

Antidepresivos e interacciones farmacológicas con riesgos de toxicidad serotoninérgica.

Antidepressants and drug interactions with risks of serotonergic toxicity.

Carlos Mario Sequeira Quesada¹, Edwin Lin Wu², Allan Lin Wu³

1 Médico Residente, Posgrado de Neurología, Universidad de Costa Rica (UCR), San José, Costa Rica.

2 Médico General, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica.

3 Bachiller en Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Edwin Lin Wu edwinlinwu22@gmail.com

RESUMEN

El síndrome serotoninérgico es una enfermedad potencialmente letal, causada por una actividad excesiva de la serotonina en las sinapsis del sistema nervioso central y periférico. En la actualidad, hay un aumento en el uso de antidepresivos por los Estados Unidos, lo cual es una de las causas más frecuentes de toxicidad y sobredosis, que conlleva el riesgo de presentar este síndrome. También existen varios medicamentos y mecanismos involucrados, las interacciones más comunes son antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores selectivos de receptor de serotonina e inhibidores de recaptura de serotonina y norepinefrina. En general, los mecanismos alteran el metabolismo, liberación y activación de receptores de serotonina. Las manifestaciones clínicas suelen ser de hiperactividad autonómica, alteraciones mentales e hiperactividad muscular. Los síntomas varían desde leves, moderados, y severos; la mayoría son leves y resuelven tras retirar el medicamento o droga serotoninérgica. Mientras tanto, los casos severos son raros y se pueden complicar con inestabilidad hemodinámica, hipertermia, rabdomiólisis y arritmias; por lo que requiere de tratamiento específico. En comparación con otros criterios, los más específicos y sensibles son los criterios de Hunter por toxicidad serotoninérgica, sin embargo, esto continúa en disputa y sujeto a cambios en el futuro. Aun así, son pocos los casos reportados o reconocidos por el personal de salud. En todo caso, el objetivo de este artículo es resumir la información más reciente acerca de síndrome serotoninérgico y aportar al clínico las capacidades para diagnosticar, dar tratamiento y conocimiento para prevenir más casos.

Palabras clave: antidepresivos, síndrome serotoninérgico, toxicidad serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la monoaminoxidasa.

Cómo citar:

Sequeira Quesada, C. M., Lin Wu, E. L. W., & Lin Wu, A. Antidepresivos e interacciones farmacológicas con riesgos de toxicidad serotoninérgica. *Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos*, 7(3). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i3.630>

Recibido: 04/Feb/2023

Aceptado: 01/Ago/2023

Publicado: 13/Set/2023

ABSTRACT

Serotonin syndrome is a potentially lethal disease caused by excessive serotonin activity at the synapses in the central and peripheral nervous system. Currently, there is an increase in the use of antidepressants in the United States, which has contributed to being one of the most frequent causes of toxicity and overdose,



thus increasing the risk of serotonin syndrome. Also, there are several drugs and mechanisms involved, the most common interactions are between monoamine oxidase inhibitor antidepressants, selective serotonin receptor inhibitors, and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. In general, the mechanisms in place alter the metabolism, release, and activation of serotonin receptors. The clinical manifestations are usually autonomic hyperactivity, mental alterations, and muscular hyperactivity, the degree of symptoms varies from mild, moderate, and severe; most are mild and resolve after withdrawing the medication or serotonergic drug. Meanwhile, severe cases are rare and can be complicated by hemodynamic instability, hyperthermia, rhabdomyolysis, and arrhythmias; Therefore, it requires specific treatment. Compared to other criteria, the most specific and sensitive are the Hunter criteria for serotonergic toxicity, however, this remains in dispute and subject to change in the future. Even so, there are few cases reported or recognized by health personnel. In any case, the objective of this article is to summarize the most recent information about serotonin syndrome, and provide the clinician with the skills to diagnose, treat, and know how to prevent more cases.

INTRODUCCIÓN

El síndrome serotoninérgico (SS) es una enfermedad potencialmente letal, causada por una actividad excesiva de la serotonina en las sinapsis del sistema nervioso central y periférico (1-4). Entre las causas están el uso de medicamentos en rangos terapéuticos, interacciones entre drogas ilícitas y medicamentos, o sobredosis de medicamentos (1,3,5).

En el comienzo el SS fue reportado como un delirio inducido cuando se administraban juntos el L-triptófano (un precursor de la serotonina) con los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) (4,6-8). Los casos que requieren de admisión hospitalaria son severos y raros y la mayoría son leves y autolimitados con tratamiento de soporte (1,3,9).

La triada clínica se compone de hiperactividad autonómica, alteraciones mentales e hiperactividad muscular (1-4,7). No existen laboratorios o exámenes de imagen específicos para síndrome serotoninérgico, por lo que el diagnóstico aún es clínico; las alteraciones en los laboratorios pueden asociarse con la severidad de la disfunción orgánica y no existe correlación entre las concentraciones séricas de serotonina con la severidad del cuadro (1,4,7,10).

Durante el periodo perioperatorio, se dan varios medicamentos por cortos periodos con potencial de actividad serotoninérgica, además de otros factores que convierten el diagnóstico en un desafío (1,7,11). La hipertermia maligna, síndrome anticolinérgico y síndrome neuroléptico maligno son parte del diagnóstico diferencial por las anomalías musculares y el delirio instaurado (1,3,5).

El SS por solo monoterapia con IMAO reversible es raro y la monoterapia con inhibidor selectivo de la recaptura de la serotonina (ISRS) es poco común por la gran ventana terapéutica (1,2,6). Pero la combinación IMAO, ISRS e inhibidores de recaptura de serotonina y norepinefrina (IRSN) son la causa más común de SS (3,4,8,9,11).

El conocimiento de las familias y de las interacciones farmacológicas es esencial para el personal de salud, con el fin de prevenir y evitar interacciones no deseadas, además de reconocer los signos y los síntomas diagnósticos, ya que varios casos pasan inadvertidos, no son reportados o son confundidos con otros (3,12). El creciente uso de antidepresivos para el dolor, sueño, ansiedad y sofocos menopáusicos son una fuente importante que aumentará los casos de SS en el futuro (3,8,9).

MATERIALES Y MÉTODOS

En la presente revisión bibliográfica se realizó una búsqueda de referencias actualizadas en inglés y español sobre el síndrome serotoninérgico con un máximo de cinco años de antigüedad. Para ello se consultó como principal base de datos Google scholar, Pubmed, Clinical Key y se utilizaron como palabras claves: síndrome serotoninérgico, serotonin syndrome, toxicidad serotonina, serotonin toxicity, antidepresivos, antidepressants, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, selective serotonin reuptake inhibitors, inhibidores de la monoaminoxidasa, monoamine oxidase inhibitors. Se obtuvieron referencias sobre historia, epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamientos. Además, se consultaron con textos digitales por las mismas palabras claves, con las ediciones más recientes de Anesthesiology Third Edition por Longnecker DE, Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology 7th edition por Butterworth JF, y Millers Anesthesia Ninth Edition por Cohen NH.

Desarrollo

Historia

La serotonina (5-hidroxitriptamina) fue descubierta en 1948 por Rapport, ha demostrado tener diversas funciones fisiológicas como la vasoconstricción, motilidad intestinal, agregación plaquetaria y contracción uterina; además de un rol en varias enfermedades psiquiátricas y las no psiquiátrica (depresión, ansiedad, migrañas, y otras) (1,4,6,7,10).

De acuerdo con los primeros reportes fue descrito primero en animales, por la presencia de hipertonicidad, rigidez, hipertonicidad, sacudidas laterales de la cabeza, abducción posterior de las extremidades, hiperactividad ante estímulos auditivos, mioclonía, convulsiones generales, varias respuestas autonómicas como eyaculación, erección del pene y salivación (6).

Durante 1085 a 1927, en el este del Río Rhine de Europa, se dieron epidemias de “ergotismo convulsivo”, debido a la contaminación de cultivos de granos con ergotamina (4,6). Ahora se conoce que la ergotamina es un alcaloide que puede inducir un SS (4,6). Por eso, el SS pudo haber sido un problema de salud pública, mucho antes de lo reportado (4,6).

Luego, en 1982 con las publicaciones de varios reportes y casos se definió lo que se conoce hoy como SS (1,6,8). En 1991 Sternbach desarrolló los primeros criterios diagnósticos a partir de 38 informes de casos y 2 series de casos, nunca fueron validados y no eran específicos (7,8,10,13).

Después en el 2003, se desarrollaron los criterios de Hunter por toxicidad de serotonina, con 473 casos de sobredosis por ISRS (8,13). La validez, sensibilidad y especificidad de los criterios siguen en disputa, por lo tanto, pueden existir modificaciones en el futuro (13).

Epidemiología

De acuerdo con el reporte anual por el American Association of Poison Control Centers, los antidepresivos son la tercera causa más común de envenenamiento por toxicidad (1,9). También son la novena causa de muerte por sobredosis según lo reportado el 2016 por el Toxic Exposure Surveillance System (4).

El porcentaje de adultos con tratamiento antidepresivo en los Estados Unidos ha incrementado de 6% en 1999 a 10.4% en 2010 y los datos más recientes del 2018 en 13.8% (4,5,7). Sin duda, la incidencia de SS también ha aumentado en las últimas décadas, por medio de más diagnósticos de depresión, aumento de

prescripciones por antidepresivos, incremento en uso de drogas ilícitas e intentos de autoeliminación con antidepresivos (7,9).

Incluso, el SS está presente en todos los grupos de edades, las ingestas accidentales ocurren más en niños y las intencionales en adolescentes; la población geriátrica son los de mayor riesgo por la polifarmacia sobre todo los antidepresivos, en especial los pacientes con enfermedad de Parkinson, (4,7,9,11,14).

Además, la incidencia real del SS es una incógnita porque no suele ser diagnosticado, por lo tanto, es menos reportado y es una condición poco común; por ejemplo, en una encuesta el 85% de los médicos generales no estaban familiarizados con el SS y los criterios (4,7,8,13).

Fisiopatología

La serotonina es un neurotransmisor, sintetizado a partir de la hidroxilación y descarboxilación del aminoácido esencial L-triptófano de la dieta, por la enzima triptófano hidroxilasa (TPH), estas reacciones son la limitante para la síntesis de serotonina (1,4,7).

Además, existen dos isoformas de TPH, el TPH1 se encuentra más concentrado en tejidos periféricos (tracto digestivo, pulmones, tejido adiposo, y glándula pineal), mientras que el TPH2 se encuentra más abundante en el sistema nervioso central (4).

Mientras tanto, la serotonina no cruza la barrera hematoencefálica, sin embargo, se sintetiza en sistema nervioso central en núcleos del rafe del tronco encefálico y se concentran en las vías serotoninérgicas de la medula espinal, hipotálamo, sistema límbico, cerebelo, tálamo y retina (1,7,9).

Por otra parte, la serotonina forma parte del sistema que regula la vigilia, ánimo, apetito y conducta sexual, además de estar involucrada con las vías de control de temperatura corporal, memoria, emesis y señalización de dolor (1,4,7-10).

También está involucrada con las funciones del sistema nervioso del tracto digestivo, plaquetas y mastocitos; la serotonina es un componente principal del eje cerebro-intestino, pues el 90% de toda la serotonina del cuerpo se produce en el epitelio gastrointestinal, contribuyendo con las funciones de la motilidad, tono vasomotor y secreciones (1,4,7-10).

La serotonina es almacenada en las vesículas presinápticas, una vez liberadas son metabolizadas por la enzima monoaminoxidasa (MAO), la inhibición de esta es uno de los mecanismos responsables de aumentar la concentración sináptica de la serotonina (3,7). Además, existen dos tipos de MAO, la inhibición de los MAO tipo A está más asociada con toxicidad, ya que tiene mayor rol en la degradación de serotonina que los MAO tipo B (3,7,14).

Una vez liberada la serotonina, se une a los receptores 5-HT, los cuales son parte de una familia de receptores acoplados a proteínas G, excepto el receptor 5HT3 que es activado por ligando en un canal de Na⁺ y K⁺ (1,7,9). Existen 7 clases de receptores 5-HT y cada uno con subdivisiones, estos múltiples receptores son los responsables de las diversas manifestaciones clínicas del SS, principalmente los subtipos 5-HT1A y 5-HT2A (1,4,7-10,13).

Varias familias y grupos de fármacos están asociados con SS, resumidos en el Cuadro 1 (9), por medio de mecanismos que causan alteración de la síntesis, el metabolismo, la liberación, la recaptura de serotonina y acción directa sobre receptores (1,4,7,8). La combinación de estos mecanismos resulta en la elevación sérica de serotonina. Se resumen los medicamentos y los mecanismos respectivos de cada uno en el Cuadro 2 (7)

IRS	ASG	Opioides	Drogas ilícitas	MVL/hierbas	Cuestionado
ISRS	Ziprasidona	Meperidina	Anfetaminas	Hierba de San Juan	Antidepresivos
(Es) Citalopram		Metadona	Cocaína	L-triptófano	Amitriptilina
Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina Sertralina Vilazodona Vortioxetina		Pentazocina	Dietilamida)	Ginseng	Mirtazapina
		Petidina	Fentermina		Trazodona
		Tramadol	LSD (ácido lisérgico)		Nefazodona
			MDMA/Éxtasis		Bupropión
IRSN			Metanfetamina		Antieméticos
(Des)Venlafaxina			Sales de baño		Ondansetrón
Duloxetina					Metoclopramida
(Levo)Milnaciprán					Triptanos
TCA				Buspirona	
Clomipramina				Olanzapina	
Imipramina				Litio	
IMAO				Fentanilo	
Moclobemida				Metilfenidato	
Isocarboxazida				Ciclobenzaprina	
Fenelzina					
Tranilcipromina					
Azul De Metileno					
Linezolid (débil)					
Isoniazida (débil)					
Metaxolona (Débil)					

Cuadro 1. Familia de medicamentos asociados con elevación de serotonina (9). Abreviaciones: ASG, antipsicótico de segunda generación; IMAO, inhibidor de la monoaminoxidasa; IRS, inhibidores de recaptura de serotonina; IRSN, inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; LSD, ácido lisérgico; MDMA, 3,4-metilendioximetanfetamina; MVL, medicamento de

venta libre; TCA, antidepresivo tricíclico; TPH, triptófano hidroxilasa. Fuente: Talton C. Serotonin Syndrome/ Serotonin Toxicity. Fed Pract Adaptado de Serotonin-Elevating Medications. [Internet]. el 10 de octubre de 2020 [citado el 27 de enero de 2023];(Vol 37 No 10). Disponible en: <https://www.mdedge.com/fedprac/article/229630/hospital-medicine/serotonin-syndrome/serotonin-toxicity>

Síntesis y Liberación	
Aumento de la síntesis de serotonina	Suplementos dietéticos: L-triptófano
Aumento de la liberación de serotonina	Psicoestimulantes: anfetaminas, fentermina, MDMA Antidepresivos: mirtazapina Opioides: meperidina, oxicodona, tramadol Supresores de la tos: dextrometorfano
Metabolismo	
Inhibir la recaptación de serotonina	Psicoestimulantes: anfetaminas, MDMA, cocaína Antidepresivos: trazodona IRSN: desvenlafaxina, duloxetina, venlafaxina ISRS: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina TCA: amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina Opioides: meperidina, metadona, tramadol Supresores de la tos: dextrometorfano
Inhibir el metabolismo de la serotonina	Ansiolíticos: buspirona IMAO: furazolidona, isocarboxazida, linezolid, azul de metileno, fenelzina, selegilina, tranilcipromina

Inhibe las oxidasas microsomas del citocromo P450	CYP2D6	CYP3A4	CYP2C19
	Inhibidores: fluoxetina, sertralina Sustratos: dextrometorfano, oxicodona, risperidona, tramadol	Inhibidores: ciprofloxacina, ritonavir Sustratos: metadona, oxicodona, venlafaxina	Inhibidores: fluconazol Sustratos: citalopram
Activadores del receptor			
Activar los receptores de serotonina	Alucinógeno: LSD (ácido lisérgico) Ansiolíticos: buspirona Antidepresivos: trazodona Opioides: fentanilo, meperidina Estabilizadores del estado de ánimo: litio		

Cuadro 2. Mecanismos de fisiopatología de síndrome serotoninérgico (7). Fuente: Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice. Adaptado de Drugs associated with development of serotonin syndrome, classified according to their mechanism of action. Int J Mol Sci [Internet]. el 9 de mayo de 2019 [citado el 27 de enero de 2023];20(9):2288. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/9/2288>

Los ISRS inhiben el transportador de recaptura de serotonina (TRS) en la terminal presináptica, esto conlleva a un aumento de concentración de serotonina al prevenir su degradación (3,8). También los ISRS son metabolizados por varias enzimas del citocromo P450, en especial CYP2D6 y CYP3A4, por lo que puede causar acumulación de otros medicamentos pro-serotoninérgicos (1,4,8).

Otras drogas como las anfetaminas y el éxtasis están involucrados con los mecanismos de liberación de serotonina en la porción terminal presináptica (3). A altas dosis de estimulantes como la cocaína con éxtasis y/o metanfetaminas, aumenta el riesgo de SS (6). El uso concomitante de precursores de serotonina con éxtasis influye en el curso del SS, pero el uso de IMAO con éxtasis causa serios aumentos de serotonina (5,6).

El último mecanismo es el aumento de L-triptófano, que como precursor puede aumentar la serotonina con un bajo riesgo (3). Por medio de diferentes fármacos y drogas, con diferentes mecanismos se da el aumento sérico de serotonina, resumidos en el Cuadro 3 (4).

Otro caso, por ejemplo, es el de pacientes con terapia antirretroviral y antidepresivos que pueden desarrollar SS por inhibición de la enzima CYP450 por parte de los antirretrovirales (inhibidores de proteasa e inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido), elevando los niveles séricos del antidepresivo; los síntomas resuelven tras reducir la dosis del antidepresivo (4,6).

Clase de droga	Combinación de droga
Antibióticos/antifúngicos	<ul style="list-style-type: none"> • Ciprofloxacina + metadona + venlafaxina • Fluconazol + citalopram • Linezolid + ISRS o tapentadol
Antipsicóticos atípicos	<ul style="list-style-type: none"> • Olanzapina + citalopram y litio • Risperidona + paroxetina o fluoxetina
IMAO	<ul style="list-style-type: none"> • Azul de metileno + clomipramina o paroxetina • Fenelzina + meperidina • IMAO+ISRS o IRSN o TCA u opiáceos • Imipramina + tranilcipromina
IRSN	<ul style="list-style-type: none"> • IRSN + TCA o IMAO u opiáceos o triptanos • Venlafaxina + litio o inhibidores de la calcineurina o mirtazapina o tranilcipromina
ISRS	<ul style="list-style-type: none"> • Fluoxetina + carbamazepina o fentermina o fentanilo • ISRS + IMAO o TCA y IRSN u opiáceos o triptanos
Opiáceos	<ul style="list-style-type: none"> • Opiáceos + IMAO o ISRS o IRSN o triptanos
Otros antidepresivos	<ul style="list-style-type: none"> • Mirtazapina + ISRS • Trazadona + amitriptilina + litio
Remedios para el resfriado	<ul style="list-style-type: none"> • Dextrometorfano + ISRS o ATC o antipsicótico atípico

Cuadro 3. Combinaciones reportadas por síntomas moderadores y severos de Síndrome serotoninérgico (4). Abreviaciones: IMAO, inhibidor de la monoaminoxidasa; IRSN, inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina; ISRS, inhibidor Síndrome de la recaptación de serotonina; TCA, antidepresivo tricíclico. Fuente: Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. Adaptado de Drugs associated with serotonin Syndrome. Int J Tryptophan Res [Internet]. Enero de 2019 [citado el 27 de enero de 2023];12:117864691987392. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1178646919873925>

Manifestaciones clínicas

Los síntomas pueden iniciar desde minutos tras recibir el medicamento a semanas si es un tratamiento con dosis estables (1,4,6,10). La mayoría empieza a presentar síntomas dentro de las 24 horas tras inicio, cambio o sobredosis del medicamento y, en la mayoría de casos, solo son síntomas leves que resuelven en 12-24 horas, cuya la duración dependerá de la vida media del medicamento responsable (1,4,6,10).

El diagnóstico es puramente clínico, comienza con la historia de medicamentos ingeridos, con examen físico y neurológico, valorando la triada de signos, entre ellos hiperactividad neuromuscular, cambios mentales e hiperactividad autonómica (3,4,6,8,9,13). Dependiendo de las manifestaciones clínicas se clasifican en leve, moderado y severo (6,9). Estos síntomas y signos se resumen en el Cuadro 4 (9).

Leve	Moderado	Severo
<ul style="list-style-type: none"> • Incoordinación • Inquietud • Dolores de cabeza • Náuseas • Diarrea • Insomnio • Tremor • Clonus de extremidades inferiores 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperreflexia • Clono: extremidades inferiores con progresión generalizada • Mioclonía (sacudidas musculares) • Clono ocular • Temblando con castañeteo de dientes • Agitación • Diaforesis • Taquicardia • Disnea • Pupilas dilatadas 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertermia (>101.3°F) • Hiper/hipotensión • Clonus sostenido o rigidez • Confusión • Delirio • Convulsiones tónico-clónicas • Depresión respiratoria • Rabdomiólisis

Cuadro 4. Síntomas leves, moderados, y severos del síndrome serotoninérgico (9). Fuente: Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. Adaptado de Drugs associated with serotonin syndrome. Int J Tryptophan Res [Internet]. enero de 2019 [citado el 27 de enero de 2023];12:117864691987392. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1178646919873925>

Con el pasar de los años, se han desarrollado varios criterios para el diagnóstico. Los criterios de Hunter de toxicidad por serotonina son simples y tienen mayor sensibilidad (84% vs 75%) y especificidad (97% vs 96%) que los criterios de Sternbach (1,4,6-8,10). Los criterios de Hunter pueden ser imprecisos en pacientes con neuropatías y tienen la desventaja de que comparten varios criterios con el síndrome neuroléptico maligno, como rigidez e hipertermia (10). Se presentan los criterios de Hunter de toxicidad por serotonina en el Cuadro 5 (7).

Cualquiera de las siguientes combinaciones de signos/síntomas primarios (1º) 3 secundarios (2º)

- 1º: Clonus espontáneo solo
- 1º: Clonus inducible Y
- 2º: Agitación o diaforesis
- 1º: Clonus ocular Y
- 2º: Agitación o diaforesis
- 1º: Temblor Y
- 2º: Hiperreflexia
- 1º: Hipertonicidad Y fiebre (temperatura >38 °C) Y
- 2º: Clonus ocular o clonus inducible

Cuadro 5. Criterios de Hunter de toxicidad por serotonina (7). Fuente: Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice. Adaptado de Comparison between the Sternbach, Radomski, and Hunter Criteria for diagnosing serotonin toxicity. Int J Mol Sci [Internet]. el 9 de mayo de 2019 [citado el 27 de enero de 2023];20(9):2288. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/9/2288>

Diagnósticos diferenciales

Los diagnósticos diferenciales comparten varios síntomas y signos similares al síndrome serotoninérgico, por lo que es indispensable realizar un diagnóstico temprano y preciso (5,7,10). Algunos de los diagnósticos diferenciales son abstinencia de alcohol, hipertermia maligna, síndrome de abstinencia de antidepresivos, síndrome neuroléptico maligno y toxicidad anticolinérgica (5,7,10). Los diagnósticos diferenciales se resumen en el Cuadro 6 (7).

Enfermedad	Exposición a medicamentos	Características clínicas compartidas	Características clínicas distintivas
Síndrome de serotonina	M e d i c a m e n t o s serotoninérgicos	Hipertensión Clonus, hiperreflexia	Sonidos intestinales hiperactivos
Síndrome neuroléptico maligno	Antagonistas de la dopamina	Taquicardia	Sin clonus ni hiperreflexia Brdicinesia
Toxicidad anticolinérgica	Antagonista de la acetilcolina	Hipertermia	Sin clonus ni hiperreflexia Piel seca Sonidos intestinales ausentes
Hipertermia maligna	Anestésicos halogenados Succinilcolina	Estado mental alterado	Sin clonus ni hiperreflexia Rigidez muscular extrema

Cuadro 6. Diagnósticos diferenciales de síndrome serotoninérgico (7). Fuente: Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice. Adaptado de Differential clinical diagnosis for serotonin syndrome. Int J Mol Sci [Internet]. el 9 de mayo de 2019 [citado el 27 de enero de 2023];20(9):2288. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/9/2288>

Sin embargo, todos estos diagnósticos diferenciales causan en cierto grado una disfunción autonómica (hipertermia, hipertensión, y taquicardia) y alteración del estado mental (5,7,10). En el caso de síndrome neuroléptico maligno, se asocia con la ingesta de antipsicóticos como antagonistas dopaminérgicos y signos de rigidez muscular, pero los signos aparecen tras varios días de exposición, contrario a los síntomas inmediatos tras la exposición del medicamento en el SS (5,7,10).

En cambio, el síndrome anticolinérgico, se asocia con el uso de medicamentos anticolinérgicos, con síntomas de piel seca, caliente, y ausencia de sonidos peristálticos, mientras los síntomas de SS son aumento de sonidos peristálticos y diaforesis (5,7).

A diferencia de la hipertermia maligna, la cual se basa en la historia de exposición con agentes anestésicos volátiles o bloqueadores neuromusculares despolarizantes (succinilcolina), conllevando a rigidez e hiperreflexia (7).

Luego, la abstinencia de alcohol, barbitúricos o benzodiazepinas pueden causar hiperactividad y reacciones mortales que puede confundirse con SS (7). La abstinencia de alcohol puede variar desde desorientación a delirium tremens, que ocurre dentro de las 48-72 horas desde la última exposición al alcohol. Se caracteriza por alucinaciones, confusión global y desorientación (7). La abstinencia de benzodiazepinas se asocia con ansiedad, sin hipertermia o anormalidades neuromusculares (7).

Por otra parte, el síndrome de abstinencia por antidepresivos inicia 3 días después de retirar el medicamento, usualmente con antidepresivos de segunda generación, se vincula con acatisia, temblor, espasmos mioclónicos, alteración del estado mental, psicosis y alteraciones del ánimo (7).

Tratamiento, manejo y prevención

El tratamiento se basa según la intensidad de los síntomas y a las manifestaciones clínicas; los síntomas moderados o severos requieren de hospitalización con monitoreo y observación porque pueden exacerbarse de forma aguda (1,3,4,8-10). Los pilares del tratamiento en todos los casos son discontinuar los agentes serotoninérgicos, tratamiento de soporte, con manejo de agitación, hipertermia e inestabilidad autonómica (1,4,10,11).

Luego, en todos los casos, se debería de realizar un electrocardiograma, para evaluar la duración del QRS por posibles ingestas de difenhidramina, citalopram (el ISRS más cardio tóxico) y antidepresivos tricíclicos (TCA), valorando la duración del QT por posibles prolongaciones (5,10).

Sin embargo, ante la presencia de rhabdomiólisis se realiza hidratación agresiva con el propósito de evitar la progresión de la lesión renal aguda (1,5,10,12,15). La ansiedad y agitación se tratan con benzodiazepinas, no existe evidencia clínica que favorezca una benzodiazepina sobre otra (1,4,5,12,14,15).

La inestabilidad autonómica puede ser severa y presentarse con oscilaciones rápidas en la frecuencia cardíaca y la presión arterial; la hipotensión se trata con fluidos intravenosos y los más severos con agentes amins de acción simpaticomimética directa (fenilefrina, noradrenalina, y adrenalina) (1,4,9,10). Las catecolaminas de acción indirecta (dopamina y efedrina) se deben evitar en la presencia de IMAO, por efectos impredecibles y riesgo de exacerbar la inestabilidad hemodinámica (1,4).

Por otra parte, la hipertensión es más frecuente en el perioperatorio, debido a los cambios impredecibles de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, solo agentes de corta acción se recomiendan (gliceril trinitrato y esmolol), pero se evitan los beta bloqueadores en sobredosis por IMAO por posible estimulación α -adrenérgica sin oposición conllevando a hipertensión; la hidralazina se evita por tener efecto inhibitor en la monoaminoxidasa (1,4,5,15). Los agentes de larga duración como propranolol se evitan, porque pueden causar hipotensión y enmascarar una taquicardia (4,7,9).

En cuanto a la hipertermia, es causada por la hiperactividad muscular, por eso el paracetamol y los antipiréticos no tienen efecto y tampoco están indicados (1,4,9,10,12). La hipertermia leve se trata con enfriamiento activo (ventiladores, mantas de enfriamiento, fluidos IV fríos, y compresas de hielo) y con benzodiazepinas para disminuir la actividad muscular (1,4,5,9,10).

Aun así, las complicaciones de la hipertermia severa ($>41.1^{\circ}\text{C}$) son acidosis metabólica, coagulación intravascular diseminada (CID) y rhabdomiólisis (1,4,9,10). No está recomendado el uso de haloperidol o droperidol, ya que pueden exacerbar la hipertermia al inhibir la transpiración, además, de predisponer a convulsiones, prolongación del QT y torsades de pointes (5,9).

Al mismo tiempo, la serotonina es parte de la agregación plaquetaria, ante la exposición de ISRS puede disminuir la agregación y aumentar el tiempo de sangrado, por lo que debería usarse con cuidado en pacientes anticoagulados o con alto riesgo de sangrado (4,7). Así mismo, está surgiendo evidencia de que los ISRS pueden disminuir el riesgo de infarto del miocardio al inhibir la agregación plaquetaria. Además, en casos severos de SS se puede dar una CID por el exceso de agregación plaquetaria ante el exceso de serotonina periférica (4,7,10).

En casos severos se requiere ventilación, sedación y bloqueo neuromuscular con agentes no despolarizantes, los despolarizantes (succinilcolina) se evitan porque puede resultar en rhabdomiólisis con hiperkalemia y

acidosis metabólica (1,4,5,10,15). El dantroleno es el tratamiento de elección en la hipertermia maligna, no ha probado tener efectividad para el manejo del SS (1,4,9,10).

Como consecuencia, en casos severos, cuando fallan la sedación y el tratamiento de soporte, se puede dar ciproheptadina un antagonista de receptores de serotonina, a una dosis inicial de 12mg con una dosis continua de 2mg/h (dosis máxima 32mg en 24 horas). La limitante es la única presentación en tabletas, por lo que en pacientes inconscientes se puede triturar la tableta y dar por sonda nasogástrica (1,4,7,9,10,12,15,16). La clorpromazina puede causar hipotensión severa, como antipsicótico puede precipitar un síndrome neuroléptico maligno, por lo que debe evitarse su uso si es posible (4,7,9,10,17).

En cambio, la dexmedetomidina es un agonista del receptor α_2 -adrenérgico que bloquea los receptores α_2 inhibiendo la liberación de serotonina de las neuronas, produce sedación y ansiólisis, sin depresión respiratoria (1,10).

La prevención es la forma más segura de evitar el síndrome serotoninérgico, por medio de la historia clínica, al preguntar por el consumo de medicamentos de venta libre, drogas ilícitas y hierbas, antes de prescribir medicamentos serotoninérgicos (3,4,10).

Además, es necesario iniciar con medicamentos en dosis efectivas bajas y al mismo tiempo evitar usar 2 medicamentos serotoninérgicos a altas dosis. También es necesario realizar seguimientos tras prescribir o modificar los medicamentos (3,4). Otra propuesta es incluir algoritmos que indiquen las interacciones medicamentosas en los programas electrónicos de prescripción de medicamentos, para ayudar a los profesionales de salud (4).

Pronóstico

En general, el pronóstico es bueno, ya que la mayoría de los cuadros son leves y autolimitados, con solo el retiro de los medicamentos y la terapia de soporte resuelven (3,4,6,11,18). Aunque los casos severos se asocian con intentos de autoeliminación y se puede complicar son CID, fallo respiratorio, convulsiones e hipertermia severa (4-6,9,17).

La mayoría de casos duran entre 24-72 horas en resolver, aunque puede prolongarse más con medicamentos que tengan largos periodos de acción, larga vida media de eliminación y metabolitos activos (4,16).

También, el uso de IMAO tiene el mayor riesgo para casos severos y de prolongar la recuperación; mientras los pacientes que descontinúan el uso de ISRS están aún en riesgo de SS por varias semanas, ya que la mayoría de los antidepresivos tienen vida media corta (< 24 horas), excepto fluoxetina (4,5,9,14).

Por otra parte, existe controversia sobre ciertos medicamentos y el vínculo con SS por la falta de reportes, como los triptanos, amitriptilina, bupropión, buspirona, ciclobenzaprina, litio, mirtazapina, olanzapina, ondansetrón y trazodona (3,7,13). Otra interacción en duda son los opioides con los triptanos reportado por la FDA en el 2016, porque se basó en reportes de poca calidad, imprecisos y sin validación de criterios para el diagnóstico (3,7-9).

CONCLUSIÓN

Para finalizar, el síndrome serotoninérgico es una enfermedad rara, pero con el actual aumento de prescripciones y tratamientos con antidepresivos aumenta el riesgo de esta. Aunque, en forma de monoterapia suele ser raro, a menos que sea en casos de sobredosis o interacción farmacológica con otros grupos de fármacos serotoninérgicos. Por otra parte, la mayoría de los casos son leves, autolimitados y no diagnosticados o reportados, por lo que la real incidencia del síndrome serotoninérgico se desconoce.

Sin duda, es importante que los profesionales de salud tengan en cuenta los diferentes grupos de medicamentos y sus interacciones, para fomentar la prevención. Además, es necesario implementar sistemas electrónicos de prescripciones médicas, para brindar mayor seguridad y beneficio a los pacientes.

Por otra parte, los diversos mecanismos de diferentes grupos farmacológicos contribuyen con el aumento de serotonina en la sinapsis de las neuronas, pero las concentraciones séricas no correlacionan con la gravedad del cuadro. Es necesario recordar que las combinaciones de medicamentos más comunes en causar síndrome serotoninérgico son entre los IMAO, ISRS, y IRSN.

Este diagnóstico continúa siendo clínico, enfocado en antecedentes de medicamentos y las manifestaciones clínicas del paciente. Aunque los criterios de Hunter por toxicidad de serotonina no son perfectos, continúa siendo una herramienta de apoyo más para tomar en cuenta. Incluso, al continuar las investigaciones podría modificarse o crear nuevos criterios.

Conviene aclarar que el síndrome serotoninérgico, continua en investigación, por lo que las recomendaciones por la FDA que fueron basadas en evidencia de pobre calidad para ciertos grupos de medicamentos podrían cambiar o modificarse en el futuro.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bartakke A, Corredor C, van Rensburg A. Serotonin syndrome in the perioperative period. *BJA Educ* [Internet]. enero de 2020 [citado el 27 de enero de 2023];20(1):10-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2058534919301532>
2. Mitwally H, Saad MO, Alkhiyami D, Fahmi AM, Mahmoud S, Hmoud EA, et al. Risk of serotonin syndrome in acutely ill patients receiving linezolid and opioids concomitantly: a retrospective cohort study. *IJID Reg* [Internet]. diciembre de 2022 [citado el 27 de enero de 2023];5:137-40. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2772707622001205>
3. Leng Foong A, A. Grindrod K, Patel T. Demystifying serotonin syndrome (or serotonin toxicity). 2018 Oct; 64(10): 720-727. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6184959/>
4. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. *Int J Tryptophan Res* [Internet]. enero de 2019 [citado el 27 de enero de 2023];12:117864691987392. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1178646919873925>
5. Prisco L, Sarwal A, Ganau M, Rubulotta F. Toxicology of Psychoactive Substances. *Crit Care Clin* [Internet]. julio de 2021 [citado el 27 de enero de 2023];37(3):517-41. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749070421000245>
6. Jain KK. Drug-induced Neurological Disorders [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [citado el 27 de enero de 2023];553-564. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-73503-6>

7. Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice. *Int J Mol Sci* [Internet]. el 9 de mayo de 2019 [citado el 27 de enero de 2023];20(9):2288. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/9/2288>
8. Baldo BA. Opioid analgesic drugs and serotonin toxicity (syndrome): mechanisms, animal models, and links to clinical effects. *Arch Toxicol* [Internet]. agosto de 2018 [citado el 27 de enero de 2023];92(8):2457-73. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00204-018-2244-6>
9. Talton C. Serotonin Syndrome/Serotonin Toxicity. *Fed Pract* [Internet]. el 10 de octubre de 2020 [citado el 27 de enero de 2023];(Vol 37 No 10). Disponible en: <https://www.mdedge.com/fedprac/article/229630/hospital-medicine/serotonin-syndrome/serotonin-toxicity>
10. Spadaro A, Scott KR, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Serotonin syndrome. *Am J Emerg Med* [Internet]. noviembre de 2022 [citado el 27 de enero de 2023];61:90-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675722005307>
11. Morgan GE, Mikhail MS. Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology. Sixth edition. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD, editores. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
12. Hassamal S, Miotto K, Dale W, Danovitch I. Tramadol: Understanding the Risk of Serotonin Syndrome and Seizures. *Am J Med* [Internet]. noviembre de 2018 [citado el 27 de enero de 2023];131(11):1382.e1-1382.e6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934318304029>
13. Werneke U, Truedson-Martiniussen P, Wikström H, Ott M. Serotonin syndrome: a clinical review of current controversies. *J Integr Neurosci* [Internet]. 2020 [citado el 27 de enero de 2023];19(4):719. Disponible en: <https://imrpress.com/journal/JIN/19/4/10.31083/j.jin.2020.04.314>
14. Cohen NH, Fleisher LA, Leslie K, Wiener-Kronish JP. Miller's Anesthesia, 2019; 2-Volume Set 9th Edition. 9a ed. Gropper MA, editor. 680-741 p.
15. Malcolm B, Thomas K. Serotonin toxicity of serotonergic psychedelics. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. junio de 2022 [citado el 27 de enero de 2023];239(6):1881-91. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00213-021-05876-x>
16. Roy RC. Substance Dependence and Abuse in Anesthesia Care Providers. En: Longnecker DE, Mackey SC, Newman MF, Sandberg WS, Zapol WM, editores. *Anesthesiology*, 3e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017 [citado el 30 de enero de 2023]. Disponible en: accessanesthesiology.mhmedical.com/content.aspx?aid=1144138391
17. Moss MJ, Hendrickson RG. Serotonin Toxicity: Associated Agents and Clinical Characteristics. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. noviembre de 2019 [citado el 29 de enero de 2023];39(6):628-33. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/JCP.0000000000001121>
18. Gatti M, Raschi E, De Ponti F. Serotonin syndrome by drug interactions with linezolid: clues from pharmacovigilance-pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. febrero de 2021 [citado el 27 de enero de 2023];77(2):233-9. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00228-020-02990-1>