



Sección el medicamento

EL SÍNDROME SEROTONINÉRGICO

González Argüello Ronald.

Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica.

Resumen: El síndrome serotoninérgico es una reacción adversa no idiosincrática que cada vez es más común y que puede ser mortal. El síndrome serotoninérgico es considerado una triada, constituida de síntomas autonómicos, cambios en el estado mental y anomalías neuromusculares. A los médicos se les debe motivar para que consideren la posibilidad de un síndrome serotoninérgico en pacientes con esta triada, pues médicos y pacientes a menudo no son conscientes de los efectos serotoninérgicos aditivos de varios medicamentos y el aumento en el riesgo de desarrollar dicho síndrome. El riesgo de desarrollar un síndrome serotoninérgico es mayor cuando se combinan medicamentos. Los antidepresivos, principalmente inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, están entre las drogas que más frecuentemente se asocian a este síndrome.

Palabras clave: Síndrome serotoninérgico, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, síntomas autonómicos.

Recibido: Agosto 2009. Aceptado: Septiembre 2009. Publicado: Septiembre 2009.

Abstract: Serotonin syndrome is an increasingly common not idiosyncratic adverse drug reaction, which can be life-threatening. Serotonin syndrome is considered a clinical triad of autonomic symptoms, mental status changes and neuromuscular abnormalities. Physicians are encouraged to consider the possibility of serotonin syndrome in patients with this triad of symptoms, because patients and physicians are often unaware of the

additive serotonergic effects of various medications and the resulting increased risk for developing serotonin syndrome.

The risk of developing serotonin syndrome is greater when medicines are given in combination. Antidepressants, particularly selective serotonin reuptake inhibitors, are among the most commonly implicated drugs.

Keywords: Serotonin syndrome, selective serotonin reuptake inhibitors, autonomic symptoms.

Introducción

Queremos hacer un repaso de las características más importantes del síndrome serotoninérgico y a la vez llamar la atención sobre este toxidrome generado por interacciones y que es prevenible. En 1948 Maurice Rapport, Arda Green e Irvine Page de la Fundación de la Clínica de Cleveland reportaron en el Journal of Biological Chemistry el aislamiento, purificación y caracterización de un vasoconstrictor del suero de ganado bovino. Requirieron 450 litros de sangre para aislar 28 gramos de lo que ellos nombraron serotonina [1].

La serotonina como neurotransmisor tiene un papel fundamental en el control del ciclo sueño vigilia, comportamiento alimenticio, estado emocional y la termorregulación. Se creó que el Síndrome Serotoninérgico (SS) es, principalmente, el resultado de una sobre estimulación de los receptores de serotonina de los tipos 1A (5-HT_{1A}) y 2A (5-HT_{2A}), tanto centrales como periféricos [2,3,4]. El tipo 1A se encuentra en los núcleos grises centrales, los núcleos del rafe en el bulbo y su estimulación se asocia a hiperreflexia, agitación y ansiedad, por su parte los receptores 2A (5-HT_{2A}) se asocian a hipertermia, incoordinación y excitación

neuromuscular [5,6,7] (ver tabla #1). La sobre estimulación de los receptores puede resultar de dosis tóxicas de un serotoninérgico [8], de una interacción por inhibición del metabolismo de un serotoninérgico o de una combinación de sustancias con efectos serotoninérgicos [7]. Visto así, el SS es de suma importancia en la farmacología, pues es una manifestación iatrogénica y depende en mucho de las combinaciones de medicamentos que hagamos (ver tabla #4). El SS no es una reacción idiosincrática, sino una manifestación tóxica dosis dependiente de la estimulación serotoninérgica y fue descrito por primera vez, en 1955 por Mitchell como encefalitis tóxica y en 1960 lo describieron Oates y Sjostrand como síndrome indolamina [9]. Ya en 1982 aparece con el nombre de Síndrome Serotoninérgico.

Las células enterocromafines del tracto gastrointestinal producen hasta el 95% de la serotonina del cuerpo. Dicha serotonina gana acceso al resto del cuerpo por medio de la vena porta, es capturada y almacenada en las plaquetas y es metabolizada por la MAO-A del endotelio vascular de hígado y pulmones [3,10]. Esta serotonina no puede penetrar la

barrera hematoencefálica y el cerebro debe sintetizar su propia provisión [7].

Tabla # 1

Síntomas del síndrome serotoninérgico según receptor	
Receptor	Efecto
5-HT _{1A}	Inhibición neuronal, regulación del sueño, alimentación, termorregulación, hiperactividad asociada con ansiedad e hipoactividad asociada con depresión
5-HT _{1D}	Tono muscular y locomoción
5-HT _{2A}	Excitación neuronal, vasoconstricción periférica y agregación plaquetaria
5-HT _{2B}	Contracción del estómago
5-HT ₃	Náusea y vómito
5-HT ₄	Motilidad gastrointestinal

Tomado de referencia # 11

Epidemiología

La valoración precisa del SS es difícil, entre otras razones porque el 85% de los médicos no está consciente de este síndrome [12]. Además, sus síntomas son variados y comunes a otras patologías por lo que se dificulta reconocerlo [13]. En un estudio de casos del SS, Mackay y colegas reportaron una incidencia de 0,4 casos por 1000 pacientes-mes en tratamiento con nefazodona [12]. Isbister y colegas encontraron en un estudio con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), en sobredosis, que un 14% de los casos presentaron SS [14]. La mortalidad de casos severos del SS oscila

entre 2-12% [11]. El uso de fármacos serotoninérgicos se ha incrementado, sobre todo por el uso de antidepresivos tipo ISRS, lo que ha aumentado los casos de intoxicaciones y posiblemente los casos de SS. En el 2002 la Asociación Americana de Centros de Control de Intoxicaciones reportó 46,244 intoxicaciones con ISRS, 7349 fueron de moderada a severa intensidad y en 93 casos se reportó muerte [15]. En el 2003 la misma asociación reportó 55,977 casos de intoxicaciones con ISRS, 9493 de las cuales fueron de moderada a severa intensidad y 106 fueron muertes [16].

Síntomas del Síndrome Serotoninérgico

El SS se caracteriza por presentar una triada de síntomas: autonómicos, neuromusculares y mentales [2,4]. En las tablas #2 y #3 se presentan a manera de guía e ilustración. Los síntomas suelen aparecer en las 24 horas posteriores al uso de un segundo fármaco serotoninérgico o al aumento de la dosis de un serotoninérgico ya en uso (ver tabla #4). Un 50% presenta síntomas a las dos horas de ingerir el segundo medicamento, y un 60% acude al médico en las seis horas posteriores a dicha ingestión [7]. Si bien esto es cierto para la mayoría de los casos, hay que resaltar interacciones que se pueden presentar días después de suspender un fármaco serotoninérgico y agregar otro, esto es particularmente cierto para la fluoxetina, pues su vida media larga predispone a interacciones que ocurren días después de suspender su uso [11].

Tabla # 2

Triada de síntomas del Síndrome Serotoninérgico en porcentaje según frecuencia					
Autonómicos		Mentales		Neurológicos	
%	Síntoma	%	Síntoma	%	Síntoma
38	Fiebre	46	Confusión	58	Mioclonus
33	Taquipnea/disnea	42	Coma	54	Tremor
33	Diaforesis	33	Hiperactividad	42	Escalofrío
33	Taquicardia	21	Agitación	42	Rigidez
13	Diarrea	8	Insomnio	29	Hiperreflexia
8	Epífora	4	Estupor	29	Convulsiones
8	Flushing			21	Ataxia
8	Hipertensión			21	Midriasis
8	Hipotensión			13	Pérdida reflejo plantar
4	Retención urinaria			8	Akatisia
				8	Náusea

Tomado de la serie de 62 casos estudiada por Radomski et al. [17].

Tabla #3

Síntomas por grado de severidad de Síndrome Serotoninérgico				
Severidad	Autonómicos	Neurológicos	Mentales	Otros
Leve	Sin fiebre o poca	Tremor intermitente	Inquietud	
	Taquicardia	Akatisia	Ansiedad	
	Diaforesis o escalofríos	Mioclonus		
	midriasis	Leve hiperreflexia		
Moderado	Más taquicardia	Hiperreflexia	Agitación e hipervigilancia	Rabdomiólisis
	Temperatura hasta 41° C	Clonus inducible	Confusión	Ácidosis metabólica
	Diarrea y aumento sonidos intestinales	Clonus ocular		Falla renal
	Diaforesis con color normal de piel	Mioclonus		Coagulación intravascular diseminada (por hipertermia)
Severo	Temperatura mayor 41° C (por aumento tono muscular)	Aumento tono muscular (de extremidades inferiores a superiores)		Como los anteriores
		Clonus espontáneo		
		Mioclonus importante o hiperreflexia		

Tomado de referencia # 11.

Hay que indicar que las interacciones metabólicas de inhibición pueden ser generadoras del SS, ya que aumentan los efectos de los fármacos serotoninérgicos al reducir su metabolismo (ver tabla #4). Se sabe que la fluoxetina se metaboliza por N-desmetilación vía CYP2C9 y CYP2C19 y en menor medida por CYP3A4, también sufre O-desalquilación a trifluorometilfenol vía CYP2C19 y CYP3A4. El CYP2C19 puede ser inhibido por el omeprazol lo que puede aumentar los niveles de fluoxetina hasta en 120 veces generando toxicidad. Aquí, como se puede apreciar, entran consideraciones de importancia farmacogenética con respecto al tipo de metabolizador, pues los metabolizadores pobres del CYP2C19 (2-5% caucásicos y hasta 20% asiáticos) estarían en mayor riesgo [11].

Interacciones que generan el síndrome serotoninérgico

La mayoría de los fármacos anteriores generan el SS al combinarlos con ISRS. Como describiremos más adelante los antidepresivos, en general, son los que más están involucrados como causa del síndrome serotoninérgico.

Antimigrañosos.

El papel de los triptanes en el desarrollo de SS, cuando se combinan con antidepresivos inhibidores de la recaptura de serotonina, ha sido puesto en duda [20], otros lo reconocen, aunque en grado moderado [21,22], y algunos creen que son capaces de inducir el SS en monoterapia [23]. Los triptanes son agonistas de receptores de serotonina tipo 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} y 5-HT_{1F}, pero en sistemas recombinantes se ha demostrado que pueden interactuar con

los receptores 5-HT_{1A} que también están implicados en el SS [24].

Tabla #4

Fármacos involucrados en el síndrome serotoninérgico según su mecanismo	
Aumento de precursores	Triptófano
Aumenta la liberación de serotonina	Anfetaminas (dextroanfetamina, metanfetamina, fentermina), cocaína, éxtasis, levodopa, dextrometorfano
Inhibe el metabolismo de serotonina	Inhibidores de la mono amino oxidasa (Selegilina, moclobemida, linezolid), incluidos los tradicionales no selectivos (fenelzina, tranilcipromina e isocarboxazida)
Inhibe la recaptura de serotonina	Antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptura de serotonina (fluoxetina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina, sertralina, paroxetina), venlafaxina, duloxetina, meperidina, tramadol, dextrometorfano, hierba de San Juan, sibutramina
Efecto agonista	LSD ₂₅ , buspirona, carbamazepina, triptanes (sumatriptan, zomitriptan, rizatriptan)
Aumento de la respuesta pos sináptica	Litio
Inhibidores del metabolismo de serotoninérgicos	Omeprazol, ácido valproico, ketoconazol, ritonavir, claritromicina, eritromicina

Tomado de referencias # 2,4,7,18,19.

Opiáceos.

La morfina y la codeína, dos fármacos de uso en Costa Rica, no inhiben la recaptura

de serotonina y no han sido involucrados en el SS [25]. Esto hay que tomarlo con cierta prudencia, pues estos mismos autores indican que la oxicodona no inhibe la recaptura de serotonina y por tanto una interacción con ella es poco probable, pero otros han descrito lo que podría ser una interacción con oxicodona [26,27]. Se han reportado interacciones que llevan a SS con loperamida, sulfentanilo, fentanilo, alfentanilo y metadona [7]. Se han descrito interacciones del tramadol con antidepresivos como: Sertralina [28], venlafaxina [29] y citalopram [30], entre otros.

Antidepresivos

Los antidepresivos tricíclicos no escapan a las interacciones, se ha comunicado SS con clomipramina en combinación con moclobemida, con imipramina y meperidina y con amitriptilina y sertralina [31,32]. También se ha involucrado, en interacciones, el antidepresivo venlafaxina con fluoxetina [33]. Los inhibidores de la MAO clásicos (fenelzina, isocarboxazida, tranilcipromina) son los que más se asocian a SS en interacciones y producen interacciones severas [40], pero dichos fármacos no son usados en Costa Rica. De la combinación de moclobemida con un inhibidor de la recaptura de serotonina se espera un síndrome de moderada intensidad en el 50% de los casos [43]. Por otra parte al relajante muscular ciclobenzaprina, de venta libre y uso común en nuestro país, también se le ha relacionado con el SS [45]. Este es un fármaco emparentado con los antidepresivos tricíclicos y que se vende en el país con el nombre de Apo-ciclobenzaprina® y dorixina-relax® entre

otros, habrá que tener cuidado cuando se le utiliza con otros serotoninérgicos.

Antibióticos.

Se podrán preguntar qué tienen que ver los antibióticos con el SS, pero uno lo puede generar. El antibiótico que se involucra en el SS, por su particular mecanismo, es el linezolid. El linezolid, un antibiótico tipo oxazolidinona, que a la vez es un inhibidor reversible de la MAO A y B, puede generar, en interacciones con un ISRS, un SS [34,35,36,37], por lo tanto debería evitarse el uso de linezolid junto a un ISRS. El linezolid también interacciona con otros serotoninérgicos como la meperidina [38] y la venlafaxina [39].

Productos naturales.

Dentro de los productos naturales el ginseng (*Panax ginseng*) y la hierba de San Juan se han relacionado al síndrome serotoninérgico [41,42].

Antihistamínicos.

Se ha mencionado también que los antihistamínicos de primera generación tipo clorfeniramina y bromofeniramina pueden inhibir la recaptura de serotonina, por lo que hay que estar pendientes de las combinaciones de medicamentos que involucren estas sustancias [25,43].

Anfetamínicos

Con respecto a los anfetamínicos simpaticomiméticos parece ser que el metilfenidato tiene muy poco riesgo y potencial de inducir un SS [43,44].

Antieméticos.

Otros fármacos que se han relacionado al SS son los antieméticos antagonistas de serotonina (5-HT₃) tipo cetrones (ondansetrón, granisetron) [3]. En este caso el mecanismo del SS no queda claro

al ser los cetrones antagonistas de receptores de serotonina de tipo tres, por lo que esta interacción debe aclararse mejor [46]. La metoclopramida, antiemético y procinético ha sido relacionado con el SS en combinación con sertralina y venlafaxina [47].

Antitusivos

Precaución hay que tener con el uso de dextrometorfano en combinaciones, pues es un producto popular de venta libre, que se encuentra en diversos antitusivos y antigripales y se ha asociado al SS [48].

Criterios diagnósticos

Para diagnosticar el SS tres grupos de investigadores han propuesto sus criterios.

En 1991 Harvey Sternbach publicó sus criterios para el diagnóstico del SS basado en una revisión de reportes de casos de la literatura [49] (ver tabla #5). Los criterios de Sternbach se utilizan mucho hoy en día para hacer diagnóstico de SS. Años después, otros autores agruparon y clasificaron los criterios diagnósticos del SS modificando los criterios originales de Sternbach (ver tabla #6).

En el año 2000 Radomski y sus colegas analizaron una serie de casos de SS y basados en ellos agruparon la sintomatología de forma cualitativa en tres grupos: mentales, autonómicos y neurológicos, y de acuerdo a la frecuencia de su aparición, cuantitativamente, en mayores y menores [17].

Tabla # 5

Criterios diagnósticos de Sternbach	
A	Coincide con la adicción o aumento de las dosis de una sustancia serotoninérgica. Deben de estar presentes al menos tres de las siguientes características clínicas:
1-	Cambio en el estado mental (confusión, hipomanía)
2-	Agitación
3-	Mioclonus
4-	Hiperreflexia
5-	Diaforesis
6-	Escalofríos
7-	Tremor
8-	Diarrea
9-	Incoordinación
10-	Fiebre
B	Descartar otras patologías (infecciones, metabólicas, sustancias de abuso, síndromes de supresión).
C	Previo a los síntomas no se ha usado o aumentado la dosis de un neuroléptico.

Tomado y modificado de referencia # 49.

Este grupo modificó los criterios diagnósticos propuestos por Sternbach de la forma como se muestran abajo.

Finalmente se han propuesto los llamados criterios de Hunter como los más específicos y sensibles para diagnosticar SS [50] (ver tabla #7).

Los criterios de Hunter se desarrollaron para lograr una mayor sensibilidad (84 vs 75%) y especificidad (97 vs 96%) en el diagnóstico del SS que lo logrado con los criterios de Sternbach y se fundamentan en la aparición de clonus espontáneo, clonus inducido o clonus ocular (movimiento ocular horizontal rítmico de amplio rango) para hacer el diagnóstico más preciso.

Tabla #6

Criterios diagnósticos de Radomski et al.	
Síntomas mayores	Síntomas menores
I. Síntomas mentales	
Confusión	Agitación
Hiperactividad, coma	Insomnio
II. Síntomas Neurológicos	
Mioclonus	Ataxia
Tremor	Midriasis
Escalofríos	Akatisia
Rigidez	Hiperreflexia
III. Síntomas autonómicos	
Fiebre	Taquicardia, diarrea
Diaforesis, taqui/disnea	Hiper/hipotensión
1-Por adición o aumento de la dosis de un agente serotoninérgico. Desarrollo, después de al menos 4 horas, de cuatro síntomas mayores o tres mayores y dos menores.	
2-Los síntomas no deben corresponder a una patología psiquiátrica presente antes de la administración del agente serotoninérgico.	
3-Otras patologías (drogas de abuso, infecciones, trastornos endocrinos, síndromes de supresión etc.) deben ser descartadas.	
4-No debe haberse adicionado o incrementado la dosis de un antipsicótico previo al desarrollo de la sintomatología.	

Tomado de referencia #17.

Dunkley y sus colegas [50], critican la importancia de las características mentales (confusión, hipomanía, agitación e incoordinación o ataxia) en los criterios de Sternbach, pues hace el diagnóstico muy dependiente de ellas. Agregan que un paciente con delirio por anticolinérgicos reúne los criterios diagnósticos mentales de Sternbach para el síndrome serotoninérgico. Por esto en los criterios de Hunter los síntomas mentales no son incluidos, lo que según los autores aumenta la sensibilidad y especificidad [51]. Además, los desarrolladores de los criterios de Hunter

indican que la ataxia, de los criterios de Sternbach, no es un síntoma muy

específico, cualquier paciente agitado y confundido puede aparecer atáxico. Hay que aclarar que para establecer los criterios de Hunter se utilizó una base de datos de pacientes con sobredosis producida únicamente por inhibidores de la recaptura de serotonina y no de combinaciones de medicamentos. Los criterios de Hunter del punto cinco, temperatura superior a los 38°C y rigidez, no se derivaron del método analítico empleado, sino del conocimiento de los síntomas de una intoxicación severa cuando se combinan sustancias

serotoninérgicas. Cuando estamos en presencia de casos severos del SS, se pueden presentar problemas diagnósticos, pues aparece la rigidez, que

dificulta la valoración de la hiperreflexia y el clonus y mucho del diagnóstico se basa en ellos. Como guía diagnóstica se han desarrollado algoritmos como el de la tabla #8.

Tabla #7

Criterios de Hunter de toxicidad serotoninérgica		
Debe estar presente un agente serotoninérgico en las últimas 5 semanas		
	Síntoma	Síndrome Serotoninérgico
1	¿Hay clonus espontáneo?	Si
2	¿Hay clonus inducible y agitación o diaforesis?	Si
3-	¿Hay clonus ocular y hay agitación o diaforesis?	Si
4-	¿Hay tremor e hiperreflexia?	Si
5-	¿Hay hipertensión, temperatura mayor de 38°C y clonus ocular o clonus inducible?	Si
6-	No hay ningún síntoma	No

Tomado y modificado de referencia # 50.

Diagnóstico diferencial

Existen varias entidades que se pueden confundir con el SS (ver tabla #9), pero se

hace énfasis a los síndromes hipertérmicos medicamentosos. Como mencionamos anteriormente, según los

criterios de Hunter [50], los síntomas más diagnosticar el SS son: clonus ocular, clonus inducible y espontáneo, así como

útiles para diaforesis, agitación, hiperreflexia y tremor.

Tabla #8

ALGORITMO DIAGNÓSTICO		
¿El paciente toma algún agente serotoninérgico?		
No	Si	
No síndrome serotoninérgico	Síntomas <ul style="list-style-type: none"> • Tremor e hiperreflexia. • Clonus espontáneo. • Rigidez muscular, temperatura superior a 38°C y clonus ocular o inducible. • Clonus ocular y agitación o diaforesis. • Clonus inducible y agitación o diaforesis. 	No presenta síntomas No síndrome serotoninérgico
		Si presenta síntomas Si síndrome serotoninérgico

Modificado de referencia # 51.

En el diagnóstico diferencial se ha encontrado útil la presentación de escalofríos, pues este es un síntoma neuronal de toxicidad serotoninérgica que no es frecuente en el síndrome neuroléptico maligno, toxicidad por anticolinérgicos o catatonía fatal [3]. La intoxicación colinérgica puede presentar: taquicardia, pirexia y alteración de la conciencia, pero la diaforesis, clonus e hiperreflexia se pueden utilizar para distinguirla del SS. En este caso la diaforesis es útil, pues la actividad parasimpática elevada muestra piel seca [3,25]. La hiperreflexia y los mioclonios de predominio en miembros inferiores

pueden ayudar a distinguir, en parte, el SS del SNM, donde es más frecuente la rigidez, aunque en estados graves, como mencionamos anteriormente, el SS puede presentar rigidez. Los receptores 5-HT_{1A} tienen mayor afinidad por la serotonina que los 5-HT_{2A}, por lo que se saturan a una concentración menor que estos últimos, lo que explicaría por qué la hipertermia y rigidez (síntomas del SS) se observan con las formas severas del SS [7]. La coloración de la piel en el paciente con SS por lo general es normal, en el SNM puede estar cianótica y en la hipertermia maligna se presenta con parches de coloración normal y cianótica. El SNM no

es consecuencia de dosis tóxicas de antipsicóticos, como si lo es el SS con dosis tóxicas de serotoninérgicos [52]. Clonus, hiperreflexia y diaforesis presentan los síndromes de supresión de benzodiazepinas y el alcohol, por lo que pueden confundir [25].

Tabla # 9

Principales diagnósticos diferenciales del síndrome serotoninérgico
Causas infecciosas (sepsis)
Choque calórico
Crisis tirotóxica
Síndrome de supresión del alcohol, delirium tremens
Encefalopatía herpética
Hipertermia maligna
Intoxicación con adrenérgicos o sustancias anticolinérgicas
Intoxicación con salicilatos
Síndrome de supresión de benzodiazepinas
Necrosis del miocardio (infarto)
Síndrome neuroléptico maligno

Tomado de referencias # 2,4,7.

El tiempo de aparición del cuadro también es relevante, pues el SS, en general, es más agudo e inicia en las primeras seis horas, mientras que el SNM, en general, dura días en iniciar.

Tratamiento

Para tratarlo adecuadamente se debe tener una historia medicamentosa actualizada, que incluya los productos de venta libre y los fitofármacos. Como primera medida los medicamentos responsables de la interacción se deben suspender inmediatamente. El tratamiento del síndrome debe incluir el

manejo de soporte respiratorio y circulatorio, hidratación, control de la agitación, control de la hipertermia y el uso de antagonistas tipo 5-HT_{2A} [51]. Las medidas de soporte tienen prioridad al tratamiento farmacológico [52]. Muchos casos (70%) revierten en 24 horas después de descontinuado los medicamentos serotoninérgicos e iniciado el tratamiento, pero mucho depende de la vida media de las sustancias involucradas [52].

Del 30% restante, un 40% requiere terapia intensiva y el 25% intubación endotraqueal para una mortalidad de entre 2-12% [4,53]. Casos leves con hiperreflexia y tremor, pero sin temperatura elevada, pueden ser manejados con medidas de soporte, retiro de drogas involucradas y administración de benzodiazepinas. Se ha recomendado el uso de lorazepam en dosis 1-2 mg iv. [3], el problema es que no disponemos de lorazepam inyectado ni en la seguridad social, ni a nivel privado. Disponemos de diazepam y hay evidencia de su eficacia en modelos animales de SS [54]. Las benzodiazepinas también son útiles para el manejo de la agitación y el mioclonus [11]. En casos de hipertermia moderados las benzodiazepinas con su efecto relajante podrían aliviar la rigidez y combatir la temperatura [51]. Los casos moderados se pueden beneficiar de un antagonista 5-HT_{2A}, como la ciproheptadina o la clorpromazina [2,50,52,55,56]. El más usado y recomendado es el antihistamínico ciproheptadina, por vía oral en dosis de 12-32mg/24h, con dosis de mantenimiento de 8mg cada seis horas, pero tenemos el problema de que no contamos en el país con ciproheptadina. Podemos, sin embargo, usar el efecto antagonista (5-HT_{2A}) del antipsicótico

clorpromazina en dosis de 50-100mg intramuscular [53].

En pacientes hipotensos y con sospecha de SNM no se debe usar clorpromazina pues agrava la sintomatología [11,51].

Características diagnósticas diferenciales de síndromes con hipertermia			
Característica	Síndrome Serotoninérgico	Síndrome Maligno Neuroléptico	Hipertermia maligna
Inicio	<12h	1-3 días	30min a 24h
Medicamento involucrado	Agente serotoninérgico	Antagonista dopaminérgico	Anestésico general o succinilcolina
Temperatura	Hipertermia casos severos >41.1°C	Hipertermia >41.1°C	Hipertermia puede ser hasta 46°C
Piel	Diaforesis, piel color normal	Diaforesis, lividez	Piel moteada
Sonidos intestinales	Aumentados	Normal o disminuidos	Disminuidos
Tono muscular	Aumentado sobre todo en extremidades inferiores	Rigidez	Rigidez tipo rigor mortis
Reflejos	Hiperreflexia, clonus	Bradireflexia	Hiporeflexia
Estado mental	Agitado, coma	Estupor, coma	Agitado

Tomado y modificado de referencias 2 y 51.

Hay que aclarar que no existe ningún estudio que demuestre la eficacia de la ciproheptadina o la clorpromazina en el SS, sino que su uso se basa en la experiencia. Se han recomendado, por su antagonismo 5-HT_{2A} otros antipsicóticos como la olanzapina, 10mg sublingual [57], ziprasidona [2] y la risperidona. Esta última se recomendó basada en modelos animales donde mostró un efecto positivo [5]. Sin embargo, existen reportes de

casos de SS en pacientes tomando olanzapina y un agente serotoninérgico [58,59] y combinando risperidona y un serotoninérgico [60]. El mecanismo de la susodicha interacción no es muy claro, hay que tener precaución al utilizar estos agentes [11], y tener un diagnóstico de SS muy claro y no usarlos de primera línea [7]. La ziprasidona tiene un efecto agonista serotoninérgico 5-HT_{1A} por lo cual no se recomienda su uso [7,61]. La

hipertermia (temperatura superior 41.1°C) debe ser manejada agresivamente para evitar complicaciones secundarias como: rabdomiólisis, insuficiencia renal y coagulación intravascular diseminada [52]. En pacientes severamente enfermos con hipertermia se recomienda el uso de anestésico general y un relajante muscular, debe evitarse, sin embargo, el uso de succinilcolina por el riesgo de una hipercalemia aditiva, pues si el paciente presenta rabdomiólisis, se aumenta el riesgo de hipercalemia y la posibilidad de arritmias [51,54]. El dantroleno que se usa para el manejo de la hipertermia maligna y la hipertermia del SNM no se recomienda en el manejo del SS, pues no se ha tenido una buena respuesta con ella [55]. Para el manejo de la hipertensión se recomienda el uso de nitroprusiato [7]. El propranolol es un antagonista de serotonina 5-HT_{1A}, y se ha creído que puede mitigar los síntomas del SS, pero al ser un antihipertensivo y si existe inestabilidad autonómica puede llevar a hipotensión y choque. Además, inhibe la

taquicardia que se puede usar como guía de la valoración del tratamiento [56].

Conclusiones

El SS es una situación que se presenta como consecuencia de la combinación o uso de dosis excesivas de fármacos, drogas de abuso y fitofármacos con acciones serotoninérgicas con la posibilidad de que si no se diagnostica y trata correctamente puede causar la muerte. La probabilidad de experimentar un SS ha aumentado dramáticamente en los últimos años como consecuencia de la utilización amplia de una serie de fármacos con acciones serotoninérgicas y que son de uso común como: tramadol, dextrometorfano, triptanes e ISRS. Es un síndrome interesante, pues es en gran parte iatrogénico y puede ser modificado por el conocimiento de los mecanismos de acción, cinética y farmacogenética de los medicamentos que se emplean, es decir, por su conocimiento farmacológico.

Referencias

1-Rapport Maurice, Green Alden Arda y Page Irvine. Serum vasoconstrictor (serotonin); isolation and characterization. Journal of Biological Chemistry. 1948;176:1243-1251.

2-Birmes Philipe et al. Serotonin syndrome: a brief review. CMAJ 2003 Mayo 27;168(11):1439-1442.

3-Weckwitt Turkel Susan, Nadala Gary J. y Wincor Michael. Possible serotonin syndrome in association with 5-HT₃ antagonist agents. Psychosomatics 2001.42;258-260.

4-Young P., et al. Síndrome serotoninérgico. Presentación de cuatro casos y revisión de la literatura. An Med Interna 2008;25(3):125-130.

5-Nisijima Koichi, Yoshino Tatuki y Ishiguro Takeo. Risperidone counteracts lethality in an animal model of the serotonin syndrome. Psychopharmacology 2000,150:9-14.

6-Isbister Geoffry, Dawson Andrew, Whyte Ian. Comment: serotonin syndrome and 5-HT_{2A} and antagonism. Ann Pharmacother 2001 Septiembre;35:1143-1144.

7- John Pelarcik, editor. Central serotonin syndrome: Part II. Pathophysiology, drug

interactions, and treatment. *Clinical Geriatrics* 2008 Enero;16(1):24.

8-Velez Larissa, et al. Serotonin syndrome with elevated paroxetine concentrations. *Ann Pharmacother* 2004;38:269-272.

9-Oates J.A. y Sjostrand U. neurologic effects of tryptophan in patients receiving a monoamine oxidase inhibitor. *Neurology* 1960;10:1076-1078.

10-Vanhoutte Paul et al. Serotonergic mechanism in hypertension. Focus on the effects of ketanserin. *Hypertension* 1988;11:111-133.

11- Frank Christopher. Recognition and treatment of serotonin syndrome. *Can Fam Physician* 2008;54:988-92.

12-Mackay F.J., Dunn N.R. y Mann R.D. Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract* 1999;49:871-4.

13-Sampson Elizabeth y Warner James. Serotonin syndrome: potentially fatal but difficult to recognize. *Br J Gen Pract* 1999;49:867-868.

14-Isbister G.K., Bowe S.J., Dawson A., Whyte I.M. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:277-285.

15-Watson W., et al. 2002 Annual Report of the American association of poison control centers toxic exposure surveillance system. *Amer J Emerg Med* 2003 Septiembre;21(5):335-420.

16- Watson W., et al. 2002 Annual Report of the American association of poison control centers toxic exposure surveillance system. *Amer J Emerg Med* 2004 Septiembre;22(5):335-404.

17-Radomski J.W. et al. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Medical Hypotheses* 2000;55(3):218-224.

18-Looper Karl. Potential medical and surgical complications of serotonergic antidepressant medications. *Psychosomatics* 2007 Enero-febrero,48(1):1-9.

19-Velez Larissa et al. Serotonin syndrome with elevated paroxetine concentration. *Ann Pharmacother* 2004;38:269-272.

20-Wenzel Richard et al. Serotonin syndrome risks when combining SSRI/SNRI drugs and triptans: Is the FDA's Alert Warranted? *Ann Pharmacother* 2008;42:1692-6.

21-Evans Randolph y Soldin Offie. More on serotonin syndrome associated with triptan monotherapy. *N Engl J Med* 2008 Agosto 21;359(8):870.

22-Shapiro Robert y Tepper Stewart. The serotonin syndrome, triptans, and the potential for drug-drug interactions. *Headache* 2007;47:266-269.

23-Soldin Offie y Topping Joseph. Serotonin syndrome associated with triptan monotherapy. *N Engl J Med* 2008 Mayo 15;358(20):2185.

24-Pauwels Petrus et al. Interactions of 5-HT_{1b/1D} ligands with recombinant h 5-HT_{1A} receptors: intrinsic activity and modulation by G protein activation state. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1998;357:490-499.

25-Gillman P.K. Monoamine oxidase inhibitor, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth* 2005;95:434-41.

26-Rosebraugh Curtis et al. Visual hallucination and tremor induced by sertraline and oxycodone in a bone marrow transplant patient. *J Clin Pharmacol* 2001;41:224-227.

27-Gnanadesigan Nallini et al. Letter to the editor. *N Engl J Med*. Junio 2005;352(23):2454-2455.

28- Mason, B.J. y Blackburn, K.H. Possible serotonin syndrome associated with tramadol and sertraline coadministration. *Ann Pharmacother* Febrero 1997;31:175-177.

29-Houlihan David. Serotonin syndrome resulting from coadministration of tramadol, venlafaxine and mirtazepine. *Ann Pharmacother* 2004 Marzo;38:411-413.

30-Mahlbert Richarg et al. Serotonin syndrome with tramadol and citalopram. *Am J Psychiatry* 2004 Junio;161(6):1129.

- 31-Alderman C.P. y Lee P.C. Comment: serotonin syndrome associated with combined sertraline-amitriptyline treatment. *Ann Pharmacother* 1996 Diciembre;30:1499-1500.
- 32-Gillman, P.K. Serotonin syndrome-clomipramine too soon after moclobemide. *International Clinical Psychopharmacology*. 1997 Noviembre 12;339-342.
- 33-Bhatara Vinod et al. Serotonin syndrome induced by venlafaxine and fluoxetine: A case study in polypharmacy and potential pharmacodynamic and pharmacokinetic mechanisms. *Ann Pharmacother* 1998 Abril;32:432-436.
- 34-Steinberg Michael y Morin Anna. Mild serotonin syndrome associated with concurrent linezolid and fluoxetine. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:59-62.
- 35-Bergeron Luc et al. Serotonin toxicity associated with concomitant use of linezolid. *Ann Pharmacother* 2005 Mayo;39:956-961.
- 36- Sola Christopher et al. Anticipating potential linezolid-SSRI interactions in the general hospital setting: An MAOI in disguise. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(3):330-334.
- 37-Mason Lyndon, Randhawa Kiran y Carpenter Eleanor. Serotonin Toxicity as a consequence of linezolid use in revision hip arthroplasty. *Orthopedics* 2008 Noviembre;31(11):1-3.
- 38-Bishop Emma et al. Good clinical outcomes but high rates of adverse reactions during linezolid therapy for serious infections: a proposed protocol for monitoring therapy in complex patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006 Abril;50(4):1599-1602.
- 39- Gillman P. Ken. Comment on: Serotonin syndrome due to co-administration of linezolid and venlafaxine. *J Antim Chemother* 2004 18 Agosto;54(4):844-845.
- 40-Shameem Mir y Taylor David. Serotonin syndrome. *Psychiatric bulletin* 1999;23:742-747.
- 41-Tousi Babak. Movement disorder emergencies in the elderly: recognizing and treating an often-iatrogenic problem. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2008 Junio;75:449-457.
- 42-Kuhn Merrily. Herbal remedies: drug-herb interactions. *Crit Care Nurse*. 2002;22:22-32.
- 43-Gillman P. Ken. A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry* 2006;59:1046-1051.
- 44-Feinberg S. S. Combining stimulants with monoamine oxidase inhibitors: A review of uses and one possible additional indication. *J Clin Psychiatry* 2004 Noviembre;64:1520-1524.
- 45-Keegan Mark, Brown Daniel y Rabinstein Alejandro. Serotonin syndrome from the interaction of cyclobenzaprine with other serotonergic drugs. *Anesth Analg* 2006;103:1466-1468.
- 46-Jackson N., Doherty J. y Coulter S. Neuropsychiatric complications of commonly used palliative care drugs. *Postgrad Med J* 2008;84:121-126.
- 47-Fisher Alexander y Davis Michael. Serotonin syndrome caused by selective serotonin reuptake-inhibitors-metoclopramide interaction. *Ann Pharmacother* 2002 enero;36:69-71.
- 48- Generali Joyce, editor. Dextrometorphan. Serotonin syndrome responsive to propofol. *Clin Alert* 2008 Enero 31;46(2):19.
- 49-Sternbach Harvey. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991 Junio;148(6):705-713.
- 50-Dunkley E.J.C., Isbister G.K., Sibbrit D., Sawson A.H. y Whyte I.M. The hunter serotonin toxicity criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *Q J Med* 2003;96:635-642.
- 51-Boyer Edward y Shannon Michel. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005 Marzo 17;352(11):1112-1120.
- 52-Isbister Geoffrey, Buckley Nicholas y Whyte Ian. Serotonin toxicity: a practical approach to diagnosis and treatment. *Med J Aust*. 2007 Septiembre;187(6):109-111.

53-Ener Atilla Rasih et al. Serotonin syndrome and other serotonergic disorders. Pain Medicine 2003;4(1):63-74.

54-Nisijima K. et al. Diazepam and chlormethiazole attenuate the development of hyperthermia in an animal model of the serotonin syndrome. Neurochem Int 2003;43:155-164.

55-Claassen Jürgen y Gelissen Harry. Letter to the editor. N Engl J Med 2005 Junio 9;352(23):2455.

56- Graudins Andis, Stearman Andrew y Chan Betty. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. J Emerg Med 1998;16(4):615-619.

57-Boddy R., Ali R. y Dowsett R. Use of sublingual olanzapine in serotonin syndrome. J Toxicol Clin Toxicol 2004;42(5):725.

58-Erickson Suchard. Serotonin Syndrome from acute olanzapine overdose. J Toxicol Clin Toxicol 2004;42(5):718.

59-Duggal Harpreet y Fetchko Joseph. Serotonin syndrome and atypical antipsychotics. Am J Psychiatry 2002 Abril;159(4):672-673.

60-Karki Shyam y Massod Gule-Rana. Combination risperidone and SSRI-induced serotonin syndrome. Ann Pharmacother 2003 Marzo;37:388-391.

61-Brunton Laurence, Lazo John y Parker Keith. Farmacoterapia de las psicosis y las manías. En: Goodman y Gilman las bases farmacológicas de la terapéutica. Undécima edición, 2007. Mc Graw Hill Interamericana, México D.F. Pag.:467.

Correspondencia:

Ronald González Argüello
Escuela de Medicina, UCR