

**Alguna cosa más  
que una distonía  
por  
metoclopramida...**

**GITAB 20/02/2013**

**Aranzazu Fernández-Martínez, MD, R2**

**JR Alonso, MD, PhD**

**Urgencias HCPB**

# Caso clínico

# Antecedentes personales

- Varón 45 años
- Fumador activo DA 30,
- Consumo enol 20gr/día
- Ex-consumidor cocaína inhalada 22-24 a, tratamiento deshabituación, consumo esporádico.

# Antecedentes personales

- VIH:
  - Diagnóstico 1993: estudio condilomas perianales.
  - No IO.
  - TARV 1997-2010, reinicio Jul/11 (ATP).
  - Oct/12: CD4 775, CV 16970
- Hepatopatía crónica
  - VHC, IFN-PEG + RBV 2003 con RV
  - VHB.

# Antecedentes personales

- Rasgos desadaptativos personalidad:
  - Tentativa autolítica Oct/12: ingreso hospitalario.
- Trastorno por dependencia:
  - Cocaína
  - Hipnosedantes (BDZ)
- Medicación habitual:
  - Atripla (efavirenz + emtricitabina + tenofovir)
  - Fluoxetina 40mg/24h

# Enfermedad actual

- Temblor y diaforesis 6 h evolución tras alta hospitalaria por GEA
- Desde entonces consumo de 4 dosis de metoclopramida + medicación habitual
- No consumo de tóxicos durante el último mes

# Exploración física

- FR 24, FC 140, Sat O2 100%, TA 158/100, T<sup>a</sup> 36,5°C
- C y O, diaforético. Normocoloreado
- AC: RsCsRs, no soplos
- AR: MVC sin ruidos sobreañadidos
- ABD blando, depresible, no masas ni megalias, no doloroso, peristaltismo presente, no peritonismo

# Laboratorio

Glc	117	BRB	0.8
Cr	1,31	CK	262
Na	140	PCR	0.28
K	4,1	Leuc	14200
AST	35	N	10800
ALT	45	HTO	51%
GGT	24	Hb	17
FA	169	Plaq	250000

EQUILIBRIO A-B	
pH	7.403
pCO2	33
pO2	75.6
Bicarbonato	21.1

# Electrocardiograma



# Evolución

- 10h: reconsulta por temblor:
  - Tóxicos en orina: cocaína +
  - Orientación: síndrome abstinencia
  - Diazepam 15mg, alta hospitalaria
- 5 días: visita H. D. Infecciones:
  - Mejoría clínica
  - Consumo puntual cocaína 23/01
  - Ha dejado fluoxetina

# Diagnóstico diferencial

- Síndrome serotoninérgico
- Intoxicación cocaína
- Síndrome abstinencia cocaína
- Otros

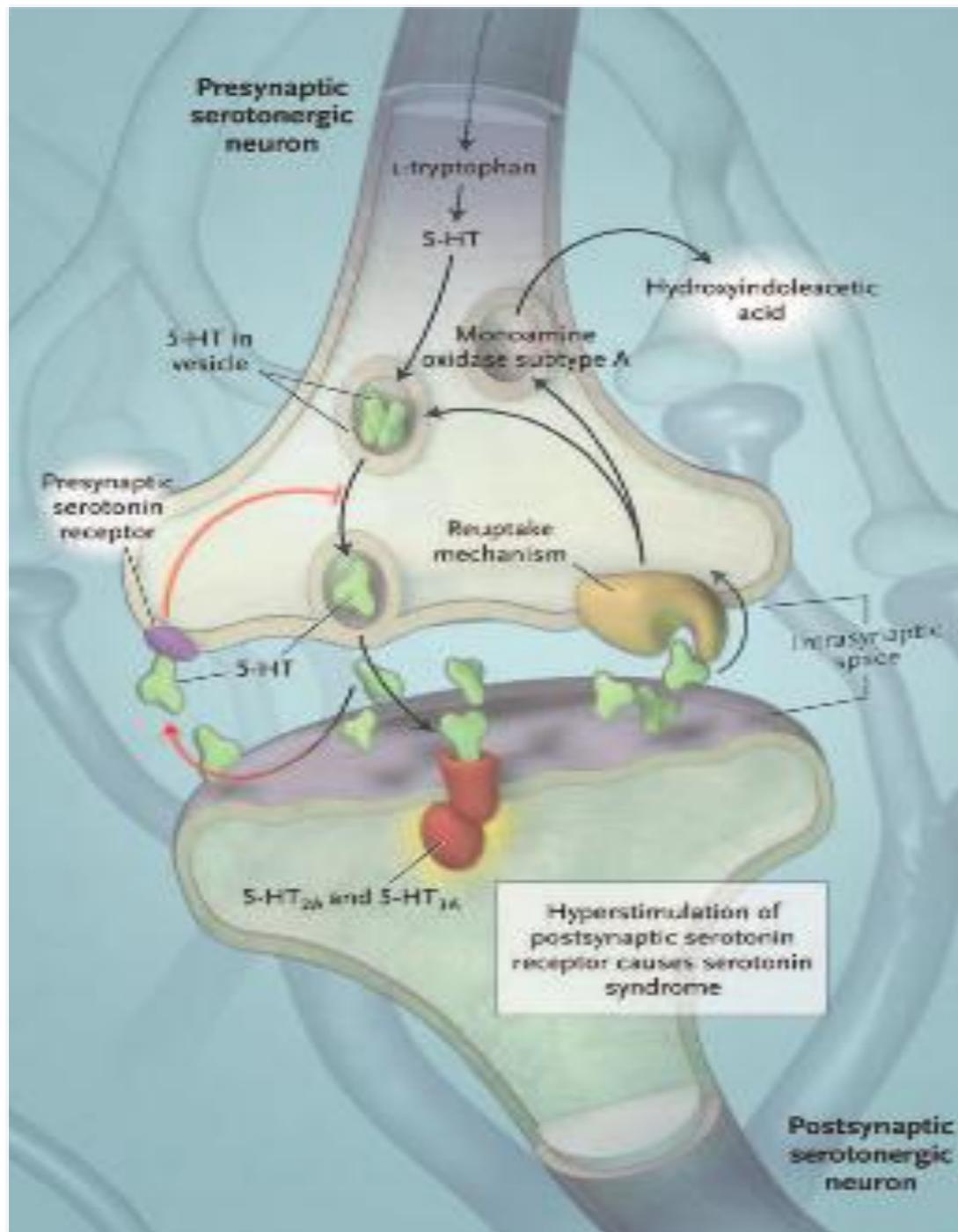
# Sd. Serotoninérgico

- ↑ actividad 5-HT en SN:
  - Iatrogénico
  - Interacciones farmacológicas
  - Intento autolítico
- Espectro clínico: leve → grave:
  - No suspensión tto, ↑ dosis
  - Agregación F pro-serotoninérgico
- Infradiagnosticado:
  - Síntomas inespecíficos
  - Baja sospecha diagnóstica (85% no Dx D)

# Epidemiología

- Incidencia ↑ paralelamente al uso de F serotoninérgicos
- En 2004:
  - 48.204 exposiciones ISRs
  - 8.187 síntomas
  - 103 muertes
- Asociación otros F
- 14-16% sobredosificaciones ISRSs

# Fisiopatología



- 5-HT: decarboxilación + hidroxilación L-Trp
- Regulación: mecanismos de recaptación + feedback + metabolismo enzimático
- R: 5-HT<sub>1</sub>-5HT<sub>7</sub> (postsinápticos 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2A</sub>)
- SNC: núcleos rafe: atención, comportamiento, termorregulación, nocicepción, tono motor
- SNP: tono vascular, motilidad GI

# Anamnesis

## Drugs associated with the serotonin syndrome

Selective serotonin-reuptake inhibitors: sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, **paroxetine**, and citalopram

Antidepressant drugs: trazodone, nefazodone, buspirone, doxepin, and venlafaxine

Monoamine oxidase inhibitors: phenelzine, moclobemide, clorgiline, and isocarboxazid

Anticonvulsants: valproate

Analgesics: meperidine, fentanyl, tramadol, and pentazocine

Antiemetic agents: ondansetron, granisetron, and **metoclopramide**

Antimigraine drugs: sumatriptan

Bariatric medications: sibutramine

Antibiotics: linezolid (a monoamine oxidase inhibitor) and ritonavir (through inhibition of cytochrome P-450 enzyme isoform 3A4)

Over-the-counter cough and cold remedies: dextromethorphan

Drugs of abuse: methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or "ecstasy"), lysergic acid diethylamide (LSD), 5-methoxydisopropyltryptamine ("foxy methoxy"), Syrian rue (contains harmine and harmaline, both monoamine oxidase inhibitors)

Dietary supplements and herbal products: tryptophan, *Hypericum perforatum* (St. John's wort), *Panax ginseng* (ginseng)

Other: lithium

## Drug interactions associated with severe serotonin syndrome

Zoloft, Prozac, Sarafem, Luvox, Paxil, Celexa, Desyrel, Serzone, Buspar, Anaf-ranil, Effexor, Nardil, Manerix, Marplan, Depakote, Demerol, Duragesic, Sublimaze, Ultram, Talwin, Zofran, Kytril, Reglan, Imitrex, Meridia, Redux, Pondimin, Zyvox, Norvir, Parnate, Tofranil, Remeron

Phenelzine and meperidine

Tranlycypromine and imipramine

Phenelzine and selective serotonin-reuptake inhibitors

Paroxetine and buspirone

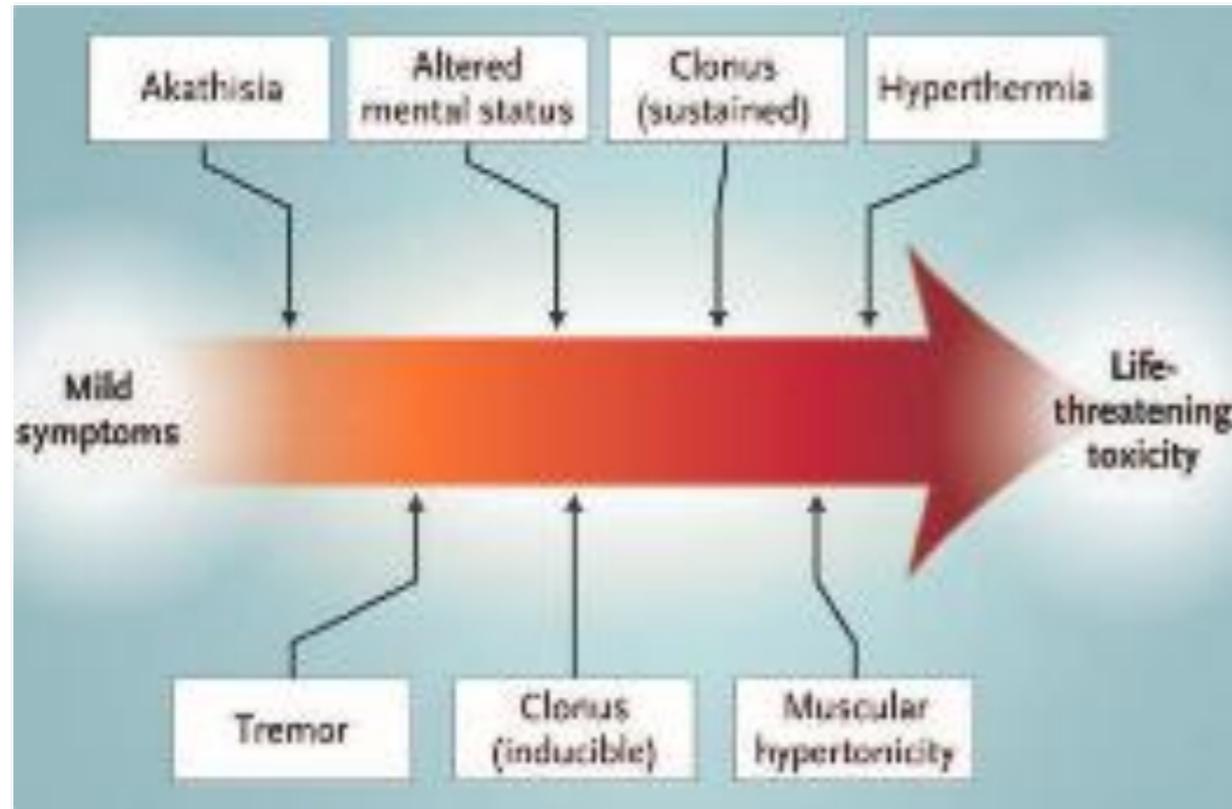
Linezolid and citalopram

Moclobemide and selective serotonin-reuptake inhibitors

Tramadol, venlafaxine, and mirtazapine

- Descripción detallada de F, cambio en dosificación y frecuencia.
- Intención autolítica: ingesta intencional > toxicidad que exposición accidental

# Clínica



Sintomatología: leve a grave dependiendo del grado de actividad serotoninérgica

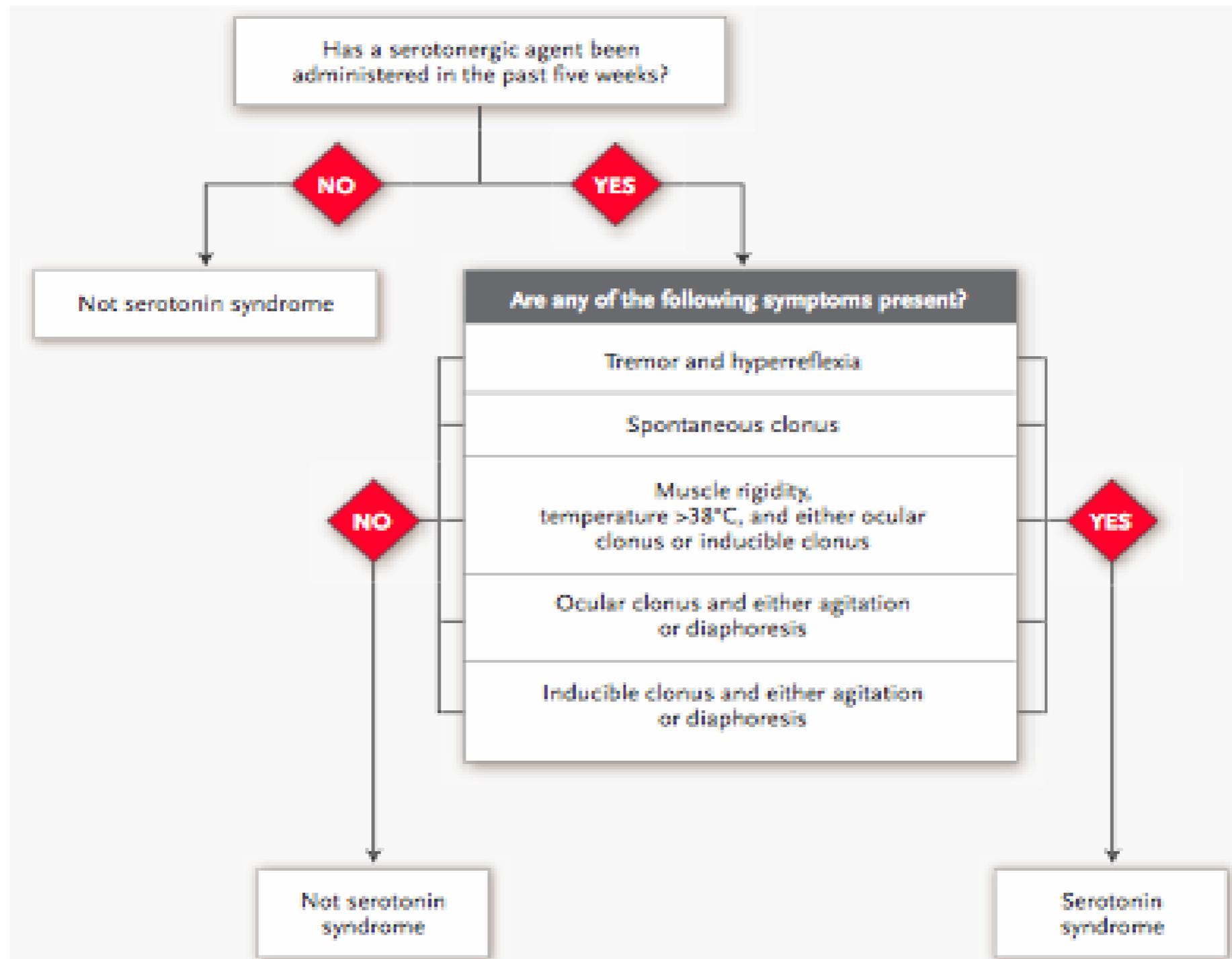
Instauración síntomas: 60% en 6h tras inicio F o sobredosificación

Estado mental	Ansiedad
	Delirium
	Inquietud
	Desorientación
Hiperactividad NM (MMII)	Temblor
	Rigidez muscular
	Mioclonus
	Hiperreflexia
	Babinski bilateral
Periférico	Diaforesis
	Taquicardia
	Hipertermia
	HTA
	Vómitos
	Diarrea
	Midriasis

# Laboratorio

- No test que confirme el Dx
- Casos graves (hipertermia mal tratada):
  - Acidosis metabólica
  - Rabdomiolisis (CK)
  - IRA
  - CID

# Algoritmo diagnóstico



# Diagnostico diferencial

<b>SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO</b>	<b>SÍNDROME SEROTONINÉRGICO</b>
Desarrollo en semanas	Desarrollo en horas
Hipertermia	Hipertermia
Alteración nivel conciencia	Alteración nivel conciencia
Menor agitación-hiperactividad	Mayor agitación-hiperactividad
Mayor rigidez articular	Menor rigidez articular
Bradicinesia, hiporreflexia	Hiperreflexia, temblor

# Diagnostico diferencial

Toxidrome	Mental status	Pupils	Vital signs	Other manifestations	Examples of toxic agents
Sympathomimetic	Hyperalert, agitation, hallucinations, paranoia	Mydriasis	Hyperthermia, tachycardia, hypertension, widened pulse pressure, tachypnea, hyperpnea	Diaphoresis, tremors, hyperreflexia, seizures	Cocaine, amphetamines, ephedrine, pseudoephedrine, phenylpropanolamine, theophylline, caffeine
Anticholinergic	Hypervigilance, agitation, hallucinations, delirium with mumbling speech, coma	Mydriasis	Hyperthermia, tachycardia, hypertension, tachypnea	Dry flushed skin, dry mucous membranes, decreased bowel sounds, urinary retention, myoclonus, choreoathetosis, picking behavior, seizures (rare)	Antihistamines, tricyclic antidepressants, cyclobenzaprine, orphenadrine, antiparkinson agents, antispasmodics, phenothiazines, atropine, scopolamine, belladonna alkaloids (eg, Jimson Weed)
Hallucinogenic	Hallucinations, perceptual distortions, depersonalization, synesthesia, agitation	Mydriasis (usually)	Hyperthermia, tachycardia, hypertension, tachypnea	Nystagmus	Phencyclidine, LSD, mescaline, psilocybin, designer amphetamines (eg, MDMA, MDEA)
Opioid	CNS depression, coma	Miosis	Hypothermia, bradycardia, hypotension, apnea, bradypnea	Hyporeflexia, pulmonary edema, needle marks	Opiates (eg, heroin, morphine, methadone, oxycodone, hydromorphone), diphenoxylate
Sedative-hypnotic	CNS depression, confusion, stupor, coma	Miosis (usually)	Hypothermia, bradycardia, hypotension, apnea, bradypnea	Hyporeflexia	Benzodiazepines, barbiturates, carisoprodol, meprobamate, glutethimide, alcohols, zolpidem
Cholinergic	Confusion, coma	Miosis	Bradycardia, hypertension or hypotension, tachypnea or bradypnea	Salivation, urinary and fecal incontinence, diarrhea, emesis, diaphoresis, lacrimation, GI cramps, bronchoconstriction, muscle fasciculations and weakness, seizures	Organophosphate and carbamate insecticides, nerve agents, nicotine, pilocarpine, physostigmine, edrophonium, bethanechol, urecholine
Serotonin syndrome	Confusion, agitation, coma	Mydriasis	Hyperthermia, tachycardia, hypertension, tachypnea	Tremor, myoclonus, hyperreflexia, clonus, diaphoresis, flushing, trismus, rigidity, diarrhea	MAOIs alone or with: SSRIs, meperidine, dextromethorphan, TCAs, L-tryptophan

# Tratamiento

- Tratamiento de soporte
- Objetivo primario: ↓ rigidez muscular
- Uso agresivo BDZ (grave: valorar bloqueo NM + IOT) + tto precoz hipertermia
- Tiempo: < 24h tras finalizar F (F vida media larga, interacciones, metabolitos activos)

# Tratamiento

- Descrita eficacia ciproheptadina en casos aislados (8-16mg)
- Descrito uso anecdótico de otros F (metisergida, clorpromazina, propanolol...)

**BASE TTO = TTO HIPERTERMIA + BDZ**

# Conclusiones

Pensamos que es un Sd .serotoninérgico por:

- Cuadro clínico: mioclonias, rigidez, hiperreflexia, midriasis, diaforesis, diarrea...
- Relación temporal con combinación de fluoxetina y metoclopramida