

# Síndrome serotoninérgico por azul de metileno

Lucrecia Bando<sup>1</sup>, Lucrecia Mutti<sup>2</sup>, Bárbara C. Finn, Julio E. Bruetman, Pablo Young<sup>1</sup>

Fronteras en Medicina 2016;11(2):66-67

Sr. Director:

El azul de metileno (AM) se utiliza habitualmente tanto en procedimientos diagnósticos (visualización de paratiroides, *bypass* coronario y en biopsia de ganglio centinela) como para tratamiento de ciertas patologías (metahemoglobinemia inducida por drogas, prevención de la encefalopatía inducida por ifosfamida, tratamiento del *shock* séptico y de la malaria). Para la marcación de las glándulas paratiroides, se administra durante la inducción anestésica en dosis de 5-7 mg/kg, siendo absorbido rápidamente por ciertos tejidos como las glándulas paratiroides y el sistema nervioso central (SNC), se metaboliza por la vía de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, excretándose posteriormente en un 75% en orina<sup>1</sup>. Es un potente inhibidor reversible de la monoaminoxidasa (MAO) con preferencia por la MAO-A que incrementa los niveles intersinápticos de serotonina. En condiciones habituales esto no genera sintomatología, pero cuando se utiliza en pacientes que reciben inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), pueden inducir un síndrome serotoninérgico (SS) caracterizado por alteración del estado mental, activación del sistema autónomo e hiperactividad neuromuscular<sup>2-6</sup>.

Mujer de 42 años de 55 kg de peso y 1,50 m de altura con antecedentes de neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo IIA con mutación del protooncogén RET, presentó cáncer medular de tiroides que requirió tiroidectomía total y reemplazo con levotiroxina 112 µg/día. Se realizó adrenalectomía izquierda por feocromocitoma. Estaba en tratamiento con venlafaxina 75 mg por día (inhibidor dual de la recaptación de serotonina

y norepinefrina) (IRSN) por depresión de larga data. Con diagnóstico reciente de hiperparatiroidismo primario por adenoma paratiroideo superior izquierdo se internó para cirugía.

Se inició inducción anestésica con midazolam 2 mg, fentanilo 150 µg, cefazolina 1 gramo, vecuronio 1 mg, posteriormente en la inducción anestésica recibió propofol 80 mg, succinilcolina 80 mg, posteriormente recibió AM intravenoso 35 mg, el mantenimiento anestésico se realizó con sevoflorano al 1% y ramifentanilo 0,35 µg/kg/min, finalmente la analgesia en el posoperatorio se realizó con dexamentasona 8 mg, ketorolac 60 mg, y morfina 3 mg. Presentó en posoperatorio inmediato clonus ocular (movimiento ocular horizontal rítmico de amplio rango) también llamado ojos en ping-pong, vértigo, confusión, leve midriasis con pupilas reactivas, ataxia, hiperreflexia, y diaforesis profusa. Al ingreso en la habitación se presentó afebril, con frecuencia cardíaca de 110 latidos por minuto, presión arterial (PA) de 180/90 mm Hg, frecuencia respiratoria de 20 por minuto, saturación de oxígeno fue de 98% con FiO<sub>2</sub> de 21%, y orina verde. No se identificaron alteraciones en laboratorio (calcio iónico, glucemia, ionograma) ni en tomografía de cerebro. Se realizó electroencefalograma que no mostró actividad epileptiforme y resonancia magnética nuclear con difusión, angiorresonancia con tiempos venosos sin alteraciones. Se inició precozmente hidratación intensa y no se administró la dosis de venlafaxina correspondiente a ese día. La paciente evolucionó favorablemente. A las 72 horas del posoperatorio con la paciente asintomática se restituye el ISRS con buena tolerancia. Egresó del nosocomio sin complicaciones.

Dado que la inhibición de la MAO es constante a concentraciones nanomolares de AM, se ha observado la intoxicación con dosis muy bajas (0,7 mg/kg) en pacientes con utilización de ISRS, esto se potencia por la rápida absorción del SNC donde el AM alcanza concentraciones 10 veces superiores a las del plasma. El AM es un inhibidor mil veces más selectivo por la MAO-A que la moclobemida, también inhibe la MAO-B, pero requiere dosis altas ya que la serotonina es poco metaboliza-

1. Servicio de Clínica Médica.

2. Servicio de Endocrinología, Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 02/06/2016 | Aceptado: 22/06/2016

da por la MAO-B; a dosis de 0.7-7.5mg/kg de AM se da una inhibición completa de la MAO-A y parcial de la MAO-B. El 100% del AM se elimina del cuerpo dentro de las 24 horas de administrado, por lo cual el ISRS puede ser reintroducido luego de ese plazo.

El diagnóstico del SS es clínico existiendo diversos criterios (Radomskio Dunkley), apoyado en la historia de uso de un agente serotoninérgico, con un espectro variable de signos y síntomas, que van desde temblor y diarrea en los casos leves, hasta rigidez neuromuscular e hipertermia en los casos graves. Dura habitualmente entre 48-72 horas y el tratamiento se basa principalmente en suspensión de los fármacos y soporte vital<sup>6</sup>.

La primera publicación de esta interacción se dio en 2003 y hasta la fecha se han informado 50 casos<sup>1-4</sup>. En 2011, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE.UU. (FDA) anunció la precaución sobre la utilización de AM en pacientes tratados con ISRS<sup>5</sup>. Sweet et al. informaron que de 132 paratiroidectomías realizadas en seis años, 17 pacientes utilizaban ISRS (12,9%) y de ellos cinco presentaron SS (29,4%)<sup>2</sup>. Otra serie retrospectiva mostró SS en 17 de 325 pacientes (5%) luego de la paratiroidectomía por la interacción de ISRS y AM<sup>1</sup>. La interacción se ha observado con to-

dos los ISRS (fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram), IRSN (venlafaxina, bupropión) y con tricíclicos (TCC) como clomipramina<sup>1-4</sup>. La mayoría utilizó ISRS (81%), seguido por IRSN (11%) y TCC (4%). La edad media de los 50 pacientes fue de 56 años con un rango de 34-80 años y el 81% fueron de sexo femenino. El rango de dosis utilizado de AM fue de 1,75 mg/kg a 7,5 mg/kg con una media y mediana de 6 mg/kg y 7,5 mg/kg.

En la mayoría de los pacientes los síntomas aparecieron dentro de la primera hora y en el 100% antes de las 11 horas. Algunos de los casos informados describen formas incompletas monosintomáticas, posiblemente debidas a la anestesia. El 21% fue admitido en la unidad de terapia intensiva y algunos de ellos reintubados. En el 85% de los pacientes los síntomas se resolvieron completamente al cuarto día del posoperatorio.

La identificación preoperatoria de los pacientes de riesgo permitiría evitar el uso de AM o considerar la discontinuación de los ISRS cinco semanas antes de la cirugía. Si esto no se puede evitar, la observación dentro de las 12 horas del posoperatorio debe ser la regla. Tomando estas precauciones, el AM sigue siendo seguro y de gran utilidad en el intraoperatorio de diversas cirugías.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pollack G, Pollack A, Delfiner J, Fernandez J. Parathyroid surgery and methylene blue: a review with guidelines for safe intraoperative use (Review). *Laryngoscope* 2009;119:1941-6.
2. Sweet G, Standiford SB. Methylene-blue-associated encephalopathy (Review). *J Am Coll Surg* 2007;204:454-8.
3. Rowley M, Riutort K, Shapiro D, Casler J, Festic E, Freeman WD. Methylene blue-associated serotonin syndrome: a 'green' encephalopathy after parathyroidectomy. *Neurocrit Care* 2009;11:88-93.
4. Martindale SJ, Stedeford JC. Neurological sequelae following methylene blue injection for parathyroidectomy. *Anaesthesia* 2003;58:1041-2.
5. FDA drug safety communication: Updated information about the drug interaction between methylene blue (methylthioninium chloride) and serotonergic psychiatric drugs. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration; 2011. En: [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm276119.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm276119.htm); consultado el 19/11/2015.
6. Young P, Finn B, Álvarez F, Verdaguer MF, Bottaro FJ, Bruetman JE. Síndrome serotoninérgico. Presentación de cuatro casos y revisión de la literatura. *An Med Interna (Madrid)* 2008; 25: 125-130.