

Síndrome serotoninico

A.F. Hernández, A. Pla y E. Villanueva
 Departamento de Medicina Legal y Servicio de Toxicología. Universidad de Granada.

INTRODUCCIÓN

Desde principios de los años sesenta se sabe que la administración de L-triptófano (L-Trp) a dosis muy altas, en individuos sanos y animales de experimentación, producía determinadas alteraciones neurológicas que se atribuyeron a un incremento de los valores de serotonina (5-HT) en el cerebro, de ahí que se denominara síndrome serotoninico (SS). Paralelamente se observaron manifestaciones clínicas similares en pacientes depresivos tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) a los que, además, se les administraba simultáneamente L-Trp o antidepresivos tricíclicos (ADT) para potenciar los efectos de aquellos fármacos¹. En 1982, Insel et al² describieron una reacción adversa poco usual en 2 pacientes que tomaron una dosis única del antidepresivo tricíclico clomipramina varias semanas después de haberseles administrado clorgilina, un IMAO. Esta respuesta recordaba al SS previamente descrito en animales de experimentación.

Los IMAO se usan a menudo en pacientes depresivos que son refractarios al tratamiento con los antidepresivos cíclicos. La crisis hipertensiva causada por la interacción entre IMAO y tiramina o agentes simpaticomiméticos es bastante conocida por el médico clínico. Sin embargo, el SS, entendido fundamentalmente como el resultado de la interacción farmacológica entre agentes serotoninicos y los IMAO^{1,3}, pasa a menudo desapercibido. En la actualidad se piensa que la sospecha de sintomatología del SS debería

extenderse a todos los agentes que producen un importante aumento del tono serotoninico en los receptores del SNC⁴.

Clínicamente, el SS se manifiesta en forma de un síndrome que incluye alteraciones del estado mental y cambios del comportamiento, alteraciones del tono muscular o de la actividad neuromuscular, inestabilidad autonómica, fiebre y diarrea³. Este síndrome clínico sobreviene cuando un IMAO reduce el catabolismo de la serotonina dentro de las neuronas, mientras que un segundo fármaco produce mayor cantidad de serotonina o inhibe su recaptación en las sinapsis (clomipramina, fluoxetina, meperidina, dextrometorfán) (fig. 1).

Los IMAO clásicos inhiben la MAO de forma irreversible y sólo la síntesis *de novo* de la misma puede recuperar su normal actividad. Por tanto, pueden ocurrir reacciones adversas, incluyendo el SS, si tras la supresión de un IMAO se administra a continuación (o incluso 2 semanas después) un agente serotoninico.

De los dos tipos de MAO descritos en tejidos humanos, sólo la MAO-A muestra preferencia por la 5-HT. Este hecho se confirma por algunos casos descritos recientemente en los que algunos IMAO selectivos y de efecto reversible, como la moclobemida, pueden producir también un SS si, además, se administran junto a inhibidores de la recaptación de 5-HT, caso de clomipramina y citalopram^{5,6}.

INCIDENCIA

La incidencia del SS no se conoce aún con precisión, ya que probablemente sea poco diagnosticado, bien por no reconocerse, por su fácil confusión con el síndrome neuroléptico maligno (SNM) o por mostrarse en diferentes grados, lo que hace que se escape al diagnóstico. De ahí que sea necesario establecer criterios diagnósticos capaces de detectar los diversos grados que, de acuerdo a Sternbach¹, pueden clasificarse en: ligero, moderado y grave; según su diferente expresión clínica.

ETIOPATOGENIA

La mayoría de la información existente hasta el momento procede de modelos animales. Todos los datos disponibles apuntan a que la activación del receptor postsináptico 5-HT_{1A} es el responsable en gran medida del SS¹. Dicho receptor se localiza en la parte inferior del troncoencéfalo y en la médula espinal. Estudios realizados con diferentes agonistas serotoninicos han demostrado que la estimulación de receptores 5-HT₂ también inducen ciertos comportamientos del SS, pero con algunas diferencias cualitativas. Es más, para algunos comportamientos se requiere la interacción funcional entre los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT₂, mientras que esto no es necesario para otras manifestaciones⁷.

Los ADT son potentes inhibidores de la fosfodiesterasa y los IMAO estimulan la adenilciclase por el aumento de catecolaminas que producen. El resultado final es un aumento del AMPc intracelular (fig. 1), que si ocurre en ciertas neuronas hipotalámicas pue-

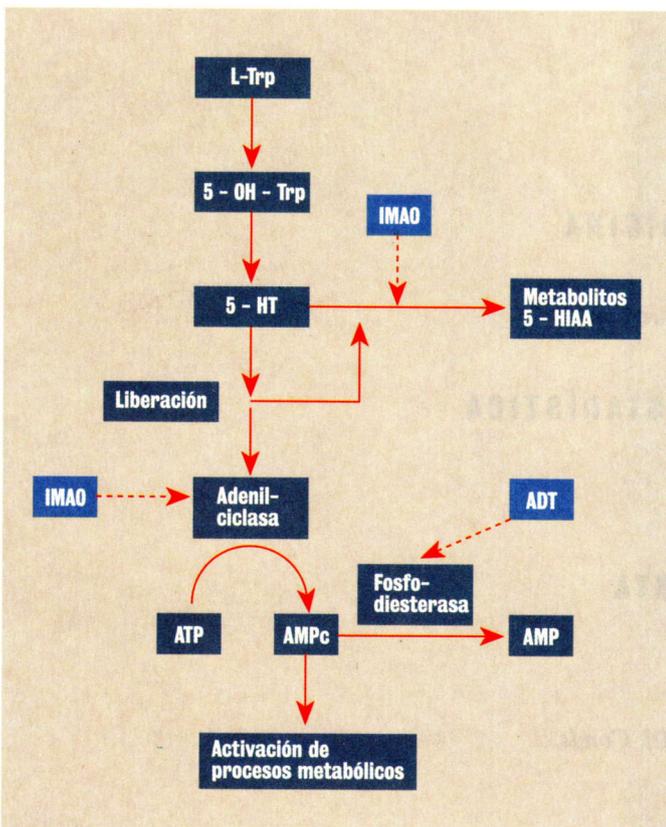


Figura 1

TABLA I Principales interacciones farmacológicas que pueden desencadenar un síndrome serotoninico*IMAO junto a agentes serotoninicos*

IMAO + L-Trp
IMAO + ADT
IMAO + litio

IMAO junto a algunos analgésicos narcóticos sintéticos

IMAO + meperidina
IMAO + dextrometorfán

Agentes serotoninicos entre sí

Tradozona + buspirona
Fluoxetina + L-Trp
Fluoxetina + Sertralina
Fluoxetina + Carbamacepina

de explicar la presentación de hipertermia, mientras que si ocurre en las fibras musculares estriadas puede activar muchos de sus sistemas enzimáticos y alterar así su metabolismo y permeabilidad. Esto conduciría a un estado hipermetabólico responsable del grave espasmo muscular y, subsidiariamente, de la rigidez^{8,9}. Por su parte, las mioclonías características del SS pueden estar relacionadas con la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT₂ de la formación reticular troncoencefálica que, a través de las vías reticulospinales, estimularían las motoneuronas de la médula espinal¹⁰.

Las principales interacciones farmacológicas que, según se ha podido comprobar, conducen a un SS son (tabla I): IMAO junto a agentes serotoninicos, IMAO junto a algunos analgésicos narcóticos sintéticos (capaces de bloquear la captación neuronal de 5-HT), agentes serotoninicos entre sí^{4,11} e incluso la administración de dosis reducidas de bromocriptina junto a l-DOPA carbido-pa^{1,12} para el tratamiento de pacientes parkinsonianos.

El SS puede ser bloqueado experimentalmente mediante el pretratamiento con inhibidores de la síntesis de 5-HT y por medio de antagonistas de los receptores 5-HT, como la metisergida. No obstante, el incremento de la neurotransmisión serotoninica global es una causa necesaria pero no suficiente del SS. En principio, el resultado de la interacción farmacológica mencionada puede ser una reacción impredecible o idiosincrásica aunque, por el contrario, bien pudiera tratarse de una respuesta predecible fácilmente explicable desde el punto de vista farmacológico y cuya expresión, como la mayoría de los efectos de los medicamentos, varía de un paciente a otro³.

Esta especial susceptibilidad podría estar, en parte, condicionada por peculiaridades farmacodinámicas y farmacocinéticas. En el primer caso, se ha visto que la administración repetida de ADT e IMAO puede aumentar la sensibilidad neuronal a la 5-HT¹³. En segundo lugar, y teniendo en cuenta que el metabolismo de los IMAO tiene lugar principalmente por acetilación, ciertos individuos (los acetiladores lentos) pueden ser más susceptibles a las reacciones tóxicas¹⁴.

CLÍNICA

Clínicamente, las manifestaciones más frecuentes^{1,3} consisten en alteraciones neurológicas (confusión, hipomanía, agitación, inquietud, incoordinación, temblor, coma e incluso convulsiones), seguidas de un incremento progresivo del tono muscular (que da origen a espasmos musculares generalizados o mioclonías, trismo y opistótonos), midriasis, hiperreflexia, escalofríos, diarrea, hipertermia y alteraciones vegetativas (abotargamiento, hipo o hipertensión, taquicardia, taquipnea, sialorrea y sudación profusa). La muerte puede sobrevenir a consecuencia de la hipertermia, del colapso cardiovascular o por coagulación intravascular diseminada (CID).

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos sugeridos por Sternbach¹ son los siguientes:

1. Presentación de al menos 3 de los siguientes síntomas en un paciente que empieza a tomar un agente serotoninico o que aumenta la dosis del que estaba tomando hasta entonces: cambios en el estado mental (confusión, hipomanía), agitación, mioclonías, hiperreflexia, diaforesis, escalofríos, temblor, diarrea, incoordinación y fiebre.

2. Excluir otras etiologías posibles: infecciosa, metabólica, abuso de drogas, síndrome de abstinencia, etc.

3. Descartar que el paciente ha iniciado tratamiento con un neuroléptico o ha aumentado la dosis del que tomaba antes de la presentación de los síntomas descritos anteriormente.

Con relación al abuso de drogas, no hay que olvidar que algunos alucinógenos (como LSD, dimetiltriptamina, derivados de la mesalina y éxtasis o MDMA) ejercen su acción, entre otros mecanismos, por producir un aumento de 5-HT en el SNC, mostrando así características comunes con el SS¹³.

Las pruebas complementarias se utilizan para establecer el diagnóstico diferencial y para valorar las posibles complicaciones, ya que el diagnóstico se confirma por la historia y el cuadro clínico. Entre las pruebas complementarias que deben realizarse se incluyen: a) gasometría arterial, ya que la rigidez tónica dificulta los movimientos respiratorios que, junto al estado hipermetabólico, favorece la hipoxia, hipercapnia y acidosis metabólica; b) estudio de coagulación, midiendo la actividad de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, fibrinógeno, productos de degradación del fibrinógeno y recuento plaquetario, pues la lesión directa del calor sobre el endotelio vascular favorece la CID; igualmente, la agregabilidad plaquetaria aumenta cuando la temperatura corporal alcanza los 42 °C; c) enzimas musculares (CPK), y d) análisis sistemático de orina para valorar la intensidad de la rabdomiólisis y su repercusión sobre la función renal.

Finalmente, para el diagnóstico es útil conocer algunos datos de la historia, en búsqueda de la consistencia entre un determinado trastorno mental (depresivo u obsesivo-compulsivo) y el tratamiento prescrito al paciente, con una asociación farmacológica de las ya vistas. Es necesario señalar que la adjudicación a la serotonina de un papel protagonista en los trastornos afectivos surgió a partir de una serie de datos que permiten implicar la neurotransmisión serotoninica en la patogénesis y en el tratamiento de los estados de ansiedad, crisis de angustia, trastornos obsesivo-compulsivos y control de las tendencias violentas en estados de agitación mental^{10,15}.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe realizarse principalmente con el SNM y la hipertermia maligna (HM), y accesoriamente con el golpe de calor y la catatonía letal.

En algunas revisiones recientes^{8,16} se intenta diferenciar el SNM de las interacciones entre IMAO y ADT. El SNM consta de 4 signos clásicos: fiebre, rigidez, inestabilidad autonómica y alteración del nivel de conciencia, pero no existe un criterio uniformemente aceptado para diagnosticar dicha entidad, sobre todo si tenemos en cuenta que existen formas incompletas o moderadas de la misma¹⁷. Por otro lado, existirán además antecedentes de administración de neurolépticos. Patogénicamente se piensa que hay un bloqueo dopaminérgico a nivel central, especialmente en los núcleos hipotalámicos encargados de la termorregulación. Otras hipótesis se basan en alteraciones funcionales del músculo esquelético causadas por exposición a neurolépticos¹⁸.

La HM es una enfermedad de base genética, transmitida por herencia autosómica dominante y que surge como complicación en algunas personas sometidas a anestesia general, especialmente cuando se utilizan anestésicos halogenados inhalados y relajantes musculares despolarizantes. Se caracteriza por un rápido aumento de la temperatura junto con hipermetabolismo muscular, que clínicamente se manifiesta en forma de espasmos musculares capaces de conducir a rhabdomiólisis. En este caso se piensa que hay un trastorno subyacente del transporte de calcio a través de la membrana muscular en presencia de ciertos fármacos. Estas personas pueden ser también susceptibles a otras complicaciones clínicas, como por ejemplo golpe de calor^{19,20}. Como factores que precipitan la rhabdomiólisis en sujetos sensibles a HM destacan: infección grave, alcohol y ejercicio y derivados de las fenotiazinas²¹.

Clínicamente puede ser muy difícil distinguir el SNM y la HM del SS, y dada la oscura patogenia que subyace en ellos bien pudiera tratarse de formas clínicas diferentes de un mismo síndrome, en el que se da una reacción idiosincrásica en un sujeto al que se le administran determinados fármacos. Para Kaplan et al²², las pruebas contráctiles in vitro con biopsias de músculo esquelético sugieren que un IMAO puede disparar una reacción tipo HM en pacientes no susceptibles a la HM. Esto sugiere que algunos IMAO pueden causar una contracción muscular directa y, por tanto, un estado hipermetabólico. Lo que aún está por dilucidar es si tal respuesta ocurre en todos los pacientes a dosis suficientes o sólo en un subgrupo de los mismos. La espectacular mejoría que produce el dantroleno sódico en los estados hipermetabólicos de la HM, SNM y SS sugiere también que estos 3 procesos comparten una misma patogenia, afectando a los movimientos de calcio entre el sarcoplasma y el retículo sarcoplásmico, como respuesta a determinados fármacos. Frente a esta teoría periférica se contraponen una central, consistente en un anormal incremento de los valores de serotonina en el troncoencefalo y otras estructuras encefálicas. Ambas teorías intentan explicar patogénicamente el SS.

En el *golpe de calor*²³ se presenta fiebre, trastornos de la conducta y alteración del nivel de conciencia, pero a diferencia del SNM no existe sudación ni rigidez muscular. Además, existen antecedentes de una importante actividad física, calor y humedad.

La *catatonía letal o mortal de Stander* es un raro cuadro que afecta a pacientes psiquiátricos tratados con hioscina o escopolamina, antiguos alcaloides con efecto anticolinérgico, y que evitan la pérdida de calor por interferir con la sudación⁸. Clínicamente cursa con fiebre, rigidez muscular de carácter céreo, ansiedad y disminución brusca del nivel de conciencia. Este cuadro catatónico puede conducir a la muerte por hemorragias. Los antecedentes y manifestaciones psiquiátricas, así como la administración de alguno de aquellos agentes anticolinérgicos, proporcionan la clave diagnóstica.

PRONÓSTICO

La evolución del síndrome es generalmente benigna, ya que suele resolverse en 24 horas tras la interrupción de los fármacos responsables, salvo que exista delirio, en cuyo caso tarda varios días. Por tanto, el SS parece ser una entidad autolimitada de rápida resolución, aunque también se han descrito unos pocos casos mortales¹.

TRATAMIENTO

En algunos casos publicados hasta el momento, y que habían sido previamente diagnosticados como SNM, la administración de dantroleno sódico revirtió el cuadro clínico, consiguiendo redu-

cir la temperatura a sus valores normales y mejorar la rigidez muscular²².

Además del tratamiento sintomático y de la supresión de los fármacos responsables, se ha observado que los bloqueadores beta mejoran el SS por antagonismo a nivel de receptor. En este sentido, se ha comprobado la utilidad terapéutica del propranolol, un antagonista de los receptores 5-HT_{1A}²⁴.

Otra alternativa terapéutica, en casos graves, es la administración de antagonistas de receptores serotoninérgicos, como la metisergida, aunque todavía se desconoce cuál es su verdadero papel terapéutico¹. La clorpromazina también ha demostrado ser útil en el tratamiento de esta entidad, ya que además de inhibir los receptores de la dopamina también lo hace con los de la serotonina^{25,26}.

Ya que la muerte puede sobrevenir unas pocas horas después de la ingestión de los fármacos, el tratamiento a instaurar debe ser agresivo.■

Bibliografía

1. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatr* 1991; 148: 705-713.
2. Insel TR, Roy BF, Cohen RM, Muprhy DL. Possible development of the serotonin syndrome in man. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 954-955.
3. Nieremberg DW, Sempere M. The central nervous system serotonin syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 84-88.
4. Bhatara VS, Bandettini F. Serotonin syndrome and drug interactions. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 230.
5. Neuvonen PJ, Pohjola-Sintonen S, Tacke U, Vuori E. Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobemide-citalopram or moclobemide-clomipramine overdoses. *Lancet* 1993; 342: 1.419.
6. Spigset O, Mjorndal T, Lovheim O. Serotonin syndrome caused by a moclobemide-clomipramine interaction. *BMJ* 1993; 306: 248.
7. Pranzatelli MR, Pluchino RS. The relation of central 5-HT_{1A} and 5-HT₂ receptors: low dose agonist-induced selective tolerance in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 39: 407-413.
8. Martínez E, Domingo P, Lloret J. Síndrome neuroléptico maligno. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 181-188.
9. Mirchandani H, Reich LE. Fatal malignant hyperthermia as a result of ingestion of tranlycypromine (pamate) combined with white wine and cheese. *J Forensic Sci* 1985; 30: 217-220.
10. Marco-Igual M. El mundo de la serotonina y sus receptores. Aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 144-153.
11. Dursun SM, Mathew VM, Reveley MA. Toxic serotonin syndrome after fluoxetine plus carbamazepine. *Lancet* 1993; 342: 442-443.
12. Sandyk R. L-DOPA induced serotonin syndrome in a parkinsonian patient on bromocriptine. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 194-195.
13. Goodman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México: Panamericana, 1991.
14. Ellenhorn MJ & Barceloux DG. Medical toxicology. Nueva York: Elsevier, 1988; 985-986.
15. Ayuso Gutiérrez JL. Serotonina y psicopatología. *Noticias Médicas* 1992; 3.460: 57-60.
16. García Román JM, Abellas Rosende A, Arranz García G, Rodríguez Álvarez S, Muño Miguez A, García Castaño J. Síndrome neuroléptico maligno. *JANO* 1993; 1.063: 2.016-2.018.
17. Bristow MF, Kohen D. How "malignant" is the neuroleptic malignant syndrome? *BMJ* 1993; 307: 1.223-1.224.
18. Caroff S, Rosenberg H, Gerber JC. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia. *Lancet* 1983; 1: 244.
19. Denborough MA, Galloway GJ, Hopkinson KC. Malignant hyperpyrexia and sudden infant death. *Lancet* 1982; 2: 1.068.
20. Hopkins PM, Ellis FR, Halsall PJ. Evidence for related myopathies in exertional heat stroke and malignant hyperthermia. *Lancet* 1991; 338: 1.491-1.492.
21. Denborough MA, Collins SP, Hopkinson KC. Rhabdomyolysis and malignant hyperpyrexia. *BMJ* 1994; 288: 1.878.
22. Kaplan RF, Feinglass NG, Webster W, Mudra S. Phenelzine overdose treated with dantrolene sodium. *JAMA* 1986; 255: 642-644.
23. Granda MJ, Del Portillo A, Pérez I, Del Toro J, Gironés JM. Golpe de calor. *JANO* 1994; 1.075: 37-40.
24. Sprouse JS, Aghajanian GK. (-)-Propranolol blocks the inhibition of serotonergic dorsal raphe cell firing by 5-HT_{1A} selective agonists. *Eur J Pharmacol* 1986; 128: 295-298.
25. Graham PM, Potter JM, Paterson JW. Combination monoamine oxidase inhibitor/tricyclic antidepressant interaction. *Lancet* 1982; 2: 440.
26. Brodribb TR, Downey M, Gilbar PJ. Efficacy and adverse effects of moclobemide. *Lancet* 1994; 343: 475.

Barcelona, 31 de mayo de 1994

Distinguido Doctor:

Acusamos recibo del original Síndrome serotoninico.

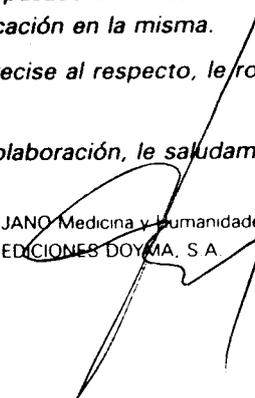
que para su publicación en JANO ha tenido la gentileza de remitirnos.

Con el n.º 3541 ha sido pasado al Comité de Redacción de la revista, para que determine su posible publicación en la misma.

Para cualquier consulta que precise al respecto, le rogamos se sirva citar el número asignado.

Agradecidos por su amable colaboración, le saludamos muy atentamente.

JANO Medicina y Humanidades
EDICIONES DOYMA, S.A.



Barcelona, 7 de junio de 1994

Distinguido Doctor:

Nos es grato comunicarle que el Comité de Redacción de la revista JANO ha aceptado el original que usted nos envió para su publicación en la misma y que fue designado con el n.º 3541

Muy atentamente le saluda,

JANO Medicina y Humanidades
EDICIONES DOYMA, S.A.

