

SÍNDROME SEROTONINÉRGICO

Nikole Velilla. Urgencias Generales del CHN

DEFINICIÓN

Se trata de una reacción adversa no idiosincrática asociada al aumento de la actividad serotoninérgica en el sistema nervioso central, debida al uso de ciertos fármacos usados con fines terapéuticos, autolíticos o como resultado de interacciones farmacológicas [1].

La clínica es variable; frecuentemente incluye alteraciones del nivel de consciencia, hiperactividad autonómica y alteraciones neuromusculares [1,2,3 y 4].

Puede afectar a personas de todas las edades.

Clásicamente se asocia a la administración de dos agentes serotoninérgicos, pero puede ocurrir después de la iniciación de una única droga o con el aumento de la dosis de la misma, en pacientes con susceptibilidad individual aumentada a la serotonina.

Los inhibidores de la recaptación de la serotonina son los agentes más frecuentemente implicados [5].

La incidencia real puede estar infraestimada por distintas razones como que la clínica se atribuye a otras causas, los casos leves pasan desapercibidos o el clínico no presenta sospecha clínica.

FARMACOLOGÍA y FARMACOCINETICA

En el SNC la serotonina tiene un papel fundamental en el control del ciclo sueño-vigilia, comportamiento alimenticio, estado emocional y la termorregulación.

Es producida en las neuronas presinápticas por hidroxilación del L-triptófano y se incorpora en vesículas. Después de la estimulación axonal la serotonina es liberada en el espacio sináptico; los receptores presinápticos de la serotonina funcionan como feedback negativo inhibiendo la exocitosis de las vesículas. Una vez liberada en el espacio sináptico la serotonina se une al receptor post sináptico generando neurotransmisión. Un mecanismo de recaptación hace que la serotonina vuelva al citoplasma de la neurona presináptica donde es reintroducida en las vesículas. La serotonina es entonces metabolizada por la monoaminoxidasa subtipo A, a ácido hidroxindolacético.

En el sistema nervioso periférico, la serotonina se produce en las células enterocromafines y se encarga de la regulación de la motilidad gastrointestinal, vasoconstricción, contracción uterina y broncoconstricción [3].

También existe serotonina en las plaquetas y promueve la agregación plaquetaria.

El SS se debe a la combinación de la activación de varios receptores. Este síndrome normalmente se asocia al uso de dos agentes serotoninérgicos simultáneamente, pero puede presentarse al inicio del tratamiento con un solo medicamento o al aumentar la dosis del mismo. Los episodios de SS asociados a IMAOs generalmente son más severos y llevan a desenlaces adversos, incluso a la muerte [6,7].

Tabla 1. Medicamentos que pueden desencadenar el síndrome serotoninérgico

Mecanismo de acción relacionado	Medicamentos involucrados ¹
Aumento de la síntesis de serotonina	Aminoácidos (Triptófano)
Aumento de la liberación de serotonina	Anfetaminas
	Alcaloides (Cocaína)
	Drogas de abuso (Éxtasis (MDMA))
	Precusores de dopamina (Levodopa, Carbidopa-levodopa)

Inhibición de la recaptura de serotonina	Opioides (Tramadol, Meperidina)
	Pentazocina
	Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina)
	Inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina (desvenlafaxina, duloxetina y venlafaxina)
	Inhibidores de la recaptura de norepinefrina y dopamina (bupropion)
	Moduladores de serotonina (nefazodona, trazodona, vilazodona)
	Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina, nortriptilina)
	Productos naturales (Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>))
	Antagonistas del receptor 5-HT ₃ (granisetron, ondansetron, palonosetron)
	Antagonistas receptores de dopamina (Metoclopramida)
	Potenciadores inhibición GABA (Valproato)
	Bloqueadores de canales de sodio (Carbamazepina)
	Inhibidores de la recaptura de serotonina, norepinefrina y dopamina (Sibutramina)
	Antitusígenos (Dextrometorfano)
Relajantes musculares (Ciclobenzaprina)	
Inhibición de la degradación de serotonina.	iMAO (Fenelzina, isocarboxazida, selegilina, rasagilina, linezolid, azul de metileno, procarbazina)
Agonismo directo de receptores de serotonina	Agonistas 5-HT _{1A} (Buspirona)
	Agonistas 5-HT ₁ (Triptanes)
	Derivados del Ergot (ergotamina)
	Opioides (Fentanilo)
	Agonistas 5-HT (Dietilamida de ácido lisérgico (LSD))
Aumento de la sensibilidad del receptor postsináptico	Estabilizadores del ánimo (Litio)

(Andrea Van Patten Rivera. Revisado por la Dra Wendy Montoya Vargas. Centro de información de Medicamentos y Farmacoterapéutica. Servicio de Farmacia. Hospital San Juan de Dios. Marzo 2015. Basado en: Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med 2005; 352:1112).

CLÍNICA

El diagnóstico del síndrome es clínico.

Es necesaria una detallada historia clínica, exploración física y neurológica.

En la mayoría de los casos la clínica se presenta a las 24h, sobretodo en las primeras 6 horas, del cambio de dosis o el inicio de una medicación [3].

Los hallazgos clínicos son un reflejo de la actividad serotoninérgica. Las alteraciones del nivel de consciencia pueden incluir ansiedad, delirium, intranquilidad y desorientación; la hiperactividad neuromuscular se puede manifestar como temblor, rigidez muscular, mioclonus, hiperreflexia y Babinsky bilateral y las manifestaciones autonómicas incluyen diaforesis, taquicardia, hipertermia, hipertensión, vómitos y diarrea [3].

No hay hallazgos de laboratorio que confirmen o excluyan el diagnóstico de este síndrome. Las concentraciones de serotonina en suero no se correlacionan con la clínica [3] Se pueden objetivar algunos hallazgos de laboratorio inespecíficos, como leucocitosis, elevación de CPK, descenso de la concentración de bicarbonato y en pacientes graves, datos de CID, acidosis metabólica, elevación de la creatinina y mioglobinuria.

Se recomienda los siguientes estudios en el paciente con sospecha de síndrome serotoninérgico: hemograma, coagulación, bioquímica con creatinina, urea, iones, perfil hepático, sedimento y según la gravedad, ECG, estudios de imagen y cultivos.

DIAGNOSTICO

Se basa en hallazgos clínicos.

Existen varios criterios clínicos para el diagnóstico, como los criterios de Sternbach, de Radomsky y de Hunter.

La herramienta mas precisa es la regla de decisión de toxicidad de Hunter, con una sensibilidad del 84% y especificidad del 97% para el diagnóstico [8].

Criterios de Hunter

Debe haber tomado un agente serotoninérgico y cumplir uno de los siguientes criterios:

- Clonus espontáneo
- Clonus inducible MÁS agitación o diaforesis
- Clonus ocular MÁS agitación o diaforesis
- Temblor MÁS hiperreflexia
- Hipertonía MÁS de temperatura superior a 38°C más clonus ocular o clonus inducible

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Síndrome neuroléptico maligno.
- Toxicidad colinérgica.
- Hipertermia maligna.
- Intoxicación con simpaticomiméticos.
- Meningitis.
- Encefalitis.

El SS es a menudo confundido con el síndrome neuroléptico maligno (SNM). Sin embargo, pueden distinguirse atendiendo a la historia clínica, exploración física y el curso clínico [9]. El SNM desarrolla días o semanas después de comenzada la droga [9], mientras que el SS desarrolla en menos de 24 horas [3]. El SS se caracteriza por hiperreactividad neuromuscular (temblor, hiperreflexia, mioclonías), mientras que en el SNM los reflejos osteotendinosos están atenuados (rigidez con bradirreflexia). La hiperreflexia y el mioclonus son raros en el SNM. La resolución del SNM requiere un promedio de nueve días mientras que el SS se resuelve dentro de las 24 horas de suspendido el fármaco serotoninérgico. La hipertermia, la alteración del estado mental, la rigidez muscular, la leucocitosis, la elevación de la CPK, de las transaminasas y la acidosis metabólica son vistas en los casos severos de ambas condiciones.

La toxicidad colinérgica (intoxicación atropínica) se presenta clínicamente con hipertermia, agitación, estado mental alterado, mucosas secas, retención urinaria, ausencia de ruidos intestinales después del uso de un agente anticolinérgico. El tono muscular y los reflejos son normales.

La hipertermia maligna ocurre en individuos susceptibles que se exponen a anestésicos halogenados volátiles y relajantes musculares despolarizantes (por ej. succinilcolina). Clásicamente se presenta con aumento del CO₂, rigidez muscular, taquicardia, hipertermia y acidosis [10].

El SS se puede distinguir de otras situaciones médicas con delirium y agitación basándose en los hallazgos de la exploración neuromuscular. Mientras que los pacientes con SS muestra signos de activación neuromuscular (temblor, hiperreflexia, clonus), los pacientes con toxicidad simpaticomimética o con infección del SNC carecen de estos síntomas.

TRATAMIENTO

El manejo general del cuadro se basa en 5 principios:

- Suspensión de todos los agentes serotoninérgicos.
- Medidas de soporte.
- Sedación con benzodiazepinas.
- Administración de antagonistas de la serotonina (ciproheptadina).
- Evaluación de la necesidad de reiniciar los antiserotoninérgicos una vez resuelto el cuadro.

El SS se resuelve a menudo dentro de las 24 horas de la suspensión del agente serotoninérgico pero hay drogas con larga vida media o sus metabolitos activos pueden causar que los síntomas persistan [1]. Con el uso de los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) los síntomas pueden persistir durante varios días. Los inhibidores de la recaptación de serotonina pueden contribuir al desarrollo de síndrome serotoninérgico hasta varias semanas después de suspendida la droga. La vida media de la fluoxetina es de una semana y su metabolito norfluoxetina es de hasta 2,5 semanas [11]. Aunque los

pacientes no presenten síntomas de SS mientras tomen la fluoxetina, este puede aparecer cuando se toma otro agente serotoninérgico después de suspender este.

Medidas de soporte y sedación. El soporte es la piedra angular del tratamiento del síndrome e incluye la administración de oxígeno para mantener la saturación por encima del 94% y líquidos intravenosos (cristaloides), monitorización cardíaca continua y corrección de los signos vitales. La contención química o farmacológica es preferida a la contención física para pacientes agitados. La inmovilización física (sujetar o atar a los pacientes a la cama), puede causar contracciones musculares isométricas que pueden producir acidosis láctica e hipertermia [1]. La sedación con benzodiazepinas es importante en el control de la agitación así como en la corrección la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Independientemente de la benzodiazepina utilizada (existe mayor experiencia con diazepam), los clínicos deben comenzar con dosis standards e ir titulando la dosis hasta lograr el efecto deseado que es la sedación adecuada, sin llegar a la somnolencia y la normalización de los signos vitales.

Las butirofenonas (como el haloperidol y el droperidol), deben evitarse por sus propiedades anticolinérgicas que inhibe la sudoración y la disipación de calor.

Inestabilidad autonómica. Los pacientes con hipertensión severa y taquicardia deben ser tratados con agentes de vida media corta como esmolol y nitroprusiato. Las dosis de estos agentes deben ser tituladas para mantener la estabilidad autonómica y deben evitarse agentes de vida media larga como el propranolol [1].

La hipotensión de los IMAO debe ser tratada con bajas dosis de agentes simpaticomiméticos como fenilefrina, epinefrina o norepinefrina. Los agentes indirectos (por ej. dopamina) deben ser evitados debido a que deben ser metabolizados a epinefrina y norepinefrina; cuando la monoaminoxidasa está inhibida, la producción de epinefrina y norepinefrina a nivel celular no tiene control y de esa manera posiblemente pueden presentar una respuesta hemodinámica exagerada [1].

Hipertermia. La hipertermia en el SS se debe a un aumento de la actividad muscular, no a una alteración en el centro de termorregulación hipotalámico [1].

El control agresivo y efectivo de la hipertermia puede potencialmente minimizar las complicaciones del síndrome serotoninérgico (por ej. convulsiones, coagulación intravascular diseminada, hipotensión, taquicardia ventricular y acidosis metabólica) [7].

Los pacientes con temperatura superior a 41,1°C requieren sedación inmediata, parálisis e intubación endotraqueal.

La secuencia de intubación rápida se puede realizar con etomidato (0,3 mg/kg de peso IV) y succinilcolina (1,5-2 mg/kg IV); la succinilcolina debe ser evitada en pacientes con posible hiperkalemia (por ej si hay fallo renal agudo o rhabdomiólisis). Después de la intubación, la parálisis puede ser mantenida con un agente no despolarizante de larga acción como vecuronio y se debe mantener la sedación con benzodiazepinas.

No son útiles los antipiréticos.

Antagonistas de la serotonina (ciproheptadina). Si las benzodiazepinas y las medidas de soporte no mejoran la agitación y persiste la inestabilidad hemodinámica será necesario administrar un antídoto, la ciproheptadina que es un antagonista H1 de la histamina; además presenta antagonismo no específico sobre receptores serotoninérgicos 5-HT1A y 5-HT2A [12] y tiene una débil acción anticolinérgica.

Antagoniza competitivamente los efectos de la histamina sobre los receptores H1 del tracto gastrointestinal, útero grandes vasos y músculo liso bronquial y suprime la formación de edema, prurito y otras reacciones que resultan de la actividad histamínica. Los efectos sedantes se explican por su antagonismo a nivel de receptores histaminérgicos centrales.

La ciproheptadina está disponible en tabletas de 4 mg o en jarabe de 2mg/5ml [9]. Como antídoto se recomiendan 12 mg seguidos por 2 mg cada 2 horas hasta ver respuesta clínica. La ciproheptadina solo está disponible por vía oral pero puede administrarse triturada por sonda nasogástrica.

Puede causar sedación pero este efecto es consistente con el objetivo del manejo [1] y puede producir hipotensión transitoria por sus efectos como antagonista no específico de la serotonina por disminución del tono vascular con buena respuesta a la expansión con volumen.

Se considera como categoría B según la FDA (US Food and Drug administration) para embarazadas. No existen evidencias concluyentes de su eficacia, pero hay varios estudios que describen el éxito del tratamiento del SS con la ciproheptadina [13,14,15,17y18].

Otros antídotos. Agentes antipsicóticos con actividad antagonista 5-HT_{2A} tales como olanzapina y clorpromazina han sido considerados para tratamiento como antídotos pero su eficacia no ha sido probada [1].

La clorpromazina causa hipotensión ortostática e hipertermia.

El tratamiento con propranolol, bromocriptina o dantroleno no se recomienda. El propranolol tiene una vida media larga, puede causar hipotensión y puede enmascarar la taquicardia parámetro útil para monitorizar la efectividad del tratamiento; la bromocriptina, que es agonista de la serotonina, puede exacerbar el SS [1] y el dantroleno no tiene efectividad en este cuadro.

PRONÓSTICO

El pronóstico en general es favorable si la entidad se diagnostica con prontitud y se tratan enérgicamente las complicaciones.

Los pacientes con SS severo (hipertermia, inestabilidad autonómica, agitación) requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos. Los síntomas usualmente se resuelven en 24 horas desde la suspensión del agente serotoninérgico; las drogas de larga duración o sus metabolitos activos pueden causar síntomas más prolongados [1].

Aquellos con síntomas moderados deben ser ingresados en observación durante 4-6 horas, con monitorización hemodinámica hasta que se resuelvan los síntomas. Si durante ese periodo, el estado mental del paciente y los signos vitales permanecen normales, no hay aumento en el clonus o en los reflejos osteotendinosos y un seguimiento cercano puede asegurarse, el paciente puede ser enviado a su casa.

Los clínicos deben sopesar el riesgo-beneficio de continuar con el agente serotoninérgico tras la mejoría clínica.

POBLACIÓN PEDIÁTRICA

El SS presenta la misma fisiopatología y manifestaciones que en el adulto. El diagnóstico puede ser más complicado de realizar que en el adulto [19,20,21y22] porque los niños pueden expresarse con dificultad, los clínicos no asocian el SS con la población pediátrica y los adolescentes pueden ocultar la ingesta de drogas ilícitas con agentes serotoninérgicos como el MDMA.

El tratamiento es similar al de los adultos (suspender la toma de los fármacos serotoninérgicos, soporte hemodinámico con oxigenoterapia y fluidoterapia y sedación con benzodicepinas ajustadas por peso). La ciproheptadina puede usarse a dosis de 0.25 mg/Kg/día, dividida en 4 tomas para mantener sedación.

Se han descrito casos de SS en neonatos con madres que tomaban ISRS [23].

ARTICULOS RECIENTES

VILAZODONA. Actualmente no comercializado en España.

Es un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina y además es un agonista parcial de los receptores 5HT_{1A}, aumentando los niveles de serotonina.

La sobredosis de Vilazodona se asocia con un síndrome serotoninérgico²⁴, incluso si es única la ingesta de este fármaco. La clínica se caracteriza por: somnolencia, vómitos, taquicardia, temblor, el clonus (sobre todo en EE inferiores) en casos leves, mientras que los efectos severos pueden ser agitación, delirio, hipertermia y convulsiones, que pueden llevar a un fallo multiorgánico.

REFERENCIAS

1. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med 2005; 352:1112.
2. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. CMAJ 2003; 168:1439.

3. Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:201.
4. Bodner RA, Lynch T, Lewis L, Kahn D. Serotonin syndrome. *Neurology* 1995; 45:219.
5. Bronstein AC, Spyker DA, Cantinela LR Jr, et al. 2011 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2012; 50:911.
6. Isbister GK, Buckley NA. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28:205.
7. Ramsay RR, Dunford C, Gillman PK. Methylene blue and serotonin toxicity: inhibition of monoamine oxidase A (MAO A) confirms a theoretical prediction. *Br J Pharmacol* 2007; 151:96.
8. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, et al. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003; 96:635.
9. Mills KC. Serotonin syndrome. A clinical update. *Crit Care Clin* 1997; 13:763.
10. Ali SZ, Taguchi A, Rosenberg H. Malignant hyperthermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17:519.
11. Martin TG. Serotonin syndrome. *Ann Emerg Med* 1996; 28:520.
12. Graudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Emerg Med* 1998; 16:615.
13. Baigel GD. Cyproheptadine and the treatment of an unconscious patient with the serotonin syndrome. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20:586.
14. Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol* 1999; 13:100.
15. Horowitz BZ, Mullins ME. Cyproheptadine for serotonin syndrome in an accidental pediatric sertraline ingestion. *Pediatr Emerg Care* 1999; 15:325.
16. Kolecki P. Venlafaxine induced serotonin syndrome occurring after abstinence from phenelzine for more than two weeks. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35:211.
17. Lappin RI, Auchincloss EL. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *N Engl J Med* 1994; 331:1021.
18. McDaniel WW. Serotonin syndrome: early management with cyproheptadine. *Ann Pharmacother* 2001; 35:870.
19. Thomas CR, Rosenberg M, Blythe V, Meyer WJ 3rd. Serotonin syndrome and linezolid. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43:790.
20. Pao M, Tipnis T. Serotonin syndrome after sertraline overdose in a 5-year-old girl. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151:1064.
21. Godinho EM, Thompson AE, Bramble DJ. Neuroleptic withdrawal versus serotonergic syndrome in an 8-year-old child. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12:265.
22. Gill M, LoVecchio F, Selden B. Serotonin syndrome in a child after a single dose of fluvoxamine. *Ann Emerg Med* 1999; 33:457.
23. Laine K, Heikkinen T, Ekblad U, Kero P. Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:720.
24. Heise CW, Malashock H, and Brooks DE. A review of vilazodone exposures with focus on serotonin syndrome effects. *CLINICAL TOXICOLOGY*. Published online: 08 Jun 2017: 1-4. <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1332369>