

Posible síndrome serotoninérgico relacionado con la administración de venlafaxina y tramadol

Possible serotonin syndrome associated with administration of venlafaxine and tramadol

Sr. Director:

El síndrome serotoninérgico (SS) es una condición clínica asociada al uso de medicamentos que promueven la neurotransmisión serotoninérgica. El conjunto de sus manifestaciones: mentales, autonómicas y neuromusculares, es consecuencia de una sobreestimulación de receptores de serotonina, centrales y periféricos. El inicio del cuadro clínico puede variar de horas a días tras la exposición al agente causante. Usualmente, el cuadro se resuelve dentro de las primeras 24 horas tras la suspensión del fármaco vinculado a su producción, aunque puede llegar a ser mortal¹.

Se comunica un caso de SS posiblemente relacionado con la administración concomitante de venlafaxina y tramadol en una anciana institucionalizada.

Descripción del caso: mujer de 68 años institucionalizada, diagnosticada de hipertensión arterial, osteoporosis, diabetes mellitus tipo 2 de 12 años de evolución, dislipemia, valvulopatía mitral, deterioro cognitivo avanzado, síndrome ansioso depresivo y adenocarcinoma ductal infiltrante de mama tratado con quimioterapia. Alérgica a Ácido acetilsalicílico y analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. Angioedema con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Intolerancia digestiva a fibratos. Polimedicada a tratamiento con Memantina 20 mg, Candesartan 8 mg, Calcio más vitamina D, Pentoxifilina 800 mg, Sulfato de hierro 100 mg, Lorazepam 5 mg, Amlodipino 10 mg, Omeprazol 20 mg, Simvastatina 10 mg, Venlafaxina retard 150 mg e Insulina Glargina 28 UI.

La paciente inició tratamiento con venlafaxina retard en junio del 2009, pautado por el servicio de Neurología como tratamiento de un síndrome ansioso depresivo y sin presentar efectos adversos al medicamento. A finales de marzo de 2011 la paciente presenta febrículas que no responden a tratamiento antipirético (paracetamol) ni a tratamiento empírico de posible infección del tracto urinario. Dada la situación paliativa de la paciente, en contacto con la unidad de cuidados paliativos se inicia tratamiento con corticoides intravenosos para control de la fiebre y tramadol 150 mg/día para control del dolor. Durante el mes posterior la paciente permaneció con la temperatura controlada, aunque sufrió diferentes episodios de hiperglucemia relacionados con el tratamiento con

corticoides. Presentó también una actitud muy llorosa que se relacionó con una retirada puntual de la memantina que se reintrodujo y episodios de diarrea que se resolvieron con dieta.

Al mes del inicio del tratamiento con tramadol se detectó una importante rigidez del cuello. Se realizó de nuevo una tira reactiva de orina para descartar infección urinaria, con resultado negativo y se procedió a la suspensión de la memantina. Sin mejoría de la situación y con sospecha de un posible SS se procedió a la revisión de la historia farmacoterapéutica encontrándose como sospechosos la interacción de tramadol con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), por lo que se procedió a la suspensión del tramadol. Tras la retirada del fármaco comenzó una mejora de la rigidez e hiperextensión del cuello, desapareciendo a los 20 días.

El diagnóstico del SS puede plantear dificultades, ya que síntomas leves como temblor, diarrea o hipertensión pueden no relacionarse con el tratamiento farmacológico, y la ansiedad y acatisia pueden ser atribuidos al estado mental del paciente². En nuestro caso, tras la suspensión del tramadol, se produjo la resolución de la sintomatología (hiperreflexia) a lo largo de tres semanas, no identificándose otra posible causa del síndrome. El caso fue comunicado al sistema nacional de Farmacovigilancia que lo clasificó como probable para el caso del tramadol según el algoritmo de Naranjo (algoritmo modificado de Karch Lasagna).

La venlafaxina, al inhibir la recaptación de serotonina, y el tramadol, al aumentar su liberación, obtienen como resultado de su mecanismo de acción un incremento de la concentración de serotonina en el espacio sináptico, lo que conlleva una mayor activación de los receptores con incremento de la actividad de la serotonina a nivel del sistema nervioso. Por otro lado, venlafaxina y tramadol se metabolizan en hígado a través de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450. La venlafaxina inhibe débilmente la isoenzima CYP2D6, pudiendo producirse una elevación de la concentración plasmática del tramadol³. Cabe destacar que una sola dosis puede desencadenar el síndrome serotoninérgico⁴, aunque en nuestro caso tardó casi cuatro semanas en presentarse el cuadro de hiperreflexia.

En la literatura se han comunicado algunos casos clínicos de SS atribuidos tanto a tramadol⁵ como a la combinación con antidepresivos: paroxetina⁶, citalopram⁷, venlafaxina⁸. Los síntomas aparecieron al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis de tramadol y tras la interrupción del tratamiento se produjo una mejoría clínica significativa.

La referencia a casos aislados de SS con el uso concomitante de tramadol con otros agentes serotoninérgicos como ISRS no aparece reflejada en todas las fichas técnicas de Tramadol EFG, por lo que puede inducir a su desconocimiento.

La polifarmacia incrementa las posibilidades de reacciones adversas e interacciones medicamentosas, y la in-

especificidad de ciertas sintomatologías dificulta el diagnóstico, especialmente en pacientes con deterioro cognitivo, por lo que la difusión de los posibles efectos adversos/interacciones son de especial utilidad sobre todo en medicamentos ampliamente utilizados en esta población como son los antidepresivos y el tramadol.

Bibliografía

1. Young P, Finn BC, Álvarez F, Verdaguer MF, Bottaro FJ, Bruetman JE. Síndrome serotoninérgico. Presentación de cuatro casos y revisión de la literatura. *An Med Interna (Madrid)*. 2008;25:125-30.
2. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1112-20.
3. Lane R, Baldwin D. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17:208-21.
4. Ables AZ, Nagubilli R. Prevention, Diagnosis and Management of Serotonin Syndrome. *Am Fam Physician* 2010; 81(9):1139-1142.
5. Vizcaychipi MP, Walker S, Palazzo M. Serotonin syndrome triggered by tramadol. *Br J Anaesth*. 2007;99(6):919.
6. Llinares-Tello F, Escrivá-Moscardo S, Martínez-Pastor F, Martínez-Mascaraque P. Probable síndrome serotoninérgico relacionado con la administración de paroxetina y tramadol. *Med Clin (Barc)*. 2007; 128(11):438-9.
7. Mahlberg R, Kunz D, Sasse J, Kirchheiner J. Serotonin syndrome with tramadol and citalopram. *Am J Psychiatry*. 2004;161(6):1129.
8. Venlafaxina + tramadol: serotonin syndrome. *Prescrire International*. 2004;13(70):57.

M.S. Albiñana Pérez¹, L. Cea Pereira¹, J. Bilbao Salcedo²
y I. Rodríguez Penín¹

¹ Servicio de Farmacia, Hospital Arquitecto Marcide, Área Sanitaria de Ferrol. ² Residencia Sociosanitaria Geriatros Ferrol.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: sandra.albinana.perez@sergas.es (M.S. Albiñana Pérez).

Recibido el 19 de octubre de 2011; aceptado el 23 de enero de 2012.
DOI: 10.7399/FH.2012.36.6.49