

Síndrome serotoninérgico: a propósito de dos casos clínicos reportados al Centro Nacional de Farmacovigilancia

Dras. Susana Rodríguez, Salomé Fernández*, Mabel Burger†*

Centro Nacional de Farmacovigilancia. Hospital de Clínicas.
Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay

Resumen

Se presentan dos casos clínicos de interacción medicamentosa por psicofármacos utilizados para el tratamiento de la ansiedad y de los cuadros depresivos que fueron reportados al Centro de Farmacovigilancia. La presentación clínica se manifestó por alteraciones del nivel de vigilia, síntomas neurovegetativos y síntomas neuromusculares. El cuadro retrocedió con la supresión del fármaco que desencadenó estos síntomas y con el tratamiento sintomático. Estas manifestaciones clínicas pueden ser atribuidas a una entidad conocida como síndrome serotoninérgico. El diagnóstico del mismo requiere que el fármaco involucrado actúe a nivel de las terminales serotoninérgicas y que se excluyan otros diagnósticos diferenciales más frecuentes. Se discute la etiología del cuadro, sus factores desencadenantes y la terapéutica disponible.

Palabras clave: *SÍNDROME DE LA SEROTONINA - inducido químicamente.
INTERACCIONES DE DROGAS.*

Introducción

El síndrome serotoninérgico es un desorden inducido por fármacos que se caracteriza por la alteración de la vigilia, de la actividad neuromuscular y del sistema nervioso autónomo. Se describió en 1960 en pacientes que cursaban cuadros depresivos y estaban siendo medicados con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y L-triptofano.

La incidencia del mismo es desconocida. Su diagnóstico se basa en los criterios de Sternbach (1991)⁽¹⁻³⁾.

A) Un paciente que se encuentra en tratamiento con un fármaco inhibidor de la recaptación de serotonina, que aumenta la dosis del fármaco o asocia un fármaco agonista y desarrolla alguno de los siguientes síntomas: alteración del nivel de vigilia y alteraciones cognitivas: letargia, confusión, coma, agitación, alucinaciones, crisis epilépticas.

Síntomas neurovegetativos: diaforesis, diarrea, salivación, dolor abdominal, taquipnea, fiebre, taquicardia, hipertensión o hipotensión arterial.

Síntomas neuromusculares: rigidez muscular, aumento de los reflejos tendinosos, mioclonias, temblor, trismo.

B) Exclusión de otras causas: infecciones, alteraciones metabólicas o consumo de sustancias de abuso.

C) No se inició tratamiento con un neuroléptico reciente-

*Asistente de Toxicología.

† Profesora Directora del Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT). Codirectora del Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Correspondencia: Dra. Susana Rodríguez

Avda. Italia s/n. Hospital de Clínicas. Piso 7, sala 1.

E-mail: hcciat@hc.edu.uy

Recibido: 8/3/04.

Aceptado: 21/1/05.

mente o no se aumentó la dosis del mismo si ya lo recibía.

Como se puede apreciar, estos síntomas son inespecíficos y pueden ser atribuidos a diferentes enfermedades tanto médicas como psiquiátricas. Se vinculan con el aumento de la concentración de serotonina en las terminales axonales postsinápticas del sistema nervioso.

Se seleccionaron dos casos clínicos en los cuales se planteó este síndrome y que evolucionaron favorablemente con la supresión del fármaco sospechado y el tratamiento sintomático.

Casos clínicos

Caso 1

Sexo masculino, 63 años. Portador de enfermedad de Parkinson desde hace 20 años, en tratamiento con: levodopa C 250 a una dosis diaria de 625 mg y selegilina 10 mg/día. En los días previos a la consulta su médico le indica bupirona 10 mg/día como ansiolítico.

Motivo de consulta: ingresa al servicio de emergencia por cuadro de 24 horas de evolución caracterizado por alteraciones de la conducta y alucinaciones visuales. Examen físico: vigil, desorientado en tiempo y espacio, mutismo. Pupilas midriáticas. Rigidez axial. Temblor de reposo en miembros superiores y en boca. Febril 38^o5 C axilar. Importante sudoración. Incontinencia urinaria. Cardiovascular: con ritmo regular de 80 cpm. Presión arterial: 150/90 mmHg. Polipneico.

Evolución

A las 24 horas mantiene la depresión de vigilia. Confuso. Febril sin respuesta a la administración de dipirona intravenosa. Presentó movimientos anormales que fueron interpretados como convulsivos y se le administró difenilhidantoína intravenosa.

Paraclínica: creatinquinasa (CK) total elevada. Se le realizó punción lumbar y tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo que fueron normales. Se descartó cuadro infeccioso y alteraciones metabólicas.

A las 48 horas. Mejoría de la vigilia, mantiene temperatura axilar 37^o5 C.

Buena evolución. Se suspendió la bupirona al ingreso a la emergencia. Alta a las 72 horas. Amnesia posterior.

Se deriva a su médico tratante que inicia amantadina por vía oral y nuevamente instala un síndrome confusional, con aumento del temblor de reposo y de la rigidez axial.

Caso 2

Sexo masculino, 29 años. Con antecedentes personales de intentos de autoeliminación.

Motivo de consulta: hallado en vía pública con compromiso de vigilia.

Examen físico en el centro asistencial: confuso, por momentos excitación psicomotriz. Midriasis bilateral. Temblor distal en miembros superiores. Trismo y disartria. Febril 38^oC axilar. No sudoroso. A nivel cardiovascular ritmo regular de 120 cpm. Presión arterial: 190/100 mmHg. A nivel pleuropulmonar sin particularidades.

Se interpreta como un intento de autoeliminación y se le realiza rescate digestivo. Para controlar el cuadro de excitación psicomotriz se le indicó: flunitrazepam dos ampollas intramuscular, haloperidol una ampolla intramuscular y diazepam una ampolla intramuscular.

Se realizó tratamiento sintomático y se solicitó paraclínica que fue informada como normal. A las 12 horas de evolución franca mejoría de su síndrome confusional. Disartria leve.

Refiere estar en tratamiento mensual con pipotiazina una ampolla intramuscular, clonazepam, alprazolam, sertralina y fluoxetina. En los días previos a la consulta asoció sertralina y fluoxetina. Niega intento de autoeliminación.

Se le otorga el alta a las 24 horas con un examen clínico normal. Amnesia del episodio. Se discontinuaron los fármacos antidepresivos, se instruyó al paciente sobre la no asociación de los mismos, y se derivó a su psiquiatra tratante.

Discusión

Los dos casos clínicos seleccionados representan una forma de expresión clínica de este síndrome. En el primer caso se trata de un paciente portador de enfermedad de Parkinson que recibe tratamiento habitual con levodopa y selegilina. Su médico le asocia como ansiolítico un fármaco no benzodiazepínico: bupirona, agonista parcial serotoninérgico de acción presináptica. Ello desencadena un cuadro compatible con este síndrome que evoluciona favorablemente con la supresión de la bupirona y el tratamiento sintomático. Se debe tener en cuenta que tanto la selegilina como la levodopa también incrementan la concentración de serotonina a nivel del sistema nervioso por mecanismos sinérgicos.

En un control con su médico tratante, luego del alta, se inicia amantadina, agonista dopaminérgico con efecto serotoninérgico secundario y nuevamente se desencadena un síndrome frustrado en la primera dosis que mejora al interrumpir el fármaco.

Como ya se mencionó, en la enfermedad de Parkinson al tratamiento con levodopa y selegilina con efecto serotoninérgico se le agrega en las dos oportunidades un tercer fármaco con efecto sinérgico.

En el segundo caso se trata de un paciente en trata-

miento con un neuroléptico de depósito y un antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina. No hubo variación de la dosis del neuroléptico, pero hubo asociación de dos fármacos similares: fluoxetina y sertralina por error en la dispensación de farmacia.

En este caso también se suspenden ambos fármacos al ingreso a emergencia hasta lograr el retroceso del cuadro. Al alta se indicó consulta con su psiquiatra y se le instruyó en la no asociación de ambos fármacos antidepresivos.

De acuerdo con la definición del síndrome serotoninérgico discutida previamente, estos dos casos cumplen con los requisitos de inclusión del mismo.

Como se sabe, no existe confirmación paraclínica posible y su diagnóstico positivo se basa en la sospecha clínica y en la exclusión de otras enfermedades más frecuentes. Los diagnósticos diferenciales más relevantes deben hacerse con el síndrome neuroléptico maligno y la hipertermia maligna (tabla 1).

Destacamos que la población de riesgo son los pacientes con enfermedades psiquiátricas (depresión mayor, ingestiones voluntarias, trastornos bipolares, desórdenes obsesivo-compulsivos, ansiedad, déficit atencional, toxicomanías) y con enfermedades neurológicas (migraña, enfermedad de Parkinson).

Etiología

Este cuadro se debe a un aumento de la concentración de serotonina a nivel del sistema nervioso. Este neurotransmisor actúa a nivel de todos los receptores serotoninérgicos

(7 tipos y 14 subtipos), del sistema nervioso central y sistema nervioso autónomo, fundamentalmente a nivel del receptor 5HT1a somatodendrítico y postsináptico.

Existen otros subtipos de receptores serotoninérgicos involucrados: 5HT2a, 5HT2b, 5HT2c y 5HT4.

En la tabla 2 se mencionan algunos ejemplos de fármacos capaces de desencadenarlo⁽⁴⁻⁸⁾.

Estos fármacos pueden actuar como desencadenantes en las siguientes situaciones clínicas:

- A dosis terapéuticas: en asociación de dos fármacos similares.
- Cuando no se respetan los plazos de suspensión de un antidepresivo para iniciar otro.
- Sobredosis de fármacos serotoninérgicos.
- Al aumentar la prescripción de uno de estos fármacos o cuando se asocian preparados homeopáticos. (*Hypericum perforatum*)
- Interacciones farmacocinéticas: inhibidores de la enzima citocromo-oxidasa P 450 hepática. Por ejemplo: paroxetina.

Una vez que se plantea el síndrome debe suspenderse en forma inmediata el fármaco sospechado. Se aconseja el ingreso del paciente a una unidad de cuidados intermedios o a un área que permita el control estricto del paciente, ya que puede ser un cuadro potencialmente grave.

Como complicaciones del mismo se describen:

- Coagulación intravascular diseminada.
- Acidosis metabólica.
- Distrés respiratorio agudo.
- Rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda.

Estas complicaciones son debidas a tres situaciones

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales

Síndrome neuroléptico maligno	Se presenta al inicio del tratamiento con neurolépticos o al variar la dosis del mismo. A dosis terapéuticas. Idiosincrático. Alteraciones neuromusculares, disfunción autonómica, rigidez muscular, catatonía, distrés respiratorio, agitación, hipertermia, deshidratación.
Síndrome anticolinérgico	Síndrome confusional, alucinaciones, midriasis, taquicardia, hipertensión arterial, retención aguda de orina, rubicundez facial.
Hipertermia maligna	Anestesia general previa (uso de gases anestésicos halogenados) hipertermia, acidosis metabólica, taquicardia, hipertensión arterial, rigidez muscular.
Síndrome de abstinencia alcohólica y simpaticomiméticos	Abuso de drogas psicoactivas o alcoholismo, alteraciones de conciencia, excitación, síndrome confusional, disfunción neurovegetativa y neuromuscular.
Enfermedades médicas	Accidente vascular encefálico.

Tabla 2. Fármacos capaces de desencadenar un síndrome serotoninérgico⁽⁴⁻⁸⁾

Antidepresivos	Fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, imipramina, bupropión, trazodona, nefazodona, hypericum, perforatum
Antiparkinsonianos	Amantadina, bromocriptina, levodopa, selegilina
Estabilizantes del humor	Carbamazepina, litio
Antimigrañosos	Sumatriptán
Ansiolíticos	Buspirona
Drogas de abuso	LSD, anfetaminas, cocaína

que agravan el cuadro: la rigidez muscular, la agitación psicomotriz y la hipertermia.

El tratamiento sintomático está orientado al control de estas tres situaciones.

La rigidez muscular responde al igual que el síndrome neuroléptico maligno y la hipertermia maligna a la administración de dantrolene, a una dosis de: 2-3 mg/kg intravenosa en 15 minutos, continuando con 1mg/kg cada cuatro horas por 48 horas. (Dosis total: 10 mg/kg)^(9,10)

Se aconseja la sedación con benzodiazepinas. En cuanto a la hipertermia, responde poco a la administración de los antitérmicos habituales y por ello es necesario implementar medidas físicas para su control.

Existen en estudio fármacos antagonistas serotoninérgicos que han sido utilizados por algunos investigadores. Ellos son: ciproheptadina, propranolol y clorpromazina.

La ciproheptadina antagonista 5HT tiene como inconveniente su presentación sólo para uso oral. El propranolol actúa como bloqueante de los adrenorreceptores beta y tiene una acción antagonista sobre el receptor 5HT1a somato dendrítico postsináptico.

Por último, la clorpromazina es un antagonista del receptor dopaminérgico D2 y es también capaz de bloquear al receptor 5HT1a.

Conclusiones

El médico general y el residente de medicina deben ser capaces de reconocer este síndrome en la práctica médica diaria, tanto de urgencia como en consultorio, sobre todo porque constantemente se introducen en el mercado nuevos fármacos dotados de una eficacia terapéutica mayor, pero que pueden ser los responsables de desencadenar el cuadro antes descrito.

Summary

Two cases of drug interaction by antidepressive and anti-anxiety drugs were reported de the harmacoviligance National Center. Clinical presentation showed non-sleep alterations, neurovegetative and neuroskeletal symptoms. Immediate withdrawal of the treatment stopped symptomatic course. Clinical manifestation might be due to serotoninergic syndrome. A discussion on diagnosis, Etiology, causes and treatment is presented.

Résumé

On présente deux cas cliniques d'interaction de médicaments utilisés pour le traitement de l'anxiété et de la dépression, rapportés au Centre de Phramacosurveillance. La présentation clinique s'est manifesté par des troubles du sommeil, symptômes neurovégétatifs et neuromusculaires. Elle a reculé après la supression du médicament et avec un traitement symptômatique. Ces manifestations cliniques peuvent être dûes à une entité connue comme syndrome sérotoninergique. Son diagnostic comprend une action du remède au niveau des terminales séroninergiques et il faut exclure d'autres diagnostics plus fréquents. On discute ici l'étiologie, les causes et le traitement.

Bibliografía

1. **Pentel PR, Keyler DE, Lester M.** Tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors. In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, eds. Clinical management of poisoning and drug overdose. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 437-51.
2. **Pentel PR, Keyler DE, Lester M.** Monoamine oxidase inhibitors and the serotonin syndrome. In: Haddad LM, Shan-

- non MW, Winchester JF, eds. Clinical management of poisoning and drug overdose. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 452-63.
3. **Bodner RA, Lynch T, Lewis L, Kahn D.** Serotonin syndrome. *Neurology* 1995; 45(2): 219-23.
 4. **George TP, Godleski LS.** Possible serotonin syndrome with trazodone addition to fluoxetine. *Biol Psychiatry* 1996; 39(5): 384-5.
 5. **Goldberg RJ.** Serotonin syndrome from trazodone and buspirone. *Psychosomatics* 1992; 33(2): 235-6.
 6. **Dursun SM, Mathew VM, Reveley MA.** Toxic serotonin syndrome after fluoxetine plus carbamazepine. *Lancet* 1993; 342(8868): 442-3.
 7. **Nisijima K, Shimizu M, Abe T, Ishiguro T.** A case of serotonin syndrome induced by concomitant treatment with low-dose trazodone and amitriptyline and lithium. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11(4): 289-90.
 8. **Richard IH, Kurlan R, Tanner C, Factor S, Hubble J, Suchowersky O, et al.** Serotonin syndrome and the combined use of deprenyl and an antidepressant in Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Neurology* 1997; 48(4): 1070-17.
 9. **Gillman PK.** Ecstasy, serotonin syndrome and the treatment of hyperpyrexia. *Med J Aust* 1997; 167(2): 109-11.
 10. **Brubacher JR.** Treating the serotonin syndrome-antidote or support? *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35(2): 213-4.