



# Síndrome Serotoninérgico

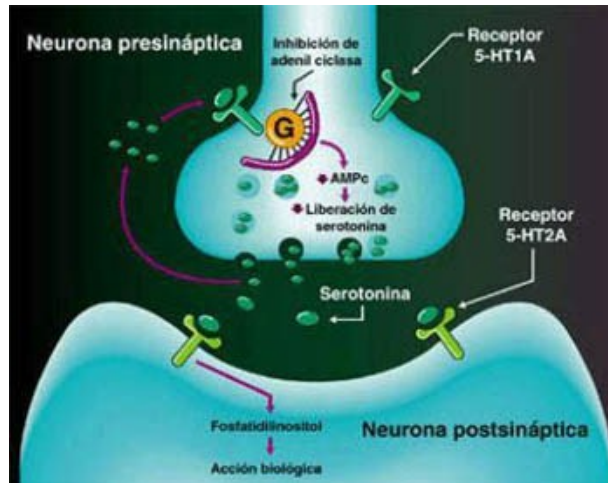
Volumen 5, Nº 2. Febrero 2015.

## Contenido:

Generalidades	1
Epidemiología	1
Farmacología	2
Fármacos que pueden desencadenar el síndrome serotoninérgico	2
Características clínicas	4
Manejo	5
Prevención	6

## Generalidades

El **síndrome serotoninérgico** es una condición asociada a un **aumento** de la actividad de la **serotonina** en el sistema nervioso central. Puede darse debido al uso de medicamentos, interacciones entre medicamentos y por sobredosis. Los **síntomas** del síndrome se describen, clásicamente, con una **triada** que incluye **cambios en el estado mental, hiperactividad autonómica y anomalías neuromusculares** <sup>1,2</sup>. Sin embargo, este síndrome incluye todo un espectro de síntomas, que incluso pueden llevar a la muerte.



## Epidemiología

El síndrome serotoninérgico se observa en **todos los grupos etarios**, desde neonatos hasta adultos mayores <sup>3</sup>. Los medicamentos **más relacionados** a este síndrome son los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina <sup>4</sup>.

Los medicamentos que se han asociado a las **manifestaciones más graves** del síndrome serotoninérgico son los inhibidores de la enzima monoamino oxidasa.



## Farmacología

En el **sistema nervioso central** la serotonina funciona como modulador de la atención, comportamiento y termorregulación. A nivel de **sistema nervioso periférico**, la serotonina es producida principalmente en el tracto gastrointestinal por las células enterocromafines y se encuentra relacionada con la regulación de la motilidad intestinal, vasoconstricción, contracción uterina y broncoconstricción. La serotonina también se encuentra en las **plaquetas**, donde funciona como un promotor de la agregación plaquetaria <sup>3</sup>.

## Fármacos que pueden desencadenar el síndrome serotoninérgico

El síndrome serotoninérgico no se debe a la activación de solo uno de los receptores de serotonina (5-HT1-7), si no que se debe a la combinación de la **activación de múltiples receptores**. Este síndrome normalmente se relaciona al uso de dos agentes serotoninérgicos simultáneamente, pero puede presentarse al inicio del tratamiento con solo un medicamento o al aumentar la dosis del mismo<sup>1</sup>.

El uso de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (**ISRS**) en combinación con un inhibidor de la enzima monoamino oxidasa (**iMAO**) se han citado en la literatura como una causa común del síndrome serotoninérgico. Los episodios de síndrome serotoninérgico asociados a un iMAO generalmente son más severos y llevan a desenlaces adversos e incluso la muerte<sup>5</sup>. A continuación se muestra un cuadro con ejemplos de los medicamentos que pueden desencadenar el síndrome.

Cuadro 1. Medicamentos que pueden desencadenar el síndrome serotoninérgico<sup>1</sup>

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

Mecanismo	Medicamentos involucrados <sup>1</sup>
<b>Inhibición de la recaptura de serotonina</b>	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 <sub>3</sub> (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)	
<b>Inhibición de la degradación de serotonina.</b>	iMAO (Fenelzina, isocarboxazida, selegilina, rasagilina, linezolid, azul de metileno, procarbazina)
<b>Agonismo directo de receptores de serotonina</b>	Agonistas 5-HT <sub>1A</sub> (Buspirona)
	Agonistas 5-HT <sub>1</sub> (Triptanes)
	Derivados del Ergot (ergotamina)
	Opioides (Fentanilo)
	Agonistas 5-HT (Dietilamida de ácido lisérgico (LSD))
<b>Aumento de la sensibilidad del receptor postsináptico</b>	Estabilizadores del ánimo (Litio)

## Características clínicas

### Principios de evaluación

El **diagnóstico** del síndrome serotoninérgico se realiza solamente con la **presentación clínica**. Por lo tanto, los exámenes físicos y neurológicos detallados son esenciales.

El síndrome serotoninérgico incluye un espectro de síntomas en el cual la gravedad de las manifestaciones clínicas del paciente reflejan el nivel de actividad serotoninérgica. Los cambios del estado mental incluyen: ansiedad, delirio con agitación, euforia y desorientación.

Las manifestaciones autonómicas incluyen diaforesis, taquicardia, hipertermia, hipertensión arterial, vómito y diarrea.

La hiperactividad neuromuscular puede manifestarse como temblor, rigidez muscular, mioclonía, hiperreflexia y signo de Babinski bilateral; las cuales se presentan principalmente en las extremidades inferiores<sup>3</sup>.

## Historia del paciente

La historia del paciente debe incluir una **descripción detallada de todos los medicamentos que toma**, plantas medicinales, drogas de abuso, suplementos dietéticos o cualquier cambio en la dosis o pauta de administración<sup>3</sup>.

La descripción de los síntomas, su inicio y la rapidez de la evolución son

factores importantes que se le deben preguntar al paciente o consultar en el expediente para realizar un correcto diagnóstico diferencial<sup>1</sup>. La mayoría de los casos de síndrome serotoninérgico se presentan **dentro de las 24 horas** posteriores al cambio de dosis o inicio de la medicación<sup>3</sup>.

*“La descripción de los síntomas, su inicio y la rapidez de la evolución son factores importantes que se le deben preguntar al paciente para realizar un correcto diagnóstico diferencial”*

## Examen de laboratorio

Las concentraciones séricas de serotonina no se correlacionan con las manifestaciones clínicas, y no existen exámenes de laboratorios que confirmen el diagnóstico. Sin embargo, algunos parámetros pueden verse alterados como un **aumento en el conteo de leucocitos, aumento de la creatina quinasa y disminución del bicarbonato sérico**<sup>3</sup>.



## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del síndrome serotoninérgico incluye<sup>1,3</sup>:

- El síndrome neuroléptico maligno
- Intoxicación por agentes simpaticomiméticos
- Toxicidad anticolinérgica
- Meningitis y encefalitis
- Hipertermia maligna

## Examen físico

Las anomalías en los signos vitales que se observan con mayor frecuencia en el síndrome serotoninérgico incluyen **taquicardia e hipertensión**, y en los casos más severos hipertermia y cambios drásticos de la presión arterial.

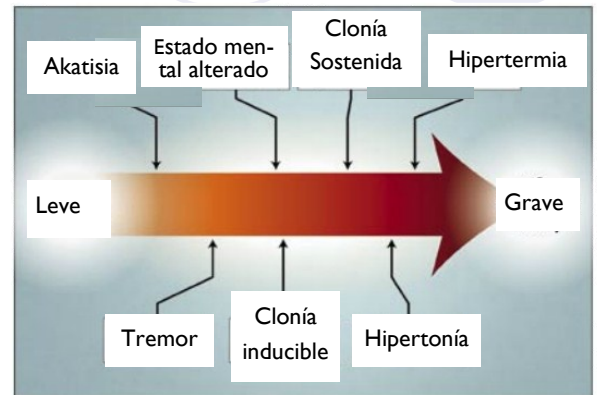
Otros hallazgos incluyen:

Hipertermia, agitación, clonía ocular, pupilas dilatadas, tre-

mor, acatisia, hiperreflexia, mioclonía, rigidez muscular, signo de Babinski bilateral, membranas mucosas secas, diaforesis, rash, aumento en la motilidad intestinal con aumento en los sonidos intestinales perceptibles<sup>1</sup>.

En los casos más graves, se pueden presentar complicaciones severas como coagulación intravascular diseminada, rabdomiólisis, acidosis metabó-

lica, fallo renal, mioglobinuria y síndrome de



## Criterios diagnósticos

El diagnóstico del síndrome serotoninérgico se basa en los **hallazgos clínicos**. Un criterio para realizarlo es el de Toxicidad de Hunter, en el cual, el paciente:

1. Debe cumplir con uno de los criterios presentados en el siguiente cuadro: →

**Y además,**

2. Debe de haber recibido al menos un medicamento serotoninérgico

- Clonías espontáneas
- Clonías inducibles y agitación o diaforesis
- Clonía ocular y agitación o diaforesis
- Tremor y hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal superior a 38°C acompañada de clonía ocular o inducible.

*"El diagnóstico del síndrome serotoninérgico se basa en los hallazgos clínicos"*

## Manejo

Los **cinco principios** del manejo del síndrome serotoninérgico son los siguientes<sup>1</sup>:

1. **Descontinuación** de todos los agentes serotoninérgicos
2. **Normalización** de los signos vitales
3. Sedación con **benzodiazepinas**
4. Administración de antagonistas **de los receptores de serotonina**
5. **Evaluación** de la necesidad del paciente por reiniciar los medicamentos serotoninérgicos luego de controlar los síntomas.

La aplicación de estos principios varía según la severidad del cuadro clínico. En los casos leves, la descontinuación de los agentes serotoninérgicos, tratamientos médicos de soporte y sedación con benzodiazepinas son normalmente suficientes para controlar el cuadro. En los casos de gravedad moderada, se requiere un tratamiento más agresivo y la administración de un antagonista serotoninérgico. Los pacientes críticos son los que presentan hipertermia (>41,1 °C) y general-

mente requieren de parálisis neuromuscular e intubación endotraqueal<sup>1</sup>.

En la mayoría de los casos, el síndrome resuelve dentro de las **24 horas posteriores** a la suspensión del medicamento serotoninérgico y el inicio de los tratamientos de soporte. Sin embargo, para los medicamentos con una vida media de eliminación prolongada o que presentan metabolitos activos los síntomas pueden persistir por varios días<sup>1</sup>.

## Sedación

A nivel institucional de la CCSS se encuentran disponibles:  
**Benzodiazepinas parenterales:**  
Diazepam

La sedación con benzodiazepinas (principalmente lorazepam) es importante para controlar la **agitación** y para corregir cambios leves de la **presión arterial y ritmo cardiaco**. Independientemente de la benzodiazepina seleccionada, se debe iniciar el tratamiento con dosis estándar y luego titular las dosis hasta obtener el efecto deseado, el cual es que el paciente se encuentre sedado y con signos vitales normales <sup>2</sup>.



## Inestabilidad autonómica

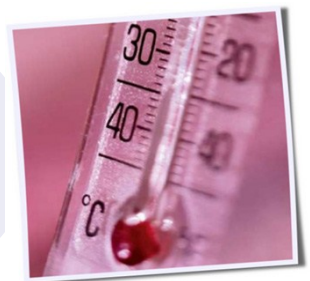
Los pacientes con una **intoxicación mayor** presentan cambios drásticos de presión arterial y ritmo cardiaco, por lo que su manejo es complicado. Los pacientes que presenten una hipertensión severa y taquicardia deben de tratarse con agentes de acción corta, como **esmolol o nitroprusiato** <sup>2</sup>. En los pacientes que presentan hipotensión se deben tratar con dosis bajas de aminas simpaticomiméticas, como **fenilefrina, epinefrina o norepinefrina** <sup>1</sup>.



A nivel institucional de la CCSS se encuentran disponibles:  
**Fenilefrina, Epinefrina**

## Hipertermia

El control de la hipertermia es crítico y requiere la disminución de la actividad muscular. Los pacientes con una temperatura corporal superior a 41°C requieren inmediata sedación, parálisis e intubación intratraqueal <sup>2</sup>. Etomidato y succinilcolina pueden utilizarse como agentes paralizantes. Luego de la entubación, la parálisis se puede mantener con un agente no-despolarizante de larga acción como pancuronio <sup>1</sup>.



A nivel institucional de la CCSS se encuentran disponibles:  
**Pancuronio, Atracurio**

Síndrome Serotoninérgico

## Antídotos



- **Ciproheptadina:**

Dosis inicial: 12 mg V.O.

Dosis mantenimiento: 2 mg V.O. cada dos horas hasta observar una mejora clínica (máximo 32 mg por día)<sup>2</sup>.

- **Agentes antipsicóticos con actividad antagonista de receptores 5-HT<sub>2A</sub>:**

Medicamentos como olanzapina y clorpromazina <sup>2</sup>. Sin embargo, **no se recomienda su uso** ya que la olanzapina puede causar hipotensión, y la clorpromazina puede aumentar la **hipertermia**<sup>1</sup>.

## Prevención

El síndrome serotoninérgico puede prevenirse al aplicar principios de farmacología, como por ejemplo:

- Conocer el perfil farmacoterapéutico del paciente para detectar medicamentos que pueden causar el síndrome serotoninérgico.
- Verificar la historia clínica del paciente antes de iniciar el tratamiento con un agente serotoninérgico, para conocer si el paciente ha presentado alguna reacción previamente.
- Detectar interacciones medicamentosas que puedan aumentar el riesgo de que se presente el síndrome.



- En caso de un paciente que presente factores de riesgo, se debe realizar una farmacovigilancia y educar al paciente acerca de los síntomas de alerta.

Además, se debe educar al personal de salud y modificar las prácticas de prescripción, evitando prescribir varios agentes serotoninérgicos concomitantemente<sup>1</sup>. Y se debe evitar, en la medida de lo posible, la polimedicación <sup>1,2</sup>.



1

## Amoxicilina

Se han reportado casos de pacientes tratados con amoxicilina que han presentado eritrodermia (dermatitis exfoliativa) o casos de meningitis aséptica. Por lo tanto, se decidió agregar estas dos condiciones al prospecto y ficha técnica del producto, como posibles efectos adversos.

2

## Eritropoyetina alfa

Existe un aumento del riesgo de presentar aplasia pura de células rojas (eritroblastopenia) en pacientes que reciben eritropoyetina alfa por vía subcutánea (SC). Especialmente, es pacientes con insuficiencia renal crónica.

La vía SC debe ser utilizada solamente cuando la vía intravenosa no se encuentra disponible.

3

## Hidroxicloroquina o cloroquina

El uso de hidroxicloroquina o cloroquina se ha asociado con un aumento del riesgo de hipoglicemia. El uso de hidroxicloroquina potencia los efectos de los agentes hipoglucémicos. Sin embargo, se han reportado casos de hipoglicemia en pacientes en tratamiento con hidroxicloroquina, que no estaban en tratamiento con un agente hipoglucémico concomitantemente.

Elaborado por: Andrea Van Patten Rivera (I.U.)  
Revisión: Dra. Wendy Montoya Vargas  
Hospital San Juan de Dios  
Marzo 2015

## Referencias

1. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1112.
2. Ferri F. *Ferri's Clinical Advisor*. Elsevier 2015;
3. Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:201.
4. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena 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.
5. Isbister GK, Buckley NA. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28:205.
6. World Health Organization. WHO Pharmaceuticals Newsletter . N° 1. 2015.