivel 3, 4 y 5. *Incluidos en la lista de medicamentos que aumentan serotonina publicada por la FDA⁴

(metoclopramida 2, hidroxicina 1 y petidina 1). En uno de los casos en los que se notifica síndrome serotoninérgico con linezolid por sí sólo, constan los medicamentos concomitantes y de ninguno se conoce que altere los niveles de serotonina.

La interacción para producir síndrome serotoninérgico se puede producir también con alimentos o con plantas, hay un caso notificado con triptófano y otro caso con hierba de San Juan.

En FEDRA aparecen como sospechosos de producir

síndrome serotoninérgico varios medicamentos de los que no se conoce que aumenten los niveles de serotonina (por aumentar su producción, su liberación, disminuir la recaptación o disminuir su metabolismo) o que la FDA no incluyó en la lista recién publicada de medicamentos con potencial de producir síndrome serotoninérgico, sólo o en interacción⁴.

Son de destacar los 10 casos en los que se ha incluido a un antipsicótico. Los 10 en interacción, en 9 casos con un antidepresivo y en 2 casos con tramadol. Los dos con tramadol, además están como sospechosos un IMAO-B (rasagilina) y trazodona (un antidepresivo con actividad serotoninérgica dual). Uno de los casos en los que figura un antidepresivo (duloxetina) además figura linezolid (antibiótico con actividad IMAO sin efecto antidepresivo). La falta de precisión en las fechas de inicio de tratamiento hace difícil valorar si el antipsicótico se añadió para tratar ya algún síntoma de inicio de síndrome serotoninérgico.

En dos casos el antipsicótico es litio. Aunque no está del todo claro el mecanismo por el que el litio produce síndrome serotoninérgico y no aparece en su ficha técnica, en algunas revisiones sí que aparece entre los medicamentos que pueden producir síndrome serotoninérgico⁵.

En las notificaciones de FEDRA no aparecen cuadros de síndrome serotoninérgico asociados a ondansetrón, granisetron o cualquier otro antiemético inhibidor de receptores de serotonina, pero sí se han notificado 3 casos con metoclopramida, antiemético que sí tiene recogido en su ficha técnica que puede producir síndrome serotoninérgico en combinación con ISRS.

ASPECTOS CLAVE

- Evitar en la medida de lo posible la combinación de medicamentos que aumentan los niveles de serotonina

Bibliografía

- Abadie, D et al. Serotonin Syndrome. Analysis of Cases Registered in the French Pharmacovigilance Database. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35: 382-388
- Nordstrom, K et al. Psychiatric emergencies for clinicians: emergency department Management of serotonin syndrome. *The Journal of Emergency Medicine* 2016; 50 (1): 89-91.
- Ables, A. Prevention, Diagnosis, and Management of Serotonin Syndrome. *American Family Physician* 2010; 81(9): 1139- 1142
- Safety Announcement 3-22-2016. FDA Drug Safety Communication: FDA warns about several safety issues with opioid pain medicines; requires label changes. En <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm489676.htm>. Consultado el 12/05/2016
- Hall, M. Serotonin syndrome. *Australian Prescriber* 2003; 26(3):62-63

- Al añadir a un medicamento que aumenta los niveles de serotonina otro que también produce ese efecto, vigilar en los primeros días la aparición de síntomas o signos de síndrome serotoninérgico e informar al paciente
- Si el paciente recibe combinaciones de medicamentos que aumentan los niveles de serotonina y se va a subir la dosis de alguno de ellos, vigilar los primeros días la aparición de síntomas o signos de síndrome serotoninérgico e informar al paciente
- Si se notifica al Centro de Farmacovigilancia un síndrome serotoninérgico, incluir los signos/síntomas que presentó el paciente, ya que el diagnóstico se realiza en función de la presencia o no de un número concreto de estos y porque la presencia de algunos signos o síntomas ayudan a evaluar el nivel de gravedad
- Las combinaciones que más frecuentemente se notifican asociadas a síndrome serotoninérgico en España son antidepresivos (todos en mayor o menor medida pueden elevar los niveles de serotonina, incluida la trazodona), opiáceos (incluido el tramadol), el antibiótico linezolid y los IMAO-B, utilizados en pacientes con enfermedad de Parkinson.