

Síndrome serotoninérgico en una paciente con asociación de tapentadol y sertralina: a propósito de un caso

BERTA ARENY PERELLÓ^{1,*}, MARÍA E. NAVARRETE ROUCO^{1,2}, JOSEP PLANAS DOMINGO¹, MÓNICA MARÍN-CASINO² Y CRISTINA FARRIOLS DANÉS¹

RESUMEN

En el manejo del dolor oncológico es frecuente la asociación de fármacos con acción serotoninérgica. El aumento de su uso en la práctica clínica, principalmente inhibidores de la recaptación de serotonina, ha comportado un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (SS). El SS se caracteriza por una disfunción autonómica, neurológica y neuromuscular. La clínica suele ser benigna (temblores, agitación, confusión), pero puede llegar hasta la muerte. Es esencial su diagnóstico temprano para poder retirar de forma precoz los posibles o potenciales fármacos precipitantes para evitar el empeoramiento del síndrome. Asimismo, es de interés conocer que el SS puede ser potenciado por el síndrome carcinoide (tumor neuroendocrino funcionante). Algunos opioides, como el tramadol, pueden desencadenar un SS por inhibición de la recaptación de serotonina. La principal ventaja del tapentadol es su inhibición selectiva de la recaptación de noradrenalina, sin embargo, también se ha descrito su capacidad para inhibir la recaptación de serotonina, por lo que también podría precipitar un SS. Se expone el caso de una mujer de 74 años con diagnóstico reciente de tumoración abdominal, pendiente de filiación histológica, con dolor lumbopélvico de características mixtas secundario a metástasis ósea y de partes blandas a nivel ilíaco izquierdo en tratamiento con tapentadol. Como tratamiento concomitante se había pautado recientemente sertralina por síndrome depresivo reactivo. Al ingreso en la unidad de cuidados paliativos se objetivaron crisis consistentes en *flushing*, temblor generalizado, agitación, cambios del estado mental y aumento de temperatura. Ante la sospecha de SS (> 3 criterios de la escala Sternbach), se retiró sertralina y se realizó rotación de tapentadol a oxycodona, con buen control del dolor y práctica resolución de las crisis. Dada la posibilidad histológica de que se tratara de un tumor neuroendocrino, que finalmente se confirmó, se inició tratamiento con octreótida, asumiendo que el síndrome carcinoide podía haber potenciado el SS.

Palabras clave: Dolor. Cáncer. Síndrome serotoninérgico. Síndrome carcinoide.

ABSTRACT

Drugs with serotonergic activity are often used to manage oncologic pain. The increase of their use and concomitant therapies, such as selective serotonin reuptake inhibitors, have led to an increase in the risk of serotonin syndrome (SS). SS is characterized by autonomic, neurologic and neuromuscular dysfunction. Patients may develop benign clinical profiles (tremor, agitation, confusion) but can even lead to death. Early diagnosis is essential to remove potentially induced drugs to avoid the syndrome. Therefore, SS may be increased by carcinoid syndrome (neuroendocrine tumor). Some opioids, such as tramadol, may cause a SS by serotonin reuptake inhibitor. The main advantage of tapentadol is that it is a selective norepinephrine reuptake inhibitor. However, its ability as serotonin reuptake inhibitor has also been described, therefore tapentadol may also develop SS. The case of a 74-year-old woman with a recent diagnosis of abdominal tumor, pending histological affiliation, with lumbo-pelvic pain of mixed characteristics secondary to bone metastases and soft tissue metastases at the left iliac level under treatment with tapentadol is presented. As concomitant treatment, sertraline had recently been prescribed for reactive depressive syndrome. Upon admission to the palliative care unit, seizures consisting of flushing, generalized tremor, agitation, changes in mental status, and increased temperature were observed. Given the suspicion of SS (> 3 criteria of the Sternbach scale), sertraline was withdrawn and a rotation of tapentadol to oxycodone was performed with good pain control and practical resolution of the seizures. Given the histological possibility that it was a neuroendocrine tumor, which was finally confirmed, treatment with octreotide was started, assuming that the carcinoid syndrome could have potentiated SS. (DOLOR. 2021;36:71-5)

Key words: Pain. Neoplasm. Serotonin syndrome. Carcinoid syndrome.

Corresponding author: Berta Areny Perelló, berta.areny@gmail.com

¹Unidad de Cuidados Paliativos, Servicio de Geriatría;

²Servicio de Farmacia. Centre Fòrum, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona

Dirección para correspondencia:

*Berta Areny Perelló

E-mail: berta.areny@gmail.com

HISTORIA CLÍNICA

Paciente mujer de 74 años sin alergias medicamentosas conocidas (refiere intolerancia al tramadol con náuseas y vómitos) ni hábitos tóxicos ni conductas adictivas. Independiente para las actividades básicas de la vida diaria, sin historia de deterioro cognitivo. Como antecedentes a destacar, presentaba hipertensión arterial y dislipidemia en tratamiento farmacológico.

CASO CLÍNICO

El día 11/10/20 la paciente inició dolor de características mixtas: componente nociceptivo somático a nivel lumbosacro izquierdo con dolor a la palpación a nivel L4-S1, y componente neuropático por irradiación (quemazón) hacia la extremidad inferior izquierda (territorio L5-S1), con maniobras de Lasègue y Bragard positivas, que le dificultaba la deambulación por el dolor (intensidad del dolor según Escala Visual Analógica [EVA] que oscilaba en 6-8/10). Fue diagnosticada de ciatalgia y se inició tratamiento con paracetamol 1 g cada 8 h alternado con metamizol 575 mg cada 8 h, sin objetivarse mejoría. El 22/12/20 acudió a urgencias, en donde se realizó radiografía que no objetivó lesiones y se añadió tapentadol *retard* 50 mg cada 12 h.

Ante la persistencia del dolor, el médico de atención primaria solicitó una tomografía computarizada (TC) de pelvis el día 05/01/21 que mostró una tumoración ósea en hueso ilíaco izquierdo con extensión extraósea hacia la musculatura glútea. Se derivó a la paciente a la unidad de diagnóstico rápido y se solicitó una TC toraco-abdomino-pélvica de extensión que objetivó probable tumoración retroperitoneal izquierda sugerente de proceso neoproliferativo dependiente de riñón (11,3 × 11,4 × 7,9 cm) (Fig. 1), con voluminosas adenopatías paraaórticas y lesión lítica en el hueso ilíaco izquierdo con amplia rotura cortical en la cara posterior del hueso y componente tumoral de partes blandas extraóseo que infiltraba los músculos glúteos mayor y medio, y se insinuaba en la escotadura ciática mayor.

El día 15/01/21 se realizó biopsia ilíaca, que se informó en un primer momento como tumor de células pequeñas pendiente de clasificación definitiva tras estudio inmunohistoquímico, valorado por oncología como tumor de alta agresividad con pocas probabilidades de tratamiento oncoespecífico.

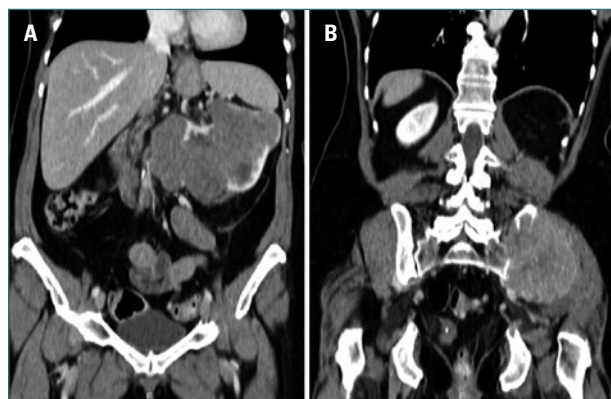


Figura 1. A: tumoración dependiente de riñón. **B:** metástasis ilíaca con componente de partes blandas.

Dada la persistencia del dolor, el 01/02/21 se inició radioterapia antiálgica sobre lesión ósea pélvica (20 Gy en 5 sesiones) con escasa mejoría, por lo que se consideró a la paciente tributaria de seguimiento por el equipo de soporte del programa de atención domiciliaria (PADES) para control de síntomas. El día 16/02/21 valoraron a la paciente, que en ese momento presentaba dolor con EVA de 4/10 basal con episodios de dolor irruptivo de 7-8/10, así como astenia, anorexia, estreñimiento y probable síndrome depresivo reactivo por el que el médico de atención primaria había prescrito sertralina 50 mg cada 24 h el día previo.

El dolor se controló por el equipo de PADES con tapentadol 200 mg cada 12 h, gabapentina 300 mg cada 24 h y 2 rescates diarios de fentanilo transmucoso 200 mcg, pero la paciente presentó múltiples intercurencias médicas que conllevaron un difícil manejo domiciliario, por lo que el día 01/03/21 la paciente ingresó en la unidad de cuidados paliativos.

Al ingreso la exploración física era anodina, presentando como principales síntomas: dolor pélvico, astenia, anorexia, síndrome emético persistente y episodios de temblor generalizado, *flushing*, hiperreactividad, inquietud y diaforesis que la familia refería que venían ocurriendo desde hacía varios días o semanas. Ante la sospecha de posible síndrome serotoninérgico farmacológico (5 criterios de Sternbach) (Tabla 1), se retiró la sertralina y se solicitó ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina de 24 horas. La complejidad de la inmunohistoquímica no permitía descartar síndrome carcinoide (SC) (dudas diagnósticas entre tumor neuroectodérmico vs. tumor neuroendocrino). Por problemas ajenos a la institución, no se obtuvo el resultado del 5-HIAA en orina.

Tabla 1. Criterios de Sternbach para el diagnóstico de síndrome serotoninérgico

Criterios de Sternbach
Incorporación de un fármaco serotoninérgico
No adicción de neuroléptico reciente
Ausencia de otras causas
≥ 3 condiciones:
– Cambios del estado mental
– Agitación
– Hiperreflexia
– Mioclonos
– Diaforesis
– Temblores
– Temor
– Diarrea
– Incoordinación
– Temperatura elevada

Al retirar la sertralina disminuyeron las crisis, pero no cedieron. Dado la posible implicación del tapentadol en el SS, se consideró oportuno realizar rotación de opioide. Para dicho fin se tuvo en cuenta el componente neuropático y el síndrome emético persistente, y se optó por oxicodona vía parenteral (subcutánea) en bomba de perfusión continua para una titulación óptima, manteniendo un buen control del dolor posterior, así como práctica desaparición del temblor, la hiperreactividad y la diaforesis. Una vez controlado, al no disponer de la muestra de orina, se solicitó serotonina (5-HT) (33 ng/ml) y cromogranina A (307,7 ng/ml) en suero. Se inició octreótida por posibilidad de SC asociado.

Finalmente, el día 12/03/21 se confirmó la histología del tumor (carcinoma con diferenciación neuroendocrina) y se comunicó a la familia que definitivamente la paciente no era tributaria de tratamiento oncoespecífico. Dado el rápido deterioro clínico (*Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG] 4), la situación de terminalidad y los síntomas refractarios (síndrome emético, astenia intensa, hemorragia digestiva baja), se inició, en consenso con la paciente y la familia, sedación paliativa continua para confort, siendo *exitus* el día 15/03/21 por progresión de su enfermedad de base con los síntomas controlados.

DISCUSIÓN

La serotonina (5-HT) es un neurotransmisor (NT) sintetizado principalmente en las neuronas del sistema

nervioso central. Su concentración depende del equilibrio entre su síntesis, su recaptación y su degradación¹. Este NT controla las conductas emocionales, la percepción del dolor, el vómito, etc. Se conocen siete subtipos de receptores, los principales son: 5-HT₁, 5-HT₂ y 5-HT₃¹. Un aumento de las concentraciones de 5-HT puede producir una sobreestimulación de los receptores centrales y periféricos 5-HT_{1A/2A} dando lugar al conocido síndrome serotoninérgico (SS). El SS se caracteriza por la disfunción autonómica (diarrea, diaforesis, sialorrea), neurológica (confusión) y neuromuscular (temblores, agitación), siendo un espectro de hallazgos clínicos que van desde benignos hasta letales². El diagnóstico es mediante clínica y anamnesis de medicación administrada³.

De manera objetiva, se puede diagnosticar por la determinación en orina de ácido 5-hidroxiindolacético, que es el principal metabolito de la degradación de 5-HT por la enzima monoaminoxidasa (MAO)¹. También se puede valorar si cumple como mínimo tres de los 10 criterios de Sternbach (Fig. 2), o bien mediante las escalas de Dunkley o Shannon.

Los fármacos tienen la capacidad de inducir SS por diferentes mecanismos: aumento de la producción de 5-HT (triptófano), aumento de la liberación de 5-HT (L-dopa), inhibición de la recaptación de 5-HT (sertralina, antidepresivos tricíclicos, tramadol, dextrometorfano), inhibición del metabolismo de la 5-HT (inhibidores de la MAO: antidepresivos, linezolid) o agonista directo del receptor de la 5-HT (fentanilo)^{2,3}.

La incidencia de SS se ha visto aumentada paralelamente al incremento de uso de agentes serotoninérgicos en la práctica clínica habitual, ya sea por sobredosis incidental o por intento autolítico o bien por interacciones farmacológicas, siendo los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) los fármacos más implicados. Así pues, la causa más frecuente de SS suele ser iatrogénica y, ante la mínima sospecha, se deben retirar todos los fármacos con acción serotoninérgica². Sin embargo, los tumores neuroendocrinos también pueden ser una causa cuando secretan 5-HT y otras sustancias vasoactivas (noradrenalina, prostaglandinas, cromogranina) a la circulación sistémica, lo que se conoce como SC, que se objetiva más frecuentemente en aquellos tumores neuroendocrinos situados en el intestino anterior (*foregut*) o en el intestino medio (*midgut*) con metástasis hepáticas⁴. El tratamiento suele realizarse con análogos de la somatostatina, como la octreótida, que disminuyen la síntesis de 5-HT y otras aminas vasoactivas.

El SC se suele presentar como crisis que consisten en *flushing*, taquicardia, diarrea, diaforesis, hipotensión y broncoespasmo, pudiendo plantear dudas diagnósticas con el SS, pero al compartir fisiopatología (aumento de 5-HT), pueden verse potenciados mutuamente, así como verse aumentado el 5-HIAA en orina de 24 horas en ambos casos.

En el caso expuesto, la paciente presentaba *flushing*, que es por el aumento de bradicinina, taquicinina, histamina y catecolaminas, con poca influencia de la 5-HT, por lo que probablemente se trataba de un SC potenciado farmacológicamente con fármacos con acción serotoninérgica.

Sertralina y tapentadol inhiben selectivamente la recaptación de 5-HT y noradrenalina, respectivamente. Hay estudios que evidencian que tapentadol también puede presentar un efecto inhibitor de recaptación de 5-HT⁵. Por tanto, un tratamiento concomitante de tapentadol y sertralina (u otros ISRS) puede provocar un SS dados sus mecanismos de acción. Walcyk, et al. presentaron un posible caso tras una sobredosis de tapentadol⁶. Gould, et al. describieron un caso de posible SS tras una única dosis de tapentadol en un paciente bajo tratamiento con sertralina⁷.

Se debe considerar la rotación de opioides en aquellos pacientes que no presentan analgesia adecuada o bien aquellos que tienen efectos secundarios graves⁸ y, entendiéndolo como uno, se decidió realizar rotación de opioide. Cuando se inicia o se rota un opioide, la elección del fármaco depende de la intensidad y características del dolor, las características del paciente (comorbilidades, síntomas asociados y los tratamientos previos) y las características del fármaco (formas de administración [Tabla 2], perfil de efectos secundarios e interacciones, disponibilidad) y el entorno (hospitalario o domiciliario). En nuestro caso se trataba de un dolor con componente neuropático en una paciente con vómitos refractarios. Asumiendo el tipo de dolor, la gravedad y la clínica concomitante, se valoró rotar de tapentadol 400 mg cada 24 h a oxycodona 50 mg cada 24 h por vía parenteral en perfusión continua (equivalencia analgésica 1:2,5 morfina:tapentadol, 1,5:1 morfina:oxycodona y 2:1 vía oral: vía parenteral), con buena efectividad analgésica y mejora del SS⁹.

Oxycodona actúa como agonista de los receptores opioides mu. Su eficacia frente al dolor neuropático se confirmó mediante tres estudios controlados con placebo. Tanto tapentadol como oxycodona son tratamientos de tercera línea en este tipo de dolor¹⁰. Sin embargo, faltan estudios que ayuden a priorizar la administración de uno frente al otro.

Tabla 2. Vías de administración según la disponibilidad del opioide en España

Opioide mayor	VO		EV	SC	TD	TM
	Rápido	Retard				
Morfina	✓	✓	✓	✓	✗	✗
Oxycodona	✓	✓	✓	✓	✗	✗
Fentanilo	✗	✗	✓	✓	✓	✓
Buprenorfina	✗	✗	✓	✗	✓	✓
Metadona	✗	☑	✓	✓	✗	✗
Hidromorfona	✗	✓	✗	✗	✗	✗
Tapentadol	✓	✓	✗	✗	✗	✗

☑ La metadona es intrínsecamente de efecto farmacológico *retard*.

VO: vía oral; EV: endovenosa; SC: subcutánea; TD: transdérmica;

TM: transmucosa (bucal, sublingual o intranasal).

CONCLUSIONES

- En el manejo del dolor oncológico es frecuente la asociación de fármacos con acción serotoninérgica, como antidepresivos ISRS y algunos opioides, condicionando un aumento del riesgo de SS (crisis de temblor, cambios del estado mental y agitación, entre otros síntomas).
- Los opioides con potencial efecto serotoninérgico debido a sus mecanismos de acción son: tramadol, tapentadol, fentanilo y metadona. Son fármacos ampliamente utilizados en las estrategias terapéuticas para el dolor, principalmente en pacientes que a menudo también presentan síndrome depresivo asociado.
- Asimismo, el SS puede verse precipitado o potenciado por un síndrome carcinoide (SC) y puede provocar, como el caso expuesto, un mal control sintomático y sufrimiento. Así pues, el diagnóstico y manejo del SS en el paciente oncológico es clave para un buen control de síntomas del paciente, objetivo principal de la atención paliativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moses L. Serotonin: a review. J Vet Pharmacol Therap. 2008;(31): 187-99.
2. Boyer EW. Serotonin syndrome (serotonin toxicity) [Internet]. Uptodate [acceso: 10/03/2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>

3. Carrillo Esper R, Antonio M, Escamilla G, Guadalupe M, Rodríguez R, Carlos Y, et al. Caso clínico síndrome serotoninérgico. *Rev la Fac Med la UNAM*. 2011;54(2):46-56.
4. Strosberg J. Diagnosis of carcinoid syndrome and tumor localization [Internet]. UptoDate [acceso: 18/03/2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
5. Greco MC, Navarra P, Tringali G. The analgesic agent tapentadol inhibits calcitonin gene-related peptide release from isolated rat brainstem via a serotonergic mechanism. *Life Sci*. 2016;145:161-5.
6. Walczyk H, Liu CH, Alafiris A, Cohen H. Probable tapentadol-associated serotonin syndrome after overdose. *Hosp Pharm*. 2016;51(4): 320-7.
7. Gould M, Harrison WD, Cahill-Kearns A, Barton G. Fever in a patient with osteomyelitis: the diagnosis could be serotonin syndrome. *BMJ Case Rep*. 2021;14(2):e239152.
8. World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents [Internet]. World Health Organization; 2019. Disponible en: <https://www.who.int/ncds/management/palliative-care/cancer-pain-guidelines/en/>
9. Pérez Hernández C, Alonso Babarro A, Ramos Aguerri A, Villegas Estévez F, Virizuela Echaburu J, Contreras Martínez J, et al. Guía para el Abordaje Interdisciplinar del Dolor Oncológico [Internet]. Sociedad Española de Cuidados Paliativos, Sociedad Española de Oncología Médica, Sociedad Española del Dolor, Sociedad Española de Oncología Radioterápica; 2016. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Guia_GADO_dolor_oncologico.pdf
10. Montero AA, Vidal PJI, Verdugo AA, Calvo ET. Actualización en el tratamiento farmacológico del dolor neuropático. *SEMERGEN*. 2019; 45(8).