



## TEMA 3-2019:

### Síndrome Serotoninérgico

Recibido: 17/05/2019

Aceptado: 15/06/2019

<sup>1</sup> Melissa Mora Azofeifa

<sup>2</sup> Juan Carlos Vega Chaves

<sup>3</sup> Sinaí Vásquez Jiménez

<sup>4</sup> Fabiola Arias Díaz

<sup>1</sup> Médica general. Trabajadora independiente. Costa Rica. [melymora02@hotmail.es](mailto:melymora02@hotmail.es)

<sup>2</sup> Médico residente de cardiología. Hospital San Juan de Dios. Costa Rica. [juanca77vech@hotmail.com](mailto:juanca77vech@hotmail.com)

<sup>3</sup> Médica general. Trabajadora independiente. Costa Rica. [sinavj@hotmail.com](mailto:sinavj@hotmail.com)

<sup>4</sup> Médica general. Trabajadora independiente. Costa Rica. [fabiarrias2010@hotmail.com](mailto:fabiarrias2010@hotmail.com)

#### Resumen

El síndrome serotoninérgico es una reacción medicamentosa adversa potencialmente letal, que resulta del uso terapéutico de algún fármaco, sobredosis intencional o interacciones farmacológicas involuntarias. Por lo tanto, el síndrome es una consecuencia predecible del exceso de agonismo serotoninérgico de los receptores del sistema nervioso central y del sistema nervioso periférico. Este exceso de serotonina produce un espectro de hallazgos y manifestaciones clínicas que pueden variar desde leves a síntomas severos que amenazan la vida de los pacientes. Por lo que resulta de suma importancia reconocer el síndrome para su diagnóstico temprano y abordaje más adecuado, pues repercute significativamente en el pronóstico. En este documento se realiza un repaso de los aspectos más importantes del síndrome, su diagnóstico y tratamiento.

#### Palabras clave

Serotonina; síndrome serotoninérgico; inhibidores de la recaptación de serotonina; alteraciones autonómicas; anomalías neuromusculares.

#### Abstract

Serotonin syndrome is a potentially lethal adverse drug reaction that results from the therapeutic use of some drug, intentional overdose or involuntary drug interactions. Therefore, the syndrome is a predictable consequence of excess serotonergic agonism of central nervous system and of peripheral nervous system. This serotonin excess produces a spectrum of findings and clinical manifestations range from mild to severe symptoms that threaten the lives of patients. It is extremely important to recognize the syndrome for early diagnosis and the most appropriate approach, as it has significant impact on prognosis. In this document we review the most important aspects of the syndrome, its diagnosis and treatment.

#### Key words

Serotonin; serotonin syndrome; serotonin reuptake inhibitors; autonomic alterations; neuromuscular anomalies.

## Introducción

### Definición y Epidemiología:

El síndrome serotoninérgico (SS) se define como un grupo de manifestaciones clínicas debidas a la toxicidad por serotonina <sup>(1)</sup>. Es una condición potencialmente mortal inducida por medicamentos, que resulta de un exceso de actividad de las neuronas serotoninérgicas en el sistema nervioso central (SNC) y también de cambios en la sensibilidad de los receptores periféricos de serotonina (exceso de agonismo serotoninérgico). Puede ser generado por el uso de un solo medicamento que se emplee como terapia, interacciones inadvertidas entre varios medicamentos o después de una sobredosis intencional de un medicamento en particular y/o droga <sup>(2,3)</sup>. El síndrome no es una reacción farmacológica idiosincrásica, sino una manifestación de exceso de serotonina y abarca un espectro de características clínicas que van desde síntomas menores hasta la muerte <sup>(4)</sup>. Incluye tres principales grupos de síntomas característicos: cambios en el estado mental, hiperactividad autonómica y anomalías neuromusculares.

La depresión es un problema médico muy común, desde el año 2012 los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los medicamentos más comúnmente recetados para adultos de mediana edad según *The National Center for Health Statistics* (Centro Nacional de Estadísticas de Salud) <sup>(5)</sup>. Los ISRS son el grupo de medicamentos que más a menudo se relacionan con el SS y se cree que su incidencia creciente es paralela al uso cada vez mayor de agentes serotoninérgicos en la práctica médica <sup>(2)</sup>. Además, el informe anual del año 2017 de *The American Association of Poison Control Center's National Poison Data System* (Sistema Nacional de Datos de Envenenamiento de la Asociación Americana de Centros de Control de Venenos) revela que los analgésicos con un 11.08%, sedantes, hipnóticos y antipsicóticos con 5.74% y antidepresivos con un 5.02% están dentro de las cinco principales clases de sustancias más frecuentemente involucradas en todas las exposiciones humanas <sup>(6)</sup>.

El SS se ha observado en todos los grupos de edad, incluidos los recién nacidos y los ancianos, y se presenta en aproximadamente el 14 al 16% de las personas que tomaron una sobredosis de ISRS <sup>(7)</sup>. Sin embargo, a pesar de que el síndrome ha ocurrido en una amplia gama de entornos clínicos, varias barreras li-

mitan la capacidad de los médicos para diagnosticar la enfermedad, pues puede pasarse por alto debido a sus manifestaciones inespecíficas. Los síntomas leves como temblor con diarrea o hipertensión, ansiedad y acatisia, pueden ser atribuidos erróneamente a otra causa, al estado mental del paciente y/o no relacionarlos con la terapia. Por estas razones, la verdadera incidencia del SS puede estar sub representada <sup>(2,7)</sup>.

## Discusión

### Fisiopatología:

La serotonina es producida por la hidroxilación y luego la descarboxilación de L-triptófano. Se almacena en vesículas en las terminales neuronales, y luego se libera en la sinapsis. Su cantidad y sus acciones están estrechamente reguladas por una combinación de mecanismos de recaptación, circuitos de retroalimentación y enzimas metabolizantes <sup>(7)</sup>. Al final de su efecto sobre los receptores, el transportador de la recaptación de serotonina lo elimina de la sinapsis; el primer paso en el metabolismo de la serotonina es la desaminación al ácido 5-hidroxiindoleacético, realizado preferentemente por la monoaminoxidasa (MAO) tipo A <sup>(5)</sup>.

Los receptores de serotonina se dividen en siete familias de 5-hidroxitriptamina (5-HT), es decir, 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6 y 5-HT7. Algunas de esas familias tienen múltiples miembros, por ejemplo, 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1C, 5-HT1D, 5-HT1E, y 5-HT1F.

Las neuronas serotoninérgicas en el SNC se encuentran principalmente en los núcleos de la línea media del rafe, localizados en el tallo cerebral desde el mesencéfalo hasta la médula. El extremo rostral de este sistema ayuda a modular la vigilia, el comportamiento afectivo, la ingesta de alimentos, la termorregulación, la migraña, la emesis y el comportamiento sexual. Las neuronas del rafe en la parte inferior y la médula participan en la regulación de la nocicepción y el tono motor. En el sistema nervioso periférico (SNP), la serotonina se produce principalmente por las células enterocromafines intestinales y participa en la regulación de la motilidad gastrointestinal, la vasoconstricción, la contracción uterina y la broncoconstricción. Además, se encuentra en las plaquetas, donde promueve la agregación plaquetaria <sup>(2,7)</sup>.

Ningún receptor, de manera individual, parece ser responsable del desarrollo del SS, aunque varias líneas de evidencia convergen para sugerir que el agonismo o estimulación de los receptores postsinápticos 5-HT1A y 5-HT2A se ha implicado en el síndrome y contribuyen sustancialmente a la condición <sup>(2,4,7)</sup>. El subtipo 5-HT1A, puede contribuir a través de una interacción farmacodinámica en la que el aumento de las concentraciones sinápticas del agonista de serotonina satura todos los siete subtipos de receptores <sup>(8)</sup>.

El SS puede deberse a cualquier combinación de medicamentos que tenga el efecto neto de aumentar la neurotransmisión serotoninérgica. Asimismo, está asociado clásicamente con la administración simultánea de dos agentes serotoninérgicos, pero puede ocurrir después del inicio de un solo fármaco serotoninérgico o al aumentar la dosis del mismo en individuos que son particularmente sensibles a la serotonina <sup>(2)</sup>.

Todo esto nos lleva a inferir que el mecanismo general del síndrome es la actividad incrementada de los receptores serotoninérgicos. Sin embargo, hay varias formas en que esto puede ocurrir: por aumento de la síntesis o mayor liberación de serotonina, por agonismo directo del receptor 5-HT, por inhibición de la recaptación de serotonina o disminución del metabolismo de la misma.

Existen medicamentos que pueden causar el SS por cada uno de los mecanismos antes descritos, esto quiere decir que el síndrome es consecuencia de un aumento agudo de la serotonina intrasináptica y, además, es un resultado predecible de una dosis suficientemente alta de medicamentos serotoninérgicos <sup>(5)</sup>.

**Fármacos asociados:**

La mayoría de los medicamentos asociados con el síndrome se encuentran en la categoría de anti-depresivos, tales como: los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), los ISRS, los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). No obstante, existen otros grupos de medicamentos que también pueden causar el SS, incluidos antipsicóticos atípicos, analgésicos opioides, triptanos, antieméticos, antitusígenos y antimicrobianos. Además, los psicoestimulantes y muchas drogas de abuso, así como algunos suplementos herbales, también tienen propiedades serotoninérgicas <sup>(4,9)</sup>.

**Tabla I.** Grupos de fármacos relacionados con el SS:

<b>ISRS</b>	Sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram <sup>(7,9-12)</sup> .
<b>Otros antidepresivos</b>	Trazadona, nefazodona, buspirona, clomipramina, venlafaxina, selegilina, duloxetina, bupropion <sup>(4)</sup> .
<b>IMAO</b>	fenelzina, moclobemida, dorgilina, isocarboxazida <sup>(7,9-12)</sup> .
<b>Antipsicóticos</b>	Risperidona, olanzapina, mirtazapina <sup>(10)</sup> .
<b>Anticonvulsivantes</b>	Valproato, carbamazepina <sup>(10)</sup> .
<b>Analgésicos</b>	Meperidina, fentanil, tramadol, pentazocina, tapentadol, morfina, metadona, codeína, oxicodona, buprenorfina <sup>(10)</sup> .
<b>Antieméticos</b>	Ondansetrón, granisetron, metoclopramida <sup>(7,9-12)</sup> .
<b>Antimigrañosos</b>	Sumatriptán (triptano).
<b>Fármacos bariátricos</b>	Sibutramina.
<b>Antibióticos</b>	Linezolid (tiene efecto IMAO) <sup>(10)</sup> .
<b>Antiviral</b>	Ritanovir (inhibe el citocromo p-450 su isoforma enzimática 3A4)
<b>Antitusígeno</b>	Dextrometorfano.
<b>Drogas de abuso</b>	3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA o “éxtasis”), dietilamida de ácido lisérgico (LSD-25), 5-metoxidiisopropiltriptamina, Peganum harmala (“ruda siria”, contiene harmina y harmalina, ambas inhibidoras de la MAO), cocaína, catinona <sup>(5,7,9-12)</sup> .
<b>Suplementos dietéticos y productos a base de hiervas</b>	L-triptófano (incrementa la producción de serotonina (1)), Hypericum perforatum, Panax ginseng (ginseng), nuez moscada <sup>(10)</sup> .
<b>Otros</b>	Litio, metilfenidato, cloruro de metiltionina (azul de metileno) <sup>(4)</sup> .

**Fuente:** The Serotonin Syndrome. Current concepts. New England Journal of Medicine.

### Manifestaciones Clínicas:

Las características clínicas del SS se correlacionan directamente con las funciones de las neuronas serotoninérgicas en el SNC y SNP.

Los síntomas incluyen: cambios en el estado mental, desde agitación hasta confusión y coma; alteraciones autonómicas: taquicardia, presión arterial alta o lábil, diaforesis y diarrea o aumento de los ruidos intestinales, náuseas, vómitos, piel enrojecida, sequedad en mucosas; anomalías neuromusculares: mioclono, clonus inducible o espontáneo, signo de Babinski bilateral, midriasis, clonus ocular (movimientos oculares lentos, continuos y horizontales), rigidez, hiperreflexia, temblores y escalofríos; hipertermia; acatisia<sup>(2,11)</sup>.

Las manifestaciones se pueden clasificar como leves, moderados o severos:

**Leves:** midriasis, taquicardia, diaforesis, fiebre menos de 41°C, ansiedad, acatisia, mioclono, hiperreflexia leve, tremor intermitente<sup>(10)</sup>.

**Moderados:** fiebre más de 41°C, diarrea, diaforesis, taquicardia, confusión, agitación, hiperreflexia, clonus inducible, clonus ocular, mioclono<sup>(10)</sup>.

**Severos:** fiebre más de 41°C, delirium, coma, clonus espontáneo, tono muscular aumentado, hiperreflexia y mioclono sustancial<sup>(10)</sup>.

El cuadro generalmente da inicio dentro de las primeras 24 horas y, a veces, minutos después del uso inicial del medicamento, un cambio en la dosis, la adición de un nuevo medicamento o un intento de sobredosis. La severidad varía y puede llevar a la muerte, la cual puede presentarse como consecuencia de rhabdomiólisis con falla renal, hiperpotasemia, acidosis metabólica, coagulación intravascular diseminada o síndrome de distrés respiratorio agudo<sup>(10,11,13)</sup>.

### Diagnóstico:

El SS se diagnostica con base en los hallazgos clínicos<sup>(14)</sup>. Se han desarrollado criterios diagnósticos para definir el síndrome, de los cuales los Criterios de Hunter son los más precisos (84% de sensibilidad y 97% de especificidad). En comparación con los criterios de Sternbach originales, los criterios de Hunter se realizaron con mayor precisión y tienen menos probabilidades de pasar por alto formas tempranas, leves o subagudas del síndrome de la serotonina<sup>(2,10,15)</sup>.

**Criterios diagnósticos de Hunter:** para cumplir con los criterios, el paciente debe haber consumido un medicamento serotoninérgico y tener uno

de los siguientes<sup>(9)</sup>:

- 1) Clonus espontáneo.
- 2) Clonus inducible más agitación o diaforesis.
- 3) Clonus ocular más agitación o diaforesis.
- 4) Temblor e hiperreflexia.
- 5) Temperatura más de 38 °C más hipertensión más clonus ocular o clonus inducible.

### Criterios diagnósticos de Sternbach<sup>(9)</sup>:

- 1) Adición reciente o aumento de la medicación serotoninérgica.
- 2) Al menos tres de los siguientes: agitación, ataxia, diaforesis, diarrea, hiperreflexia, hipertermia, cambios en el estado mental, mioclono, temblor, tremor.

3) No se agregó agente neuroléptico o aumentó la dosis antes del inicio de los síntomas

4) Se excluye el diagnóstico de infecciones, abstinencia y otras intoxicaciones o trastornos metabólicos.

Debido a que el SS es un diagnóstico clínico, no existe una prueba de laboratorio que confirme el diagnóstico, y la concentración sérica de serotonina no se correlaciona con el cuadro clínico. Sin embargo, todos los pacientes deben realizarse análisis de laboratorio y estudios de diagnóstico por imagen para descartar causas infecciosas, tóxicas y metabólicas como diagnóstico diferencial<sup>(9)</sup>.

### Diagnóstico Diferencial:

El diagnóstico diferencial del SS incluye entidades como la meningitis, encefalitis o hasta tormenta tiroidea. Sin embargo, los síndromes hipertérmicos inducidos por medicamentos son los más señalados, dado que comparten similitudes en la presentación clínica. Entre los síndromes hipertérmicos se encuentran: el síndrome neuroléptico maligno, la toxicidad anticolinérgica, la hipertermia maligna y la intoxicación por agentes simpaticomiméticos<sup>(2,16,17)</sup>.

### Manejo

Ante la sospecha clínica de SS, se deben tomar en cuenta cinco principios fundamentales para su tratamiento:

1. Descontinuación de todos los agentes serotoninérgicos.
2. Cuidados de soporte dirigidos a la normalización de los signos vitales.
3. Sedación con benzodiazepinas.

4. Administración de antagonistas de la serotonina.
5. Evaluación de la necesidad de reanudar el uso de agentes serotoninérgicos causales después de la resolución de los síntomas.

La aplicación de estos principios varía según la gravedad de la enfermedad. En casos leves, la interrupción de los medicamentos, cuidados de soporte y la sedación con benzodiazepinas son generalmente suficientes. Los pacientes moderadamente enfermos requieren un tratamiento más agresivo de la inestabilidad autonómica y posiblemente un tratamiento con un antagonista de la serotonina. Los pacientes con hipertermia están críticamente enfermos y con frecuencia requieren parálisis neuromuscular e intubación endotraqueal.

Los cuidados de soporte y sedación son el pilar de la terapia e incluyen la administración de oxígeno (para mantener una saturación de oxígeno más de 94%) y líquidos intravenosos (cristaloides para tratar la depleción de volumen si la hubiera y, en cierta medida, la hipertermia), la monitorización cardíaca continua y la corrección de los signos vitales. La sedación con benzodiazepinas intravenosas es importante para controlar la agitación, así como para corregir los aumentos leves de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Se recomienda lorazepam 2 a 4 miligramos (mg) vía intravenosa (IV) o diazepam 5 a 10 mg IV, estas dosis se pueden repetir cada 8 a 10 minutos según la respuesta del paciente <sup>(2,9)</sup>.

En la hipertermia asociada con el SS, no hay papel para los agentes antipiréticos, como el paracetamol, debido a que el aumento de la temperatura corporal no se debe a una alteración en la termorregulación hipotalámica, sino a un aumento de la actividad muscular. Por lo tanto, el control de la hipertermia es crítico e implica eliminar la actividad muscular excesiva. Los pacientes cuya temperatura es superior a 41.1 grados centígrados (°C) requieren sedación inmediata, parálisis e intubación endotraqueal de secuencia rápida <sup>(2)</sup>.

Con respecto al antídoto, la ciproheptadina, es un antagonista del receptor de histamina 1 con propiedades antagonistas 5-HT1A y 5-HT2A no específicas, además tiene una actividad anticolinérgica débil. Solo está disponible en forma oral, en tabletas de 4 miligramos (mg) o en jarabe de 2 mg cada 5 mililitros (ml). Cuando se administra como un antídoto

para el síndrome, se recomienda una dosis inicial de 12 mg, seguida de 2 mg cada dos horas por sonda nasogástrica u orogástrica, hasta que se observe la respuesta clínica. La ciproheptadina puede llevar a la sedación, pero este efecto es consistente con los objetivos de manejo <sup>(2,5,12)</sup>.

Como parte del manejo se realizan pruebas de laboratorio para anticipar o diagnosticar complicaciones que puedan surgir en la presentación del cuadro (por ejemplo: lesión renal por rhabdomiólisis), tales como: hemoleucograma, electrolitos, nitrógeno ureico y creatinina, prueba de toxicología en sangre y orina, incluidos los niveles de paracetamol y salicilato si la sobredosis fue intencional, pruebas de función tiroidea, creatina-fosfoquinasa (CPK) con isoenzimas, examen general de orina, hemocultivos y en algunos casos pruebas de líquido cefalorraquídeo (LCR).

## Conclusiones

Para finalizar, es importante recalcar que el SS no es una entidad sin causa aparente, sino un efecto adverso medicamentoso evitable. Por consiguiente, su sospecha clínica, detección temprana y manejo óptimo se tornan puntos clave para evitar desenlaces trágicos.

## Referencias

1. Thanacoody R. *Serotonin syndrome: Complications of poisoning*. Medicine. 2012; 40: 63-64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2011.11.005>
2. Boyer EW Traub SJ Grayzel J. *Serotonin syndrome (serotonin toxicity)*. UpToDate. 2018. doi: <https://www.uptodate.com/contents/serotonin-syndrome-serotonin-toxicity>
3. Ternaux JP. *Serotonin Syndrome*. Encyclopedia of Movement Disorders. 2010; 108-111. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374105-9.00421-4>
4. Thanacoody R. *Serotonin syndrome: Complications of poisoning*. Medicine. 2016; 44: 95-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2015.11.009>
5. Tormoehlen LM. Rusyniak DE. *Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome*. Handbook of Clinical Neurology. 2018; 157: 663-675. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64074-1.00039-2>

6. Gummin DD Mowry JB Spyker DA Brooks DE Osterthaler KM Banner W. 2017 *Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report*. Clinical Toxicology Journal. 2018; 56: 1213-1415 doi: <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1533727>
7. Boyer EW Shannon M. *The Serotonin Syndrome*. *Current concepts*. N Engl J Med. 2005; 352:1112-1120. doi: 10.1056/NEJMra041867
8. Ganetsky M Traub SJ Burns MM Grayzel J (2018). *Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning*. UpToDate. 2018. doi: <https://www.uptodate.com/contents/selective-serotonin-reuptake-inhibitor-poisoning>
9. Grant F Brady MF. *Serotonin Syndrome*. Ferri's Clinical Advisor Elsevier. 2019;1245-1246.
10. Kleintjes W Kenny A. *Serotonin syndrome in burns patients*. S Afr J Surg. 2018; 56. doi: <http://dx.doi.org/10.17159/2078-5151/2018/v56n3a2456>
11. Manu P. *Medical Consultation in Psychiatry: Serotonin Syndrome*. Goldman-Cecil Medicine, Twenty-Fifth Edition, Elsevier. 2016; 434: 2625-2629.
12. Marschall KE Hines RL. *Psychiatric Disease, Substance Abuse, and Drug Overdose*. Stoelting's Anesthesia and Co-Existing Disease, Elsevier. 2018; 29: 611-633.
13. Orlova Y Rizzoli P Loder E. *Association of Coprescription of Triptan Antimigraine Drugs and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor or Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants With Serotonin Syndrome*. JAMA Neurol. 2018; 75: 566-572. doi:10.1001/jamaneurol.2017.5144
14. Garcia E Santos C. Monoamine Oxidase Inhibitor Toxicity. *National Center for Biotechnology Information StatPearls Publishing*. 2019; doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459386/>
15. Cargnel EG Cardoso PC Irigoyena J Sol García Puglisia S. *Un diagnóstico no pensado: toxicidad serotoninérgica secundaria a interacción medicamentosa*. Caso clínico. Archivos argentinos de pediatría Sociedad Argentina de Pediatría. 2018; doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e115>
16. Meehan TJ. *Approach to the Poisoned Patient*. *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice Elsevier*. 2018; 139: 1813-1822.
17. Wiener Kronish, JP Fleisher LA (2016). *Overview of Anesthesia*. Goldman-Cecil Medicine, Twenty-Fifth Edition Elsevier. 2016; 432: 2617-2620.

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no existió ningún conflicto de interés en el presente reporte.