

Interacciones medicamentosas: el tan ignorado síndrome serotoninérgico



Drugs interaction: The need to be more aware of serotonin syndrome

Sr Director:

Coincidimos con Sanz Rubiales et al.¹, en que las interacciones medicamentosas son un fenómeno muy frecuente, al que no se le da la debida importancia en la rutina clínica de cuidados paliativos. Suelen ser inesperadas y se caracterizan por un impacto severo tanto en la situación clínica como en el bienestar de este tipo de enfermos.

En lo que no coincidimos con los autores¹ es en que el síndrome serotoninérgico (SS) sea poco frecuente o irrelevante desde el punto de vista estadístico. Pensamos que no se diagnostica porque no se piensa en él, ya que es un síndrome no reconocido por la mayoría de los médicos^{2,3}. El diagnóstico requiere un umbral de sospecha bajo y una historia clínica y examen físico meticulosos^{3,4}.

Este síndrome tiene una aparición cada vez más relevante como consecuencia del uso creciente y asociado de opiáceos y antidepresivos, y otros fármacos con capacidad serotoninérgica de uso frecuente en pacientes pluripatológicos y polimedcados^{3,4}.

Se presenta clásicamente como una tríada formada por disfunción autonómica, excitación neuromuscular y *delirium*. Actualmente existen 2 herramientas clínicas para el diagnóstico del SS: los criterios de Hunter y los criterios de Sternbach.

Los criterios de Hunter se basan más en los hallazgos físicos. El paciente tiene que haber tomado un agente serotoninérgico y mostrar uno de los siguientes signos:

- *Clonus* espontáneo
- *Clonus* inducible más agitación o diaforesis
- *Clonus* ocular más agitación o diaforesis
- *Clonus* inducible o *clonus* ocular más hipertensión e hipertermia
- Temblor más hiperreflexia

Los criterios de Hunter son más específicos (97 vs. 96%) y más sensibles (84 vs. 75%) que los de Sternbach, por lo tanto son los más recomendados³⁻⁵.

La toxicidad serotoninérgica grave puede llevar al fallo multiorgánico en horas, con hipertermia, rigidez muscular y convulsiones tónico-clónicas.

Es difícil diferenciar el SS de otras condiciones médicas como la toxicidad anticolinérgica, el síndrome neuroléptico maligno, la toxicidad opioide y el *delirium* de otras causas ya que el *delirium* es de alta prevalencia en nuestras unidades de cuidados paliativos^{4,5}.

Los médicos paliativistas debemos ser conscientes de que muchos fármacos que usamos de rutina tienen efectos serotoninérgicos (tabla 1) y cuáles son las combinaciones que debemos manejar con precaución.

Situaciones amenazantes para la vida pueden aparecer con el uso combinado de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y antidepresivos tricíclicos o por el

Tabla 1 Medicamentos de uso común en cuidados paliativos: con efecto potencial de provocar síndrome serotoninérgico

Grupo terapéutico	Medicamentos
Antidepresivos ISRS	Citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina
Antidepresivos ISRSN	Venlafaxina, duloxetina
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina, imipramina, nortriptilina
Opioides	Tramadol, metadona, fentanilo, dextrometorfano, oxicodona
Miscelánea	Trazodona, mirtazapina, valproato, linezolid-metoclopramida, ondansetrón
Antiparkinsonianos	Selegilina, levodopa, amantadina

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ISRSN: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

Fuente: Mason et al.³, Boyer⁴, Gillman⁵, Ailawadhi et al.⁶ y Anderson et al.⁸.

uso de ISRS con opioides. Asociaciones que pueden provocar SS son por ejemplo: fentanilo con citalopram o trazodona, oxicodona con escitalopram o sertralina, dextrometorfano con citalopram o sertralina, tramadol con paroxetina, entre otras³⁻⁵.

La prevención del SS comienza mejorando la formación y la sensibilización de los médicos para reconocer precozmente ante las asociaciones descritas, los primeros signos y síntomas de toxicidad de la serotonina y suspender los agentes precipitantes.

En caso de un SS leve se resuelve suspendiendo el fármaco e hidratando al paciente. En la toxicidad serotoninérgica grave, los 2 hechos que amenazan la vida son la hipertermia y la rigidez muscular^{2,4,6-8}.

Para evitar estas situaciones, la polifarmacia debe ser cuidadosamente seleccionada, monitorizada y evitada y en el caso del SS cuanto más alerta haya sobre su eventual aparición más morbimortalidad se podrá evitar. Sigue vigente el aforismo de Voltaire (1694-1778): «Los médicos inoculan drogas que no conocen, en cuerpos que conocen aún menos».

Agradecimientos

Agradecemos a todo el equipo de cuidados paliativos.

Bibliografía

1. Sanz Rubiales A, del Valle ML, Fiorini A, Fernandez M. La paradoja de las interacciones medicamentosas en cuidados paliativos. MEDIPAL. 2017;24:53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medipa.2014.12.001>
2. Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. BMJ. 2014;348:1626.
3. Mason PJ, Morris VA, Balczak TJ. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2000;79:201-9.

4. Boyer EW. Serotonin syndrome. En: UpToDate. Wolters Kluwer Health. Last updated 2nd July 2014 [consultado 6 Dic 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
5. Gillman PK. A review of serotonin toxicity data: Implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry*. 2006;59:1046–51.
6. Ailawadhi S, Sung KW, Carlson LA, Baer MR. Serotonin syndrome caused by interaction between citalopram and fentanyl. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32:199–202.
7. Ables AZ, Nagubilli R. Prevention, recognition, and management of serotonin syndrome. *Am Fam Physician*. 2010;81:1139–42.
8. Anderson T, Watson MS, Marr K. Serotonin syndrome: A hidden danger in palliative care. *Eur J Palliat Care*. 2005;12:97–100.

Gabriela Picco* y Rocío Ríos

Unidad de Cuidados Paliativos, Hospital San Juan de Dios, Pamplona, Navarra, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gabpicco@hotmail.com (G. Picco).

<https://doi.org/10.1016/j.medipa.2017.04.002>

1134-248X/

© 2017 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Aportes para la validez y fiabilidad de cuestionarios utilizados en medicina paliativa



Contributions for the validity and reliability of questionnaires used in palliative medicine

Sr. Director:

Actualmente, son más frecuentes los estudios que examinan las evidencias de validez y fiabilidad de los instrumentos de medida utilizados en ciencias de la salud¹. En este contexto, Bermejo et al.², realizaron un importante estudio que tuvo como objetivo determinar las propiedades psicométricas del Organizational Commitment Questionnaire y el Job Diagnostic Survey en voluntarios para el acompañamiento de personas en duelo. Para este fin, se obtuvieron evidencias de validez basadas en la estructura interna a través del análisis factorial exploratorio (componentes principales, rotación varimax, regla de Kaiser) y fiabilidad por consistencia interna mediante el coeficiente alfa de Cronbach. Estos procedimientos son frecuentemente empleados pero cuestionados y poco recomendados^{3,4}. El objetivo de la carta es aclarar las limitaciones de los procedimientos utilizados y sugerir procedimientos alternativos y más idóneos.

Primero, el análisis de componentes principales es un procedimiento de reducción de variables pero no de análisis factorial⁵, que tiende a sobreestimar las cargas factoriales. Así, es probable que las cargas factoriales reportadas en el estudio de Bermejo et al.², pueden ser menores si se emplea otro procedimiento de extracción más acorde, como el método de mínimos cuadrados ponderados o de máxima verosimilitud^{5,6}. Por otro lado, la regla de Kaiser (autovalores mayores a 1), sobreestima el número de factores elegidos, estando en función del número de variables, el tamaño muestral y las comunalidades⁶, limitando la capacidad de inferencia de las puntuaciones obtenidas por el instrumento³. Para una estimación más precisa de la cantidad de factores, diversos autores sugieren el empleo del análisis paralelo que permite identificar factores comunes con valores mayores a los resultantes por medio del azar^{7,8}. Respecto a la rotación varimax, su aplicación supone una falta de correlación entre los ítems, lo cual es difícil de estimar cuando se trata de elementos de un mismo instrumento;

razón por la cual se recomienda asumir una relación entre los ítems y utilizar un método de rotación oblicua⁶.

Finalmente, para hacer viable el uso del coeficiente alfa de Cronbach, es necesario el cumplimiento de la tau equivalencia, donde la totalidad de ítems evalúan el mismo constructo con el mismo grado de dificultad, y la ausencia de errores correlacionados⁹. Estos principios no son mencionados en el trabajo de Bermejo et al.¹ Además, el coeficiente se ve afectado por la cantidad de ítems y alternativas de respuesta y la proporción de varianza, no siendo recomendado en instrumentos con escala de respuesta tipo Likert¹⁰. Asimismo, el coeficiente alfa debe ser complementado con el cálculo de los intervalos de confianza (IC) que permiten estimar los posibles valores poblacionales del coeficiente en función a un nivel de confianza. Los IC pueden ser estimados con el módulo ICAlfa⁹, donde un límite inferior igual o mayor a 0,70 permitiría tener una aceptable fiabilidad. Un reanálisis (tabla 1), permite indicar que los factores 1, 3, 4, 5 y 6 del Job Diagnostic Survey presentan límites inferiores del IC por debajo de 0,70, lo que reporta la existencia de error de medición que afectaría los resultados y sus conclusiones. Existen otros coeficientes para la estimación de la fiabilidad como el coeficiente omega, que se basa en las cargas factoriales y no se encuentra afectado por el número de ítems ni por el cumplimiento del principio de tau equivalencia, generando una mayor estabilidad de los cálculos y una mejor estimación de la fiabilidad¹⁰.

Lo mencionado líneas arriba, no busca desmerecer el importante estudio de Bermejo et al.¹ pero sí busca presentar aportes metodológicos necesarios para evitar errores en la determinación de las propiedades psicométricas de

Tabla 1 IC para la consistencia interna del JDS

	Consistencia interna	
	α	IC 95%
Factor 1	0,726	0,601-0,816
Factor 2	0,889	0,831-0,928
Factor 3	0,743	0,624-0,828
Factor 4	0,688	0,551-0,789
Factor 5	0,682	0,543-0,785
Factor 6	0,559	0,386-0,694