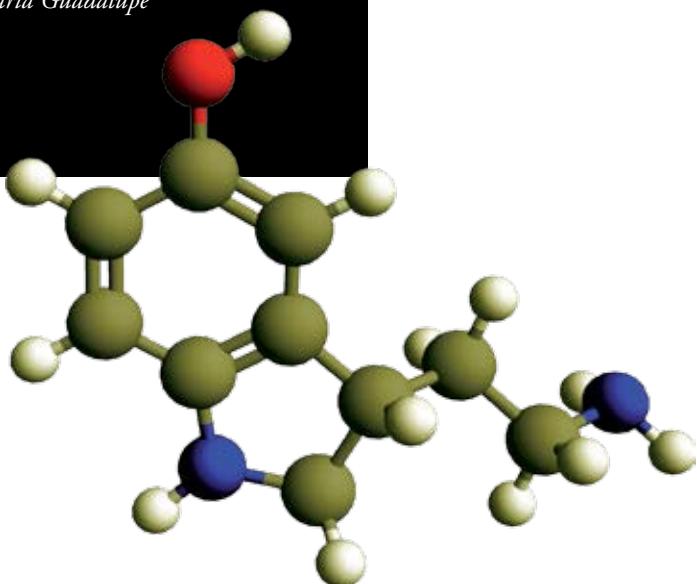


Síndrome serotoninérgico

Raúl Carrillo Esper^a, Marco Antonio Garnica Escamilla^b, María Guadalupe Rocha Rodríguez^c y Carlos Alberto Carrillo Córdova^d



Resumen

El síndrome serotoninérgico (SS) se caracteriza por la presencia de disfunción autonómica, deterioro neuromuscular y alteraciones en el estado mental. El diagnóstico es clínico y por laboratorio. El tratamiento es mediante medidas de apoyo a base de líquidos, hipotermia, benzodiacepinas y, cuando lo amerite, intubación y ventilación mecánica. El pilar de la intervención farmacológica es ciproheptadina, un antagonista central H1, con un antagonismo periférico 5-HT2A. El medicamento disponible sólo se puede administrar por vía oral, por lo que en enfermos críticos debe administrarse a través de sonda nasoyeyunal. El objetivo de este trabajo es presentar un caso de SS y revisar la literatura al respecto.

Palabras clave: síndrome serotoninérgico, serotonina, ciproheptadina, olanzapina.

Serotonin syndrome

Abstract

The serotonin syndrome (SS) is characterized by a spectrum of signs characterized by autonomic dysfunction, neuromuscular impairment, and alterations in mental status. The diagnosis of the serotonin syndrome is clinical and by laboratory evaluation. Treatment is with active cooling and benzodiazepines to control agitation, and intubation, especially in patients with severe hyperthermia and delirium. The mainstay of pharmacologic intervention is cyproheptadine,

a centrally acting H1-antagonist, with a prominent peripheral 5-HT2A antagonism. The drug is only available orally, and if the patient is unable to swallow, the drug should be administered nasogastrically. The objective of this paper is report a case of Serotonin Syndrome and review the literature related to this disease.

Key words: serotonin syndrome, serotonine, cyroheptadine, olanzapine.

^aAcademia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de UTI Fundación Clínica Médica Sur.

^bResidente de Primer año de Medicina del Enfermo en Estado Crítico. Fundación Clínica Médica Sur.

^cMedico General. Hospital Juárez de México.

^dEscuela de Medicina. Universidad Panamericana.

Solicitud de sobretiros: teranestmarco@yahoo.com.mx

El síndrome serotoninérgico (SS) constituye una emergencia médica que es poco conocida y cuya incidencia va en aumento en relación con el mayor empleo de medicamentos proserotoninérgicos, cuyos efectos agonistas se amplifican por la polifarmacía y sus interacciones farmacológicas. Se caracteriza por la presencia de disfunción autonómica, neuromuscular y neurológica. Se asocia a elevada mortalidad si no se diagnostica de manera temprana para poder iniciar un tratamiento oportuno.¹

El objetivo de este trabajo es presentar el caso de un paciente que desarrolló SS por la ingestión de dosis masivas de olanzapina, describir el manejo que se siguió en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) y revisar la literatura de esta interesante entidad con la finalidad de alertar a la comunidad médica de este cada vez más frecuente síndrome.

CASO CLÍNICO

Paciente de 21 años con diagnóstico de enfermedad bipolar de 1 año de evolución manejado con quetiapina 50 mg/24 h, lomotrigina 25 mg/24 h, fluvoxamida 150 mg/24 h, clonazepam 1 mg/24 h, amisulpirida 300 mg/24 h, carbonato de litio 300 mg/24 h, y olanzapina 10 mg/24 h. Ingresó a la UTI por deterioro neurológico de 10 h de evolución. Los familiares refieren haber encontrado 2 cajas de olanzapina de 10 mg vacías en su habitación, que equivalen a 560 mg ingeridos.

A su ingreso, la frecuencia cardiaca del paciente era de 120/m, la temperatura de 40° C, presión arterial de 140/90 mmHg, Sat O₂ al 95% con máscara facial con FiO₂ al 40%, diaforético, estuporoso, Glasgow de 8, midriasis, respiración tipo Kussmaul, hiperrefléctico, mucosa oral seca, incremento del peristaltismo y evacuaciones diarréicas.

Dentro de los resultados relevantes de los exámenes de laboratorio se encuentran: leucocitos de $16 \times 10^6/\mu\text{l}$, creatinina de 1.43 mg/dl, nitrógeno ureico en sangre (BUN) 24 mg/dl, mioglobina 1004 ng/ml y creatincinasa (CPK) de 584 ng/ml, deshidrogenasa láctica (DHL) 280 U/l, gasometría pH 7.35, PCO² 35 mmHg, PO² 87 mmHg, lactato 3.6 mmol/l.

Con base en el cuadro clínico y el antecedente de haber ingerido 560 mg de olanzapina se llegó al diagnóstico de síndrome serotoninérgico, por lo que se instituyó el manejo basado en intubación y ventilación mecánica, soluciones parenterales, enfriamiento activo por medio de manta térmica y soluciones parenterales frías y ciproheptadina a dosis de 18 mg dosis inicial y posteriormente 6 mg/8 h por 48 h. Con el manejo instituido, el paciente presentó mejoría caracterizada por recuperación del estado de alerta, reversión de las manifestaciones hiperadrenérgicas y corrección de las alteraciones de laboratorio, lo que hizo posible su extubación y alta de la UTI (**tabla 1**).

Tabla 1. Evolución del síndrome serotoninérgico, antes y después del tratamiento con ciproheptamina

	Pretratamiento	Posttratamiento
Estado de conciencia	Estuporoso	Alerta
PAM	$105 \pm 5 \text{ mmHg}$	$80 \pm 5 \text{ mmHg}$
FC	$120 \pm 5 \text{ mmHg}$	$80 \pm 5 \text{ mmHg}$
Temperatura	$38.5 \pm 5^\circ \text{C}$	$36.5 \pm 5^\circ \text{C}$
pH	7.32	7.43
Lactato	3.6 mmol/l	1 mmol/l
Mioglobina	1004 ng/l	29 ng/l
CPK	584 ng/l	843 ng/l
Creatinina	1.43 mg/dl	0.83 mg/dl
Leucocitos	$18.4 \times 10^6/\mu\text{l}$	$9.9 \times 10^6/\mu\text{l}$

^{°C}: grados Celsius; CPK: creatinfosfoquinasa; FC: frecuencia cardiaca; mg/dl: miligramos por decilitro; mmHg: milímetros de mercurio; mmol/l: milimoles por litro; ng/l: nanogramos por litro; PAM: tensión arterial media.



El síndrome serotoninérgico es una emergencia médica poco conocida, cuya incidencia va en aumento en relación con el mayor empleo de medicamentos proserotoninérgicos, cuyos efectos agonistas se amplifican por la polifarmacia y sus interacciones farmacológicas. Se caracteriza por la presencia de disfunción autonómica, neuromuscular y neurológica. Se asocia a elevada mortalidad si no se diagnostica de manera temprana para poder iniciar un tratamiento oportuno.

DISCUSIÓN

Los antidepresivos que inhiben la recaptura de serotonina (IRS) son el tratamiento de elección para la depresión, los trastornos de angustia, de ansiedad generalizada, obsesivo-compulsivo, de estrés postraumático, diaforético premenstrual y la bu-

limia nervosa. Los pacientes deprimidos muestran una actividad menor a la normal del neurotransmisor serotonina.² En la actualidad se encuentran disponibles varios antidepresivos IRS, aunque su mecanismo de acción esencial es el mismo, cada uno de los antidepresivos tiene un perfil ligeramente diferente con actividad clínica y efectos secundarios distintos e interacciones farmacológicas particulares (**tabla 2**).

Para explicar el mecanismo de acción de los ISRS, se han considerado 3 sistemas, el sistema serotoninérgico, las hormonas sexuales y el factor de crecimiento derivado del cerebro.^{3,4}

La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT), es una monoamina neurotransmisora sintetizada en las neuronas serotoninérgicas en el sistema nervioso central (SNC) y las células enterocromafines (células de Kulchitsky) en el tracto gastrointestinal de los animales y del ser humano. La serotonina también se encuentra en varias setas y plantas, incluyendo frutas y vegetales.⁵

Se sintetiza a partir de la descarboxilación e hidroxilación del L-triptófano, su concentración depende de la interacción entre su síntesis, el mecanismo de recaptura y la actividad de la MAO tipo A, enzima encargada de degradación. Los receptores de serotonina se clasifican en 7 familias denominadas 5-hidroxitriptamina (5-HT1 a 5-HT7), que a su vez tienen diferentes subtipos y diversidad estructural y funcional determinada por polimorfismos genéticos y heterodiméricos. Las neuronas serotoninérgicas se localizan principalmente en los núcleos del rafe medio en el tallo cerebral, desde el bulbo hasta el mesencéfalo. Sus funciones inclu-

Tabla 2. Inhibidores de la recaptura de serotonina

Alta	Intermedia	Baja
Paroxetina	Venlafaxina	Maclobemina
Clomipramina	Amitriptilina	Desipramina
Sertralina	Fluvoxamina	Nortriptilina
Fluoxetina	Citalopram	Doxepina
		Trazodona
		Mapratilina

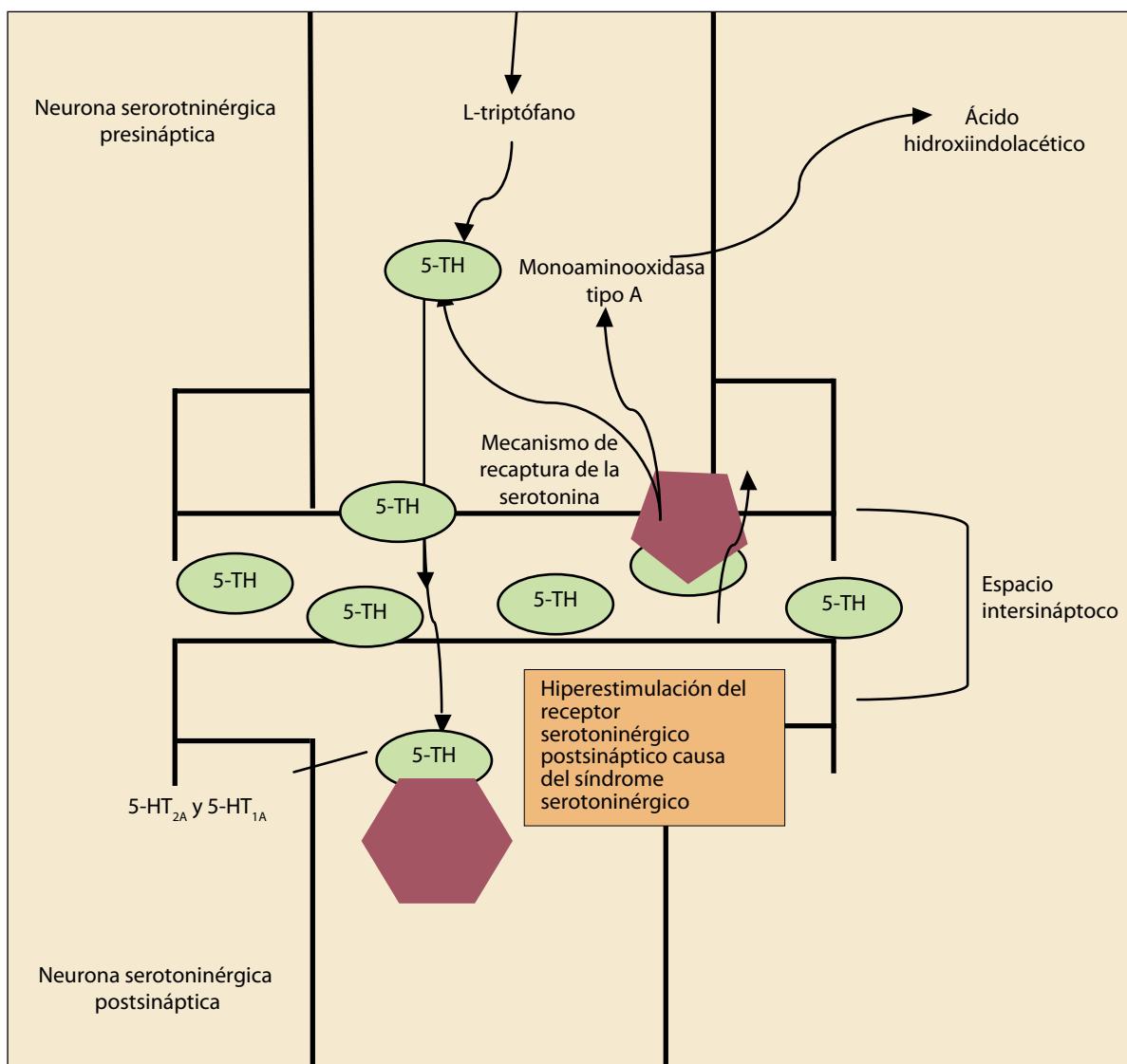


Figura 1. Biosíntesis y metabolismo de serotonina en el síndrome serotoninérgico, caracterizado por incremento en los niveles de serotonina en la neurona postsináptica 5-HT:5-hidroxitriptamina.

yen regular la vigilia, las conductas emocionales y sexuales, la ingesta el vómito la percepción del dolor y el tono muscular.^{6,7}

La hipótesis serotoninérgica de la depresión propone que en este padecimiento la actividad de la serotonina es menor a la normal debido a causas genéticas. La inhibición de la recaptura del neurotransmisor serotonina (5-HT o hidroxitriptamina) en el nivel de los receptores serotoninérgicos presinápticos 1A, 2C Y 3C (5HT1A, 5HT2C y

5HT3C) aumenta la neurotransmisión en este sistema, lo que da como resultado el efecto antidepressivo (**figura 1**).

Los receptores 5HT2 acoplados a proteínas G inducen una cascada de efectos bioquímicos que producen efectos celulares diversos. Estos receptores aumentan su sensibilidad cuando se exponen a antagonistas serotoninérgicos y la disminuyen con la exposición a los agonistas.^{8,9}

El SS es secundario a la estimulación excesiva por



Anita Patterson

Los antidepresivos que inhiben la recaptura de serotonina son el tratamiento de elección para la depresión, los trastornos de angustia, ansiedad generalizada, obsesivo-compulsivo, estrés postraumático, diaforético premenstrual y la bulimia nervosa. Los pacientes deprimidos muestran una actividad menor a la normal del neurotransmisor serotonina.

serotonina de los receptores postsinápticos 5-HT1A y 5-HT2A a nivel central y periférico. Los niveles elevados de serotonina que condicionan el SS son secundarios a:

- Aumento en la síntesis: L-triptófano.
- Aumento en la liberación: anfetaminas, cocaína, fenfluramina, reserpina.
- Disminución en la recaptura: fluoxetina, paroxetina, sertralina, meperidina, venlafaxina, etc.
- Disminución del metabolismo: inhibidores de monoaminoxidasa dentro de los que destacan los antidepresivos y el linezolid.¹⁰

El mecanismo de la olanzapina como inductor de SS está bien descrito, por sus propiedades de inhibición en la recaptura de la serotonina, se han reportado en la literatura médica el desarrollo de SS con sólo la administración de una dosis única. En el caso que presentamos es de llamar la atención la elevada dosis de olanzapina ingerida y la combinación de múltiples fármacos que potenciaron su acción.¹¹ Es importante señalar que existe un gran número de medicamentos asociados al desarrollo de SS (**tabla 3**).

El diagnóstico de SS es clínico y se hace con base en los antecedentes de ingesta de medicamentos y el cuadro clínico, debe hacerse diagnóstico diferencial con entidades que se presenten con disfunción autonómica, fiebre, delirium y manifestaciones neuromusculares, dentro de las que destacan infecciones del sistema nervioso central, sepsis, enfermedades metabólicas, *delirium tremens*, síndromes de abstinencia, pero sobre todo con otras entidades mediadas por medicamentos como el síndrome anticolinérgico, síndrome neuroléptico maligno e hipertermia maligna¹² (**tablas 4 y 5**).

La presentación de este paciente es característica del SS y aunque los síntomas pueden variar desde

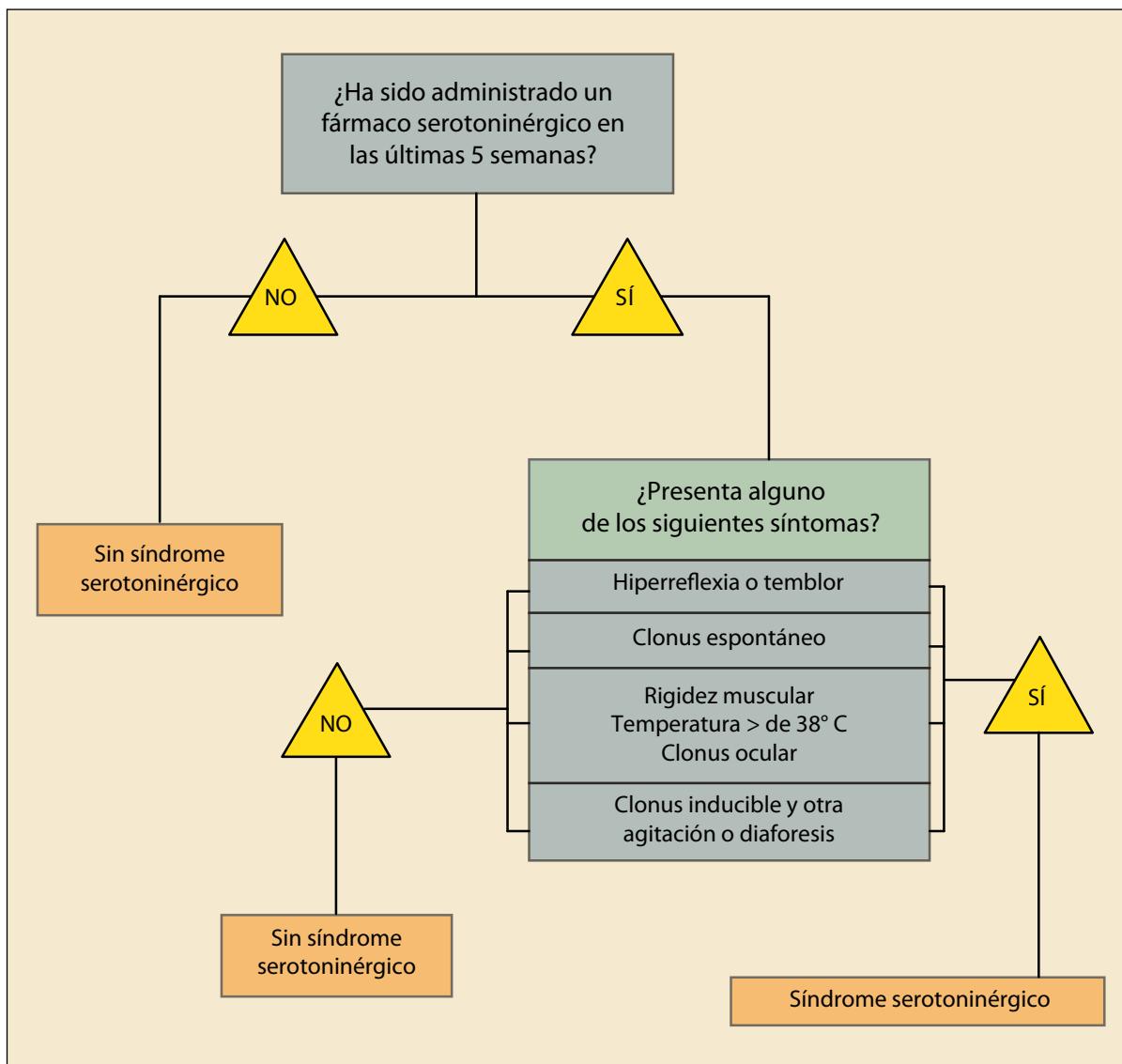


Figura 2. Algoritmo del diagnóstico del síndrome serotoninérgico.

leves como disfunción autonómica (hipertensión arterial, diarrea) a moderada (hiperreflexia, clonus muscular, rigidez) a grave (hipertermia $> 41^{\circ}\text{C}$ y convulsiones) son por lo general de inicio rápido. La presentación más específica incluye: hiperreflexia de extremidades inferiores, clonus ocular, y rigidez muscular tan severa que puede abrumar a los demás. Otros síntomas son estado mental alterado, diaforesis, hipertermia, aumento de la peristasis e incontinencia¹³ (figura 2).

El tratamiento inicial se determina pendiendo de grado de intoxicación farmacológica que presente el paciente, en donde en algunos casos sólo es suficiente la suspensión de todos los medicamentos que tengan algún efecto serotoninérgico además de medidas de apoyo que incluyen hipotermia activa, control de la agitación con benzodiacepinas, uso de anticonvulsivantes (en caso de convulsiones), control de la inestabilidad autonómica, hidratación adecuada, control del estado ácido base, de la ac-

Tabla 3. Medicamentos que se asocian a síndrome serotoninérgico

Medicamentos psiquiátricos
<i>Antidepresivos heterocíclicos:</i> amitriptilina, imipramina, inhibidores de la monoaminooxidasa
<i>IRS:</i> citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina
<i>IRM:</i> bupropios, duloxetina, venlafaxina
<i>Estabilizadores de membrana:</i> carbamazepina, litio
Medicamentos Neurológicos
<i>Agentes parkinsonianos:</i> levodopa, amantadina, bromocriptina
<i>Agonistas opioides:</i> meperidina, fentanil, hidrocodona, pentazoina
<i>Anfetaminas:</i> metilfenidato, anfetaminas
<i>Medicamentos cefalea:</i> sumatriptán, elatriptán, rizatriptán
<i>Antieméticos:</i> ondarsentrón, ganisentrón, metoclopramida
<i>Antitusígenos:</i> dextrometorfano
Otros medicamentos
<i>Antibióticos:</i> linezolid
<i>Drogas de abuso:</i> cocaína
<i>Sustancia naturales:</i> suplementos de serotonina, cafeína, l-triptófano, ginsen
<i>Otros anestésicos:</i> tramadol

tividad neuromuscular y de la fiebre, hasta intubación endotraqueal con bloqueo neuromuscular continuo.^{14,15}

El pilar de la intervención farmacológica es ciproheptadina, un fármaco que actúa como antagonista H1, con actividad sobre 5-HT2A en el músculo liso. El tratamiento puede requerir de 12 a 32 mg del fármaco en 24 h, una sola dosis puede bloquear hasta aproximadamente del 85 al 95 % de los receptores serotoninérgicos, se recomienda iniciar con 12 mg y posteriormente 2 mg cada 2 h si los síntomas continúan, o las dosis de mantenimiento de 8 mg cada 6 h.^{16,17}

El medicamento sólo está disponible para administrarse por vía oral, y no se produce solo, generalmente las presentaciones están asociadas a fármacos antipiréticos de prescripción pediátrica, por lo que deberá de realizarse el cálculo para la dosis del adulto. La difenhidramina y clorpromazina también

Tabla 4. Manifestaciones clínicas del síndrome serotoninérgico

Alteraciones del estado de alerta
Agitación
Confusión
Coma
Disfunción autonómica
Hipertermia
Diaforesis
Diarrea
Escalofríos
Alteraciones neuromusculares
Hiperreflexia
Incoordinación
Tremor

se han utilizado en el tratamiento de este padecimiento.

El control de la disfunción autonómica en los casos graves con hipotensión es mediante el apoyo con aminas vasoactivas como norepinefrina, fenilefrina o epinefrina, y en los casos de hipertensión y taquicardia se recomienda el empleo de nitroprusiato de sodio o esmolol.¹⁸

El control de la hipertermia involucra la eliminación de la hiperactividad muscular, aunque las benzodiacepinas han mostrado una discreta mejoría en hipertermia grave de más de 41° C, la parálisis muscular con agentes bloqueadores musculares no despolarizantes como el vecuronio ha mostrado ser de utilidad, el uso de agentes antipiréticos no es recomendable debido a que la fiebre se da debido al aumento de la actividad muscular y no a alteraciones en el centro hipotalámico regulador.^{19,20}

CONCLUSIÓN

El síndrome serotoninérgico secundario a inhibidores de recaptura de serotonina se presenta cada vez más frecuentemente debido al empleo indiscriminado de estos medicamentos y sus múltiples interacciones medicamentosas. Por este motivo debe de tenerse en mente dentro de los diagnósticos diferenciales en aquellos pacientes que son tratados con estos e ingresan al hospital con disfunción autonómica, sintomatología neuromuscular y deterioro neurológico. ●

Tabla 5. Diagnóstico diferencial del síndrome serotoninérgico

Enfermedad	Medicamento	Tiempo	Signos vitales	Pupilas	Mucosa	Piel	Peristalsis	Tono muscular	Reflejos	Estado mental
Síndrome serotoninérgico	Fármacos sertoninérgicos	<12 horas	•Hipertensión •Taquicardia •Taquipnea •Fiebre de hasta 41°C	Midriasis	Sialorrea	•Diaforesis	Hiperactiva	Aumentado, predominantemente en extremidades inferiores	Clonus Hiperreflexia	•Agitación •Coma
Síndrome antocolinérgico	Agente anticolinérgico	<12 horas	•Hipertensión •Taquicardia •Taquipnea •Fiebre de 38°C o menor	Midriasis	Seca	•Eritema •Caliente al tacto	Disminuida o ausente	Normal	Normal	•Delirio •Agitado
Síndrome neuroléptico maligno	Antagonista de la dopamina	1 a 3 días	•Hipertensión •Taquicardia •Taquipnea •Fiebre menor de 41°C	Normal	Sialorrea	•Rubor •Diaforesis	Normal o disminuida	Rigidez en todos los grupos musculares	Hiporreflexia	•Estupor •Mutismo •Coma
Hipertermia maligna	Anestésicos inhalados succinil-colina	30 minutos a 24 horas después de administración de anestesia o succinil-colina	•Hipertensión •Taquicardia •Taquipnea •Fiebre mayor de 42°C	Normal	Normal	•Diaforesis •Manchas en la piel	Decreciente	Rigidez extrema	Hiporreflexia	•Agitación

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Boyer E, Shannon M. Current concepts: the serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1112-23.
- Holmann P, Weissman MM, Zubenko GS. Genetics of early-onset major depression. *A J Psychiatry.* 2006;163:109-14.
- Belmaker RH, Agam G, Schwlad M. Neurotrophin levels in postmortem brain of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol.* 2005;236:29-39.
- Nisijima K, Shioda K, Iwamura T. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. *Prog Brain Res.* 2007;162: 81-104.
- Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S. Side effects of atypical antipsychotic drugs. *Curr Pharm Des.* 2004;10(18):2219-29.
- Caroff SN, Mann SC. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. *Anaesth Intensive Care.* 1993;21(4): 477-8.
- Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol.* 1999;13(1):100-9.
- Demirkiran M, Jankivc J, Dean JM. Ecstasy intoxication: an overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol.* 1996;19:157-64.
- Mahlber R, Kunz D, Sarse J, Kircheiner J. Serotonin syndrome with tramadol plus citalopram. *Am J Psych.* 2004;161:1129-32.
- Houilhan DJ. Serotonin syndrome from coadministration of tramadol, enlafaxine and mirtazapine. *Ann Pharmacother.* 2004; 38:411-3.
- Lange-Asschenfeldt C, Weigmann H, Hiemke C, Mann K. Serotonin syndrome as a result of fluoxetine in a patient with tramadol abuse: plasma level correlated symptomatology. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22:440-2.
- Chapra P, Ng C, Schweitzer I. Serotonin syndrome with fluoxetine and olanzapine. *World J Biol Psychiatry.* 2004;2:114-5.
- Duggal HS, Fetchko J. Serotonin syndrome and atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry.* 2002;159:672-3.
- Birnes P, Coopin D, Schmitt, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *CMAJ.* 2003;168:1439-42.
- Isbister GK. Serotonin syndrome, mydriasis, and cyproheptadine. *Ann Pharmacother.* 2001;35:1672-3.
- Ali SZ, Taguchi A, Rosenberg H. Malignant hyperthermia. *Best Pract Res Clin Anesthesiol.* 2003;17:519-33.
- Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol.* 1999;13:100-9.
- Kapur S, Zipursky RB, Jones C, Wilson AA, Da Silva JD, Houle S. Cyproheptadine: a potent in vivo serotonin antagonist. *Am J Psychiatry.* 1997;154:884.
- Kaneda Y, Ohmori T, Fujii A. The serotonin syndrome: investigation using the Japanese version of the Serotonin Syndrome Scale. *Psychiatry Res.* 2001;105:135-42.
- Nisijima K, Shioda K, Yoshino T, Takano K, Kato S. Diazepam and chlormethiazole attenuate the development of hyperthermia in an animal model of the serotonin syndrome. *Neurochem Int.* 2003;43:155-64.