

## Síndrome serotoninérgico por linezolid y metoclopramida en Terapia Intensiva. Presentación de un caso

Virginia Viesca-Contreras.

### Autor para correspondencia

Dra. Virginia Viesca Contreras. Unidad de Terapia Intensiva del Hospital General de Ciudad Juárez, Chihuahua, México. Calle Paseo Triunfo de la República 2401, Colonia Margaritas, Cd. Juárez, Chihuahua. CP: 32300 Tel. (656)1730700 Ext. 54540 (Unidad de Terapia Intensiva).  
Contacto al correo electrónico: vviesca@hotmail.com

**Palabras clave:** síndrome serotoninérgico, linezolid, metoclopramida.

**Keywords:** serotoninergic syndrome, linezolid, metoclopramide.



# Síndrome serotoninérgico por linezolid y metoclopramida en Terapia Intensiva. Presentación de un caso

Virginia Viesca-Contreras

## Resumen

El síndrome serotoninérgico se presenta cuando los niveles de serotonina aumentan en el sistema nervioso central. Se trata de una reacción desfavorable como consecuencia de la interacción entre medicamentos que incrementan la actividad de la neurotransmisión serotoninérgica en el sistema nervioso central (SNC) y periférico. Es una emergencia médica poco conocida y puede llegar a ser mortal. Identificar el síndrome no es sencillo; infortunadamente la mayor parte de los médicos lo ignora. Además los síntomas y signos son comunes a otras enfermedades. Su incidencia se ha acrecentado en relación al extenso uso de medicamentos que amplían la frecuencia de esta entidad. El síndrome suele ser iatrogénico y solo puede ser modificado si el médico sabe de su existencia. El cuadro puede remitir totalmente con la suspensión de los fármacos causantes asociando el tratamiento a diversas medidas de soporte. Se caracteriza por una triada que implica alteraciones en el estado mental, neuromusculares y disfunción autonómica. Se presenta el caso de una mujer de 36 años de edad que tras cirugía abdominal y una serie de complicaciones desarrolla el síndrome.

**Palabras clave:** *síndrome serotoninérgico, linezolid, metoclopramida.*

## Serotonergic syndrome caused by linezolid and metoclopramide: a case report

### Abstract

*Serotonergic syndrome occurs when serotonin levels increase within the central nervous system. It is an unfavorable reaction resulting from the interaction between medications that increase the activity of serotonergic neurotransmission in the central and peripheral nervous system. This is an unpopular and sometimes deadly medical emergency.*

*The syndrome's identification may be challenging and is often ignored by many physicians, since clinical manifestations not specific. Its incidence has recently increased due to the extensive use of drugs associated to this entity. Serotonergic syndrome is often iatrogenic and it can only be modified if the physician is aware of its existence. Symptoms may disappear when the causing drug is withdrawn and support treatment is started. This syndrome is characterized by a triad involving alterations in mental state, neuromuscular and autonomic dysfunction. We present the case of a 36 year old woman who after abdominal surgery and a series of complications developed this syndrome.*

**Key words:** *serotonergic syndrome, linezolid, metoclopramide.*

Unidad de Terapia Intensiva. Médico Internista de la Unidad de Terapia Intensiva. Hospital General de Ciudad Juárez, Chihuahua, México

#### Autor para correspondencia

Dra. Virginia Viesca Contreras. Unidad de Terapia Intensiva del Hospital General de Ciudad Juárez, Chihuahua, México. Calle Paseo Triunfo de la República 2401, Colonia Margaritas, Cd. Juárez, Chihuahua. C.P.: 32300 Tel. (656)1730700 Ext. 54540 (Unidad de Terapia Intensiva). Contacto al correo electrónico: vviesca@hotmail.com

## Introducción

En 1948 Maurice Rapport, Arda Green e Irvine Page reportaron el aislamiento, purificación y caracterización de un vasoconstrictor del suero de ganado bovino. Necesitaron 450 litros de sangre para aislar tan solo 28 gramos de lo que ellos denominaron serotonina.<sup>1</sup> La serotonina es un neurotransmisor con un importante papel en el control del ciclo sueño-vigilia, conducta alimenticia, estado emocional y termorregulación.<sup>1</sup> El síndrome serotoninérgico (SS) se describió por primera vez en la década de los 50 por Oates y Sjoerdsman mencionando reacciones adversas en pacientes hipertensos tratados con L-triptófano y un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO) y lo atribuyeron a altas concentraciones de serotonina en el SNC.<sup>2,3</sup> Para 1982 Insel utiliza el término síndrome serotoninérgico por primera vez y en 1991 Sternbach publica un primer artículo sobre esta entidad.<sup>2,3</sup> La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) es una monoamina neurotransmisora que se sintetiza en las neuronas serotoninérgicas en el SNC y las células enterocromafines, en el tracto gastrointestinal de los animales, humanos y en varias setas y plantas que incluyen frutas y vegetales.<sup>4</sup> Los receptores de serotoninas se clasifican en 7 familias (5-HT1 a 5-HT7).<sup>3,4</sup> El SS es muy poco conocido, su frecuencia ha ido incrementándose como consecuencia del aumento en el uso de fármacos pro-serotoninérgicos con efectos agonistas que se amplifican al combinar varios medicamentos que interactúan entre sí aumentando los niveles de serotonina.<sup>4,5</sup> Los síntomas del síndrome se describen, clásicamente como una triada que comprende cambios en el estado mental, hiperactividad autonómica y anormalidades neuromusculares. Aunque el síndrome implica todo un espectro de síntomas y signos que incluso pueden desembocar en la muerte.<sup>6</sup>

**Cuadro 1. Criterios diagnósticos del síndrome serotoninérgico**

Adición de un agente serotoninérgico o aumento de sus dosis y aparición, de al menos, cuatro síntomas mayores o tres mayores y dos menores:

### Nivel de conciencia y conducta

#### Síntomas mayores

Coma, confusión, excesiva activación anímica

#### Síntomas menores

Agitación, nerviosismo, insomnio

### Síntomas autonómicos

#### Síntomas mayores

Fiebre, hiperhidrosis, escalofríos

#### Síntomas menores

Taquicardia, disnea, taquipnea, diarrea, elevación o descenso de la presión arterial

### Síntomas neurológicos

#### Síntomas mayores

Mioclónías, temblor, rigidez, hiperreflexia

#### Síntomas menores

Alteración de la coordinación, midriasis, acatisia

Los síntomas no deben asociarse a un trastorno psiquiátrico previo al uso del fármaco serotoninérgico. Se deben excluir causas infecciosas, metabólicas, endocrinas o tóxicas. Antes de la aparición de los síntomas no se debe haber introducido un fármaco neuroléptico, o incrementado su dosis.

## Presentación de caso

Se trata de femenina de 36 años de edad, madre aparentemente sana con el antecedente de haber sido sometida a colecistectomía, exploración de vías biliares y colocación de sonda en T, mes y medio previo. Ingresó a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) con datos clínicos de choque séptico secundario a abscesos residuales y colangitis por cálculo residual en el colédoco. En UTI fue apoyada con ventilación mecánica por síndrome de dificultad respiratoria aguda y sometida a sedo-analgesia continua con midazolam y nalbupina. Por inestabilidad hemodinámica se manejó con vasopresores, líquidos endovenosos, antibiótico de amplio espectro (meropenem), procinético (metoclopramida) y nutrición parenteral total (NPT). Presentó gasto de características biliares por sonda en T. Se logró estabilidad hemodinámica a las 36 horas. El desarrollo de neumonía nosocomial impidió el retiro de la ventilación mecánica. Se tomaron muestras para cultivo de líquido biliar, de un absceso de pared abdominal y de la secreción bronquial. Se obtuvieron hemocultivos: negativos. Se tuvieron cultivos positivos para *Escherichia coli* en bilis y en el absceso de pared con sensibilidad a aminoglucósidos. Asimismo positividad para *Estafilococo dorado* en la secreción bronquial sensible a linezolid. Se realizó cambio de antibiótico terapia y se inició linezolid 600 mg intravenosos cada 12 horas cuatro días después de su ingreso a UTI. Para ese momento se había retirado el apoyo vasopresor y continuaba en sedo-analgesia continua y NPT.

Aproximadamente a las 24 horas del inicio de linezolid la paciente comenzó con fiebre intermitente de 38°C, taquicardia sinusal sostenida de hasta 148 latidos por minuto, hipertensión arterial de 153/101 mmHg, midriasis bilateral, isométrica e hiporreactiva (se esperaban pupilas mióticas como efecto de los medicamentos utilizados para la sedo-analgesia continua) y clonus plantar. Ocasionalmente presentó episodios de temblor generalizado y diaforesis inexplicable que se autolimitaban. El cuadro se encauzó hacia una reacción adversa por interacción de fármacos que probablemente favorecían la sobre estimulación serotoninérgica. Bajo la sospecha; se suspendió la metoclopramida disminuyendo el clonus plantar, desapareciendo la diaforesis y el temblor a las 48 horas. Posteriormente se suspendió linezolid con lo que se tuvo remisión completa del cuadro a las 72 horas. La presión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura corporal se normalizaron. Las pupilas volvieron a ser mióticas como efecto secundario de los fármacos sedantes. El curso del cuadro fue favorable con respecto al síndrome serotoninérgico.

## Discusión

El SS es un desorden clínico subdiagnosticado asociado al uso de medicamentos que interactúan entre sí causando excesiva estimulación de los receptores centrales y periféricos de serotonina desencadenando la aparición de un florido cuadro de síntomas y signos. Aunque puede ocurrir posterior al inicio de una única droga en pacientes con sensibilidad individual. El diagnóstico se basa en los criterios de

**Cuadro 2.** Medicamentos asociados al síndrome serotoninérgico

<b>Inhibidores de recaptura de serotonina</b>
Sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram
<b>Antidepresivos</b>
Trazodona, nefazodona, bupiriona, clomipramina, venlafaxina
<b>Inhibidores de monoaminooxidasa</b>
Fenelcina, moclobemida, clorgilina, isocarboxazida, amitriptilina, nortriptilina
<b>Antipsicóticos</b>
Risperidona, olanzapina
<b>Anticonvulsivantes</b>
Valproato
<b>Analgésicos</b>
Meperidina, fentanil, tramadol, pentazocina
<b>Agentes antieméticos</b>
Ondasetron, granisetron, metoclopramida
<b>Antimigrañosos</b>
Sumatriptan
<b>Antiparkinsonianos</b>
Selegilina
<b>Medicaciones bariátricas</b>
Sibutramina
<b>Antibióticos y antivirales</b>
Linezolid, eritromicina, ritonavir, saquinavir, efavirenz
<b>Antitusígenos</b>
Dextrometorfano
<b>Drogas ilícitas</b>
Etilenedioximetanfetamina (éxtasis), dietilamina del ácido lisérgico (LSD), 5-metoxidiisopropiltryptamina, cocaína, anfetaminas
<b>Suplementos dietéticos y productos herbales</b>
Triptófano, ginseng
<b>Otros</b>
Litio, bupiriona, tandospirona

Sternbach (1991).<sup>6</sup> Dichos criterios han sido modificados a través del tiempo (Cuadro 1).<sup>7,8</sup>

Los síntomas son inespecíficos: se pueden instalar de forma rápida, en minutos después de ingerir el fármaco; si bien en la mayoría se presentan después de 6 a 24 horas del cambio de medicamento o de aumento en la dosis del mismo y van desde muy leves hasta graves poniendo en peligro la vida. Pueden ser atribuidos a una gran gama de enfermedades tanto médicas como psiquiátricas. Por ello el diagnóstico diferencial se hace difícil.<sup>7,8</sup> No se conoce su incidencia, aunque en forma general se ha llegado a estimar en 1:250 000.<sup>9</sup> En el año 2004 un organismo de monitoreo (*Toxic Exposure Surveillance System*), reportó 48,204 exposiciones a inhibidores de la recaptura de serotonina teniendo distintos grados de severidad del SS en 8187 pacientes; con una mortalidad de 103 casos. La mortalidad se asoció a coexistencia con otras drogas.<sup>10</sup> Su frecuencia cada vez es mayor y se presenta en cualquier grupo de edad, desde neonatos hasta adultos mayores. Además el 85% de los médicos desconoce la existencia del síndrome.<sup>10</sup> Son muchas las sustancias que pueden promover el SS.<sup>9,10</sup> (Cuadro 2).

En el caso de nuestra paciente también se administró NPT que contiene altas dosis de triptófano (aminoácido)

aumentando la síntesis de serotonina. La metoclopramida disminuye la recaptación de serotonina en las neuronas presinápticas y el linezolid inhibe el metabolismo de la serotonina (inhibidor del sistema MAO).<sup>9,10</sup> En este caso se fusionaron tres mecanismos para producir hiperestimulación serotoninérgica. A pesar de que dentro de los criterios diagnósticos el nivel de conciencia y la conducta no fueron valorables debido a que la paciente estaba sedada permanentemente; la clínica se hizo obvia tras el inicio del linezolid y si cumplió con criterios autonómicos y neurológicos.

La serotonina está involucrada en muchas funciones corporales. En el SNC regula la atención, la conducta y la termorregulación. Este neurotransmisor es tan importante que determina los ciclos de sueño y vigilia. Es necesaria para elaborar la melatonina. En el sistema nervioso periférico modula la motilidad gastrointestinal, vasoconstricción, contracción uterina, broncoconstricción y también se encuentra en las plaquetas favoreciendo su agregación.<sup>10,11</sup> Regula el apetito mediante la saciedad y estabiliza el deseo sexual. La serotonina interviene con otros neurotransmisores como la dopamina y la noradrenalina relacionados con la angustia, ansiedad, miedo y agresividad.<sup>11</sup> Sus bajos niveles son los que provocan depresión. El tratamiento puede ser tan sencillo como suprimir los agentes serotoninérgicos y en la mayoría de los casos los síntomas desaparecen en 24 horas. Otros requerirán soporte de los parámetros vitales para normalizarlos, sedación con benzodiacepinas, administración de antagonistas de serotonina (ciproheptadina). Algunos cuadros no remitirán con facilidad y los síntomas persistirán por varios días dependiendo de la vida media de los fármacos que condicionaron el SS. Como todo en Medicina el pronóstico es bueno si el cuadro se identifica tempranamente, de no ser así podría ser mortal si los síntomas se perpetúan y progresan.

## Conclusión

El gran problema lo representa el hecho de desconocer que existe el síndrome serotoninérgico aunado a un diagnóstico difícil; por lo tanto no se reconoce y muy probablemente sea más común de lo que creemos. Por ello se considera que el SS es una condición evidentemente iatrogénica. En las Terapias Intensivas es habitual que los pacientes estén polimedicados. Es de suma importancia que todos los profesionales de la salud estemos atentos a las interacciones medicamentosas tomando en cuenta la magnitud y la duración de acción de un fármaco, su administración previa o concomitante con otras sustancias. Las reacciones adversas son un riesgo potencial que subestimamos y de lo cual debemos estar conscientes. Sería ideal desarrollar un mecanismo de fármaco-vigilancia en todas las instituciones: se optimizarían recursos y se prevendrían resultados negativos relacionados con medicamentos.

## Referencias bibliográficas

- González AR. El Síndrome Serotoninérgico. Revista Médica de la Universidad de Costa Rica 2009;3:1-16.
- Young P, Finn BC, Álvarez F, Verdaguer MF, Bottaro FJ, Bruetman JE. Síndrome serotoninérgico. Presentación de cuatro casos y revisión de la literatura. Anales de Medicina Interna 2008;25:125-130.
- Carrillo ER, Carrillo CLD, Carrillo CJR, Uribe RM, González AD. Síndrome serotoninérgico en la Unidad de Terapia Intensiva. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva 2008;22:93-98.
- Carrillo ER, Garnica EMA, Rocha RMG, Carrillo CCA. Síndrome serotoninérgico. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM 2011;54:46-53.
- Colomar FA, Ventayol BP, Raurich JM. Síndrome serotoninérgico por interacción entre linezolid, triptófano y metoclopramida. Medicina Intensiva.

- Cartas al Director 2008;360-361.
6. Van Patten RA. Síndrome serotoninérgico. Boletín para profesionales. Centro de Información de Medicamentos y Farmacoterapéutica. Servicio de Farmacia. Hospital San Juan de Dios 2015;5:1-8
  7. Rodríguez S, Fernández S, Burger M. Síndrome serotoninérgico: a propósito de dos casos clínicos reportados al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Rev Med Uruguay 2005;21:78-82.
  8. Muñoz CH, Vargas RA. Síndrome serotoninérgico. MedUNAB 2004;7:144-150.
  9. Landin A. Journal Club: síndrome serotoninérgico. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición: Salvador Zubirán Referencia online <http://www.dolorypaliativos.org/jc19.asp> (2014. Consultado el 12 Agosto 2015).
  10. Medicina Interna. Síndrome serotoninérgico. Referencia online <http://www.elrincondelamedicinainterna.com/2013/06/sindrome-serotoninergico.html> (2013. Consultado el 3 de Septiembre 2015).
  11. Trueta C, Cercós GM. Regulación de la liberación de serotonina en distintos compartimentos neuronales. Salud Mental 2012;35:435-443.