

REPORTE DE CASO

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.51553>

Síndrome serotoninérgico en anciano con falla renal crónica tratada con linezolid: reporte de caso

*Serotonin syndrome in an old man with chronic kidney disease treated with linezolid: Case report*Mauricio Montoya-Cañón¹ • Alejandro Castro-Rodríguez² • Jorge Enrique Machado-Alba¹

Recibido: 25/06/2015 Aceptado: 09/12/2015

¹ Universidad Tecnológica de Pereira - Facultad de Ciencias de la Salud - Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia - Pereira - Colombia² Universidad de Antioquia - Facultad de Medicina - Departamento de Medicina Interna - Medellín - Colombia

Correspondencia: Jorge Enrique Machado-Alba. Calle 105 No. 14-140. Teléfono: +57 3108326970. Pereira. Colombia. Correo electrónico: machado@utp.edu.co.

| Resumen |

El síndrome serotoninérgico es una reacción adversa y potencialmente mortal a medicamentos; está caracterizado por cambios en el estado mental, hiperactividad autonómica y anomalías músculo-esqueléticas causadas por exceso de serotonina a nivel central.

Se reporta el caso de un paciente de 71 años con enfermedad renal crónica estadio V y cuadro clínico de infección intraabdominal asociada al catéter. Luego de 33 días de la hospitalización presentó temblor en manos, hiperreflexia y taquicardia. Al día 36 se tornó confuso, desorientado e incoherente, con palpitaciones y disneico.

Entre los factores de riesgo para desarrollo de síndrome serotoninérgico se encuentra el uso de linezolid, que en combinación de otros medicamentos con acción serotoninérgica —como los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, el litio, la trazodona, entre otros— se asocia con la presentación de este cuadro. El síndrome serotoninérgico puede ser evitado con una buena educación al personal médico y la modificación de las conductas de prescripción de medicamentos; el pilar del tratamiento se basa en la suspensión de los fármacos que están causando el cuadro y el planteamiento de medidas de soporte.

Palabras clave: Síndrome de la serotonina; Interacciones de drogas; Linezolid; Farmacovigilancia (DeCS).

.....
Montoya-Cañón M, Castro-Rodríguez A, Machado-Alba JE. Síndrome serotoninérgico en anciano con falla renal crónica tratada con linezolid:

reporte de caso. Rev. Fac. Med. 2016;64(2):373-76. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.51553>.

Abstract

Serotonin syndrome is a potentially fatal adverse reaction to medication. It is described as a clinical entity characterized by changes in mental status, autonomic hyperactivity and musculoskeletal abnormalities caused by excess of serotonin at the central nervous system.

A 71 years old patient with history of stage V of chronic kidney disease with clinical symptoms of intraabdominal infection associated with catheter is reported. After 33 days of hospitalization the patient began to show hand tremor, tachycardia and hyperreflexia. On day 36, the patient became confused, disoriented and incoherent, dyspneic and with palpitations.

Linezolid in combination with others drugs with serotonergic action —such as selective serotonin reuptake inhibitors, lithium, trazodone and others— has been associated with serotonin syndrome presentation. Serotonin syndrome can be avoided through a combination of medical staff education and the modification of prescription drugs behavior. The mainstay of treatment is based on the suspension of drugs that cause the symptoms and the proposal of support measures.

Keywords: Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Serotonin Syndrome; Linezolid; Drug Interactions; Pharmacovigilance (MeSH).

Montoya-Cañón M, Castro-Rodríguez A, Machado-Alba JE. [Serotonin syndrome in an old man with chronic kidney disease treated with linezolid: Case report]. Rev. Fac. Med. 2016;64(2):373-76. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.51553>.

Introducción

El síndrome serotoninérgico (SS) es una condición potencialmente mortal causada por exceso de actividad serotoninérgica a nivel del sistema nervioso central (SNC) y periférico (1-6) y cuya incidencia no se ha establecido (4). El SS es considerado una reacción adversa medicamentosa secundaria al uso de varios fármacos al mismo tiempo, al auto envenenamiento o a interacciones inadvertidas entre medicamentos que se asocian al uso de inhibidores selectivos de receptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos y otros que se caracterizan por cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica e hiperactividad neuromuscular (1,6-8).

La serotonina actúa tanto central como periféricamente: en el SNC funciona como neurotransmisor, ayuda en la regulación de la vigilia, atención, comportamiento afectivo y sexual, apetito, temperatura, tono y dolor; mientras a nivel periférico produce vasoconstricción intestinal, contracción uterina y broncoconstricción, aumenta el peristaltismo y la agregación plaquetaria (2,6,9).

Existen cuatro mecanismos proserotoninérgicos por los cuales se produce el síndrome: disminución del metabolismo de la serotonina —inhibidores de la monoaminoxidasa, linezolid—, reducción de la recaptación de serotonina —ISRS, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, cocaína—, incremento de precursores o agonistas serotoninérgicos —buspirona, antimigrañosos— y aumento de la liberación de serotonina —anfetaminas, litio, buspirona— (2,10-12).

Los síntomas empiezan a presentarse entre las primeras 6 a 24 horas después de la administración del o los medicamentos que desencadenan el cuadro (5).

Presentación de caso

Paciente de 71 años con enfermedad renal crónica (ERC) en estadio V remitido para manejo de una infección intraabdominal asociada al catéter de diálisis de 11 días de evolución; fue tratado en un hospital de segundo nivel con ceftriaxona y vancomicina intraperitoneal, así como omeprazol a dosis de 40 mg IV diarios sin mejoría clínica por lo que se remitió al centro de referencia departamental.

El paciente ingresa en regulares condiciones generales con dificultad en la movilidad, frecuencia cardíaca 75 lpm, frecuencia respiratoria 23 rpm, tensión arterial 125/83 mmHg, temperatura 38°C, saturación de O₂ 91%, con oxígeno por cánula nasal, 85kg de peso, consciente, orientado en las tres esferas, abdomen blando doloroso a la palpación y sin signos de infección en piel ni de irritación peritoneal; el resto del examen clínico sin alteraciones.

En los paraclínicos iniciales se encontró una placa de tórax y un uroanálisis sin alteración. La ultrasonografía mostró líquido libre en cavidad abdominal, cambios renales por nefropatía crónica, quistes múltiples en riñón y esteatosis hepática; además, se tomaron muestras para citoquímico y cultivo de líquido ascítico, se retiró el catéter intraperitoneal cambiándolo por uno de hemodiálisis y luego se realizó traslado a salas de medicina interna donde se añadió anfotericina B.

El paciente presentó una evolución tórpida y al cabo de 10 días de manejo antibiótico sin mejoría se cambió esquema a meropenem + vancomicina + anfotericina B. El citoquímico de líquido ascítico tuvo un índice de GASA —gradiente albúmina suero - ascitis— de 0.54, descartando hipertensión portal; el cultivo reportó la presencia de *Escherichia coli* y *Enterococcus gallinarum*. Al día siguiente, el paciente presentó dolor abdominal y náuseas, por lo que se agregó al manejo acetaminofén, metoclopramida y butil bromuro de hioscina hasta que ocho días después se cambió vancomicina por linezolid dosis de 600 mg IV cada 12 horas; con esto se evidenció una clara mejoría clínica resolviendo la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

Al cabo de 25 días de hospitalización, el paciente continuó siendo manejado con linezolid sin otros antibióticos, momento en que se sumó insomnio al cuadro clínico y para lo que se indicó trazodona 50mg en la noche.

Entre los días 30 y 33 de la hospitalización, el paciente empezó a presentar temblor en manos, hiperreflexia, taquicardia y persistencia del insomnio, por lo que se inició metoprolol de 50 a 100 mg/día. Al día 36 de hospitalización persistía sintomatología y el paciente se tornó confuso, desorientado e incoherente, con palpitaciones e hiperreflexia. Se hizo diagnóstico de SS mediante uso combinado de los criterios de Hunter y de Sternbach, por lo que se suspendieron el linezolid, el butil bromuro de hioscina, la trazodona y la metoclopramida y se cambió el omeprazol por sucralfate; además, se ordenó uso de midazolam en caso de rigidez y de lorazepam en caso de convulsión.

Al cabo de 48 horas, el insomnio remitió, el temblor disminuyó de intensidad y el paciente dejó de estar confuso y

desorientado; la taquicardia mejoró a las 72 horas, por lo que se suspendió el metoprolol, y 24 horas después de esto todos los síntomas serotoninérgicos desaparecieron.

El paciente siguió hospitalizado por aparición de tos seca y reaparición de SIRS; se realizó cultivo de líquido ascítico con características infecciosas en el que se aisló *Pseudomonas* productoras de carbapenemasas. El antibiograma mostró sensibilidad a colistina por lo que se inició junto a doripenem.

El paciente se dejó en aislamiento y continuó en manejo de sus patologías en el servicio de medicina interna. Finalmente, al cabo de cuatro días, fue transferido al servicio de hospitalización en casa para completar esquema antibiótico.

Se obtuvo el consentimiento informado del paciente y se consideraron las normas bioéticas de confidencialidad de la información para la obtención y el manejo de los datos.

Discusión

Las manifestaciones clínicas más comunes del SS son agitación, ansiedad, tremor, clonus, hiperreflexia, taquicardia, hipertermia, diaforesis y aumento de los sonidos intestinales (1,2,5,6); la presentación de los síntomas depende del grado de sobreestimulación serotoninérgica, es así como en los casos leves la condición clínica de base puede empeorar o no, presentando tremor de forma intermitente, mioclonias, diaforesis, inquietud, midriasis, taquicardia e hiperreflexia (13); en los casos moderados, los síntomas generan malestar importante y requieren tratamiento: se evidencia taquicardia, hipertensión, hipertermia, diarrea, hiperreflexia, clonus de predominio en miembros inferiores, clonus ocular, alteraciones mentales, agitación, irritabilidad, confusión e insomnio (10). Los casos severos se manifiestan como una emergencia con delirios, alucinaciones, manía, escalofríos, convulsiones, hipertermia severa mayor de 41°C secundaria al aumento de la actividad muscular, choque, labilidad de presión arterial, taquipnea, rigidez, rabdomiólisis, falla renal, coagulación intravascular diseminada, falla múltiple de órganos, coma y finalmente la muerte (10).

El diagnóstico del SS es clínico y se han propuesto varios modelos de criterios diagnósticos, entre ellos los de Sternbach —sensibilidad de 75% y especificidad 96%— y los de Hunter —sensibilidad de 84% y especificidad 97%—. Los criterios de Hunter evalúan la presencia de clonus espontáneo, clonus inducible u ocular más agitación y diaforesis, o estos tipos de clonus e hipertonía y temperatura mayor a 38°C o tremor e hiperreflexia con el antecedente de haber consumido un fármaco con propiedades serotoninérgicas en las últimas cinco semanas (1,2,14-16); mientras que los de Sternbach

incluyen la reciente introducción o el incremento de la dosis de un fármaco con propiedades serotoninérgicas conocidas, la ausencia de otras etiologías posibles (infecciones), y al menos tres de los siguientes síntomas: cambios en el estado mental, agitación, mioclonus, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos, tremor, diarrea, incoordinación y fiebre (14).

El diagnóstico diferencial del SS se hace con: 1) síndrome neuroléptico maligno que se asocia con la presencia de medicamentos antipsicóticos o agonistas dopaminérgicos, se presenta en los primeros nueve días de iniciada la medicación y se manifiesta por rigidez muscular y bradicinesia; 2) hipertermia maligna en quienes recibieron anestésicos inhalados o relajantes musculares despolarizantes como succinilcolina que se presenta en los primeros minutos hasta 24 horas posteriores a la exposición y se manifiesta con piel moteada, cianosis, rigidez e hiporreflexia, y 3) síndrome anticolinérgico asociado a empleo de estos agentes que se presenta con retención urinaria, disminución de los sonidos intestinales y piel eritematosa, seca, caliente, pero con tono muscular y reflejos normales (1,2,4,6,8,10).

La base del tratamiento en los casos leves consiste en la suspensión inmediata de los medicamentos con acción serotoninérgica y medidas de soporte que corresponden a administración de líquidos endovenosos y control de los signos vitales (2). No se recomienda el uso de β -bloqueadores porque pueden producir hipotensión y enmascarar la taquicardia, que se utiliza como parámetro clínico de seguimiento del SS (6). En los casos moderados, las benzodiazepinas mejoran la agitación y el tremor (1); en los casos severos, además de las medidas anteriores, se debe realizar sedación inmediata, parálisis neuromuscular e intubación orotraqueal. La ciproheptadina a altas dosis se recomienda como antídoto, con una dosis inicial de 12mg seguido de 2mg cada dos horas si los síntomas continúan y mantenimiento con 8mg cada seis horas (1,2,4-6,10).

La prevención del SS se basa en el conocimiento de las posibles interacciones medicamentosas y de los efectos secundarios de los fármacos que recibe un paciente determinado y el cambio en las conductas de prescripción (1,2,6,9,10,12,17).

En este caso se encuentra un paciente de 71 años con ERC, quien empezó a presentar síntomas sugestivos de SS posteriores al inicio de terapia con linezolid asociado a trazodona. Ambos medicamentos se han relacionado con cuadros de este tipo por disminución de la recaptación de serotonina y por compartir la vía renal de eliminación sin importar sus dosis, ya que con ayuda de los reportes de caso publicados hasta la fecha se puede deducir que las dosis de los fármacos de riesgo no

afectan tanto como la asociación de dos o más medicamentos que alteren el metabolismo de la serotonina a nivel central, como lo son trazodona, metoclopramida y linezolid; el omeprazol, que se consideró como otro de los implicados en la reacción adversa medicamentosa, se ha reportado como causante de aumentar la toxicidad del linezolid.

Se puede concluir que se trata de un caso de SS debido a la asociación de varios fármacos con potencial de elevar las concentraciones de serotonina. También se puede reportar que se observó la mejoría de la sintomatología posterior al retiro de los factores precipitantes como esta descrito en la literatura (1-3,7,8,15-18).

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por las autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. **Ables AZ, Nagubilli R.** Prevention, recognition, and management of serotonin syndrome. *Am. Fam. Physician.* 2010;81(9):1139-42.
2. **Boyer EW, Shannon M.** The serotonin syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2005;352(11):1112-20. <http://doi.org/dcm6bq>.
3. **Gupta V, Karnik ND, Deshpande R, Patil MA.** Linezolid-induced serotonin syndrome. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2012008199. <http://doi.org/bfd4>.
4. **Perry PJ, Wilborn CA.** Serotonin syndrome vs neuroleptic malignant syndrome: a contrast of causes, diagnoses, and management. *Ann. Clin. Psychiatry.* 2012;24(2):155-62.
5. **Thanacoody R.** Serotonin syndrome. *Medicine.* 2012;40(2):63-4. <http://doi.org/fx3fgq>.
6. **Volpi-Abadie J, Kaye AM, Kaye AD.** Serotonin syndrome. *Ochsner J.* 2013;13(4):533-40.
7. **Iqbal MM, Basil MJ, Kaplan J, Iqbal MT.** Overview of serotonin syndrome. *Ann. Clin. Psychiatry.* 2012;24(4):310-8.
8. **Go AC, Golightly LK, Barber GR, Barron MA.** Linezolid interaction with serotonin reuptake inhibitors: report of two cases and incidence assessment. *Drug Metabol. Drug Interact.* 2010;25(1-4):41-7. <http://doi.org/dd8pp2>.
9. **Miller DG, Lovell EO.** Antibiotic-induced serotonin syndrome. *J. Emerg. Med.* 2011;40(1):25-7. <http://doi.org/fp757k>.
10. **Dvir Y, Smallwood P.** Serotonin syndrome: a complex but easily avoidable condition. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2008;30(3):284-7. <http://doi.org/c75ks9>.
11. **Wooltorton E.** Triptan migraine treatments and antidepressants: risk of serotonin syndrome. *CMAJ.* 2006;175(8):874. <http://doi.org/fpx7v5>.
12. **Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D.** Serotonin syndrome: a brief review. *CMAJ.* 2003;168(11):1439-42.
13. **Radomski JW, Dursun SM, Reveley MA, Kutcher SP.** An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Med. Hypotheses.* 2000;55(3):218-24. <http://doi.org/fgw28z>.
14. **Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM.** The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM.* 2003;96(9):635-42. <http://doi.org/cctmmp>.
15. **Falls BA, Gurrera RJ.** Serotonin syndrome in a patient on tramadol, bupropion, trazodone, and oxycodone. *Psychosomatics.* 2014;55(3):305-9. <http://doi.org/bfd5>.
16. **Álvarez-Omar A, Anía-Lafuente BJ, Rodríguez-Otero F, Betancor-León P.** La hipertensión arterial, ¿factor de riesgo para el síndrome serotoninérgico? *Hipertens Riesgo Vasc.* 2011;28(3):112-14. <http://doi.org/d23p37>.
17. **Poeschla BD, Bartle P, Hansen KP.** Serotonin syndrome associated with polypharmacy in the elderly. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2011;33(3):301.e9-11. <http://doi.org/c6p3jq>.
18. **Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH.** Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012;73(1):27-36. <http://doi.org/d6tx69>.