

# SÍNDROME SEROTONINÉRGICO, REVISIÓN DE LA LITERATURA

## *SEROTONIN SYNDROME, LITERATURE REVIEW*

Andrés Fuentes Vallette<sup>1</sup>, Karina Yévenes Ottone<sup>1</sup>, Camila Valés Alvear<sup>1</sup>, Felipe Cid Troncoso<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interno de medicina, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago, Chile

---

### RESUMEN

---

**Introducción:** El síndrome serotoninérgico (SS) es una condición potencialmente letal secundaria a la estimulación de receptores serotoninérgicos por diversos fármacos, principalmente inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

**Cuerpo de la revisión:** Su incidencia está estrechamente asociada al uso de fármacos antidepresivos. Se presenta con un espectro de manifestaciones clínicas desde alteraciones leves hasta coma y muerte. Su curso suele ser auto limitado posterior a la suspensión del fármaco. Su manejo se basa en la suspensión del agente causante, aplicación de medidas generales y en casos severos, utilización de antagonistas de receptores serotoninérgicos.

**Discusión:** El correcto diagnóstico y las medidas de soporte son fundamentales para evitar su progresión y eventuales complicaciones.

**PALABRAS CLAVE:** *Serotoninérgico, Síndrome, ISRS.*

---

### ABSTRACT

---

**Introduction:** Serotonin syndrome (SS) is a potentially lethal condition secondary to serotonin receptor stimulation by diverse medications, mainly selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs).

**Review's body:** Its incidence is directly related to the use of antidepressants. It is presented as a wide spectrum of clinical findings from mild manifestations to coma and death. Its course is usually self-limited following the suspension of the drug. Its management is based in the suspension of the causing agent, application of general measures and, in severe cases, the use of serotonin receptors antagonists.

**Discussion:** The correct diagnosis and supportive measures are crucial to avoid its progression and eventual complications.

**KEYWORDS:** Serotonin, Syndrome, SSRIs

---

## INTRODUCCIÓN

El SS es una condición potencialmente mortal, que resulta de la sobre-estimulación de receptores serotoninérgicos, principalmente por ISRS, antidepresivos tricíclicos (ATC), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) u otros agentes serotoninérgicos (Tabla 1) <sup>(1,2)</sup>. El SS consiste en una combinación de alteración en el estado mental, hiperactividad neuromuscular e hiperactividad autonómica <sup>(3)</sup>.

El SS no es una reacción idiopática a drogas; es una

consecuencia predecible del exceso de agonismo serotoninérgico en receptores del sistema nervioso central (SNC) y periféricos. El exceso de serotonina produce un espectro de hallazgos clínicos, cuyas manifestaciones varían desde apenas perceptibles a letales <sup>(2)</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

El SS se presenta en todos los grupos de edad, incluyendo recién nacidos y adultos mayores. De los agentes serotoninérgicos, los ISRS son el grupo de fármacos más frecuentemente asociados a este síndrome <sup>(1,3)</sup>.

Se ha observado una tendencia al aumento de casos de SS en los últimos años <sup>(1,4)</sup>. Estimaciones sugieren que en Estados Unidos, entre 1955 y 2012, el número de altas hospitalarias por SS ha aumentado en un 400%, al igual que el consumo de antidepresivos <sup>(4)</sup>. Sin embargo, realizar una evaluación epidemiológica rigurosa de la incidencia del SS es difícil, ya que es un fenómeno subdiagnosticado entre los profesionales de la salud <sup>(1,4)</sup>. Se estima que 14 a 16% de las personas con sobredosis de ISRS presentan SS <sup>(1)</sup>.

En relación a la realidad nacional, el Centro de Información Toxicológica de la Universidad Católica (CITUC) reportó que los antidepresivos son un grupo importante de las causas de intoxicación medicamentosa grave, principalmente ISRS y ATC <sup>(5)</sup>. En menores de 6 años son responsables frecuentes, como agente único, de muerte por intoxicación, y en adultos son fármacos de amplio uso y fácil acceso <sup>(5,6)</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA

La serotonina es producida por la descarboxilación e hidroxilación de L-triptofano <sup>(7)</sup>. Sus niveles plasmáticos y efectos están estrictamente regulados por mecanismos de recaptación, retroalimentación y enzimas metabolizadoras <sup>(1)</sup>. La mayor parte de este neurotransmisor se encuentra en la periferia, donde el sistema serotoninérgico asiste en la regulación del tono vascular y motilidad gastrointestinal. Aproximadamente un 2% de la serotonina se encuentra en el SNC <sup>(8)</sup>, principalmente en el núcleo medio del rafe, localizado en el tronco cerebral. La parte rostral de este sistema colabora en la regulación de la vigilia, comportamiento afectivo y sexual, apetito, termorregulación, y emesis. Las neuronas del tronco bajo y médula participan en la regulación de la nocicepción y tono motor <sup>(1)</sup>.

Los receptores serotoninérgicos se clasifican en siete familias de 5-hidroxitriptofanos (5-HT), y varios de estos receptores se dividen en subtipos <sup>(9)</sup>. Aunque ningún receptor por sí solo ha sido identificado como responsable único del SS, se ha visto que los receptores postsinápticos 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2A</sub> están implicados en la presentación del síndrome <sup>(1,10)</sup>.

Los niveles plasmáticos de serotonina no tienen una relación directa con la intensidad de las manifestaciones clínicas. El SS puede producirse por el uso de cualquier fármaco que incremente la neurotransmisión de serotonina; por un aumento en la síntesis y liberación, disminución del catabolismo o recaptación, aumento del agonismo en el

receptor o sensibilización del mismo. Se han descrito casos en que el gatillante es la suspensión de un fármaco antagonista en pacientes en tratamiento con ISRS <sup>(11)</sup>. Clásicamente se asocia a la combinación de dos agentes serotoninérgicos, pero puede presentarse luego del inicio de un fármaco aislado o al aumentar la dosis terapéutica, dependiendo de la sensibilidad propia del paciente. En general, los episodios que involucran un IMAO tienden a tener un curso más severo con peor pronóstico <sup>(12,13)</sup>.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

El SS es un diagnóstico clínico en contexto de inicio o aumento de dosis de un agente serotoninérgico, o poco después de que una segunda droga serotoninérgica es añadida <sup>(14,15)</sup>. La historia clínica debe incluir una detallada descripción de la utilización de fármacos o drogas y cualquier cambio reciente en su dosificación. La mayoría de los síntomas se presentan dentro de las primeras 24 horas de un cambio de dosis o iniciación de un fármaco <sup>(12,13)</sup>.

Al momento de realizar la anamnesis, pueden surgir dificultades en identificar agentes contribuyentes. Algunas drogas tienen actividad persistente (IMAO irreversibles) o largas vidas medias (fluoxetina) y pueden haberse suspendido semanas antes. Además, se debe indagar dirigidamente sobre uso ilícito de drogas (anfetaminas, éxtasis, cocaína) o hierbas medicinales (hierba de San Juan, ginseng, triptófano, y supresores del apetito). Las acciones serotoninérgicas de drogas que no son clasificadas como tal (tramadol, fentanil, linezolid y azul de metileno) también deben ser consideradas en la anamnesis <sup>(15)</sup>.

El SS se presenta como un espectro de manifestaciones, caracterizado por una triada clásica que incluye: inestabilidad autonómica (hipertensión o hipotensión, taquicardia, hipertermia), hiperexcitabilidad neuromuscular (clonus, rigidez, hiperreflexia, generalmente más prominente en las extremidades inferiores que superiores) y alteración del estado mental (agitación, confusión, delirium hiperactivo, convulsiones, coma) <sup>(8,14)</sup>. En su forma más severa, el SS puede progresar rápidamente a coma, convulsiones, disfunción multiorgánica con coagulación intravascular diseminada (CID) y paro cardíaco. La mortalidad asociada al SS frecuentemente se asocia a un manejo insuficiente de la hipertermia <sup>(8,14,16)</sup>.

No hay exámenes de laboratorio que confirmen el diagnóstico de SS, pero pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial y para identificar posibles complicaciones <sup>(14,17)</sup>. Dentro de las alteraciones inespecíficas de laboratorio se

encuentran: leucocitosis, elevación de creatinquinasa (CK) y disminución del bicarbonato. Pacientes con presentación severa pueden desarrollar complicaciones como CID, rabdomiolisis, acidosis metabólica, insuficiencia renal, mioglobinuria e insuficiencia respiratoria <sup>(14)</sup>.

Los hallazgos clásicos para el diagnóstico están incluidos en los Criterios de Hunter (Tabla 2) que han sido validados y pueden ser utilizados para confirmar el diagnóstico de toxicidad moderada a severa. El clonus es generalmente lo más marcado y fácilmente identificable a la dorsiflexión de tobillo. Estos criterios tienen una sensibilidad de 84% y una especificidad de 97%. El gold standard corresponde al diagnóstico por un médico toxicólogo <sup>(15,18)</sup>.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los diagnósticos diferenciales incluyen el síndrome neuroléptico maligno (SNM), toxicidad por anticolinérgicos, hipertermia maligna, intoxicación por simpaticomiméticos, síndrome de privación, meningitis y encefalitis. El SS es frecuentemente confundido con el SNM, pero pueden ser fácilmente diferenciados en base a la historia, examen físico y curso clínico (Tabla 3) <sup>(10,17)</sup>.

## MANEJO

El manejo se basa fundamentalmente en: suspender el uso de agentes serotoninérgicos, medidas de soporte orientadas a la normalización de signos vitales, sedación con benzodiazepinas y administración de antagonistas de serotonina según necesidad <sup>(19)</sup>.

Los pacientes con SS leve pueden ser observados por 4 a 6 horas, considerando el alta si durante ese tiempo el estado mental y signos vitales del paciente se mantienen normales, sin incremento del clonus o hiperreflexia <sup>(1)</sup>. En casos moderados se recomienda mantener la hospitalización para observación y monitorización cardíaca hasta resolución de los síntomas. Los casos severos (hipertermia, inestabilidad autonómica, delirium hiperactivo) requieren ser manejados en unidad de cuidados intensivos.

Las medidas básicas de soporte incluyen: monitorización cardíaca continua e intervenciones orientadas a la corrección de signos vitales, como administración de oxígeno para obtener saturación sobre 94% y aporte de volumen con cristaloides endovenosos para tratar la depleción de volumen y en cierto grado la hipertermia <sup>(1)</sup>.

En pacientes con agitación psicomotora, se prefiere la

contención farmacológica por sobre la mecánica ya que la contracción muscular isométrica puede llevar a acidosis láctica e hipertermia severa. La sedación con benzodiazepinas es útil para controlar la agitación y en menor medida, la hipertensión y taquicardia <sup>(20)</sup>.

Para el tratamiento de la hipertermia se recomienda la sedación y eventual bloqueo neuromuscular con intubación. No se recomienda el uso de antipiréticos debido a que el aumento de temperatura corporal no se debe a una alteración del set point hipotalámico sino por hiperactividad muscular <sup>(10)</sup>.

La inestabilidad autonómica provoca cambios rápidos de presión arterial y frecuencia cardíaca, por lo que se recomienda utilizar para su tratamiento agentes de acción corta como nitroprusiato y esmolol. La hipotensión producida por IMAO debe ser tratada con dosis bajas de simpaticomiméticos directos como fenilefrina, epinefrina o norepinefrina. Deben evitarse los de acción indirecta ya que la inhibición enzimática puede llevar a una respuesta hemodinámica exagerada <sup>(1)</sup>.

Usualmente el cuadro se resuelve dentro de 24-72 horas de la suspensión del fármaco, pero agentes con una vida media más larga o metabolitos activos podrían prolongar este periodo. Los ISRS pueden tener vidas medias prolongadas de una semana y metabolitos activos de mayor duración <sup>(15,21)</sup>.

Cuando las medidas generales no son suficientes para corregir la agitación y normalizar signos vitales se recomienda el uso de ciproheptadina, un antagonista de histamina, con efecto antagonista en receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2A</sub> <sup>(14)</sup>. Su vía de administración es exclusivamente vía oral en comprimidos o jarabe, pero en el contexto de un paciente con compromiso de conciencia podría administrarse pulverizado por sonda nasogástrica. Se utiliza generalmente con una dosis inicial de 12mg seguido de 2mg cada 2 horas hasta obtener una respuesta clínica <sup>(12)</sup>. Su uso puede llevar a la sedación y producir hipotensión transitoria al disminuir la vasoconstricción inducida por serotonina. Esta hipotensión generalmente responde adecuadamente a volumen.

Se ha propuesto el uso de agentes antipsicóticos con efecto antagonista en receptores 5-HT<sub>2A</sub> como clorpromazina, pero su eficacia no ha sido demostrada <sup>(1)</sup>. Su uso se asocia a hipotensión y disminución del umbral convulsivo <sup>(8)</sup>.

Después de la resolución del cuadro se debe evaluar la necesidad de reiniciar el uso de los agentes serotoninérgicos que generaron el cuadro agudo <sup>(19)</sup>.

## DISCUSIÓN

Siempre se debe considerar la interacción de medicamentos en pacientes con alteración de conciencia e historia de polifarmacia. El diagnóstico del SS es clínico y debe plantearse frente al uso de un agente serotoninérgico y síntomas característicos. El clonus es uno de los elementos más característicos en el SS, pero podría no ser evidente hasta un estadio moderado o severo. El SS debe ser un diagnóstico diferencial en pacientes con hipertermia y alteración del estado mental. Se debe realizar una cuidadosa revisión de los fármacos en uso antes de adicionar un agente serotoninérgico para minimizar el riesgo de presentar esta patología.

Tabla 1. Agentes serotoninérgicos

Mecanismo de acción	Fármacos
Aumento de la formación de serotonina	Triptofano
Aumento de la liberación de serotonina	Anfetaminas Cocaína Levodopa
Inhibidores de la recaptación de serotonina	Cocaína, Opioides (Tramadol, meperidina), ISRS (Citalopram, fluoxetina, sertralina), Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (desvenlafaxina, duloxetina), Inhibidores de la recaptación de dopamina y norepinefrina (bupropion) Moduladores de serotonina (trazodona), Antidepresivos tricíclicos (imipramina), Hypericum perforatum, Antagonistas del receptor 5-HT <sub>3</sub> (ondansetrón), Metoclopramida, Valproato, Carbamazepina, Sibutramina, Ciclobenzaprina.
Inhibidores del catabolismo de serotonina	IMAO
Agonistas directos de serotonina	Buspirona, Triptanos, Ergotamínicos, Fentanil, LSD
Aumento de sensibilidad del receptor post-sináptico	Litio

Tabla 2. Criterios de Hunter para diagnóstico de SS (Fuente D)

Presencia de un agente serotoninérgico más uno de los siguientes:
Clonus espontáneo
Clonus inducible + agitación o diaforesis
Clonus ocular + agitación o diaforesis
Temblor + hiperreflexia
Hipertonía + temperatura >38°C + clonus ocular o inducible

Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre SS y SNM.

	SS	SNM
Inicio	Dentro de 24 horas	Días / semanas
Agente causal	Fármaco serotoninérgico	Agonista dopamina
Hallazgos neuromusculares	Mioclónicas y temblor	Rigidez difusa
Reflejos	Aumentados	Disminuidos
Pupilas	Midriasis	Normal
Tratamiento	Benzodiacepinas, ciproheptadina	Bromocriptina
Resolución	Dentro de 24 horas	Días / semanas

---

## *Correspondencia*

---

Andrés Vallette Fuentes; andres.vfg@gmail.com

---

## *Financiamiento*

---

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

---

## *Conflictos de intereses*

---

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo.

---

## *Información sobre el artículo*

---

Recibido el 10 de noviembre de 2016.

Aceptado el 1 de diciembre de 2016.

Publicado el 1 de noviembre de 2017.

---

## *Referencias*

---

1. Boyer E, Shannon M. The Serotonin Syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 352(11):1112-1120.
2. Brimes P, Coppin D, Schmitt L, Laugue D. Serotonin syndrome: a brief review. *CMAJ.* 2003; 168(11):1439-1442.
3. Bronstein A, Spyker D, Cantilena L, Rumack B, Dart R. 2011 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report. *Clin Toxicol.* 2012; 50(10):911-1164.
4. Adler A, Charnin J, Quraishi S. Serotonin Syndrome: The potential for a Severe Reaction Between Common Perioperative Medications and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *A A Case Rep.* 2015; 5(9): 156-159.
5. Ríos J, Paris E, Mieres J, Bettini M, Cerda P, Pérez M, Sánchez P, De la Barra T. Epidemiología de las Intoxicaciones que generaron llamadas durante el año 2004 al Centro de Información Toxicológica (CITUC) de la Pontificia Universidad Católica de Chile. *Cuad Med Soc.* 2005; 45(4):256-269.
6. Acuña J. Intoxicación Grave por Psicofármacos. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2011; 22(3):332-339.
7. Rastogi R, Swarm R, Patel T. Case Scenario: opioid association with serotonin syndrome. *Anesthesiology.* 2011; 115(6):1291-1298.
8. Heitmiller D. Serotonin Syndrome: A Concise Review of a Toxic State. *R I Med J (2013).* 2014; 97(6):33-35
9. Cooper B, Sejnowski C. Serotonin Syndrome: Recognition and Treatment. *AACN Adv Crit Care.* 2013; 24(1):15-20.
10. Mills K. Serotonin syndrome. A clinical update. *Crit Care Clin.* 1997; 13(4):763-783.
11. Stevenson E, Schembri F, Green D, Burns J. Serotonin syndrome associated with clozapine withdrawal. *JAMA Neurol.* 2013; 70(8):1054-1055
12. Isbister G, Buckley N. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: implications for diagnosis and treatment. *Clin Neuropharmacol.* 2005; 28(5):205-214.
13. Ramsay R, Dunford C, Gillman P. Methylene blue and serotonin toxicity: inhibition of monoamine oxidase A (MAO A) confirms a theoretical prediction. *Br J Pharmacol.* 2007; 152(6):946-951.
14. Musselman M, Saely S. Diagnosis and treatment of drug-induced hyperthermia. *Am J Health Syst Pharm.* 2013; 70(1):34-42.
15. Buckley N, Dawson A, Isbister G. Serotonin Syndrome. *BMJ.* 2014;348:g1626.
16. Nadkarni G, Hoskote S, Piotrkowski J, Annapureddy N. Serotonin syndrome, disseminated intravascular coagulation, and hepatitis after a single ingestion of MDMA in an Asian woman. *AM J of Ther.* 2014; 21(4):117-119.
17. Mason P, Morris V, Balcezak T. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2000; 79(4):201-209.
18. Dunkley E, Isbister G, Sibbritt D, Dawson A, Whyte I. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM.* 2003; 96(9):635-642.

19. Nordstorm K, Vilke G, Wilson M. Psychiatric emergencies for clinicians: emergency department management of serotonin syndrome. *J Emerg Med.* 2016; 50(1):89-91.
20. 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(2):155-164.
21. Martin T. Serotonin syndrome. *Ann Emerg Med.* 1996; 28(5):520-526.