



CASO CLÍNICO

Síndrome serotoninérgico inducido por polifarmacia

Serotonergic syndrome induced by multiple medications

Génesis Estefanía Olaya-Loor^{a,b,*}, María Loreto Álvarez-Nebreda^{a,b}, Ana Merello de Miguel^{a,b} y Alfonso José Cruz Jentoft^{a,b}

^a Servicio de Geriatria, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria IRYCIS



Introducción

La serotonina es un neurotransmisor derivado del triptófano con función excitatoria e inhibitoria y con efecto sobre el estado de ánimo, el ciclo sueño-vigilia, la conducta alimenticia, la temperatura, el tono vascular y la motilidad gastrointestinal¹. El síndrome serotoninérgico (SS) se produce por la sobreestimulación de los receptores 5-HT_{1A} en el sistema nervioso central y periférico y está relacionado con la interacción o sobredosificación de ciertos fármacos¹.

Caso clínico

Mujer de 95 años remitida a Urgencias por fiebre, disfagia, diarrea, alteraciones neurológicas y deterioro funcional de tres días de evolución. Acudió a Urgencias tres semanas antes por irritabilidad, agresividad, inatención, tristeza e insomnio; fue valorada por Psiquiatría siendo diagnosticada de *delirium* hiperactivo sin una causa desencadenante, iniciándose la administración de risperidona 2 mg/día. Dos semanas más tarde, dichos síntomas empeoraron, por este motivo la paciente acudió a su médico de Atención Primaria quien pautó lorazepam 2 mg/día y rescates de risperidona de 1 mg, llegando a precisar 4 mg/día sin clara mejoría; posteriormente se añadió quetiapina 50 mg/día.

Situación basal: Barthel 60, Lawton 4, FAC 4, MNA-SF 6. La paciente era viuda y no tenía hijos. Vivía con una sobrina.

Como antecedentes médicos destacan: hipertensión arterial, dislipemia, portadora de marcapasos, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, enfermedad renal crónica IV y osteoporosis. En 2007 estuvo hospitalizada por alteraciones conductuales, ideación delirante y síntomas depresivos. Fue diagnosticada de «pseudodemencia depresiva», sin cumplir criterios de demencia ni depresión mayor. Se pautó tratamiento con paroxetina, alprazolam, trazodona, risperidona y clonazepam y presentó SS atribuido a uso concomitante de trazodona y paroxetina. Se suspendieron dichos

fármacos y se inició sertralina 50 mg/día. En la historia clínica no se encontraron registros sobre su evolución o seguimiento posterior.

Su tratamiento consistía en: espironolactona 100 mg/día, furosemida 80 mg/día, losartán 100 mg/día, amlodipino 10 mg/día, simvastatina 10 mg/día, acenocumarol 9 mg/semana, lorazepam 2 mg/día, risperidona 4 mg/día, quetiapina 50 mg/día, sertralina 50 mg/día, tramadol/paracetamol 37,5/325 mg en desayuno y cena y omeprazol 20 mg/día.

En la exploración física presentaba tensión arterial 144/88, fiebre 38,9°C, auscultación cardiopulmonar normal y ruidos intestinales aumentados. Confusión, apertura ocular al habla, lenguaje incomprensible, hipertonía, hiperreflexia y mioclonías generalizadas, sin signos meníngeos.

Análítica: filtrado glomerular 17,94, creatinina 2,49, creatiniquinasa 465, sodio 151, GOT 26, GPT 15, leucocitos 10500, plaquetas 226000, PCR 6,8 y coagulación normal. Electroencefalograma: lentificación generalizada sin actividad epileptiforme. Tomografía craneal: atrofia parenquimatosa bilateral e infartos lacunares supratentoriales y periventriculares. Electrocardiograma y radiografías (tórax-abdomen) normales. Urocultivo, hemocultivos y toxina de *Clostridium difficile* negativos. No se realizó punción lumbar por recomendación de Neurología ante baja sospecha clínica de meningitis.

Fue diagnosticada de SS. Se inició sueroterapia, antitérmicos y benzodiazepinas, suspendiéndose antipsicóticos y la antibioterapia empírica pautada en Urgencias por fiebre. Durante la hospitalización disminuyó la fiebre, las mioclonías y mejoró el *delirium*. En el quinto día sufrió un agravamiento súbito y falleció tras parada cardiorrespiratoria a pesar de maniobras de resucitación cardiopulmonar.

Discusión

Se desconoce la incidencia exacta del SS por ser una entidad infradiagnosticada^{2,3}. La polifarmacia y la sobredosis de agentes serotoninérgicos se han relacionado con su aparición^{3,4}.

Para diagnosticar SS se emplean unos criterios clínicos que comprenden la presencia de: alteraciones neurológicas (clonus, hiperreflexia, agitación), neuromusculares (temblor, hipertonía)

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: genesisolaya10@gmail.com (G.E. Olaya-Loor).

Tabla 1
Fármacos asociados con síndrome serotoninérgico y sus mecanismos de acción sobre la serotonina

Inhibidores de la recaptación	Liberación de serotonina	Inhibición del metabolismo	Síntesis de serotonina	Estimulación de recepto postsináptico	Otras interacciones farmacológicas
ISRS, ADT, trazodona, nefazodona, bupropión, isocarboxazida, dextrometorfano, tramadol, venlafaxina, meperidina, sibutramina, cocaína, hipérico, anfetaminas y sus derivados	Anfetaminas y sus derivados, cocaína, MDMA, fenfluramina, tetrabenazina, reserpina, levodopa, IMAO	IMAO, hipérico, omeprazol, eritromicina, claritromicina, ácido valproico, ketoconazol, linezolid, ritonavir	L-triptófano, 5-hidroxitriptófano	Buspirona, triptanes, mirtazapina, carbamazepina, litio	Antipsicóticos atípicos, inductores del citocromo P450, ciprofloxacino, metoclopramida, oxidodona, paracetamol, flunarizina, ISRS/ISRN

ADT : antidepresivos tricíclicos; IMAO : inhibidores de la monoaminoxidasa; ISRS : inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IRSN : inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina; MDMA : 3,4-metilendioxi metanfetamina.

y disautonomía (diaforesis, fiebre). Los más utilizados son los Criterios de Sternbach y Hunter³, asimismo se han descrito los Criterios de Dunkley y Radomski⁵⁻⁸. El SS puede cursar con rabdomiólisis, fracaso renal y leucocitosis. Estos síntomas pueden solaparse con otros síndromes, entre ellos: síndrome neuroléptico maligno, anticolinérgico e hipertermia maligna. Se deben descartar infecciones, enfermedades neurológicas, cardiológicas, endocrinológicas, tóxico-metabólicas, psiquiátricas e insolación^{4,6,9}. Las complicaciones dependen de la vida media de los fármacos causantes y de la severidad de los síntomas¹. La mortalidad se estima entre 2-12%^{6,7}.

El tratamiento del SS se basa en la discontinuación de fármacos con efectos serotoninérgicos, control sintomático con benzodiazepinas y aporte hidroelectrolítico intravenoso. Se ha descrito el uso de ciproheptadina pero la evidencia es escasa^{1,6}.

Presentamos el caso de una paciente mayor con un trastorno conductual grave diagnosticado en Urgencias como *delirium* hiperactivo sin una causa desencadenante. Se debe valorar la posibilidad de SS dada la elevada dosis de psicofármacos, los cambios recientes de medicación y el antecedente de SS, pese a lo cual mantenía tratamiento con sertralina. El SS puede producirse por la interacción entre ISRS, antipsicóticos y fármacos con metabolismo hepático^{1,6,9} (tabla 1), inclusive con dosis estándar o monodosis de ISRS¹⁰.

Hasta donde sabemos, es el primer caso publicado en el que se describen dos episodios de SS en un mismo paciente y, por tanto, manifiesta la importancia de revisar la medicación del adulto mayor para evitar la polifarmacia extrema y la sobredosificación de psicofármacos.

Agradecimientos

Al Servicio de Geriátrica del Hospital Universitario Ramón y Cajal por su aporte en nuestra formación como médicos residentes.

Bibliografía

- Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *Can Med Assoc J*. 2003;168:1439–42 [consultado 28 Jun 2018]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771076>.
- Prakash S, Patel V, Kakked S, Patel I, Yadav R. Mild serotonin syndrome: A report of 12 cases. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;18:226. doi:10.4103/0972-2327.150612.
- Zuschlag ZD, Warren MW, Schultz KS. Serotonin toxicity and urinary analgesics: A case report and systematic literature review of methylene blue-induced serotonin syndrome. *Psychosomatics*. 2018;59:539–46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psych.2018.06.012>.
- Hiraga A, Kuwabara S. Malignant syndrome and serotonin syndrome in a general hospital setting: Clinical features frequency and prognosis. *Intern Med*. 2017;56:2865–9. doi:10.2169/internalmedicine.8573-16.
- Dunkley EJC, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The hunter serotonin toxicity criteria: Simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM - Mon J Assoc Physicians*. 2003;96:635–42. <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcg109>.
- Young P, Finn BC, Álvarez F, Verdague MF, Bottaro FJ, Bruetman JE. Sd serotoninérgico Presentación de cuatro casos y revisión de la literatura. *An Med Interna*. 2008;25:125–30. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992008000300006&nrm=iso.
- Radomski JW, Dursun SM, Reveley MA, Kutcher SP. An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Med Hypotheses*. 2000;55:218–24. <http://dx.doi.org/10.1054/mehy.2000.1047>.
- Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*. 1991;148:705–13. doi:10.1176/ajp.148.6.705.
- Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab*. 2002;3:13–37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11876575>. Accessed July 3 2018.
- Liu Z-Q, Zhu B, Tan Y-F, Tan Z-R, Wang L-S, Huang S-L, et al. O-Dealkylation of fluoxetine in relation to CYP2C19 gene dose and involvement of CYP3A4 in human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;300:105–11. doi:10.1124/JPET.300.1.105.