

INFAAC

ESKUALDEKO FARMAKOTERAPI INFORMAZIOA INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE LA COMARCA

<http://www.euskadi.net/sanidad>

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), entre los que actualmente se encuentran comercializados fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina y citalopram han experimentado en los últimos años un importante crecimiento en su consumo. En relación a este aumento, últimamente se han incrementado las consultas sobre reacciones adversas de los ISRS a los farmacéuticos de comarca y a CEVIME, motivo por el cual hemos considerado oportuno revisar su perfil de efectos adversos así como ver si existen diferencias en este aspecto entre los distintos fármacos pertenecientes a este grupo.

Los ISRS son estructuralmente diferentes entre sí, pero comparten el mismo mecanismo de acción, todos son inhibidores de la recaptación de serotonina, con un efecto mucho menor en la recaptación de noradrenalina. Además, no tienen prácticamente efectos inhibitorios en los receptores histamérgicos, adrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos o colinérgicos (1).

Los ISRS se eliminan principalmente a través del metabolismo hepático. Las semividas varían entre ellos, siendo de alrededor de un día para fluvoxamina, paroxetina y sertralina, 1,5 días para citalopram y 2-3 días para fluoxetina. Norfluoxetina, el principal metabolito de fluoxetina contribuye significativamente a la acción clínica y tiene una semivida muy larga (7-15 días) (1).

La mayor ventaja de los ISRS sobre los antidepresivos tricíclicos (ATC) es la menor incidencia de efectos anticolinérgicos y la ausencia de cardiotoxicidad severa. Sin embargo, tienen un abanico amplio de reacciones adversas, desde gastrointestinales leves hasta reacciones raras pero graves como hiponatremia o síndrome serotoninérgico. Los resultados de dos metaanálisis, que comparan la incidencia de efectos adversos y los abandonos del tratamiento como consecuencia de los mismos en los ensayos clínicos comparativos entre ATC e ISRS, apoyan que las diferencias existentes entre las dos clases de antidepresivos en cuanto a los abandonos del tratamiento como consecuencia de los efectos adversos son bastante menos

importantes de lo que en principio cabría esperar, (15% de abandonos con ISRS frente a 19% con ATC) (2).

Parece que hay poca diferencia entre los distintos ISRS con respecto a la frecuencia y severidad de los efectos adversos (1). Sin embargo, hay que tener cautela al interpretar los datos disponibles sobre reacciones adversas, tanto los proporcionados por los ensayos clínicos comparativos realizados con estos fármacos como los obtenidos a través de las bases de datos de Farmacovigilancia, ya que no se puede estimar a partir de éstos ni la incidencia real, ni una relación de causalidad, sobre todo debido a problemas de infranotificación de reacciones adversas (3).

A continuación se discuten los efectos adversos más frecuentes, mencionando en el caso de que las hubiera, las particularidades para cada fármaco individualmente. En ningún caso se pretende dar una lista exhaustiva de efectos adversos.

APARATO DIGESTIVO

Los efectos adversos gastrointestinales son una de las mayores desventajas de los ISRS. El más común, las náuseas, se dan en el 20-25% o más de los casos para todos los componentes del grupo. Normalmente desaparecen a las pocas semanas de tratamiento, pero en algunos

pacientes pueden llevar a interrumpir el tratamiento. En estudios postcomercialización se ha comunicado una mayor incidencia de náuseas y vómitos en los pacientes tratados con fluvoxamina (3). El mecanismo propuesto es la elevación de los niveles de serotonina en la zona quimiorreceptora (gatillo) y área postrema, asociadas con las náuseas y el vómito (4).

Otro síntoma gastrointestinal común es la diarrea, sobre todo con fluoxetina y sertralina, mientras que el estreñimiento es más frecuente con fluvoxamina y paroxetina. (1).

SISTEMA NERVIOSO

A pesar de tener poca afinidad por los receptores colinérgicos y una frecuencia de efectos anticolinérgicos inferior a los ATC, alrededor del 9-30% de los pacientes presentan efectos adversos que afectan al **sistema nervioso autónomo**: sequedad de boca y aumento de la sudoración (1). Este último se ha comunicado más frecuentemente durante el primer mes de tratamiento con paroxetina que con fluoxetina, fluvoxamina o sertralina (3).

Los efectos adversos **neurológicos o psiquiátricos** se dan con una incidencia del 11-26%, siendo los más frecuentes insomnio, nerviosismo, cefalea, somnolencia, temblor y ansiedad (1). En algunos de los pocos estudios comparativos existentes entre ellos, se observa una mayor incidencia de agitación con fluoxetina, y aunque la diferencia no parece clínicamente importante, puede ser razonable prescribir otro ISRS en personas previamente agitadas. Por otra parte, en estudios postcomercialización se ha comunicado mayor incidencia de somnolencia/sedación y temblor con paroxetina y fluvoxamina que con fluoxetina o sertralina (3).

Se han comunicado **reacciones extrapiramidales**, incluyendo parkinsonismo, acatisia, distonía aguda y disquinesia en asociación con los ISRS. Es una reacción adversa rara (<0,1% para fluoxetina) pero todos los ISRS se han visto implicados con al menos un tipo de reacción extrapiramidal. La mayoría de las veces se necesita una disminución de la dosis o interrumpir el tratamiento. Es una reacción dosis-dependiente, que aparece más en mujeres y los pacientes con enfermedad de Parkinson están más predispuestos (4).

Otras reacciones adversas a nivel del sistema nervioso son: síndrome neuroléptico, alteraciones psicomotoras que pueden producir caídas en ancianos, psicosis, alteraciones en la función cognitiva, episodios maníacos, tics, **ideas suicidas**, convulsiones (fluvoxamina, fluoxetina), etc (4).

La asociación del tratamiento con fluoxetina y las ideas suicidas se ha sugerido en varias comunicaciones (se ha propuesto que podría haber una relación causal entre acatisia y las ideas suicidas), aunque no se ha visto con-

firmado en otras, incluyendo un ensayo clínico. Un meta-análisis de estudios controlados con fluoxetina no reveló un riesgo mayor de suicidio o ideas suicidas con fluoxetina en comparación con los ATC(1,4).

CARDIOVASCULAR

Al contrario que los ATC, los ISRS no están asociados con cardiotoxicidad severa, pero hay que tener en cuenta que no hay revisiones sistemáticas en pacientes deprimidos con enfermedad cardíaca concomitante, ya que este tipo de pacientes generalmente ha sido excluido de los ensayos clínicos. Las reacciones adversas de tipo cardiovascular son poco frecuentes y se han comunicado palpitaciones, vasodilatación, sofocos, hipotensión ortostática, hipertensión, síncope, taquicardia y angina para casi todos los ISRS (1,5).

ENDOCRINO, METABÓLICO

En varios estudios se ha comunicado **anorexia** asociado a pérdida de peso durante el tratamiento con fluoxetina. Ocurre en un 9-15% de los pacientes tratados y más frecuentemente con fluoxetina que con otros ISRS (4). También se ha observado aumento de peso (5).

Los ISRS se han asociado al **síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)** e hiponatremia. Al igual que con otros antidepresivos debe sospecharse en todos los pacientes que presentan somnolencia, confusión o convulsiones durante el tratamiento. Se desconoce el mecanismo, pero en la mayoría de los casos comunicados los pacientes eran ancianos y se debe considerar a este colectivo como de mayor riesgo de desarrollar este efecto adverso raro (6).

La serotonina está implicada en la regulación de la secreción de prolactina, y se han comunicado casos de alteraciones menstruales, galactorrea e hiperprolactinemia (1,4).

HEMATOLÓGICOS

Las alteraciones hemostáticas son un efecto adverso raro de los ISRS (menor del 0,1%), y que se ha comunicado sobre todo con fluoxetina, pero también con sertralina, paroxetina y fluvoxamina. Los signos asociados son la aparición de hematomas, equimosis, epistaxis, alargamiento del tiempo de protrombina y sangrado rectal (4).

Recientemente se ha publicado un estudio de casos y controles en el que se establece la asociación entre el uso de ISRS y el riesgo de sangrado gastrointestinal. El efecto sería moderado, (equivalente al de ibuprofeno a bajas dosis) y se vería aumentado considerablemente con el uso concomitante de AINE (7).

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Las reacciones adversas dermatológicas más frecuentes son erupción cutánea (hasta 7% en ensayos clínicos con

fluoxetina), urticaria y prurito. También se han dado reacciones de fotosensibilidad y angioedema (1,4,8). Es posible que las reacciones adversas de tipo dermatológico sean más frecuentes con fluoxetina (3).

TABLA 1
NOTIFICACIONES DE SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A ISRS EN LA BASE DE DATOS DEL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA (FEDRA). PRINCIPALES APARATOS Y SISTEMAS

ISRS	TOTAL NOTIFIC.	SIST. NERVIOSO %	PSIQUIA %	DIGEST %	PIEL %	CARDIO %	HEMAT %	ENDOCR %
Fluoxetina	684	33	30	23	16	6	5	1
Paroxetina	366	44	27	29	8	5	1	1
Fluoxamina	146	39	29	51	6	3	3	–
Sertralina	133	42	26	40	7	4	6	–

* Nota. La suma de los % relativos supera el 100 porque una notificación puede contener más de una RA (en términos de media, 1,7 RA por notificación).

Las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a los ISRS en el Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) coinciden en gran medida con los resultados de los estudios aquí comentados. Coinciden sobre todo la mayor incidencia de náuseas y vómitos con fluvoxamina; somnolencia y sedación para paroxetina y fluvoxamina; reacciones de hipersensibilidad para fluoxetina. Las ideas suicidas se han comunicado en España sólo para fluoxetina y se han comunicado sólo dos casos de SIADH, un caso para fluoxetina y otro para paroxetina.

DISFUNCIÓN SEXUAL (5,9,10)

La incidencia real de alteraciones en la función sexual debidas a los ISRS es difícil de valorar y probablemente se subestime, ya que se trata de un efecto adverso que los pacientes no relatan espontáneamente y que es cuestionable que haya sido correctamente evaluado en los ensayos clínicos. En los estudios en los que se ha preguntado específicamente por efectos en la función sexual se da una incidencia muy superior de este efecto adverso; así se han comunicado incidencias de disfunción sexual desde porcentajes que van desde un 0,7% hasta un 75% o más. La cuestión se complica además por la necesidad de distinguir si la disfunción sexual es un efecto secundario del tratamiento antidepressivo o se trata de un aspecto de la enfermedad psiquiátrica subyacente. Es por lo tanto útil establecer la línea de base de la función sexual de cada paciente para evaluar correctamente los cambios durante el tratamiento.

Los ISRS se asocian frecuentemente con disminución de la libido, eyaculación retardada, incapacidad para eyacular y anorgasmia u orgasmo retardado. La disfunción sexual inducida por ISRS parece que está relacionada con la dosis y se ha descrito también el desarrollo de tolerancia con los ISRS. Por lo tanto, las posibles estrategias a seguir en el manejo de la disfunción sexual inducida por ISRS son: esperar a que se desarrolle la tolerancia, una reducción de la dosis de ISRS, pauta intermitente o drug-holiday (eliminando o disminuyendo la dosis de ciertos días a la semana, como los fines de semana), o cambiar a otros antidepressivos (nefazodona

parece que tiene menos efectos adversos sobre la función sexual). Como última opción, se podrían añadir fármacos al tratamiento que contrarresten esta acción. Se han publicado series de casos con varios fármacos, entre ellos ciproheptadina.

ABSTINENCIA

La interrupción brusca del tratamiento con ISRS se ha asociado a un síndrome de abstinencia que se caracteriza por náuseas, mareos, temblor, insomnio y agitación. La incidencia de los síntomas de abstinencia es mayor para los ISRS de acción corta y aparecen en un plazo de tiempo más breve para los de acción corta que para los de larga. El análisis retrospectivo de series de casos y datos de la base de datos de Farmacovigilancia del Reino Unido sugiere una alta incidencia para paroxetina, moderada-alta para fluvoxamina, una incidencia moderada para sertralina y baja para citalopram (4). También se han comunicado reacciones de abstinencia caracterizadas por taquipnea, irritabilidad, nerviosismo, fiebre, anorexia, cianosis y posiblemente convulsiones en neonatos cuyas madres habían tomado ISRS durante el embarazo. Estas reacciones se resolvieron espontáneamente en los casos comunicados (11).

Aunque no existen datos controlados, debe considerarse como una medida prudente la disminución gradual del tratamiento. Se puede ir disminuyendo la dosis a lo largo de 6-8 semanas tras un tratamiento antidepressivo de 6-8 meses de duración, o incluso puede considerarse una

disminución más gradual (disminución de un cuarto de dosis cada 4-6 semanas) cuando se trata de un tratamiento de mantenimiento. Tras tratamientos de menos de 8 semanas de duración, la disminución de la dosis a lo largo de 1-2 semanas se considera segura y minimiza el retraso si es necesario un cambio de tratamiento (12).

SOBREDOSIS

Se considera que los ISRS son mucho más seguros que los ATC en casos de sobredosis. Aunque no está clara la relación causal, se han comunicado 6 casos de suicidio mediante la ingesta de sobredosis de citalopram. Como es común en estos casos, los pacientes habían tomado otras sustancias, pero éstas no parece que contribuyeran a la muerte de los sujetos. El mecanismo propuesto es un alargamiento del intervalo QT. Estos hechos sugieren la posibilidad de que citalopram pueda ser más tóxico que otros ISRS en sobredosis, por lo que puede no

ser de primera elección en pacientes en los que exista riesgo de suicidio (3).

INTERACCIONES

Hay dos tipos de interacciones que hay que tener en cuenta con los ISRS. Por una parte, pueden inhibir una serie de isoenzimas del citocromo p-450 y por otra parte puede darse una interacción de tipo farmacodinámico cuando los ISRS se administran junto con otros fármacos serotoninérgicos, lo que daría lugar al denominado “**síndrome serotoninérgico**”, una reacción caracterizada por signos de toxicidad del SNC como excitación, rigidez, hipertermia, hiperactividad del sistema nervioso autónomo, y raramente coma y muerte. En el caso de fluoxetina y su metabolito hay que tener en cuenta la larga semivida, que puede dar lugar a que reacciones de este tipo se den hasta semanas después de la interrupción del tratamiento (1).

TABLA 2
INTERACCIONES DE LOS ISRS (SÓLO LAS MÁS IMPORTANTES) (6)

ISRS	FÁRMACO CON EL QUE INTERACCIONA	POSIBLE RESULTADO
Todos	Anticoagulantes	↑ efecto anticoagulante
Todos	<u>Antidepresivos</u> IMAO ATC Hipérico*	Toxicidad de SNC ↑ conc. plasmática de algunos ATC ↑ Toxicidad de SNC. Interrumpir hipérico
Todos Fluoxetina, fluvoxamina Fluoxetina, fluvoxamina Paroxetina	<u>Antiepilépticos</u> Carbamazepina Fenitoína Fenitoína	↓ efecto anticonvulsivante ↑ conc. plasmática de carbamazepina ↑ conc. plasmática de fenitoína ↓ conc. plasmática de paroxetina
Todos	Terfenadina, astemizol	↑ riesgo de arritmias
Todos	Litio	Toxicidad SNC
Todos Fluvoxamina	<u>Agonistas 5-HT₁</u> Sumatriptán Zolmitriptán	Toxicidad SNC, evitar asociación Inhibe metabolismo de zolmitriptán (reducir dosis de zolmitriptán)
Fluoxetina, fluvoxamina Fluoxetina	Clozapina Haloperidol	↑ conc. plasmática de clozapina ↑ conc. plasmática de haloperidol
Todos	Ritonavir	↑ conc. plasmática de ISRS
Fluvoxamina	Teofilina	↑ conc. plasmática de teofilina
Fluoxetina	Selegilina	Excitación SNC, hipertensión

Señaladas en negrita: Evitar siempre esta asociación.

* Ficha técnica hipérico. Agencia Española del Medicamento.

En cuanto a las interacciones de tipo farmacocinético, cada ISRS tiene distinta capacidad para inhibir específicamente los distintos tipos de isoenzimas, por lo que, al menos teóricamente, los ISRS presentan distinto perfil de interacciones. Fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina presentan mayor riesgo de interacciones que sertralina, y posiblemente citalopram. En general, no hay datos suficientes sobre el grado en que estas interacciones ocurren en la práctica clínica. En la tabla 2 se resumen las que se consideran más importantes, muchas de las cuales afectan a la posibilidad de un síndrome serotoninérgico (3).

CONCLUSIÓN

Los efectos adversos más frecuentes de los ISRS son alteraciones gastrointestinales (náuseas, diarrea y estreñimiento), efectos sobre el SNC (incluyendo insomnio, somnolencia, temblor, mareos y cefalea) y efectos en el sistema nervioso autónomo (sequedad de boca, aumento de la sudoración). Parece que hay poca diferencia entre los distintos ISRS con respecto a la frecuencia y severidad de los efectos adversos. En la tabla 3 se ofrece una guía para la selección de los ISRS en situaciones especiales.

TABLA 3
GUÍA PARA LA SELECCIÓN DE LOS ISRS (3)

TIPO DE PACIENTE	COMENTARIOS
<i>Depresión severa.</i>	Si es importante el efecto antidepresivo rápido, fluoxetina puede no ser de primera elección debido a su posible inicio de acción más lento.
<i>Pacientes agitados.</i>	Fluoxetina puede empeorar la agitación.
<i>Riesgo de suicidio.</i>	Se han comunicado 6 casos de muertes con citalopram tras ingestión de sobredosis.
<i>Medicación concomitante.</i>	Tener en cuenta interacciones de los distintos ISRS; sertralina y citalopram pueden tener menor potencial de interacciones.
<i>Pacientes poco cumplidores.</i>	Considerar fluoxetina por su semivida larga.
<i>Pacientes que no toleran un ISRS por efectos secundarios.</i>	Puede probarse otro antidepresivo (incluyendo otro ISRS).
<i>Pacientes que han tenido problemas de abstinencia.</i>	Evitar paroxetina, considerar fluoxetina. Reducir gradualmente la dosis.
<i>Pacientes en los que es probable que se necesiten IMAO en el siguiente escalón.</i>	Evitar fluoxetina, son necesarias hasta 5 semanas de intervalo antes de comenzar con IMAO (otros ISRS: 1-2 semanas).

Recordamos que es de gran importancia que se notifiquen al Centro de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a estos antidepresivos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Carmelo Aguirre (Centro de Farmacovigilancia del País Vasco) la revisión del texto, así como sus acertados comentarios y sugerencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Borg S, Brodin K. Antidepressant drugs. In: Dukes MNG, ed. Meyler's Side Effects of Drugs. 13th Ed. Amsterdam: Elsevier; 1996: 65-69.
2. Tratamiento farmacológico de la depresión mayor en atención primaria. Bol Ter Andal Monogr 1999; nº 16.
3. Edwards JG, Anderson I. Systematic Review and Guide to Selection of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Drugs 1999; 57: 507-533.
4. Fluoxetine En: Gelman CR, Rumack BH and Hess AJ, editores. DRUGDEX® Information System. MICROMEDEX Inc, Englewood, Colorado, 1999.
5. Antidepressants. In: Riley MR, editor. Drug Facts and Comparisons. St. Louis: Facts and Comparisons; 2000.
6. British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Eds. British National Formulary 1999, nº 37. London: British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 1999.
7. De Abajo FJ, García Rodríguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study BMJ 1999; 319: 1106-1109.
8. Spigset O. Adverse Reactions of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Drug Saf 1999; 20:277-287.
9. Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on Sexual Function: A Critical Review. J Clin Psychopharmacol 1999; 19:67-85.
10. Woodrum ST, Brown CS. Management of SSRI-Induced Sexual Dysfunction. Ann Pharmacother 1998;32:1209-1215.
11. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 1997; 16: 14.
12. Withdrawing Patients from Antidepressants. DTB 1999; 37:49-52.

IDAZKUNTZA BATZORDEA / CONSEJO DE REDACCIÓN

Iñigo Aizpurua (Responsable de CEVIME), María Armendáriz* (C. Gipuzkoa-Oeste), Arritxu Etxeberria* (C. Gipuzkoa-Este), Julia Fernández* (C. Bilbao), Susana Fernández* (C. Uribe), Elena Ruiz de Velasco* (C. Bilbao), Josune Iribar* (C. Gipuzkoa-Este), Nekane Jaió* (C. Interior), Itxasne Lekue* (C. Ezkerraldea-Enkarterri), Javier Martínez* (C. Araba), Carmela Mozo* (C. Gipuzkoa-Este), Elena Olloquiegui (C. Gipuzkoa-Oeste), Rita Sainz de Rozas* (C. Ezkerraldea-Enkarterri), Elena Valverde* (C. Gipuzkoa-Oeste),

* *Farmacéuticos de Comarca*

GALDERA, IRADOKIZUN EDO PARTE-HARTZE LANAK NORI ZUZENDU PARA CONSULTAS, SUGERENCIAS Y APORTACIONES DIRIGIRSE A:

Zure komarkako farmazilaria / El farmacéutico de su comarca

ISSN: 1575054-X

D.L.: BI-587-99



Osakidetza
Servicio vasco de salud



OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD