

SERTRALINA

Indicaciones

Indicaciones terapéuticas de la sertralina:

- 1) La sertralina está indicada en el tratamiento de la depresión en pacientes adultos, incluida la distimia y las formas de depresión asociadas al Parkinson, así como en pacientes de edad avanzada, y en la profilaxis de las recaídas (European Medicine Agency - EMEA, Food and Drug Administration - FDA).
- 2) La sertralina está indicada en el tratamiento del trastorno bipolar tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos (de 6 a 12 años) y adolescentes (de 13 a 17 años) (EMA, FDA, Australia). El tratamiento prolongado debe ser evaluado cuidadosamente debido a que los datos disponibles en la literatura son limitados.
- 3) La sertralina está indicada en el tratamiento del trastorno de pánico con o sin agorafobia (EMA, FDA). El tratamiento prolongado debe ser evaluado cuidadosamente debido a que los datos disponibles en la literatura son limitados.
- 4) La sertralina está indicada en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático (TEPT o PTSD en inglés) (EMA, FDA). El tratamiento prolongado debe ser evaluado cuidadosamente debido a que los datos disponibles en la literatura son limitados.
- 5) La sertralina está indicada en el tratamiento del trastorno de ansiedad social (o fobia social) (EMA, FDA). El tratamiento prolongado debe ser evaluado cuidadosamente debido a que los datos disponibles en la literatura son limitados.
- 6) La sertralina está indicada en el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual (FDA).

Posología

Monoterapia

Depresión

Oral.

Adultos: dosis recomendada de sertralina de 50 mg/día. En caso de eficacia ausente o parcial, después de algunas semanas de tratamiento, aumentar progresivamente la dosis en incrementos de 50 mg por vez. Dejar transcurrir el tiempo necesario entre un incremento y el siguiente para evaluar la eficacia terapéutica de la nueva dosis (intervalo de tiempo mínimo: 1 semana). Dosis máxima: 200 mg/día.

Trastorno obsesivo-compulsivo

Oral.

Adultos: dosis recomendada de sertralina de 50 mg/día. Los efectos terapéuticos de la sertralina se evidencian ya después de 1-2 semanas de iniciado el tratamiento; la eficacia máxima de la terapia se manifiesta en 4-6 semanas. En caso de respuestas terapéuticas no óptimas, aumentar la dosis en 50 mg por vez hasta la dosis máxima de 200 mg/día. Los incrementos deben realizarse a intervalos de tiempo no inferiores a una semana.

Niños (13-17 años): dosis inicial de sertralina de 50 mg/día.

Niños (6-12 años): dosis inicial de sertralina de 25 mg/día, que se puede aumentar si es necesario a 50 mg/día después de 1 semana.

En caso de no respuesta o respuesta no óptima, se puede aumentar la dosis en 50 mg por vez hasta una dosis máxima de 200 mg según sea necesario. Dado que los pacientes pediátricos tienen un peso corporal inferior al de los adultos, se debe evaluar cuidadosamente el aumento de la dosis (si es necesario, aumentar en incrementos de 25 mg por vez) para evitar el riesgo de sobredosis.

Trastorno de pánico con o sin agorafobia

Oral.

Adultos: dosis inicial de sertralina de 25 mg/día que se debe aumentar a 50 mg/día después de una semana. La dosis recomendada es de 50 mg/día; iniciar con una dosis más baja ayuda a reducir la incidencia de los efectos adversos característicos de la fase inicial del tratamiento. Si la dosis recomendada no es óptima, aumentar la dosis en 50 mg por vez hasta la dosis máxima de 200 mg/día. Los incrementos deben hacerse a intervalos de tiempo no inferiores a 7 días. La acción farmacológica de la sertralina se manifiesta ya después de una semana de tratamiento, pero el efecto terapéutico completo se observa después de 2-4 semanas.

Trastorno de estrés postraumático

Oral.

Adultos: dosis inicial de sertralina de 25 mg/día, que se puede aumentar si es necesario a 50 mg/día después de una semana. En caso de respuesta no óptima,

aumentar la dosis en 50 mg por vez hasta un máximo de 200 mg; realizar los incrementos a intervalos de al menos 7 días.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

En esta clase de pacientes, se deben adoptar dosis de sertralina más bajas y menos frecuentes. La sertralina no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave debido a la falta de datos suficientes en la literatura sobre su eficacia y seguridad.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes en la dosis de sertralina en esta clase de pacientes.

Contraindicaciones

Contraindicaciones del uso de sertralina:

- 1) La sertralina está contraindicada en caso de hipersensibilidad.
- 2) La sertralina está contraindicada en caso de uso concomitante con inhibidores de la MAO o pimozida.
- 3) La sertralina como concentrado para solución oral está contraindicada en combinación con disulfiram, ya que el concentrado contiene alcohol.

Advertencias

Interrupción del tratamiento/síndrome de abstinencia: la suspensión del tratamiento con sertralina debe realizarse de manera gradual para reducir el riesgo de síndrome de abstinencia (náuseas, mareos, cefalea, vómitos, dolores musculares, acatisia, trastornos del sueño). En la mayoría de los pacientes, los síntomas de abstinencia se resuelven en 2-3 semanas, pero en un número limitado de pacientes, persisten durante un período mayor (2-3 meses). Los síntomas de abstinencia de sertralina pueden presentarse, además de al finalizar el tratamiento, con cambios en la dosificación, al pasar de un antidepresivo a otro o cuando no se toma la dosis. Nunca se debe interrumpir bruscamente el tratamiento con sertralina cuando aparecen los síntomas de abstinencia. En la base de datos francesa de notificaciones espontáneas de reacciones adversas a medicamentos, desde la introducción en el mercado de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) hasta el año 2000, se observó que la sertralina fue la menos reportada (1 notificación) por síndrome de abstinencia (la más reportada fue la paroxetina, con 29 notificaciones) (Trenque et al., 2002).

Dosis máxima: no superar la dosis de 200 mg/día de sertralina.

Duración del tratamiento: los pacientes deben ser tratados con sertralina durante un período de tiempo suficiente para garantizar la remisión completa de los síntomas. En los ensayos clínicos, la eficacia terapéutica de la sertralina se ha demostrado durante períodos de un año en el caso de trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de pánico; hasta 28 semanas en el caso de trastorno por estrés postraumático; hasta 3 ciclos para el trastorno disfórico premenstrual. Por lo tanto, se recomienda en tratamientos prolongados reevaluar periódicamente la terapia farmacológica con sertralina.

Pacientes pediátricos: la sertralina está indicada en pacientes menores de 18 años para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo. La prescripción del medicamento debe estar asociada a un diagnóstico confirmado por un especialista en neuropsiquiatría infantil o por una estructura sanitaria con competencias en neuropsiquiatría infantil. En los pacientes pediátricos pueden presentarse trastornos del comportamiento (agitación, agresividad), especialmente cuando se modifican las dosis de sertralina. En tal caso, se debe aumentar el intervalo de tiempo entre un aumento de la dosis y el siguiente. En los niños más pequeños (6-12 años) tratados durante períodos prolongados con sertralina, puede ocurrir pérdida de peso: por lo tanto, se deben monitorizar los parámetros de crecimiento.

Suicidio/ideación suicida en pacientes pediátricos: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) no están autorizados para el tratamiento de la depresión en pacientes pediátricos. Para sertralina, paroxetina y venlafaxina no existen pruebas de eficacia en el tratamiento de la depresión en niños. El uso de los ISRS en esta clase de pacientes se ha asociado con un aumento de comportamientos suicidas (ideación suicida, intento de suicidio, autolesiones) en comparación con el placebo (especialmente para paroxetina y venlafaxina; para fluvoxamina los datos disponibles son limitados). La depresión es una patología rara en los niños

(prevalencia del 0,5%), aumenta en la adolescencia (prevalencia del 3%) y se asocia a un riesgo suicida significativo (Expertise Collective Inserm, 2003).

Suicidio/ideación suicida en pacientes adultos: dado que la ideación suicida es una componente inherente al trastorno depresivo mayor y a otras formas patológicas de trastornos del comportamiento, el riesgo de suicidio sigue siendo elevado hasta que no se evidencien signos de mejoría asociados con la terapia farmacológica con sertralina. Es importante, por tanto, monitorizar los signos y síntomas relacionados con la ideación suicida, especialmente en las primeras semanas de tratamiento, cuando aún no se ha alcanzado un control óptimo de la patología, y cada vez que se modifique la dosificación de sertralina. En un metaanálisis realizado por GSK en pacientes adultos, la incidencia de comportamientos suicidas parecía ser más frecuente en el rango de edad entre 18 y 30 años, en comparación con el placebo. No se encontraron diferencias cuando se compararon los medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) con antidepresivos tricíclicos.

Síndrome serotoninérgico: la sertralina puede causar síndrome serotoninérgico, un evento adverso raro pero potencialmente peligroso para la vida. La asociación con medicamentos de actividad serotoninérgica aumenta el riesgo de desarrollar este síndrome, cuyos síntomas pueden incluir: alteración del estado mental, fiebre, agitación, temblores, mioclono, hiperreflexia, ataxia, incoordinación, diaforesis, escalofríos y síntomas gastrointestinales. Raramente se ha observado también un aumento en el conteo de glóbulos blancos, de creatina quinasa, de transaminasas hepáticas o disminución del bicarbonato sérico, coagulación intravascular diseminada, mioglobinemia e insuficiencia renal. Las manifestaciones clínicas no están correlacionadas con la concentración sanguínea de serotonina, ya que lo que importa es su concentración en la terminación nerviosa. El tratamiento del síndrome serotoninérgico incluye sedación, enfriamiento externo, administración de fármacos antiepilépticos y antihipertensivos.

Esquizofrenia: los síntomas psicóticos pueden empeorar en pacientes con esquizofrenia.

Medicamentos con actividad serotoninérgica (dextrometorfano, tramadol, meperidina, venlafaxina, trazodona, nefazodona, paracetamol, dosilamina, pseudoefedrina, linezolid, triptófano, oxitriptano, triptanes, risperidona): en combinación con sertralina aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico. Con triptófano y sertralina pueden presentarse agitación y náuseas. El dextrometorfano, tramadol y meperidina inhiben la recaptación de serotonina. La combinación de medicamentos con actividad serotoninérgica y sertralina requiere precaución.

Inhibidores de la MAO: se debe dejar transcurrir al menos 14 días entre el fin del tratamiento con medicamentos inhibidores de la monoaminoxidasa (inhibidores de la MAO) y el inicio de la terapia con sertralina, y al menos una semana entre la finalización del tratamiento con sertralina y el inicio de la terapia con inhibidores de la MAO (2 semanas en el caso del inhibidor de la MAO selegilina). El riesgo de síndrome serotoninérgico es mayor en el caso de inhibidores de la MAO no selectivos o selectivos para la forma A de la enzima monoaminoxidasa (moclobemida).

Antipsicóticos atípicos: la hipertensión inducida por antipsicóticos atípicos es un evento adverso conocido. En combinación con sertralina y otros inhibidores selectivos

de la recaptación de serotonina (ISRS), el riesgo aumenta probablemente debido a la inhibición farmacometabólica de los ISRS sobre los antipsicóticos. Dado que el inicio de la hipertensión es temprano, se debe monitorizar cuidadosamente la presión arterial, especialmente en las primeras fases de la terapia combinada.

Barbitúricos: la coadministración de sertralina y barbitúricos podría ocasionar una disminución del umbral convulsivo. Posible antagonismo del efecto anticonvulsivante.

Litio: en combinación con sertralina puede manifestarse toxicidad por litio.

Sibutramina: la coadministración con sertralina no está recomendada.

Pimozida, tioridazina: la combinación con sertralina está contraindicada (riesgo de graves arritmias ventriculares, incluida la "torsade de pointes").

Neurolepticos: la coadministración con sertralina requiere precaución, ya que puede favorecer la aparición de síndrome neuroléptico maligno.

Depresión y cardiopatía: según los estudios clínicos disponibles, los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS o SSRI en inglés) tienen efectos adversos cardíacos mínimos y representan una opción terapéutica válida en el tratamiento de la depresión en pacientes con enfermedades cardíacas. En estos pacientes, un riesgo indirecto relacionado con el uso de ISRS podría derivarse de la hiponatremia asociada con esta clase de antidepresivos. Entre los ISRS, el NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) recomienda el uso de sertralina (NICE, 2007).

Prolongación del intervalo QTc: dado que la sertralina puede potencialmente prolongar el intervalo QTc, se recomienda precaución en pacientes con prolongación congénita del intervalo QTc o en casos de combinaciones farmacológicas con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc.

Diabetes: en pacientes diabéticos, la administración de sertralina puede afectar el control glucémico. El aumento del tono serotoninérgico inducido por el antidepresivo parece aumentar la secreción y la sensibilidad a la insulina (Gulseren et al., 2005). En la literatura se informa un caso de un paciente con diabetes tipo 2, tratado solo con dieta, que sufrió un desequilibrio glucémico después de la administración de sertralina. El ajuste de la dosificación de los medicamentos antidiabéticos, como los hipoglucemiantes orales e insulina, puede ser necesario cuando se administran en combinación con sertralina (Sansone, Sansone, 2003).

Manía/hipomanía: la sertralina debe usarse con cautela en pacientes con antecedentes de manía. Se han informado psicosis y cambios en el tono del ánimo hacia una fase maníaca, que requirieron la suspensión del medicamento, en pacientes tratados por depresión con trastorno bipolar.

Epilepsia/convulsiones: la sertralina debe utilizarse con precaución en pacientes epilépticos con hepatitis controlada. Se debe suspender el medicamento si se presentan convulsiones.

Hiponatremia: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), incluida la sertralina, pueden inducir hiponatremia (valor medio de sodio en sangre de 120 mmol/L) con un aumento del riesgo de 3,5 veces (Kirby et al., 2002). En la mayoría de los pacientes, este efecto adverso se presenta durante el primer mes de

tratamiento; el riesgo es mayor en mujeres mayores y en pacientes tratados con diuréticos. La hiponatremia se manifiesta con confusión, convulsiones, sensación de fatiga, delirio, síncope, somnolencia, agitación, mareos, alucinaciones; con menor frecuencia, con agresividad, trastornos de la personalidad y despersonalización. Por lo tanto, la aparición de síntomas neuropsiquiátricos durante el primer mes de tratamiento con sertralina debe sugerir la medición de los electrolitos séricos.

Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (ADH): se debe monitorizar la concentración de sodio en sangre (natremia) y las sustancias nitrogenadas en orina (uremia) antes de iniciar el tratamiento con sertralina y después de 2 semanas de tratamiento, realizando controles adicionales si los pacientes presentan síntomas como debilidad, letargo, cefalea, anorexia, confusión, estreñimiento y aumento de peso.

Terapia electroconvulsiva: existen datos limitados en la literatura sobre la administración de sertralina en combinación con la terapia electroconvulsiva, por lo que se recomienda precaución.

Glaucoma de ángulo cerrado: dado que la sertralina puede inducir dilatación de la pupila (midriasis), su uso en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado debe hacerse con precaución.

Sedación: se debe tener precaución en actividades que requieran atención constante, ya que la sertralina puede inducir somnolencia.

Diaforesis: la diaforesis o sudoración excesiva es un efecto adverso común con los antidepresivos. El tratamiento consiste en reducir la dosis del antidepresivo o suspender el tratamiento. Si no es posible suspender la sertralina, la administración de uno de los siguientes medicamentos ha mostrado beneficio clínico: benztropina (anticolinérgico), ciproheptadina (antagonista de acetilcolina, serotonina, histamina), labetalol (beta-agonista) o clonidina (diaforesis de origen hipotálamo).

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): dado que tanto los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS o SSRI en inglés) como los AINEs, incluyendo el ácido acetilsalicílico, están asociados con un aumento del riesgo de sangrado en el tracto gastrointestinal superior, la combinación de estas dos clases de medicamentos debe hacerse con precaución. Si no es posible evitar la combinación farmacológica, se recomienda un antidepresivo con baja inhibición de la recaptación de serotonina, especialmente en pacientes de mayor riesgo. En estos pacientes (mayores de 65 años, antecedentes de úlcera péptica o sangrado gastrointestinal, pacientes debilitados, pacientes en tratamiento con anticoagulantes o corticosteroides) se debe considerar el uso de un tratamiento gastroprotector.

Pacientes con enfermedad hepática: la sertralina es metabolizada por el hígado, por lo que una función hepática reducida podría alterar algunos parámetros del perfil farmacocinético, particularmente la exposición sistémica al fármaco. En un estudio de dosis repetidas, en pacientes con cirrosis hepática leve y no progresiva, el área bajo la curva concentración/tiempo (AUC) y el pico plasmático de sertralina aumentaron aproximadamente 3 veces en comparación con los mismos parámetros observados en voluntarios sanos, y también se observó un alargamiento de la vida media del fármaco. En esta clase de pacientes, se recomienda adoptar dosis más

bajas y/o menos frecuentes. La sertralina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con enfermedad renal: dado que la cantidad de sertralina excretada tal cual en la orina es mínima (<0,2%), no se espera que la insuficiencia renal altere de manera significativa el perfil farmacocinético del fármaco. En pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr: 30-60 ml/min) y grave (CLcr: 10-30 ml/min), la exposición sistémica y el pico plasmático de sertralina no mostraron variaciones significativas con respecto a los valores observados en pacientes con función renal normal.

Embarazo: se debe evaluar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio antes de administrar sertralina en mujeres embarazadas. La depresión afecta hasta al 20% de las mujeres durante el embarazo y se ha asociado con retraso en el crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer. La depresión materna no tratada también puede alterar la relación madre-hijo (baja capacidad parental). Aunque los estudios clínicos sobre el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS o SSRI en inglés) (como clase terapéutica) han demostrado un bajo riesgo de anomalías congénitas, el análisis de los fármacos individuales ha mostrado una correlación entre la sertralina y defectos cardíacos septales y onfalocele (cierre incompleto del abdomen) (Louik et al., 2007). La exposición a los ISRS (o SSRI en inglés) durante el tercer trimestre de embarazo puede provocar en el neonato la aparición del síndrome de abstinencia de ISRS e hipertensión pulmonar persistente (Malm et al., 2005; Chambers et al., 2006). Los síntomas más frecuentes relacionados con el síndrome de abstinencia incluyen: agitación, irritabilidad, hipotonía/hipertonía, hiperreflexia, somnolencia, dificultades para succionar, llanto persistente. Con menor frecuencia se han observado hipoglucemia, dificultad respiratoria, anomalías en la termorregulación y convulsiones. La hipertensión pulmonar persistente (PPHN) es una afección grave que requiere atención intensiva y que puede causar anomalías en el desarrollo neurológico y muerte. La incidencia es de 1/100 neonatos expuestos a ISRS durante la segunda mitad del embarazo en comparación con una incidencia de 1/1000 nacidos vivos en la población general. Esta afección probablemente esté relacionada con los efectos de la serotonina sobre el desarrollo cardiovascular (Mills, 2006). El paso transplacentario de los ISRS puede provocar hemorragias en el neonato (Serebruany, 2006). No se conocen los efectos de la exposición a ISRS durante el embarazo sobre el desarrollo neurocomportamental de los niños. En mujeres embarazadas que reciben tratamiento con sertralina, se recomienda realizar un monitoreo ecográfico fetal a las 20 semanas para detectar posibles malformaciones fetales y monitorear signos y/o síntomas relacionados con la toxicidad neonatal (estrés respiratorio, ictericia, convulsiones, hipertensión pulmonar persistente).

Lactancia: la sertralina se excreta en cantidades mínimas en la leche materna, pero el paso al niño lactante no se ha asociado con efectos tóxicos neonatales (Stone et al., 1997; Weissman et al., 2004). La sertralina, junto con la paroxetina, es el fármaco de primera línea para el tratamiento de la depresión en el embarazo dentro de la clase de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS o SSRI en inglés).

Concentrado para solución oral de sertralina: el concentrado para solución oral de sertralina contiene etanol (12%), glicerol y butilhidroxitolueno. El contenido de etanol debe ser considerado si se administra a pacientes con enfermedades hepáticas, alcohólicos, epilépticos, pacientes con traumatismo craneal o enfermedades cerebrales, o pacientes pediátricos. El glicerol en altas dosis puede provocar cefalea, dolor abdominal y diarrea. El butilhidroxitolueno puede causar irritación ocular, cutánea y de las mucosas.

Interacción

Alcohol: en asociación con sertralina podría producirse un aumento de los efectos sedantes.

Alimentos: la presencia de alimentos en el estómago aumenta el área bajo la curva concentración/tiempo (AUC) y el pico plasmático de sertralina (Murdock, McTavish, 1992).

Anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios (AINE, AAS, ticlopidina): en asociación con sertralina puede aumentar el riesgo de hemorragia (los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS o SSRI en inglés) son considerados medicamentos gastrolesivos). La asociación de ISRS con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE o FANS en inglés) se asocia con un riesgo absoluto de hemorragia gastrointestinal superior a 1 de cada 80 pacientes tratados por año; la asociación de ISRS con ácido acetilsalicílico se asocia con un riesgo absoluto de 1 de cada 200 pacientes tratados por año, frente a un riesgo absoluto de 1 de cada 300 pacientes tratados por año con ISRS en monoterapia, y un riesgo de 1 de cada 200 pacientes tratados por año con AINE en monoterapia (Patron, Ferrier, 2005).

Antiepilépticos: la sertralina puede antagonizar los efectos anticonvulsivos de los antiepilépticos (reducción del umbral convulsivo).

Antivirales (darunavir, efavirenz, ritonavir): la sertralina podría aumentar la concentración plasmática de ritonavir. Darunavir y efavirenz reducen la concentración plasmática de sertralina.

Atomoxetina: en asociación con sertralina podría producirse un aumento del riesgo de convulsiones.

Barbitúricos: la sertralina puede antagonizar los efectos anticonvulsivos de los barbitúricos por reducción del umbral convulsivo (interacción farmacológica atribuida a la clase de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ISRS).

Bupropión: la sertralina puede aumentar su concentración plasmática (interacción farmacológica atribuida a la clase de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ISRS).

Centella: en administración conjunta con sertralina podría producirse un efecto sedante aditivo.

Cimetidina: aumenta la concentración plasmática de sertralina por reducción de la depuración (significado clínico no conocido).

Ciproheptadina: puede antagonizar el efecto antidepresivo de la sertralina.

Clozapina: la sertralina aumenta su concentración plasmática. Se ha reportado un episodio de muerte súbita en un paciente de 26 años (Hoechns et al., 2001). La clozapina está asociada a un aumento de cinco veces, respecto a la población general, del riesgo de desarrollar una miocardiopatía; además posee propiedades antiarrítmicas.

Diazepam: la administración intravenosa antes y después de 21 días de tratamiento con sertralina (50-200 mg/día) determinó una reducción del 32% respecto al valor basal de la depuración del diazepam y un aumento del pico plasmático de su metabolito, el desmetildiazepam. El significado clínico de estas observaciones no se conoce.

Digoxina: no se han observado interacciones farmacológicas cuando la sertralina (200 mg/día) se administró en asociación con digoxina.

Donepezilo: en la literatura se ha reportado un caso de hepatitis en un paciente anciano (edad > 80 años) tratado con sertralina (200 mg/día) y donepezilo (5 mg/día). Después de 10 días del inicio de la asociación farmacológica aparecieron confusión mental e ictericia, bilirrubina total de 5,6 mg/dL, gamma-GT de 1208 U/L, ALT de 259 U/L y fosfatasa alcalina de 369 U/L. La tomografía axial computarizada (TAC) resultó positiva para colelitiasis y la biopsia hepática reveló una hepatitis aguda (Nace, Towers, 1999).

Duloxetina: en asociación con sertralina puede producirse un incremento de los efectos serotoninérgicos. La coadministración requiere precaución.

Entacapona: el fabricante de entacapona recomienda precaución en caso de administración conjunta con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), incluida la sertralina.

Fármacos caracterizados por una alta unión a proteínas séricas: en los estudios de interacción de sertralina con warfarina o tolbutamida no se ha observado competencia por la unión proteica. Dado que los datos clínicos son limitados, se recomienda precaución en la coadministración de sertralina con medicamentos caracterizados por una alta unión a proteínas séricas.

Fármacos metabolizados por la isoenzima citocromo CYP2D6: la sertralina ha demostrado un potencial de interacción con medicamentos metabolizados por CYP2D6 menor en comparación con otras moléculas pertenecientes a la clase de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). En un estudio de interacción farmacológica, la administración de sertralina (50 mg/día) determinó un aumento moderado (23-37%) de la concentración plasmática en estado estacionario (steady state) de la desipramina, medicamento utilizado para evaluar la actividad enzimática del CYP2D6. Se recomienda, sin embargo, precaución cuando la sertralina se use en asociación con medicamentos metabolizados por CYP2D6 que presenten un índice terapéutico reducido, como el propafenona y la flecainida, algunos antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos atípicos.

Fármacos metabolizados por la isoenzima citocromo CYP3A4: en los estudios de interacción farmacocinética con sustratos conocidos del CYP3A4 (cortisol, carbamazepina, terfenadina, alprazolam), la sertralina no ha demostrado una actividad inhibitoria enzimática clínicamente significativa.

Fármacos metabolizados por la isoenzima citocromo CYP2C9: en los estudios de interacción farmacocinética con sustratos conocidos del CYP2C9 (tolbutamida, fenitoína), la sertralina no ha demostrado una actividad inhibitoria enzimática clínicamente significativa.

Glibenclamida: no se han observado interacciones farmacológicas cuando la sertralina (200 mg/día) se administró en asociación con glibenclamida.

Hipérico: en asociación con sertralina pueden presentarse náuseas, vómitos, letargo, confusión y ansiedad hasta llegar al síndrome serotoninérgico (potenciación de los efectos de los ISRS). La asociación está contraindicada.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), incluidos linezolid e isoniazida (fármacos con actividad IMAO), oxitriptano, triptófano, fenfluramina: en caso de administración concomitante con sertralina puede producirse un incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico. El riesgo es mayor con los IMAO no selectivos y los selectivos tipo A; es menos frecuente con los IMAO selectivos tipo B (selegilina, rasagilina). Se recomienda dejar pasar al menos 2 semanas entre la terapia con IMAO y con sertralina. La coadministración con triptófano o fenfluramina y sertralina está contraindicada.

Litio: en asociación con sertralina podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre el sistema nervioso central.

Metilfenidato: puede inhibir el metabolismo de la sertralina.

Oxicodona: la coadministración con sertralina podría inducir síndrome serotoninérgico.

Pimozida: la sertralina incrementa sus niveles plasmáticos. Aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluida torsades de pointes. La asociación está contraindicada.

Rifampicina: podría reducir la concentración plasmática de sertralina por inducción farmacometabólica mediada por CYP3A4. Es probable que la formación del metabolito N-desmetilsertralina sea catalizada por este isoenzima citocromo. En la literatura, la administración de rifampicina (600 mg/día) en un paciente en tratamiento con sertralina (200 mg/día) indujo la aparición de sensación de desorientación, mareos acentuados por el movimiento, períodos de letargo alternados con insomnio, ansiedad, inquietud y astenia (Markowitz, DeVane, 2000).

Sibutramina: aumento del riesgo de toxicidad sobre el sistema nervioso central en caso de asociación con sertralina (aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico). No se recomienda la coadministración.

Tolbutamida: la sertralina reduce su depuración (en un 16%).

Tramadol: en asociación con sertralina aumenta el riesgo de toxicidad neurológica (síndrome serotoninérgico).

Triptanos (almotriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, zolmitriptán): en asociación con sertralina podría haber un incremento del riesgo de hipertensión y vasoconstricción coronaria por la sumatoria de los efectos serotoninérgicos. La coadministración de sertralina y triptanos se asocia con un aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico. Un estudio publicado en 2018 evaluó este riesgo de manera cuantitativa. La incidencia de síndrome serotoninérgico fue rara, de 0-4 casos por cada 10,000 personas/año de exposición a medicamentos ISRS o triptanos (Orlova et al., 2018).

Warfarina: la sertralina aumenta su exposición sistémica. Posible aumento del efecto anticoagulante: se recomienda monitorear el índice INR (Índice Internacional Normalizado).

Zolpidem: en asociación con sertralina puede producirse un aumento de la sedación.

Efectos indeseables

Los efectos adversos más frecuentes asociados al uso de sertralina y, en general, de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS o SSRI en inglés) en las primeras fases del tratamiento incluyen náuseas, cefalea, diarrea, irritabilidad, insomnio y astenia. Estos efectos, dependientes de la dosis, tienden a remitir en el transcurso de algunas semanas. En los tratamientos a largo plazo, el evento adverso más común es la disfunción sexual (disminución de la libido, eyaculación retardada, anorgasmia). La inquietud y el insomnio que caracterizan la fase inicial del tratamiento pueden tratarse con la administración de benzodiazepinas.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se asocian con una menor incidencia de efectos anticolinérgicos (xerostomía, estreñimiento) en comparación con los antidepresivos tricíclicos.

En pacientes pediátricos y adolescentes, la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se ha asociado a un porcentaje significativamente más alto de reacciones adversas en comparación con el placebo; además, los efectos secundarios se consideraron con mayor frecuencia como "graves". Según algunos autores, el beneficio clínico asociado al uso de ISRS en niños no superaría el riesgo de efectos adversos graves (Jureidini et al., 2004). En algunos estudios clínicos, la proporción de pacientes pediátricos que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas fue estadísticamente superior a la del grupo placebo (9% frente a 3%) (Wagner et al., 2003). En los ensayos clínicos, los efectos secundarios con una incidencia $\geq 2\%$ y al menos el doble en comparación con el grupo placebo fueron: disminución del apetito, temblores, sudoración, hipercinesia, comportamiento hostil, agitación, labilidad emocional (incluido llanto), fluctuaciones del estado de ánimo, autolesiones e ideación suicida, estas últimas especialmente en pacientes con depresión mayor.

La interrupción de la sertralina y de los ISRS, especialmente si se realiza de forma no gradual, puede asociarse a un síndrome de abstinencia caracterizado por síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, trastornos de la motilidad intestinal), neurológicos (parestias, sensación de inestabilidad, vértigos, cefalea, temblores, distonías, sensación de debilidad, dolores musculares) y psíquicos (ansiedad, trastornos del sueño, agresividad e irritabilidad, tristeza, inestabilidad emocional, fatiga, sofocos). La aparición de dichos efectos es frecuente en los primeros 10 días tras la interrupción (los trastornos del sueño, las alteraciones sensoriales y los vértigos presentan una incidencia del 7%), pero en la mayoría de los pacientes estos eventos se presentan como leves o moderados y autolimitados. Entre todos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), la paroxetina presenta la mayor incidencia de síndrome de abstinencia.

Aparato respiratorio: rinitis, faringitis, bostezos; (poco comunes: 0,1-1%) infecciones de las vías respiratorias superiores, disnea, epistaxis; (raros < 0,1%): otitis media, laringoespasma, hiper/hipoventilación, disfonía, hipo.

Sistema cardiovascular: (comunes: 1-10%) palpitaciones, sofocos; (poco comunes: 0,1-1%) taquicardia, infarto de miocardio, bradicardia, hipotensión ortostática;

(raros <0,1%) eritromelalgia (síndrome vascular poco común). La sertralina se incluye entre los medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc (www.torsades.org).

Ha sido asociada con la aparición de eritromelalgia en el tratamiento del síndrome de Raynaud. Tanto la eritromelalgia como el síndrome de Raynaud son síndromes vasculares que afectan a las extremidades (manos, pies). La fisiopatología de ambos trastornos no es bien conocida, pero probablemente la serotonina está implicada, ya que puede provocar vasoconstricción o vasodilatación dependiendo del tipo de vaso afectado y del estado del endotelio. Se ha observado eritromelalgia tras la administración de sertralina a una dosis de 50 mg/día (Rey et al., 2003).

La prolongación del intervalo QTc se asocia a arritmias ventriculares graves, incluida la torsade de pointes (TdP). El riesgo aumenta con la combinación de medicamentos que también prolongan el QT o en pacientes con síndrome de QT largo congénito.

Dermatológicos: (comunes: 1-10%) erupciones cutáneas; (poco comunes: 0,1-1%) edema periorbitario, púrpura, alopecia (asociación estadísticamente significativa), sudores fríos, xerodermia, urticaria; (raros/muy raros <0,01%) dermatitis, dermatitis bullosa, exantema folicular, alteraciones en la estructura del cabello, cambios en el olor corporal; (casos aislados) síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica.

Dado que la serotonina se convierte en melatonina en la piel, y esta última está implicada en el ciclo de crecimiento capilar, la administración de sertralina podría alterar la homeostasis serotoninérgica a nivel del cuero cabelludo, con un posible efecto negativo sobre el cabello. Entre los ISRS, la sertralina y el citalopram son los más frecuentemente asociados a casos de alopecia.

Gastrointestinales: (muy comunes $\geq 10\%$) náuseas (24%), diarrea (18%), sequedad bucal o xerostomía (hasta en el 15% de los pacientes); (comunes 1-10%) alteraciones del gusto o disgeusia, estreñimiento, dolor abdominal, vómitos, dispepsia, flatulencia; (poco comunes: 0,1-1%) anorexia, esofagitis, dificultad para tragar (disfagia), hemorroides, hipersecreción salival, trastornos en la lengua, eructos; (raro/muy raro <0,01%) emisión de heces muy oscuras por presencia de sangre (melena), emisión de heces con color anómalo generalmente debido a sangre (hematoquecia), estomatitis, ulceración de la lengua, problemas dentales, inflamación de la lengua (glositis), ulceración bucal, sangrado del tracto gastrointestinal superior, diverticulitis, gastroenteritis.

La administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se asocia a síntomas gastrointestinales (náuseas y diarrea) debido a la presencia de serotonina en el sistema nervioso entérico. Aproximadamente el 95% de la serotonina del organismo es liberada por células intestinales especializadas (células enterocromafines), que responden a estímulos del lumen intestinal como presión, acidez y sustancias químicas. La serotonina actúa en el intestino promoviendo la peristalsis y la secreción mediante la estimulación de nervios sensitivos intrínsecos (receptores 5-HT_{1P}); induce náuseas, vómitos y calambres a través de la estimulación de nervios sensitivos extrínsecos (receptores 5-HT₃). A nivel local, la serotonina es inactivada mediante su unión a una proteína (transportador de serotonina, Sert) presente en las células del revestimiento intestinal (recaptación de

serotonina). Con la administración continuada de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), se produce una especie de desensibilización de los receptores serotoninérgicos sometidos a estimulación prolongada por la serotonina constantemente presente (inhibición del transportador de serotonina). Esta desensibilización a nivel intestinal provoca un cambio desde una condición de diarrea (estimulación excesiva de la peristalsis) a la condición opuesta de estreñimiento (bloqueo de la peristalsis).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) han sido asociados con hemorragias del tracto gastrointestinal superior. Se ha observado que el riesgo de sangrado aumenta aproximadamente tres veces, y es similar entre todos los ISRS (efecto de clase). El riesgo relativo ajustado de hemorragia gastrointestinal superior con sertralina fue de 3,9 (fluoxetina, 2,5 - paroxetina, 4,3 - trazodona, 8,6) (de Abajo et al., 1999).

Hepático: (raros <0,01%) alteraciones de la función hepática, elevación de enzimas hepáticas, trastornos de la vesícula biliar, hepatitis, daño hepatocelular, hiperbilirrubinemia, ictericia.

Metabólicos: niveles bajos de sodio en sangre (hiponatremia), síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (ADH); niveles bajos de potasio (hipopotasemia, notificaciones aisladas) y de glucosa en sangre (hipoglucemia), niveles elevados de colesterol en sangre (hipercolesterolemia).

La hipoglucemia ha resultado más frecuente en pacientes mayores de 70 años, en tratamiento con diuréticos o deshidratados. El periodo de aparición varía desde los 3 días hasta los 4 meses tras el inicio de la terapia con sertralina.

Factores predictivos para el desarrollo de hiponatremia incluyen una baja concentración plasmática de sodio antes de iniciar la terapia con sertralina (<138 mEq/L) y un bajo índice de masa corporal.

Musculoesqueléticos: mialgia; (poco comunes: 0,1-1%) osteoartritis, debilidad muscular, dolor de espalda, contracciones musculares; (raros/muy raros: <0,01%) trastornos óseos, artralgia, calambres musculares.

Oftálmicos: (comunes: 1-10%) trastornos visuales; (raros/muy raros: <0,01%) alteraciones de la visión, hipertensión ocular, glaucoma, pérdida total o parcial de la visión en una zona del campo visual (escotoma), visión doble (diplopía), fotofobia, acumulación de sangre en la parte anterior del ojo (hifema), dilatación pupilar (midriasis), lagrimeo anómalo.

Renales: (poco comunes: 0,1-1%) retención urinaria, aumento de la producción de orina (poliuria), aumento de la frecuencia urinaria con volúmenes reducidos por micción (polaquiuria), trastornos de la micción; (raros/muy raros) disminución de la producción de orina (oliguria), incontinencia urinaria.

El riesgo de incontinencia urinaria asociado a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) es casi el doble en comparación con los pacientes que no toman este tipo de fármacos; entre los ISRS, la sertralina es la que se asocia al mayor riesgo.

Sistema endocrino y aparato reproductor: (muy comunes $\geq 10\%$) aneyaculación; (Comunes: 1–10%) disfunción sexual, disfunción eréctil, disminución de la libido (3%); (poco comunes: 0,1–1%) hemorragia vaginal, disfunción sexual femenina; (raros/muy raros $< 0,1\%$) menorragia, vulvovaginitis atrófica, balanopostitis, secreción genital, priapismo, galactorrea, dismenorrea, impotencia, ginecomastia.

La incidencia de disfunciones sexuales depende de la dosis de sertralina administrada.

Sistema hematológico: (raros/muy raros $< 0,01\%$) linfadenopatía, leucopenia, trombocitopenia.

Sistema nervioso central: (muy comunes $\geq 10\%$): cefalea (21%), insomnio (19%), vértigo (11%), somnolencia (13%); (comunes: 1–10%) temblores, agitación, sensación de fatiga, ataxia, dificultad de concentración, irritabilidad, diaforesis, pesadillas, parestesias, depresión, ansiedad, hipertonía, tinnitus; (poco comunes: 0,1–1%) alucinaciones, convulsiones, manía, distonía, dolor de oído, contracciones musculares involuntarias, hipercinesia, amnesia, hipoestesia, trastornos del lenguaje, vértigo postural, migraña; (raros/muy raros $< 0,1\%$) síndrome serotoninérgico, conducta suicida, coma, discinesia, hiperestesia, agresividad, paranoia, sonambulismo.

La diaforesis o sudoración excesiva es un evento común con los antidepresivos. La incidencia de diaforesis en pacientes tratados con sertralina se sitúa entre el 5% y el 8%. Los mecanismos propuestos incluyen activación del sistema nervioso simpático, del hipotálamo, y alteraciones del equilibrio entre los sistemas adrenérgicos alfa y beta.

Sistémicos: (muy comunes: $\geq 10\%$) fatiga; (comunes: 1-10%) dolor torácico, disminución del apetito; (poco comunes: 0,1-1%) malestar general, escalofríos, fiebre, astenia, sed, pérdida/aumento de peso corporal; (raros/muy raros: $< 0,01\%$) hipersensibilidad (erupción cutánea, urticaria, angioedema, anafilaxia, fotosensibilidad, vasculitis hasta reacciones sistémicas graves), edema facial, pancreatitis, hernia, fibrosis en el lugar de inyección, trastornos de la marcha, edema periférico.

Toxicidad

Sobredosis: en caso de sobredosis de sertralina, los síntomas incluyen somnolencia, trastornos gastrointestinales, taquicardia, temblores, agitación y mareos, más raramente coma. En la literatura se ha reportado un episodio de muerte por asma asociado a una sobredosis de sertralina (900 mg). Según los datos de laboratorio, la concentración sérica de sertralina era de 620 ng/ml (rango terapéutico: 30-200 ng/ml) y la concentración del metabolito desmetilsertralina era de 326 ng/ml (Carson et al., 2000). La sertralina ha sido asociada a un alargamiento del intervalo QT en caso de ingestión voluntaria de dosis excesivas de este mismo ISRS (2250 mg) más diazepam (200 mg) más temazepam (400 mg) (Boer et al., 2005). En caso de sobredosis, se debe realizar un lavado gástrico o administrar carbón activado (50 g en 12 horas). Mantener la permeabilidad de las vías respiratorias y asegurar una adecuada oxigenación y ventilación, la actividad cardíaca y los signos vitales. La inducción del vómito no es recomendada. Debido a que la sertralina tiene un gran volumen de distribución, se considera que la diuresis forzada, la diálisis o la hemoperfusión no ofrecen beneficios.

Síndrome serotoninérgico: la sertralina puede inducir síndrome serotoninérgico, caracterizado por alteraciones cognitivas y conductuales, disfunciones anatómicas y neuromusculares, causadas por una excesiva actividad serotoninérgica central. Las condiciones que implican un aumento de los niveles de serotonina incluyen:

- 1) administración de un exceso de precursores de la serotonina (triptófano);
- 2) uso de sustancias que favorecen la liberación de serotonina (éxtasis, cocaína, anfetaminas);
- 3) uso de medicamentos que inhiben el metabolismo de la serotonina como los inhibidores de la monoamino oxidasa (inhibidores de la MAO);
- 4) sobredosis de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS);
- 5) combinaciones farmacológicas (sertralina con risperidona, desipramina, venlafaxina, moclobemida, dextrometorfano, linezolid);
- 6) vías de activación alternativas (bromocriptina, a través de la activación del sistema dopaminérgico).

El tratamiento del síndrome serotoninérgico incluye la suspensión del/de los medicamentos que pueden haber desencadenado el síndrome, sedación, enfriamiento externo, administración de medicamentos antiepilépticos y antihipertensivos, administración de beta-bloqueantes (propranolol) en casos de síndrome serotoninérgico severo. La tasa de muertes reportadas en la literatura varía entre el 2-3% y el 12% (Mason et al., 2000; Mills, 1997). Se han reportado resultados positivos en el tratamiento del síndrome serotoninérgico con ciproheptadina (antihistamínico con actividad antagonista sobre los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y 5-HT₂), metisergida (antagonista específico del receptor de serotonina 5-HT), clorpromazina (actividad antagonista sobre los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y 5-HT₂ y de dopamina D₂); los resultados alternantes (éxito y fracaso terapéutico) se han reportado con benzodiacepinas, dantroleno y antagonistas de dopamina (bromocriptina y haloperidol no son recomendados porque se asocian con un empeoramiento del síndrome serotoninérgico). Los ISRS son responsables del síndrome serotoninérgico con una frecuencia superior (33,5%) a la de todas las

demás clases de antidepresivos. Entre los ISRS, los medicamentos más frecuentemente relacionados con el síndrome son fluoxetina, sertralina y paroxetina. La combinación farmacológica que determina las formas más graves de síndrome serotoninérgico es la de los inhibidores de la MAO y los ISRS: en este caso, las concentraciones de serotonina en el cerebro aumentan considerablemente debido a que se bloquea tanto la recaptación del neurotransmisor como su degradación.

Toxicidad reproductiva: algunos de los estudios clínicos relacionados con la exposición a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) durante el primer trimestre de embarazo han mostrado un leve aumento de la incidencia de anencefalia (ausencia parcial o completa del encéfalo), craneosinostosis (fusión prematura de una o más suturas de los huesos del cráneo) y onfalocele (falta de cierre del abdomen con protrusión de los órganos) (Alwan et al., 2007). En otro estudio no se identificó una correlación significativa entre la exposición a los ISRS y los defectos congénitos, pero el análisis de las moléculas individuales de la clase terapéutica mostró una asociación entre sertralina y paroxetina con onfalocele y defectos cardíacos (Louik et al., 2007).

Toxicidad neonatal: la exposición a los ISRS durante el embarazo ha sido asociada con la aparición en los recién nacidos de los siguientes síntomas: (frecuentes) agitación, irritabilidad, hipotonía/hipertonía, hiperreflexia, somnolencia, problemas de succión, llanto persistente; (menos frecuentes) hipoglucemia, dificultad respiratoria, anomalías en la termorregulación, convulsiones. Los síntomas en los recién nacidos aparecen en la primera semana de vida y tienden a disminuir hasta desaparecer en aproximadamente 6 semanas. Estos síntomas se atribuyen a una especie de dificultad de adaptación del recién nacido a la vida extrauterina, pero probablemente son causados por un síndrome de abstinencia neonatal. De hecho, ocurren especialmente cuando hay exposición a los ISRS durante el tercer trimestre de embarazo. Las complicaciones neonatales a menudo han requerido una extensión de la hospitalización, apoyo respiratorio e intubación alimentaria. La exposición a los ISRS durante el embarazo también podría causar en el recién nacido una expulsión retardada de las primeras heces (meconio) y consecuente obstrucción intestinal (ileo por meconio).

La exposición tardía (solo después de la vigésima semana de gestación) a los ISRS ha sido asociada con la aparición de hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN). El medicamento más involucrado parece ser la fluoxetina. La hipertensión pulmonar persistente neonatal tiene una incidencia de 1-2 recién nacidos por cada 1000 y presenta una alta morbilidad y mortalidad (20-30%). Uno de los mecanismos hipotetizados incluye una acumulación de serotonina a nivel pulmonar fetal como posible causa de la proliferación de células musculares lisas, típica de la HPPN (la serotonina, además de efectos de vasoconstricción, tiene efectos proliferativos sobre las células musculares lisas pulmonares). Otra hipótesis considera el efecto inhibitorio de los ISRS sobre la síntesis de óxido nítrico, potente vasodilatador fisiológico, que parece desempeñar una acción reguladora sobre el tono y la reactividad vascular tanto en el feto como en el recién nacido (Chambers et al., 2006; Abman, 1999).

La serotonina está presente ya en las primeras etapas del desarrollo fetal y, además de su rol como neurotransmisor nervioso, parece desempeñar un papel como factor de crecimiento y regulación hacia neuronas serotoninérgicas y no serotoninérgicas.

Por lo tanto, se ha hipotetizado que la exposición a los ISRS durante el embarazo podría tener efectos negativos sobre el desarrollo del cerebro fetal, con consecuencias neurológicas y conductuales en el recién nacido. Los pocos datos clínicos disponibles, que no son unánimes, indican un índice más bajo de desarrollo psicomotor en los niños entre 6 y 40 meses de edad expuestos a ISRS durante el embarazo en comparación con los niños no expuestos (Oberlander et al., 2002; Morag et al., 2004; Laine et al., 2003; Zeskind, Stephens, 2004; Zeskind et al., 2005; Nulman et al., 2002; Casper et al., 2003).

DL50: después de la administración oral, es de 548 mg/kg (rata macho) y 419 mg/kg (rata hembra); de 1591 mg/kg (rata macho) y 1327 mg/kg (rata hembra).

Propiedades Farmacológicas

La sertralina es un medicamento de acción antidepresiva que pertenece a la clase terapéutica de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS o SSRI en inglés); químicamente es un derivado naftilamínico. La sertralina está indicada en el tratamiento de la depresión mayor y en la profilaxis de las recaídas, en el trastorno obsesivo-compulsivo incluso en pacientes pediátricos (6-17 años), en el trastorno de pánico, estrés postraumático, fobia social y en el trastorno disfórico premenstrual.

La depresión depende de alteraciones en el sistema serotoninérgico y/o adrenérgico. La serotonina, a través de la sustancia reticular, está implicada en la regulación del hambre y saciedad, vigilia y sueño, temperatura corporal, comportamiento sexual y agresividad. La administración de medicamentos que inhiben la recaptación de neurotransmisores a nivel sináptico determina, a largo plazo, una desensibilización de los receptores debido a una disminución en el número y sensibilidad de los mismos (mecanismo de down-regulation). Desde un punto de vista clínico-terapéutico, esto se traduce en la aparición de los efectos antidepresivos.

La sertralina actúa inhibiendo la recaptación neuronal presináptica de serotonina, lo que incrementa, en consecuencia, los niveles intersinápticos del neurotransmisor y prolonga su actividad a nivel de los receptores postsinápticos. La sertralina inhibe la recaptación neuronal de serotonina (in vitro) con una potencia aproximadamente 9 veces superior a la de la fluvoxamina, aproximadamente 5 veces superior a la de la fluoxetina, y aproximadamente 2 veces superior a la de la clomipramina (Murdock, McTavish, 1992).

La estimulación prolongada de los receptores inducida por la sertralina provoca la down-regulation de los receptores serotoninérgicos (5-HT₂) con la aparición de la actividad antidepresiva (la máxima actividad antidepresiva se manifiesta después de 2-4 semanas del inicio del tratamiento).

La sertralina posee actividad sobre la recaptación de dopamina. Esta particularidad la hace adecuada para el tratamiento de la distimia (probablemente causada por alteraciones de la vía dopaminérgica meso-límbica) como alternativa a la amisulprida (molécula eficaz en la distimia, pero asociada a hiperprolactinemia después de 2-3 meses de tratamiento) y en la depresión asociada con la enfermedad de Parkinson y en la población anciana en general por su acción sobre los efectos extrapiramidales.

Después de la administración de 100 mg, la sertralina mejora la vigilancia y el rendimiento psicométrico; después de 200-400 mg, mejora la vigilancia pero reduce el rendimiento psicométrico (Murdock, McTavish, 1992).

La sertralina modifica el trazado electroencefalográfico: después de 100 mg, aumenta la frecuencia e intensidad de las ondas alfa, aumenta la frecuencia y reduce la intensidad de las ondas theta. Después de 200-400 mg, reduce la frecuencia de las ondas alfa y beta, aumenta la frecuencia de las ondas theta.

La sertralina mejora las capacidades cognitivas; reduce el sueño REM (por frecuencia y duración).

La sertralina posee actividad anorexígena (en animales) reduciendo la ingesta de alimentos e induciendo pérdida de peso (Nielsen et al., 1992).

La sertralina puede aumentar el riesgo de sangrado (efecto de clase) como consecuencia de sus efectos sobre la serotonina. La serotonina posee actividad vasoconstrictora y antiagregante plaquetaria. Las plaquetas, que no son capaces de sintetizar el neurotransmisor, lo absorben de la sangre a través de una proteína que actúa como "transportador" de serotonina. Dentro de la plaqueta, la serotonina se acumula en gránulos para luego ser liberada nuevamente en el torrente sanguíneo cuando la plaqueta se activa en el proceso de hemostasia. La inhibición de la recaptación de serotonina inducida por la sertralina y otros inhibidores selectivos de la serotonina (ISRS) bloquea el transportador de serotonina plaquetario, impidiendo así la acumulación de serotonina en las plaquetas. Se ha observado que el tratamiento con ISRS aumenta el riesgo de sangrado uterino, el riesgo de sangrado asociado a cirugía ortopédica en pacientes ancianos y el riesgo de sangrado del tracto gastrointestinal superior (Movig et al., 2003; van Walraven et al., 2001). En un estudio de cohorte relacionado con pacientes tratados durante 3 meses con antidepresivos, la hospitalización por sangrado del tracto gastrointestinal superior fue de un aumento de 3,1 episodios por 1000 tratamientos/año en los pacientes tratados con antidepresivos que inhibían la recaptación de serotonina en comparación con los que no la inhibían (Dalton et al., 2003). La adición de medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) o ácido acetilsalicílico aumentó aún más el riesgo. Además, el riesgo de sangrado no parecía depender de la duración de la terapia (sin diferencias después de 1 mes, 2 o 6 meses) (Layton et al., 2001).

En el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (TDM), la sertralina posee una eficacia similar a la de la amitriptilina; tiene una mayor actividad que la doxepina e imipramina (Murdock, McTavish, 1992). En comparación con la amitriptilina, induce una menor aparición de efectos secundarios (28% frente a 35%) (Drug Ther. Bull., 1991).

En caso de síndrome maníaco-depresivo, la sertralina tiene mayor eficacia que el placebo en la mejora de la sintomatología (56% de los pacientes frente a 32%) (Murdock, McTavish, 1992).

Depresión en pacientes con cardiopatía

En el tratamiento de la depresión (escala HAM-D de 17 puntos: puntuación media de 19,6) en pacientes con cardiopatía (infarto de miocardio o angina inestable en los 30 días previos), la sertralina no modificó la fracción de eyección ventricular en comparación con el placebo (objetivo primario del estudio), ni la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea y el intervalo QTc (objetivos secundarios). La sertralina administrada a la dosis de 50 mg/día durante 24 semanas (con incrementos hasta 200 mg/día posibles después de la semana 12) resultó ligeramente más eficaz en la reducción de la sintomatología depresiva (objetivo secundario). El análisis de subgrupos evidenció los mayores beneficios clínicos en los pacientes con depresión recurrente y en las formas de depresión más graves (Glassman et al., 2002).

Trastorno de ataque de pánico

El trastorno de ataque de pánico fue reconocido como una entidad diagnóstica distinta de los otros trastornos de ansiedad en 1980. El trastorno de pánico puede manifestarse con o sin agorafobia. Presenta una alta morbilidad: más de la mitad de los pacientes desarrolla un trastorno de tipo depresivo. Se caracteriza por la presencia de un intenso miedo o malestar que se acompaña de una serie de síntomas tanto físicos como psíquicos que aparecen de forma repentina y alcanzan su punto máximo en aproximadamente 10 minutos: palpitaciones, corazón acelerado, taquicardia; sudoración; temblores; disnea o sensación de ahogo; sensación de asfixia; dolor o molestia en el pecho; náuseas o trastornos abdominales; sensación de mareo/desmayo; desrealización y/o despersonalización; miedo a perder el control o volverse loco; miedo a morir; parestesias; escalofríos o sofocos.

En un ensayo clínico en el que los pacientes reclutados fueron tratados de forma abierta (8 semanas) con sertralina para el trastorno de ataque de pánico, y luego en doble ciego frente a placebo (8 semanas), el endpoint principal, representado por la incidencia de recaídas, no mostró diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento (10,1% frente a 13,2% respectivamente con sertralina y placebo), pero la frecuencia del número de ataques de pánico resultó significativamente inferior con sertralina. El porcentaje de pacientes que respondió a los criterios de eficacia (puntuación CGI-I – Improvement en la Impresión Global del Clínico – de 1 o 2) fue del 89,9% frente al 74,4% respectivamente con sertralina y placebo (Kmijima et al., 2005).

En otro estudio, la administración de sertralina a la dosis fija de 20 mg/día resultó eficaz en reducir la frecuencia de los ataques de pánico, los síntomas de agorafobia y la ansiedad anticipatoria (Fisekonc', Loga-Zec, 2005).

En un estudio de comparación entre inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el tratamiento del trastorno de pánico con o sin agorafobia, la sertralina y la paroxetina mostraron resultados similares tanto para el endpoint principal ("no inferioridad" entre los dos tratamientos, medido mediante la puntuación PAS – Panic and Agoraphobia Score) como para los secundarios (frecuencia de los ataques de pánico y puntuación CGI-I – responsividad al tratamiento definida como puntuación GCI-I ≤ 2). Los pacientes fueron tratados con dosis de sertralina (50-150 mg/día) o paroxetina (40-60 mg/día) ajustadas según la respuesta terapéutica durante 12 semanas, luego se redujo la dosis durante 3 semanas adicionales. Al final del estudio, el porcentaje de pacientes con CGI-I ≤ 2 (respondedores) fue del 82% en el grupo tratado con sertralina y del 78% en el grupo tratado con paroxetina. El porcentaje de abandono del tratamiento por efectos adversos relacionados con el fármaco fue del 12% frente al 18% con sertralina y paroxetina. Esta última provocó un aumento de peso corporal mayor o igual al 7% en una proporción de pacientes considerablemente mayor en comparación con el competidor (7% frente a $<1\%$). Durante las últimas 3 semanas (reducción de la dosis del fármaco), el porcentaje de pacientes libres de ataques de pánico aumentó en un 4% con sertralina, mientras que disminuyó en un 11% con paroxetina (Bandelow et al., 2004).

Trastorno de ansiedad social

La sertralina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento agudo y a largo plazo del trastorno de ansiedad social o fobia social. En pacientes con ansiedad social durante más de 20 años, la administración de sertralina indujo una respuesta positiva en el 53% de los pacientes frente al 29% en el grupo placebo. En los pacientes respondedores al fármaco, la administración adicional durante otras 24 semanas estuvo asociada al mantenimiento de la respuesta terapéutica en el 96% de los pacientes tratados frente al 64% de los pacientes en el grupo placebo.

En un estudio clínico que comparó la terapia farmacológica con sertralina (dosis hasta 200 mg/día) y la terapia cognitivo-conductual en el tratamiento de trastornos de ansiedad y fobia social en niños, se observó una superposición sustancial entre los dos enfoques, mientras que el tratamiento combinado – farmacoterapia más terapia cognitivo-conductual – produjo los mayores beneficios clínicos. Los pacientes involucrados en el estudio, que tuvo una duración de 12 semanas, fueron 488, con edades comprendidas entre 7 y 17 años. El porcentaje de pacientes que mostró una mejora evidente o muy evidente según la escala CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement) fue del 80,7% frente al 59,7% frente al 54,9% frente al 23,7% respectivamente para los niños tratados con sertralina más terapia cognitivo-conductual, jóvenes tratados solo con terapia cognitivo-conductual, jóvenes tratados solo con sertralina y placebo. Los beneficios terapéuticos fueron más rápidos con sertralina en comparación con la terapia cognitivo-conductual, pero con esta última se registró una menor incidencia de insomnio, fatiga, sedación y agitación. La incidencia de ideación suicida/homicida no fue mayor con el fármaco en comparación con el placebo y no hubo intentos de suicidio (Walkup et al., 2008).

Trastorno disfórico premenstrual

La sertralina ha demostrado una eficacia terapéutica superior al placebo en el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual (TDPM) tanto en la mejora de los síntomas emocionales (ánimo deprimido, sensación de inadecuación) como de los síntomas conductuales (ira, irritabilidad, conflictos interpersonales). Los beneficios clínicos se observaron tanto con la administración restringida al período premenstrual como con la administración extendida a todo el ciclo menstrual. Las pacientes que recibieron sertralina de manera continua vieron atenuarse la tensión mamaria, la cefalea y el edema. Los síntomas relacionados con el trastorno disfórico premenstrual suelen estar presentes en la última semana de la fase lútea, tienden a disminuir en los primeros días de la fase folicular y desaparecen en la semana siguiente a la menstruación.

En un estudio clínico en doble ciego, la administración de sertralina (50-150 mg/día, dosis individualizada) resultó más eficaz que el placebo en la reducción de las puntuaciones diarias totales relacionadas con todos los síntomas del trastorno disfórico premenstrual (endpoint principal) (32% frente a 11%). La respuesta al tratamiento fue del 62% frente al 34% respectivamente con sertralina y placebo (Yonkers et al., 1997). En general, los beneficios clínicos asociados con la terapia con ISRS se manifiestan dentro de las primeras 3 semanas de tratamiento, pero la

recaída es bastante temprana, dentro de 1-2 ciclos después de la suspensión del fármaco.

La terapia con sertralina, y en general con los ISRS, puede inducir efectos secundarios, que en los ensayos clínicos llevaron a la interrupción temprana del tratamiento en un porcentaje de pacientes 2,5 veces mayor que con placebo. Los efectos adversos más frecuentes incluyeron (10-20% de las pacientes) náuseas, insomnio, fatiga, xerostomía, mareos; (hasta el 10%) sudoración, capacidad reducida de concentración y disfunciones sexuales. Estas últimas (disminución de la libido, anorgasmia) tienden a persistir durante toda la duración de la terapia farmacológica.

Farmacocinética

Después de la administración oral, la sertralina se absorbe lentamente desde el tracto gastrointestinal.

El pico plasmático es de aproximadamente 20-55 ng/ml y se alcanza después de 4-8 horas (Murdock, McTavish, 1992).

El pico plasmático y el área bajo la curva concentración/tiempo (AUC) aumentan en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) (Warrington, 1991) y con la presencia de comida en el estómago (Murdock, McTavish, 1992).

El estado de equilibrio (steady state) se alcanza en aproximadamente 1 semana después de la administración de sertralina una vez al día.

Unión a proteínas plasmáticas: aproximadamente 99%.

Volumen de distribución (Vd): superior a 20 L/kg.

La sertralina se metaboliza a nivel hepático a desmetilsertralina (potencia antidepresiva aproximadamente 8 veces inferior a la de sertralina) (Murdock, McTavish, 1992). La desmetilsertralina se desamina mediante reacciones oxidativas y se metaboliza aún más. La sertralina es metabolizada por los isoenzimas del citocromo P450 3A4, 2D6 y 2C19.

Vida media de eliminación: aproximadamente 25-26 horas (sertralina); 62-104 horas (desmetilsertralina).

En pacientes ancianos, la vida media de eliminación de la sertralina aumenta a aproximadamente 36 horas (Warrington, 1991).

La sertralina atraviesa la barrera hematoencefálica; en animales, la concentración cerebral del fármaco resultó ser 40 veces superior a la plasmática.

La sertralina se excreta en forma de metabolitos, en partes iguales con las heces y la orina. Menos del 0,2% de la sertralina inalterada se excreta en la orina.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

La administración de sertralina (dosis graduales de 50 hasta 200 mg/día) ha dado, en el estado de equilibrio, concentraciones séricas en niños de 6 a 12 años superiores en un 35% en comparación con el grupo de adolescentes (13-17 años) y superiores en un 21% en comparación con el grupo de referencia de adultos. Por lo tanto, se recomienda iniciar el tratamiento en los niños con dosis inferiores a las de los adultos y aumentos graduales de 25 mg.

Clasificación

Fórmula molecular

C₁₇H₁₇Cl₂N

Peso molecular

306.23

Código ATC

N06AB06

Bibliografía

- Abman S.H., *Pediatr. Pulmonol. Suppl.*, 1999, 18, 201.
- Alwan S. et al., *NEJM*, 2007, 356, 2684.
- Bandelow B. et al., *J. Clin. Psychiatry*, 2004, 65 (3), 405.
- Boer R.A. et al., *BMC Emergency Medicine*, 2005, 5, 5.
- Carson H.J. et al., *Am. J. Forensic Med. Pathol.*, 2000, 21, 273.
- Casper R.C. et al., *J. Pediatr.*, 2003, 142, 402.
- Chambers C.D. et al., *NEJM*, 2006, 354, 579.
- Dalton S.O. et al., *Arch. Intern. Med.*, 2003, 163, 59.
- De Abajo F.J. et al., *BMJ*, 1999, 319, 1106.
- Doogan D.P., Caillard V., *Br. J. Psychiatry*, 1992, 160, 217.
- Drug Ther. Bull.*, 1991, 4 (13), 51.
- Expertise Collective Inserm, Les édition Inserm: Paris; 2003.
- Fisekonc' S., Loga-Zec S., *Bosn. J. Basic Med. Sci.*, 2005, 5 (2), 78.
- Glassman A.H. et al., *JAMA*, 2002, 288, 701.
- Gulseren L. et al., *Arch. Med. Res.*, 2005, 36 (2), 159.
- Hoechns J.D. et al., *Ann. Pharmacother.*, 2001, 35, 862.
- Kmijima K. et al., *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 2005, 20 5), 265.
- Kirby D. et al., *Internet J. Ger. Psychiatry*, 2002, 17, 231.
- Jureidini J.N. et al., *BMJ*, 2004, 328, 879.
- Laine K. et al., *Arch. Gen. Psychiatry*, 2003, 60, 720.
- Layton D. et al., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2001, 57, 167.
- Louik C. et al., *NEJM*, 2007, 356, 2675.
- Malm H. et al., *Obstet. Gynecol.*, 2005, 106, 1289.
- Markowitz J.S., DeVane C.L., *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2000, 20, 109.
- Mason P.J. et al., *Medicine*, 2000, 79, 201.
- Mills J.L., *NEJM*, 2006, 354, 636.
- Morag I. et al., *J. Toxicol. Clin.* 2004, 42, 97.
- Movig K.L. et al., *Arch. Intern. Med.*, 2003, 163, 2354.
- Murdock D., McTavish D., *Drugs*, 1992, 44 (4), 604.
- Nace D.A., Towers A., *J. Am. Ger. Soc.*, 1999, 47, S32.

NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007, www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG23fullguideline.pdf

Nielsen J.A. et al., *Am. J. Clin. Nutr.*, 1992, 55, 185S.

Nulman I. et al., *Am. J. Psychiatry*, 2002, 159, 1889.

Oberlander T.F. et al., *Pediatr. Res.*, 2002, 51, 443.

Orlova Y. et al., *JAMA Neurol.*, 2018, doi:10.1001/jamaneurol.2017.5144.

Patron C. Ferrier I.N., *BMJ*, 2005, 334, 529.

Rey J. et al., *Rheumatology*, 2003, 42, 601.

Sansone R.A., Sansone L.A., *Int. J. Psychiatry Med.*, 2003, 33 (1), 103.

Serebruany V.L., *Am. J. Med.*, 2006, 119, 113.

Stone Z.N. et al., *Am. J. Psychiatry*, 1997, 154, 1255.

Trenque T. et al., *Pharmacoepidemiol. Drug Safety*, 2002, 11, 281.

van Walraven C. et al., *BMJ*, 2001, 323, 655.

Yonkers K.A. et al., *JAMA*, 1997, 278, 983.

Wagner K.D. et al., *JAMA*, 2003, 290, 1033.

Walkup J.T. et al., *NEJM*, 2008, 359, 2753.

Warrington S.J., *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1991, 6 (Suppl. 2), 11.

Weissman A.M. et al., *Am. J. Psychiatry*, 2004, 161, 1066.

Zeskind P.S., Stephens L.E., *Pediatrics*, 2004, 113, 368.

Zeskind P.S. et al., *Pediatr. Res.*, 2005, 57, 1624.