

CARTA AL EDITOR

Síndrome serotoninérgico inducido por amoxicilina-clavulánico

Serotonin syndrome induced by amoxicillin clavulanic

Sr. Editor,

El síndrome serotoninérgico (SS) es un trastorno poco frecuente y potencialmente mortal, el cual se debe a un aumento excesivo de actividad serotoninérgica en el sistema nervioso central¹. Su gravedad es muy variable, desde casos leves que pueden llegar a pasar desapercibidos, a casos letales (2,5%)². Típicamente se produce por el uso de fármacos con acción serotoninérgica, como los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), entre otros. Sin embargo, lo que no es bien conocido es que puede desencadenarse por el inicio de fármacos sin clara acción serotoninérgica en pacientes con toma concomitante de antidepresivos^{3,4}. Presentamos el caso de un SS precipitado por amoxicilina-clavulánico.

Mujer de 78 años con diagnóstico de síndrome depresivo crónico y artrosis que es llevada por su familia a Urgencias por somnolencia. Recibía tratamiento crónico con varios fármacos, incluyendo pregabalina 25 mg, fentanilo parches 100 mcg, duloxetina 60 mg y trazodona 100 mg. No se habían realizado cambios en dicha pauta recientemente, aunque la familia no podía asegurar un adecuado cumplimiento dado que la paciente tomaba sus pastillas de dos botes donde las guardaba mezcladas. Unos cinco días antes había iniciado tratamiento con amoxicilina-clavulánico para infección en partes blandas del pie (uña encarnada). Tras el inicio de la antibioterapia la paciente presentó cambios en su comportamiento con tendencia al sueño y asociando rigidez en extremidades inferiores y diaforesis muy marcada. Al llegar a Urgencias la tensión arterial se encontraba en rango normal (127/74) pero presentaba taquicardia (Fc 117 lpm) y febrícula (temperatura 37.2°C). En la exploración general destacaba de forma muy llamativa sudoración profusa generalizada además de sequedad de mucosa oral, taquicardia sinusal y enrojecimiento periungueal en primer dedo de pie izquierdo. Desde el punto de vista neurológico la paciente presentaba buen nivel de consciencia, pero con

inquietud psicomotriz, hipertonia en extremidades inferiores simétrica con hiperreflexia muscular generalizada y clonus aquileo bilateral sin signo de Babinski. Los estudios complementarios incluyendo analítica completa, sedimento de orina, TAC craneal, ECG y radiografía de tórax, no mostraron alteraciones significativas. Ante la sospecha de probable SS desencadenado por el inicio de amoxicilina en el contexto de toma crónica de fármacos con acción serotoninérgica, se decidió retirar la medicación potencialmente involucrada, ingresando la paciente para manejo sintomático (sueroterapia, benzodicepinas a dosis bajas, analgesia y antitérmicos). La evolución fue muy favorable, encontrándose completamente recuperada tres días después.

El SS es una entidad probablemente infradiagnosticada pero que debe estar presente en el diagnóstico diferencial de las personas con alguno de los síntomas anteriormente descritos (hipertermia, diaforesis, rigidez, etc.), especialmente en el contexto de polifarmacia o cambios recientes en las pautas de medicación⁴. Su frecuencia es muy variable (hasta 15% de pacientes con abuso de fármacos antidepresivos), siendo más habitual en pacientes de edades extremas y con polifarmacia. Clínicamente se ha descrito la triada clásica de alteración del estado mental, hiperactividad autonómica y trastornos neuromusculares (típicamente más llamativos en extremidades inferiores). En la práctica, la sintomatología es muy variable, pudiendo presentarse con somnolencia, delirio, ansiedad, agitación, desorientación, midriasis, sudoración, hipertermia, diarrea y aumento del peristaltismo, hiperreflexia y clonus, clonus ocular, rigidez muscular, o temblor, llegando en casos graves a producir rhabdomiólisis, inestabilidad hemodinámica y fallo multiorgánico. El diagnóstico es clínico y se basa en comprobar que el paciente tiene síntomas y signos compatibles (fig. 1)⁵, que se ha expuesto a fármacos que lo pueden provocar (tabla 1)⁶, y que otras causas han sido excluidas. En el caso presentado la paciente recibía con buena tolerabilidad dos fármacos que disminuyen la recaptación de serotonina a nivel presináptico (trazodona y duloxetina) y un fármaco agonista del receptor de serotonina postsináptico (fentanilo). Sin embargo, el detonante fue el introducir la amoxicilina-clavulánico, sin poder descartar un mal cumplimiento de la medicación que recibía previamente. Aunque el mecanismo no es conocido, se han descrito casos en pacientes con toma concomitante de antidepresivos desencadenados por el inicio de fármacos sin clara acción serotoninérgica^{7,8}, habiéndose reportado hasta un total de 86 casos desde el año 1997 en relación

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2023.06.002>

0213-4853/© 2024 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

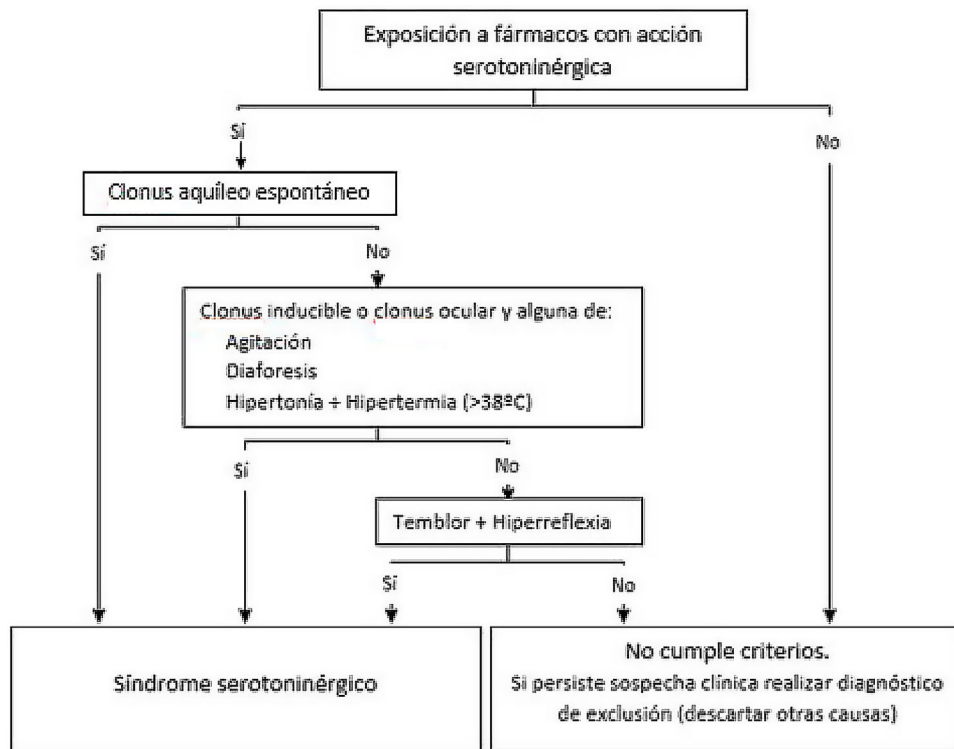


Figura 1 Algoritmo diagnóstico del síndrome serotoninérgico¹⁰.

Tabla 1 Mecanismo de acción y posibles agentes involucrados en el aumento de actividad serotoninérgica¹⁰

Mecanismo	Agentes implicados
Aumento de la formación de serotonina	Triptófano, oxitriptán
Aumento de la liberación de serotonina	Anfetaminas (incluyendo dextroanfetamina y metanfetaminas) Tóxicos: cocaína, MDMA (éxtasis) Mirtazapina
Inhibición de la recaptación de serotonina	Tóxicos: cocaína, MDMA (éxtasis) Opioides: tramadol, meperidina, pentazocina, dextrometorfano ISRS: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina IRSN: desvenlafaxina, venlafaxina, duloxetina, levomilnacipran, minacipran Moduladores de la serotonina (trazodona, nefazodona, vilazodona, vortioxetina) Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina y derivados) y tetracíclicos (maprotilina, mirtazapina, etc.) Estimulantes del SNC: metilfenidato, dimetilfenidato Antagonistas del receptor 5-HT ₃ (dolasetron, granisetron, ondansetron, palonosetron) Otros: bupropion, sibutramina, ciclobenzaprina <i>Hypericum perforatum</i> (hierba de San Juan)
Inhibición del metabolismo de la serotonina por inhibición de MAO	MAO no selectivos (isocarboxazida, linezolid, fenelzina, tranilcipromina, <i>Peganum harmala</i> o alharma) MAO-A (meclobemida, azul de metileno) MAO-B (rasagilina, safinamida, selegilina)
Agonistas directos del receptor de serotonina	Triptanes (almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, zolmitriptán) Fentanilo Derivados ergóticos (ergotamina, dihidroergotamina, metilergonovina) LSD Otros: buspirona, lasmiditan, lorcaserin, metaxalona
Aumento de la sensibilidad del receptor	Litio

MAO: inhibidores de la monoaminoxidasa; IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; LSD; ácido lisérgico; MAO: monoaminoxidasa; MDMA: 2,3 metilendioxi metanfetamina; SNC: sistema nervioso central.

con la amoxicilina, lo que representa 0,1% de los eventos adversos producidos por dicho antibiótico (86/82.247)⁹.

En conclusión, el SS es una entidad a tener en cuenta en pacientes que reciben fármacos con acción serotoninérgica y que desarrollan síntomas compatibles. La utilización de algunos antibióticos de uso común «como la amoxicilina» puede ser el desencadenante de SS, por lo que en pacientes que reciben fármacos con acción serotoninérgica debería evitarse su prescripción si es posible, especialmente si no hay control óptimo de la adherencia.

Bibliografía

1. Boyer EW, Shannon M. Serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1112–20.
2. Prakash S, Rathore C, Rana K, Prakash A. Fatal serotonin syndrome: a systematic review of 56 cases in the literature. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021;59:89–100.
3. Miller DG, Lovell EO. Antibiotic-induced serotonin syndrome. *J Emerg Med*. 2011;40:25–7.
4. Viesca-Contreras V. Serotonergic syndrome caused by linezolid and metoclopramide: a case report. *Rev Med MD*. 2015;6:96–100.
5. Mason PJ, Morris VA, Balczak TJ. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:201–9.
6. 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.
7. Chiew AL, Buckley NA. The serotonin toxidrome: shortfalls of current diagnostic criteria for related syndromes. *Clin Toxicol (Phila)*. 2022;60:143–58.
8. Connor H. Serotonin syndrome after single doses of co-amoxiclav during treatment with venlafaxine. *J R Soc Med*. 2003;96:233–4.
9. eHealthMe. Amoxicillin and Serotonin syndrome - a phase IV clinical study of FDA data. Disponible en: <https://www.ehealthme.com/ds/amoxicillin/serotonin-syndrome/> [consultado 21 Sep 2021].
10. Boyer EW. Serotonergic syndrome (serotonin toxicity). UpToDate. 2022;23. Disponible en: www.uptodate.com.

L. Naya Ríos^{a,*}, D. Santos García^a, C. Cores Bartalomé^a
e I. Docampo Carro^b

^a *Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España*

^b *Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Lucia.Naya.Rios@sergas.es
(L. Naya Ríos).