

Probable síndrome serotoninérgico por interacción entre linezolid y meperidina

Probable serotonin syndrome due to linezolid and meperidine interaction

Sr. Director:

El síndrome serotoninérgico es una reacción adversa farmacológica caracterizada por un súbito inicio de la tríada estado mental alterado, disfunción del sistema autonómico y alteraciones neuromusculares¹. Los síntomas pueden ir desde la agitación al coma, incluidas crisis mioclónicas, hiperreflexia, sudoración, taquicardia, hipotensión y fiebre²⁻⁴. Puede suponer una complicación grave en el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) y otros fármacos potenciadores de la transmisión serotoninérgica. Es una reacción idiosincrásica y se ha descrito con el uso de monoterapia, combinación de fármacos, sobredosificación y con el uso de fármacos de abuso. Linezolid es un antibiótico del grupo de las oxazolidinonas que se comporta como un inhibidor débil, reversible y no selectivo de la MAO humana. Los inhibidores no selectivos o que inhiben el subtipo A de la enzima han sido asociados a casos severos de síndrome serotoninérgico, especialmente cuando se usan en combinación con opioides, ISRS o anfetaminas⁵.

A continuación se describe un probable caso de síndrome serotoninérgico por asociación de linezolid y meperidino en un paciente de cuidados intensivos.

Descripción del caso

Paciente varón de 57 años con larga evolución en cuidados intensivos por síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) secundarios a proceso postquirúrgico. Se trata de un paciente gastrectomizado, que desarrolló en el post-operatorio una doble fístula pleural y digestiva con colocación de prótesis endoscópica y posterior reapertura de fístula. Ha tenido simultáneamente diversos procesos infecciosos sistémicos (empiema, peritonitis, herida quirúrgica y respiratorio) tratados empíricamente o mediante antibiograma. Además ha presentado repercusión orgánica persistente con necesidad de soporte vasopresor para control hemodinámico y respiratorio sin posibilidad de avanzar en el *weaning*.

El día 11 de estancia en cuidados intensivos se introduce tratamiento con linezolid por vía intravenosa, 600 mg/12 h por aislamiento de *Enterococcus faecium* resistente a meticilina, sensible a linezolid, en el empiema pleural bilateral. El resto de tratamiento es: enoxaparina 40 mg/24 h (11 días), propofol 300 mg/h y meperidina 15 mg/h en perfusión continua (como sedoanalgesia) (10 días), meropenem 1 g/8 h (10 días), amikacina 1,2 g/24 h (5 días), anidulafungina 100 mg/24 h (9 días), actrapid 50 U al día (11 días) y midazolam 7 mg si desadaptación a la ventilación. A las 48 h del inicio de linezolid se observan crisis comiciales en relación con movimientos tonicoclónicos preferentemente de extremidades superiores y tronco sin llegar a generalizarse, transitorios (pocos minutos de duración) y

repetidos a lo largo del día. Se observa también hiperreflexia, discreta acidosis metabólica y empeoramiento grave de la fiebre, leucocitosis, marcadores de inflamación y estado hemodinámico (hipotensión). Ante la sospecha de síndrome serotoninérgico se sustituye meperidino por fentanilo y se añade midazolam, 10 mg/h, en perfusión continua al esquema de sedoanalgesia para la mejora del cuadro y noradrenalina para el soporte hemodinámico.

Toda la batería de cultivos microbiológicos fue negativa con la excepción de los drenajes torácico y abdominal, en los que se aisló *Candida* spp. Anidulafungina fue sustituida por anfotericina B liposomal en dosis de 4 mg/kg/día. Linezolid fue también suspendido y se pautó daptomicina, 350 mg/24 h, ya que no se puede descartar la posibilidad de síndrome serotoninérgico en la asociación de linezolid con fentanilo, aunque dicha interacción sea poco probable.

Tras el cambio de tratamiento las mioclonías e hiperreflexia mejoraron antes de 24 h, hasta desaparecer por completo al segundo día. La fiebre, leucocitosis e hipotensión mejoraron también progresivamente, aunque la acidosis metabólica persistió.

La reacción adversa fue comunicada al centro autonómico de farmacovigilancia mediante el sistema de tarjeta amarilla.

Comentario

El diagnóstico de síndrome serotoninérgico suele ser difícil de realizar por la presencia de síntomas inespecíficos y comunes a otras entidades. Esta problemática puede ser todavía mayor en el caso de un paciente crítico y polimedcado como el que nos ocupa, donde los síntomas pueden ser atribuidos a múltiples factores de la enfermedad o del abordaje farmacológico. En este caso el diagnóstico se basó en el brusco comienzo de síntomas tras la adición de linezolid y la rápida recuperación tras la suspensión de los fármacos implicados. Las alteraciones neuromusculares (mioclonías) son el hallazgo más significativo para establecer el diagnóstico de síndrome serotoninérgico. Además, el paciente presentó otros síntomas (hiperreflexia, fiebre, acidosis metabólica, leucocitosis e hipotensión) que aplicados a los criterios diagnósticos de Sternbach y Dunkley lo confirmaron como tal. El algoritmo de Karch-Lasagna⁶, que estima la probabilidad de que un efecto adverso esté relacionado con fármacos, refirió como probable esta asociación. Podría ser considerado como posible si se considera que otras circunstancias (infección o alteraciones metabólicas) podrían explicar la reacción adversa.

El síndrome serotoninérgico se consideró que estaba provocado por la asociación de linezolid y meperidino. La reacción se encuentra bien descrita y parece estar relacionada con el aumento de la concentración de serotonina en el cerebro⁷. Otros opioides como tramadol o dextrometorfano también pueden ocasionar el síndrome. La secuencia temporal de aparición de síntomas también está de acuerdo con lo descrito en la literatura médica.

El tratamiento del paciente se realizó de acuerdo con las recomendaciones. Se retiraron los fármacos implicados y se establecieron medidas de soporte (benzodiazepinas y vasopresores).

En resumen, parece que linezolid puede causar síndrome serotoninérgico cuando es asociado a otros fármacos que potencian la transmisión de serotonina. Se recomienda precaución en su uso cuando se emplea en pacientes polimedicados o en tratamiento con psicofármacos.

Bibliografía

1. Lavery S, Ravi H, McDaniel WW, Pushkin YR. Linezolid and Serotonin Syndrome. *Psychosomatics*. 2001;42:432-4.
2. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*. 1991;148:705-13.
3. 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;96:635-42.
4. Dolz Aspas R, Juyol Rodrigo MC, Gracia Sánchez P. Polifarmacia y síndrome serotoninérgico. *An Med Interna (Madrid)*. 2008;25:373.
5. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Eng J Med*. 2005;352:1112-20.
6. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1977;21:247-54.
7. Stockley IH. Interacciones farmacológicas. 3.ª edición. Pharmaceutical Press: London; 2008.

J.J. Elizondo Armendáriz*, E. Pellejero Hernando, M.M. Noceda Urarte y M. Gutiérrez Valencia

Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario de Navarra B, Pamplona, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jelizona@cfnavarra.es
(J.J. Elizondo Armendáriz).

doi:10.1016/j.farma.2011.10.006

Osteomielitis asociada a una bacteriemia por *Staphylococcus aureus* con susceptibilidad reducida a vancomicina tratada con daptomicina

Osteomyelitis associated with *Staphylococcus aureus* infection and reduced susceptibility to vancomycin treated with daptomycin

Sr. Director:

La osteomielitis asociada a implante de prótesis ósea es una de las complicaciones infecciosas más frecuentes en traumatología. Su incidencia se sitúa alrededor del 5%, aislándose generalmente microorganismos grampositivos, fundamentalmente *Staphylococcus* sp.¹. El reemplazamiento o retirada de prótesis y/o desbridamiento del área, seguido de tratamiento antibiótico prolongado, suele ser suficiente para resolver la infección. Sin embargo, las resistencias, la larga duración de los tratamientos y la baja biodisponibilidad ósea de ciertos antibióticos complican el éxito, y fracasan casi la mitad de los tratamientos para osteomielitis².

Se describe el tratamiento exitoso con daptomicina de un paciente con osteomielitis producida por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (SARM) y sensibilidad reducida a vancomicina, tras fracaso con linezolid a pesar del antibiograma favorable.

Varón de 49 años, sin alergias conocidas, que tiene como antecedentes patológicos de interés ser ex fumador de 2/4 paquetes/día y ex adicto a drogas por vía parenteral; actualmente es consumidor de metadona (60 mg/día); diagnosticado de VIH hace 23 años y en tratamiento con éxito con la combinación nevirapina/zidovudina/lamivudina; virus de la hepatitis C y B positivos y en respuesta virológica precoz completa. Correctamente tratado de tuberculosis pulmonar hace 12 años.

El paciente ingresa (8 meses antes del presente episodio) por absceso en la cara posterior de la pierna diagnosticado

como artritis séptica con destrucción parcial de la cabeza del fémur izquierda. No se obtuvieron aislamientos positivos en cultivos y se realizó tratamiento empírico con cloxacilina más ciprofloxacino intravenosos. Se descartó posible TBC ósea.

Posteriormente (6 meses antes), reingresa por absceso paravertebral y espondilodiscitis en D3-D4 objetivado por gammagrafía ósea y resonancia magnética (RM). Ecocardiograma sin alteraciones. Además, presenta un cuadro febril acompañado de tos purulenta no hemoptoica. Se inicia tratamiento con ceftazidima y se realizan cultivos seriados, descartando la posibilidad de tuberculosis pulmonar. Los cultivos de esputo resultaron positivos para *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* BLEE (betalactamasas de espectro extendido) por lo que se cambió el tratamiento antibiótico empírico a ertapenem, completando una semana. Se le da el alta estable y afebril.

Otro ingreso previo (3 meses antes) cursa con dorsalgia intensa y fiebre, con limitación de la fuerza en miembros inferiores, y paraparesia. Se solicitó RM urgente por sospecha de compresión medular y se cursaron hemocultivos. Se inició empíricamente tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico. El hemocultivo resultó positivo para SARM (tabla 1) siendo negativo para las tinciones Ziehl-Nielsen, Grocott, PAS-díastasa, por lo que se rota el tratamiento antibiótico a vancomicina (perfusión continua manteniendo una concentración plasmática en estado estacionario 20-25 mg/dl) y gentamicina por su sinergia. Además se realiza artrodesis instrumentada para liberación del canal medular. Se descartó proceso neoplásico mediante biopsia ósea y tras 2 semanas de buena evolución de la herida se suspende el aminoglucósido. Tras 8 semanas de tratamiento con vancomicina el paciente es dado de alta con linezolid oral durante 4 semanas.

El paciente ingresa por síndrome febril 5 días después de suspender linezolid. Se cursan hemocultivos y se inicia empíricamente ertapenem por los aislamientos positivos de ingresos previos y sospecha de foco respiratorio. El resultado del estudio microbiológico se informó como aislamiento de SARM con sensibilidad reducida a vancomicina (tabla