

Síndrome serotoninérgico en la Unidad de Terapia Intensiva. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Dr. Raúl Carrillo Esper,* Dr. Luis Daniel Carrillo Córdoba,† Dr. Jorge Raúl Carrillo Córdoba,†
Dra. Maritza Uribe Ríos,‡ Dra. Daniela González Ávila‡

RESUMEN

Introducción: El síndrome serotoninérgico se presenta cuando los niveles de serotonina se incrementan en el sistema nervioso central. Es secundario al efecto farmacológico de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, opioides, algunos antibióticos, y medicamentos con actividad serotoninérgica en interacción farmacológica que resulta en modulación de la función del sistema serotoninérgico. El síndrome se caracteriza por la tríada de alteraciones en el estado mental, alteraciones neuromusculares y disfunción autonómica.

Caso clínico: Se presenta un caso de síndrome serotoninérgico secundario a la interacción de linezolid, tramadol y olanzapina. El paciente presentó evolución satisfactoria con la combinación de ciproheptadina y medidas de apoyo.

Conclusiones: Se revisa la fisiopatología, diagnóstico, diagnóstico diferencial y tratamiento del síndrome serotoninérgico. Enfatizamos sobre el riesgo de su elevada prevalencia en la Unidad de Terapia Intensiva.

Palabras clave: Síndrome serotoninérgico, linezolid, tramadol, ciproheptadina, Unidad de Cuidados Intensivos.

SUMMARY

Introduction: The serotonin syndrome results when serotonergic activity increases to abnormally high levels. It occurs with selective serotonin reuptake inhibitors, opioids, some antibiotics, and other serotonergic agents when the serotonin system has been modulated by another serotonergic agent or compromised by illness. Although the symptoms are quite variable, the syndrome is characterized by a triad of altered mental status, neuromuscular abnormalities, and autonomic dysfunction.

Case report: A case of Serotonin syndrome is presented, related to the combination of linezolid, tramadol and olanzapine. The patient had a favourable outcome employing cyproheptadine and support measures.

Conclusions: The physiopathology, diagnosis, differential diagnosis and the treatment of serotonergic syndrome are review. We emphasize the potentially high frequency of this disorder in the Intensive Care Unit.

Key words: Serotonin syndrome, linezolid, tramadol, cyproheptadine, Intensive Care Unit.

El síndrome serotoninérgico (SS) es secundario al efecto directo o a la interacción de fármacos que tienen como mecanismo de acción el aumento en las concentraciones de serotonina en sistema nervioso central y sobre receptores periféricos. Clínicamente se manifiesta con la tríada de delirio, hiperactividad autonómica y alteraciones neuromusculares

con un amplio espectro de presentación que va de temblor ligero y diarrea a un cuadro fulminante maligno caracterizado por rigidez muscular e hipertermia. Muchos de los medicamentos disparadores del SS como antibióticos, antieméticos, analgésicos y antipsicóticos, son utilizados rutinariamente en el enfermo grave a pesar de lo cual no se conoce la incidencia del SS en las Unidades de Terapia Intensiva (UTI) y son pocos los reportes de esta entidad en el enfermo grave en la literatura internacional y hasta el momento no hay ninguna publicación a nivel nacional. El objetivo de esta publicación es reportar un caso de SS con la finalidad de alertar a los médicos que atienden enfermos críti-

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Profesor Titular de Postgrado de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, UNAM. Jefe de UTI Fundación Clínica Médica Sur.

† Pregrado. Facultad de Medicina. Grupo NUCE. UNAM.

‡ Residente de Medicina Interna. Fundación Clínica Médica Sur.

cos sobre esta complicación, que de no diagnosticarse y tratarse oportunamente puede traer graves consecuencias.¹

CASO CLÍNICO

Enfermo de 64 años que ingresó a la UTI por sepsis grave y choque séptico secundarios a absceso subfrénico. En los cultivos desarrolló *Enterococcus* spp. Se manejó con drenaje de la colección subfrénica, ventilación mecánica, vasopresores, inotrópicos y linezolid a dosis de 600 mg IV/12 h. La evolución del enfermo fue satisfactoria, lo que hizo posible la suspensión del apoyo hemodinámico y el retiro de la ventilación mecánica. Al cuarto día de ingreso presentó delirio hiperactivo, caracterizado por confusión y agitación psicomotriz, por lo que se inició haloperidol a 2.5 mg IV/6 h y para analgesia tramadol 50 mg IV C/8 h. A pesar del manejo establecido el delirio se acentuó en las siguientes horas y se acompañó de picos febriles y leucocitosis con desviación a la izquierda. Para descartar proceso infeccioso agregado se practicaron cultivos a todos niveles, determinación de procalcitonina y tomografía axial computada (TAC) toracoabdominal cuyos resultados fueron normales o negativos. La evolución clínica fue al deterioro neurológico con agravamiento del delirio hiperactivo, por lo que se incrementó la dosis de haloperidol a 5 mg IV/6 h y se agregó olanzapina 10 mg/24 h por sonda nasoyeyunal. Con este nuevo esquema terapéutico no presentó la mejoría esperada sino que se hizo más evidente la agitación psicomotriz a la que se agregó en las siguientes horas taquicardia, hipertensión arterial, picos febriles, hiperreflexia de predominio en extremidades inferiores, clonus aquileo inducible agotable, midriasis, nistagmus vertical, mioclonías con torsión del tronco y cuello y rigidez de extremidades. Por este motivo se practicaron TAC de cráneo que fue normal y electroencefalograma en el que se observó enlentecimiento difuso cortical con ondas delta/teta. Durante este periodo evolutivo los exámenes de laboratorio no mostraron alteraciones que explicaran el cuadro clínico. Tomando en cuenta la evolución y las manifestaciones clínicas y su asociación con los medicamentos empleados se integró el diagnóstico de síndrome serotoninérgico, por lo que se suspendieron linezolid, tramadol, haloperidol y olanzapina y se inició tratamiento con ciproheptadina por sonda nasoyeyunal a dosis inicial de 10 mg para continuar con 4 mg cada 4 horas hasta completar 32 mg, y se continuó con 16 mg/24 h dividi-

Cuadro I. Evolución del síndrome serotoninérgico antes y después del tratamiento con ciproheptadina.

	Pretratamiento	Postratamiento
PAM	110 ± 5 mmHg	80 ± 5 mmHg
Temperatura	38.5 ± 0.5 °C	37 ± 0.3 °C
Frecuencia cardíaca	120 ± 10	80 ± 5
Leucocitos	12,000 ± 50	7,000 ± 30

PAM: Presión arterial media, mmHg: Milímetros de mercurio, °C: Grados centígrados

do en 6 dosis por 72 h con lo que revirtieron el delirio, hipertensión, fiebre, taquicardia, clonus, rigidez, mioclonías y midriasis en las primeras 24 h de instituido el tratamiento y desaparecieron por completo a las 72 h (*cuadro I*).

DISCUSIÓN

El SS se describió en la década de los 50 cuando Oates y Sjoerdsman describieron las reacciones adversas caracterizadas por mareo, diaforesis, clonus e inquietud que desarrollaron pacientes hipertensos manejados con L-triptófano y un inhibidor de la monoaminooxidasa que atribuyeron a concentraciones elevadas de serotonina en sistema nervioso central. El término síndrome serotoninérgico se utilizó por primera vez por Insel en 1982 y en 1991 Sternbach publicó el primer artículo de revisión de esta entidad en la que se incluyeron a 38 enfermos.²⁻⁴

La incidencia del SS ha tenido un repunte en los últimos años en relación a la mayor prescripción de medicamentos que inhiben la recaptura de serotonina. El Sistema de Vigilancia de Exposición a Tóxicos de los Estados Unidos reportó que en el año 2002 se presentaron 7,349 casos de toxicidad por estos medicamentos que resultaron en 93 defunciones. Se presenta en todos los grupos etáreos, incluyendo recién nacidos, lactantes y ancianos y asociado a diferentes enfermedades. A dosis terapéuticas la incidencia del SS es de 0.4 casos por 1,000 meses/paciente y se presenta hasta en 16% de pacientes sobredosificados, a pesar de lo cual es infradiagnosticado debido a que como se demostró en un estudio reciente 85% de los médicos desconocen esta entidad y a que lo proteáico de las manifestaciones semejan múltiples condiciones clínicas, lo que hace aún más difícil el diagnóstico.⁵⁻¹⁰

La serotonina se sintetiza por descarboxilación e hidroxilación del L-triptófano, y se metaboliza por acción de la monoaminoxidasa en ácido 5-hidroxiindolacético. Su concentración y efecto a nivel de receptor se controlan estrechamente por una combinación de mecanismos de recaptura, procesos enzimáticos y asas de regulación. 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 receptores heterodiméricos. Los receptores 5-HT_{1A} y los 5-HT_{2A} son los que están involucrados directamente en la fisiopatología del SS y se localizan principalmente en los cuerpos neuronales que regulan a nivel presináptico la liberación de serotonina, actuando como autorreceptores y a nivel postsináptico ejercen una función inhibitoria. Otros neurotransmisores involucrados en el SS son la norepinefrina, el N-metil-D-aspartato y el ácido gamma-aminobutírico. El efecto de la dopamina es incierto.¹¹⁻¹⁴

Las neuronas que contienen serotonina en el sistema nervioso central tienen su mayor densidad en la línea media de la protuberancia y el bulbo raquídeo, especialmente en los núcleos dorsal y medial del rafe medio y en menor medida en el locus coeruleus, área postrema y área interpeduncular. Este complejo sistema serotoninérgico y sus proyecciones caudales y ventrales a ganglios basales, glándula pineal, sistema límbico y corteza cerebral tienen múltiples funciones como la percepción del dolor, vasoconstricción de músculo liso, agregación plaquetaria, peristaltismo intestinal, broncoconstricción y la modulación de funciones neuroendocrinas, cognitivas, termorregulación y afectivas, de las que destacan el afecto, sueño, apetito, función sexual y control motor.¹³

El SS es secundario a la estimulación excesiva por serotonina de los receptores postsinápticos 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} 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.

Cuadro II . Medicamentos asociados al síndrome serotoninérgico.

Inhibidores de recaptura de serotonina: Sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram

Antidepresivos: Trazodona, nefazodona, buspirona, clomipramina, venlafaxina

Inhibidores de monoamino oxidasa: Fenelcina, moclobemida, clorgilina, isocarboxazida, amitriptilina, nortriptilina

Antipsicóticos: Risperidona, olanzapina

Anticonvulsivantes: Valproato

Analgésicos: Meperidina, fentanil, tramadol, pentazocina

Agentes antieméticos: Ondasetron, granisetron, metoclopramida

Antimigrañosos: Sumatriptan

Antiparkinsonianos: Selegilina

Medicaciones bariátricas: Sibutramina

Antibióticos y antivirales: Linezolid, eritromicina, ritonavir, saquinavir, efavirenz

Antitusígenos: Dextrometorfan

Drogas ilícitas: Etilenedioximetanfetamina (éxtasis), dietilamina del ácido lisérgico (LSD), 5-metoxidiisopropilriptamina, cocaína, anfetaminas

Suplementos dietéticos y productos herbales: triptófano, ginseng
Otros: Litio, buspirona, tandospirona

- Estimulación directa de receptores: Litio, LSD, buspirona.
- Bloqueo de los receptores 5-HT₂: Prometamina, risperidona.

Estos mecanismos son mediados por una gran cantidad de medicamentos ya sea *per se* o como resultado de interacción farmacológica por su uso combinado. Los fármacos causantes del SS son antidepresivos, antipsicóticos, analgésicos, antiparkinsonianos, antibióticos, antieméticos, antimigrañosos, antirretrovirales, drogas ilícitas, etc. (cuadro II). Está bien documentado en la literatura que basta una sola dosis de inhibidor selectivo de recaptura de serotonina para desencadenar el SS. La interacción medicamentosa que disparó el SS en este enfermo fue la combinación de linezolid, tramadol y olanzapina. Las oxazolidonas dentro de las que se incluye el linezolid son inhibidores de la MAO e incrementan los niveles de serotonina, efecto que se potenció con la acción serotoninérgica del tramadol y la olanzapina. En 85% de los casos el SS es secundario a combinación de medicamentos serotoninérgicos y en el 15% restante al empleo de uno solo, habitualmente en sobredosis (drogas ilícitas).¹⁵⁻²⁶

Para hacer el diagnóstico del SS se requiere de la integración de los siguientes elementos:

- Uso de uno o varios medicamentos serotoninérgicos
- Presencia de los signos y síntomas característicos
- Exclusión de otras enfermedades

Los síntomas característicos del SS son:

- Delirio
- Disfunción autonómica
- Manifestaciones neuromusculares

El delirio habitualmente es hiperactivo y se caracteriza por la presencia de alteraciones cognitivas, irritabilidad, confusión y alucinaciones que se asocian hasta en 58% de los casos a la disfunción autonómica y a las manifestaciones neuromusculares del SS caracterizados por diaforesis, fiebre, hipertensión arterial, taquicardia, taquipnea, hiperreflexia, clonus, rigidez muscular, temblor, ataxia, nistagmus y convulsiones. Otras manifestaciones menos frecuentes son cefalea, insomnio, vértigo, sialorrea y dolor abdominal. La forma maligna del SS se caracteriza por presentar hipertermia no controlada, rigidez, rabdomiólisis, disfunción orgánica múltiple y coagulación intravascular diseminada que pueden llevar a la muerte al enfermo.²⁷

En 1991 Sternbach propuso los primeros criterios diagnósticos del SS que se actualizaron por Radomski y colaboradores en el 2000. Los criterios diagnósticos aceptados en la actualidad se muestran en el *cuadro III*. No hay estudios de laboratorio diagnósticos o confirmatorios del SS. En el electroence-

falograma se observa habitualmente enlentecimiento difuso. La leucocitosis tiene baja sensibilidad y especificidad como marcador del SS, pero en varias publicaciones se recomienda su seguimiento como parte de la valoración de la hiperactividad simpática.²⁸⁻³⁰

El diagnóstico diferencial deberá de hacerse con entidades que se presentan con disfunción autonómica, fiebre, delirio y manifestaciones neuromusculares, signología y sintomatología frecuentes en los enfermos que ingresan a la UTI 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 toxíndrome anticolinérgico, síndrome neuroléptico maligno e hipertermia maligna (*cuadro IV*).

El tratamiento se fundamenta en la suspensión de los medicamentos serotoninérgicos y en las siguientes medidas:

- Control de la hipertermia con medios físicos. Los fármacos antipiréticos no tienen mucha efectividad
- Manejo de la rigidez muscular con benzodiazepinas
- El dantroleno no es efectivo para el tratamiento de la fiebre y de la rigidez muscular
- Las convulsiones en caso de presentarse se manejan con benzodiazepinas y si no responden con barbitúricos. El difenilhidantoinato no se recomienda por su baja efectividad en el SS
- Hidratación adecuada y manejo del desequilibrio ácido-base e hidroelectrolítico
- Propranolol, por su efecto dual de beta bloqueo y de receptores 5-HT_{1A} es efectivo para el manejo de la hiperactividad simpática y como bloqueador serotoninérgico. Deberá de monitorizarse estrechamente la función hemodinámica durante su administración, pues hay casos descritos de choque y bradicardia, sobre todo cuando existe inestabilidad autonómica pronunciada
- La ciproheptadina es el agente antiserotoninérgico de elección para el tratamiento del SS, ya que tiene acciones de bloqueo de 5-HT_{1A}, 5-HT₂, antihistamínicas y antimuscarínicas. La dosis recomendada en niños es de 0.25 mg/kg/día hasta completar 12 mg en 24 h. En adultos de 0.5 mg/kg/día hasta completar 20 mg en 24 h. La dosis inicial es de 4 mg por vía oral, para continuar la dosificación de acuerdo a la gravedad del SS cada 1 a 4 h hasta una dosis máxima de 32 mg. La clorpromazina se ha indicado como parte del tratamiento por su efecto antiserotoninérgico a

Cuadro III. Criterios diagnósticos del síndrome serotoninérgico.

Adición de un agente serotoninérgico o aumento de sus dosis y aparición, de al menos, cuatro síntomas mayores o tres mayores y dos menores

Nivel de conciencia y conducta

Síntomas mayores: coma, confusión, excesiva activación anímica

Síntomas menores: agitación, nerviosismo, insomnio

Síntomas autonómicos

Síntomas mayores: fiebre, hiperhidrosis, escalofríos

Síntomas menores: taquicardia, disnea, taquipnea, diarrea, elevación o descenso de la presión arterial

Síntomas neurológicos

Síntomas mayores: mioclonías, temblor, rigidez, hiperreflexia

Síntomas menores: alteración de la coordinación, midriasis, acatisia

Los síntomas no deben asociarse a un trastorno psiquiátrico previo al uso del fármaco serotoninérgico

Se deben excluir causas infecciosas, metabólicas, endocrinas o tóxicas. Antes de la aparición de los síntomas no se debe haber introducido un fármaco neuroléptico, o incrementado su dosis

Cuadro IV. Diagnóstico diferencial del síndrome serotoninérgico.

Enfermedad	Medicamento	Tiempo	Signos vitales	Pupilas	Mucosa	Piel	Peristalsis	Tono muscular	Reflejos	Estado mental
Síndrome serotoninérgico	Fármaco serotoninérgico	< 12 horas	Hipertensión, taquicardia, taquipnea, hipertermia hasta de 41.1 °C	Midriasis	Sialorrea	Diaforesis	Hiperactiva	Aumentado predominantemente en extremidades inferiores	Hiperreflexia, Clonus	Agitación coma
Toxíndrome anticolinérgico	Agente anticolinérgico	< 12 horas	Hipertensión, taquicardia, taquipnea, hipertermia 38 °C o menor	Midriasis	Seca	Eritema, caliente y seca al tacto	Disminuida o ausente	Normal	Normal	Delirio agitado
Síndrome neuroléptico maligno	Antagonista de la dopamina	1 a 3 días	Hipertensión, taquicardia, taquipnea, hipertermia menor de 41 °C	Normal	Sialorrea	Rubor y diaforesis	Normal o decreciente	Rigidez en todos los grupos musculares	Hiporreflexia	Estupor mutismo coma
Hipertermia maligna	Anestésicos inhalados, succinilcolina	30 minutos a 24 horas después de la administración de la anestesia o succinilcolina	Hipertensión, taquicardia, taquipnea, hipertermia mayor de 41 °C	Normal	Normal	Diaforesis, manchas en la piel	Decreciente	Rigidez extrema. Rigidez semejante al «Rigor Mortis»	Hiporreflexia	Agitación

dosis de 50 a 100 mg, pero su eficacia no ha sido validada en la literatura, por lo que se deja como alternativa cuando no se cuenta con ciproheptadina.³¹⁻³⁴

El pronóstico del SS es benigno cuando se diagnostica y trata de manera temprana y oportuna. En casos de SS grave la mortalidad puede ser de hasta 12%. Una vez instituido el tratamiento las manifestaciones empiezan a revertir en las primeras 24 h y por completo a las 96 h. La duración de los signos y síntomas está relacionada con la vida media, dosis y potencia de los fármacos antiserotoninérgicos. Cuarenta por ciento de los enfermos requiere de manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos y 25% ventilación mecánica.^{35,36}

Las medidas preventivas son fundamentales para la prevención del SS debido a que la mayoría de los casos son por el uso de medicamentos serotoninérgicos ya sea solos o en combinación, lo que debe alertar al intensivista durante la toma de decisiones terapéuticas, tomando en cuenta que para el manejo de los pacientes graves en la UTI se re-

quieran de múltiples medicamentos, dentro de los que pueden estar incluidos uno o varios medicamentos con actividad serotoninérgica cuya interacción sinérgica puede ser el disparador del SS.

CONCLUSIONES

Se describe un caso de SS secundario a la interacción medicamentosa de linezolid, tramadol y olanzapina. Es importante enfatizar que a pesar de que se desconoce con exactitud su incidencia en las UTIs, ésta puede ser elevada, tomando en cuenta el gran número de fármacos requeridos para el manejo del enfermo grave, algunos de ellos con efecto serotoninérgico, interacción que se suma a los medicamentos o drogas ilícitas ingeridos previo a su ingreso a la UTI y de los cuales se tiene cada vez mayor disponibilidad. El intensivista deberá estar consciente de los medicamentos con potencial serotoninérgico, de sus interacciones farmacológicas y de las manifestaciones clínicas del SS para su diagnóstico y tratamiento oportunos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *Can Med Assoc J* 2003;168:1439-1442.
2. Muñoz CH, Vargas RA. Síndrome serotoninérgico. *MedUNAB* 2004;7:144-150.
3. Insel TR, Roy BF, Cohen RM, Murophy DL. Possible development of the serotonin syndrome in man. *Am J Psychiatry* 1982;139:954-955.
4. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991;148:705-713.
5. Sampson E, Warner JP. Serotonin syndrome: potentially fatal but difficult to recognize. *Br J Gen Pract* 1999;49:867-868.
6. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:277-285.
7. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr. 2002 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2003;21:353-421.
8. Gill M, LoVecchio F, Selden B. Serotonin syndrome in a child after a single dose of fluvoxamine. *Ann Emerg Med* 1999;33:457-459.
9. 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;60:720-726.
10. Boyer EW, Shanon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1112-1120.
11. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev* 1994;46:157-203.
12. Mills K. Serotonin syndrome. *Crit Care Clin* 1998;13:763-783.
13. Graeff F. Serotonin systems. *Psych Clin North Am* 1997;20:723-739.
14. Nisijima K, Shioda K, Yoshino T, Takano K, Kato S. Memantine, an NMDA antagonist, prevents the development of hyperthermia in an animal model for serotonin syndrome. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:57-62.
15. Lawrence KR, Adra M, Gillman PK. Serotonin toxicity associated with the use of linezolid: A review of postmarketing data. *Clin Infect Dis* 2006;42:1578-1583.
16. Thomas CR, Rosenberg M, Blythe V, Meyer WJ. Serotonin syndrome and linezolid. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:790-792.
17. Wigen CL, Goetz MB. Serotonin syndrome and linezolid. *Clin Infect Dis* 2002;34:1651-1652.
18. Gill M, LoVecchio F, Selden B. Serotonin syndrome in a child after a single dose of fluvoxamine. *Ann Emerg Med* 1999;33:457-459.
19. Mitchell PB. Interactions of clinical significance with selective serotonin reuptake inhibitors. *Drug Saf* 1997;17:390-406.
20. Gillman PK. Ecstasy, serotonin syndrome and the treatment of hyperpyrexia. *Med J Aust* 1997;167:109-111.
21. Demirkiran M, Jankovic J, Dean JM. Ecstasy intoxication: an overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:157-164.
22. Mahlber R, Kunz D, Sarse J, Kircheiner J. Serotonin syndrome with tramadol plus citalopram. *Am J Psych* 2004;161:1129-1132.
23. Houlihan DJ. Serotonin syndrome from coadministration of tramadol, venlafaxine and mirtazapine. *Ann Pharmacother* 2004;38:411-413.
24. 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;22:440-442.
25. Chapra P, Ng C, Schweitzer I. Serotonin syndrome with fluoxetine and olanzapine. *World J Biol Psychiatry* 2004;2:114-115.
26. Duggal HS, Fetchko J. Serotonin syndrome and atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2002;159:672-673.
27. Birnes P, Coopin D, Schmitt, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *CMAJ* 2003;168:1439-1442.
28. Radomki JW, Dursun SM, Rvely MA, Kutcher SP. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Med Hypotheses* 2000;55:218-224.
29. Whyte I, Dawson A. Redefining the serotonin syndrome. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:668-669.
30. Kaneda Y, Ohmori T, Fujii A. The serotonin syndrome: investigation using the Japanese version of the serotonin syndrome scale. *Psychiatry Res* 2001;105:135-142.
31. Graundis A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Emerg Medicine* 1998;16:615-619.
32. Lappin RI, Auchincloss EL. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *N Engl J Med* 1994;331:1021-1022.
33. Kapur S, Zipursky RB, Jones C, Wilson AA, DaSilva JD, Houle S. Cyproheptadine: a potent *in vivo* serotonin antagonist. *Am J Psychiatry* 1997;154:884-886.
34. Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol* 1999;13:100-109.
35. Brown TM, Skop BP, Mareth TR. Pathophysiology and management of the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother* 1996;30:527-533.
36. Gandhi AP, Varney AJ, Resch DS. Serotonin syndrome. *J Gen Inter Med* 2002;17:40-41.

Correspondencia:
 Dr. Raúl Carrillo Esper.
 Servicio de Terapia Intensiva. Fundación Clínica
 Médica Sur. Puente de Piedra Núm. 150.
 Colonia Toriello Guerra. Delegación Tlalpan. 14050
 seconcapcma@mail.medinet.net.mx