

Síndrome serotoninérgico asociado al uso de anticrisis: más allá de un caso clínico

Xiomara García Orjuela^{1, 2}, David Moreno Forero², Valentina Amaya Coronado²,
Santiago Germán Ramírez Rodríguez², Ana Alexandra Ovalle Gómez²,
Hayde Rosales Hinestroza²

Resumen

Introducción: el síndrome serotoninérgico (SS) es una condición clínica potencialmente fatal, causada por toxicidad serotoninérgica asociada principalmente al uso de fármacos que intervienen sobre el metabolismo de la serotonina o sus interacciones farmacológicas inadvertidas. Se ha caracterizado clásicamente por la triada clínica de: disfunción autonómica, anomalías neuromusculares y alteración del estado mental, sin embargo, el SS establece un espectro clínico de hallazgos que abarcan desde síntomas y signos leves, que a menudo pueden ser inadvertidos, hasta complicaciones graves y la muerte.

Presentación del caso: mujer de 72 años con antecedente de trastorno afectivo bipolar y esquizofrenia, que presentó un cuadro clínico de 48 horas de evolución de somnolencia, fiebre y episodios diarreicos enteriformes, y con hallazgos al examen físico de clonus aquiliano bilateral agotable y rigidez generalizada leve. Como dato importante, en los cuatro días previos al debut de dicha sintomatología, le fue incrementada la dosis de ácido valproico (AVP). Luego del manejo médico y la suspensión del AVP, la paciente presentó mejoría clínica marcada. Así, se presenta el caso de SS asociado al uso de medicamentos anticrisis.

Discusión: la incidencia del SS ha aumentado en paralelo al creciente uso de psicofármacos y al descubrimiento de propiedades serotoninérgicas, previamente no dilucidadas. De forma clásica se han descrito distintos criterios diagnósticos, establecidos clínicamente, aunque su rendimiento diagnóstico es motivo de controversia.

Conclusiones: la respuesta clínica adecuada con la suspensión del AVP y el manejo médico, sumado a la presencia de los criterios diagnósticos y los reportes paraclínicos, confirman el diagnóstico de SS asociado a dicho fármaco anticrisis.

Palabras clave: serotonina, serotoninérgicos, receptores de serotonina, síndrome, toxicidad, ácido valproico, anticrisis.

Serotonin syndrome associated with the use of anticonvulsants: Beyond a clinic case

Abstract

Introduction: Serotonergic syndrome (SS) is a potentially fatal clinical condition caused by serotonergic toxicity mainly associated with the use of drugs that intervene on serotonin metabolism and/or their inadvertent drug interactions. It has been classically characterized by the clinical triad of autonomic dysfunction, neuromuscular abnormalities and altered mental status, however SS establishes a clinical spectrum of findings ranging from mild symptoms and signs that can often be unnoticed, to severe complications and death.

Case presentation: A 72-year-old woman with a history of bipolar affective disorder and schizophrenia, presents a clinical picture of 48 hours of evolution of somnolence, fever and enteriform diarrheal episodes, additionally with physical examination findings of bilateral achilles clonus exhaustible and mild generalized rigidity; as an important fact in the 4 days prior to the debut of such symptoms, the dose of valproic acid (AVP) was increased. After medical management and discontinuation of AVP, she presented marked clinical improvement. A case of SS associated with the use of anti-crisis drugs is presented.

Discussion: The incidence of SS has increased in parallel with the increasing use of psychotropic drugs and the discovery of previously unexplained serotonergic properties. The diagnosis is established clinically, although different diagnostic criteria have been classically described, their diagnostic yield is a matter of controversy.

Conclusion: Adequate clinical response with discontinuation of valproic acid and medical management, together with the presence of diagnostic criteria and paraclinical reports, confirm the diagnosis of SS associated with this anti-crisis drug.

Keywords: Serotonin, Serotonin Agents, Receptors, Syndrome, Toxicity, Valproic Acid.

- ¹ Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá
- ² Clínica Nueva El Lago, Bogotá, Colombia

Correspondencia/Correspondence: Valentina Amaya Coronado, calle 76 #15-55, Clínica Nueva El Lago, Bogotá, Colombia. Correo-e: vamaya28@unab.edu.co

Historia del artículo/Article info

Recibido/Received: 26 de abril, 2024
Revisado/Revised: 19 de septiembre, 2024
Aceptado/Accepted: 1 de diciembre, 2024
Publicado/Published online: 5 de abril, 2025

Citation/Citación: García Orjuela X, Moreno Forero D, Amaya Coronado V, Ramírez Rodríguez SG, Ovalle Gómez AA, Rosales Hinestroza H. Síndrome serotoninérgico asociado al uso de anticrisis: más allá de un caso clínico. Acta Neurol Colomb. 2025;41(1):e1850. <https://doi.org/10.22379/anc.v41i2.1850>



Introducción

El síndrome serotoninérgico (SS), también denominado como toxicidad serotoninérgica, comprende un espectro de hallazgos clínicos que abarcan desde síntomas leves como temblores, diaforesis, diarrea y midriasis, hasta compromiso grave con rigidez, rhabdomiólisis, hipertermia y en algunos casos, la muerte (1).

Clásicamente, se ha descrito que sus manifestaciones clínicas suelen ocurrir dentro de las primeras 24 horas, luego de ajustes de dosis de medicamentos serotoninérgicos o adiciones de fármacos que interfieren con el metabolismo de la serotonina.

Se describió por primera vez por Oates et al. en el año 1960, en una serie de siete pacientes psiquiátricos tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), a quienes se les administró una monodosis de L-triptófano presentando hiperreflexia, inquietud motora y clonus (2). Aunque el término SS se había empleado previamente en casos de medicina veterinaria, fue a comienzos de la década de 1980 que fue empleado por primera vez en medicina humana por Insel et al. en dos pacientes que recibieron clorgilina y clomipramina, desarrollando hipertensión arterial, clonus e hiperreflexia (3). Respecto a los criterios diagnósticos, Sternbach (4) hizo la primera propuesta en 1991 y, más de una década después, Dunkley et al. publicaron los criterios de Hunter (5). La sensibilidad y especificidad de dichas herramientas ha resultado controversial, ya que el rendimiento de estas no ha mostrado consistencia en los diversos estudios.

Fisiopatológicamente, el SS es producto del aumento del estímulo serotoninérgico en los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT) del sistema nervioso central y periférico, aunque frecuentemente se atribuye al uso de IMAO y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); sin embargo, en los últimos años se ha reconocido el papel de otros fármacos con actividad serotoninérgica, implicados en el desarrollo del SS, incluyendo medicamentos como la linezolida (6), los opioides, las sustancias psicoactivas y el litio (6-7) y anticrisis, principalmente el ácido valproico (AVP), la carbamazepina y la lamotrigina (1).

El objetivo de este caso clínico es ilustrar la ocurrencia de SS asociado a anticrisis, en aras de aumentar el índice de sospecha de una patología ya de por sí sub-

diagnosticada. El reconocimiento oportuno de este síndrome y sus precipitantes, incluyendo fármacos que típicamente no son considerados en su fisiopatología, permitirá la realización de un diagnóstico y tratamiento adecuados, impactando de forma positiva en la evolución del paciente.

Presentación del caso

Paciente femenina de 72 años, institucionalizada en una unidad mental bajo el diagnóstico de trastorno afectivo bipolar y esquizofrenia paranoide, sin otros antecedentes; en manejo con quetiapina de 100 mg/día y 300 mg/noche, memantina de 10 mg/día y AVP de 500 mg tres veces al día, cuya dosis se había incrementado hace cuatro días (previa dosificación de 500 mg/día).

La paciente ingresó al servicio de urgencias por fluctuación en el nivel de alertamiento, alzas térmicas y episodios diarreicos enteriformes de 48 horas de evolución. Adicionalmente, sus familiares manifestaron que venía presentando movimientos de sacudida en miembros superiores. Al examen físico de ingreso se observó que estaba febril, taquicárdica y con presión arterial con tendencia a la hipotensión, somnolienta, con pupilas midriáticas levemente reactivas a la luz, movimientos oculomotores sin alteraciones, mioclonías distales posturales en miembros superiores, rigidez leve sin bradicinesia, con hiperreflexia generalizada y clonus aquiliano agotable bilateral.

Se realizaron laboratorios clínicos, dentro de los que se destacó una trombocitopenia de 67 000 mm³, sin otras alteraciones en las líneas celulares del hemograma, CPK: 2948 U/l, ALT 98,4 UI/l y AST: 350,2 UI/l. En las imágenes y estudios complementarios, la tomografía cerebral simple mostró atrofia cortical difusa, leve atrofia cerebelosa y cambios de leves a moderados de microangiopatía crónica, además, el electroencefalograma evidenció una lentificación difusa sin descargas epileptiformes.

Con el contexto clínico y las ayudas diagnósticas mencionadas, las cuales permitieron descartar otras posibles causas, se consideró un probable SS, desencadenado por la relación temporal con el incremento en la dosis de AVP. Cabe resaltar que la presencia de trombocitopenia moderada y el aumento de las transaminasas se consideraron como hallazgos sugestivos de toxicidad por el mismo medicamento anticrisis.

Como parte del tratamiento, se suspendió el AVP y se optimizó el aporte hídrico endovenoso, con el fin de favorecer la excreción farmacológica como medida de nefroprotección ante posible rabdomiólisis. Se inició lorazepam de 1 mg cada 12 horas y 48 horas luego del inicio de las medidas descritas, se observó una evolución significativa hacia la mejoría, dada principalmente por la recuperación del alertamiento, la disminución de los movimientos involuntarios de los miembros superiores y la disminución de la hiperreflexia con resolución del clonus. En los exámenes de laboratorio se observó una mejoría drástica de la trombocitopenia y una reducción de las transaminasas en más de un 50%.

Dado lo anterior, se consideró el diagnóstico de SS con alteraciones hematológicas y hepáticas inducidas, explicadas en su totalidad por el incremento de la dosis de AVP.

Discusión

El SS corresponde a un cuadro potencialmente fatal, inducido por medicamentos con propiedades serotoninérgicas, ya sea con su uso a dosis terapéuticas, sobredosis o como resultado de la interacción de uno o más de estos fármacos con dichas características (1). Su toxicidad es dependiente de la concentración, por lo que puede desarrollarse en cualquier individuo, lo cual difiere de la naturaleza mediada por una reacción idiosincrática a un fármaco, como sí ocurre en el síndrome neuroléptico maligno (5).

En cuanto a sus manifestaciones clínicas, clásicamente se describe con la triada de cambios del estado mental, hiperactividad autonómica y anomalías musculares (1), sin embargo, la mayoría de casos no presentan la totalidad de la triada, lo que puede llevar erróneamente al subdiagnóstico. En el caso presentado, se observó la triada completa, dada por somnolencia en el ámbito mental; diarrea, taquicardia y midriasis en el aspecto autonómico; y temblor, clonus e hiperreflexia en la categoría muscular. Si bien el rendimiento de los criterios de Hunter es motivo de controversia (8), el caso ilustrativo cumplió con los mismos: la presencia de al menos un agente serotoninérgico y temblor e hiperreflexia (5).

Aunque clásicamente son familias, como los ISRS o los ISRSN (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina), los principales habituales en la génesis del SS, es fundamental considerar que otros grupos farmacológicos también pueden

mediar en la ocurrencia de este cuadro clínico (9), por lo que se ha sugerido una variabilidad individual en la probabilidad de desarrollar esta toxicidad y se han propuesto variaciones genéticas en el gen SERT (10), un transportador de la serotonina, como posible implicado en este fenómeno; otros mecanismos propuestos incluyeron polimorfismos en el citocromo CYP2D6 de los receptores 5HT-2A y 5HT-3B (10).

Desde décadas anteriores (1), se ha observado que fármacos anticrisis modulan las vías serotoninérgicas en pacientes con epilepsia, migraña y otras condiciones dolorosas, mediante el aumento de la concentración de 5-HT (11).

Se debe considerar que el AVP puede aumentar los niveles extracelulares de serotonina en distintas áreas del cerebro, específicamente en el cuerpo estriado, los tegmentos mesencefálicos y el hipocampo (1). Por otro lado, es un inhibidor de la actividad del CYP2C9, razón por la cual la coadministración de AVP con otros medicamentos metabolizados por este citocromo puede conllevar a interacciones medicamentosas, por ejemplo, el CYP2C9 está involucrado en el metabolismo de un 35% a un 45% de fármacos comúnmente usados como la amitriptilina, la fluoxetina, la sertralina y la metadona (1).

El primer caso descrito de SS y uso concomitante del AVP fue en el año 1997 por John et al. (12), sin embargo, estos autores no atribuyeron un rol causal a dicho medicamento anticrisis, sino meramente a la interacción de la nefazodona con la paroxetina. Pocos meses después, Brazelton et al. informaron acerca de un posible caso inducido por la combinación de AVP y nefazodona (13) y, retrospectivamente, destacó la relevancia del AVP en el desarrollo del SS en ambos estudios mencionados (12-13).

En una revisión sistemática, realizada por Prakash et al., en el año 2021, se incluyeron 76 casos de pacientes diagnosticados con SS, donde los autores atribuyeron a los anticrisis el 47% de estos casos, en los que en el 75% se consideró el AVP y sus derivados como el agente precipitante (1).

En el caso que motivó la presente revisión, la única medicación con aumento reciente fue el AVP, empleado en este caso como estabilizador del ánimo. Además del desarrollo del cuadro clínico compatible con SS, la presencia de otros hallazgos sugestivos de toxicidad por AVP (trombocitopenia y elevación de transaminasas), no documentados previamente, fortalecieron la sospecha de su implicación en

este caso específico y permitieron descartar otros diagnósticos diferenciales, tales como: hipertermia maligna, síndrome neuroléptico maligno y toxicidad anticolinérgica (7). Adicionalmente, la resolución sintomática, la mejoría de los laboratorios con el retiro del AVP y la respuesta a las medidas de soporte previamente explicadas, fortalecieron la sospecha diagnóstica de SS asociado al anticrisis.

En términos generales, el SS se desarrolla rápidamente y se resuelve luego de 24 horas de haber suspendido los agentes serotoninérgicos, sin embargo, esto depende en gran medida de factores farmacocinéticos y farmacodinámicos, los cuales pueden también determinar su severidad (8). El tiempo para su resolución puede depender de la vida media de los agentes implicados o de fármacos con metabolitos activos que pueden provocar que los síntomas persistan (8). En el caso de la paciente en mención, la resolución ocurrió en un lapso ligeramente mayor (48 horas), explicado por una posible prolongación de la vida media de eliminación del AVP, en contexto de la alteración transitoria de la integridad hepática reflejada en la elevación de transaminasas.

Los principios para el manejo de esta entidad son la interrupción de todos los agentes serotoninérgicos, el control y la estabilización de los signos vitales (control de la hipertensión y taquicardia con agentes de acción rápida o manejo de la hipotensión con aminas vasoactivas de acción directa), la reanimación hídrica, el uso de benzodiacepinas que contribuyan a reducir la agitación psicomotora (evitar uso de medicación con propiedades anticolinérgicas como el haloperidol), el daño muscular y el tono simpático; y, posteriormente, la reevaluación de la necesidad de usar fármacos serotoninérgicos (9).

Los pacientes con hipertermia usualmente están críticamente enfermos y requieren de parálisis neuromuscular e intubación orotraqueal para evitar las posibles complicaciones fatales, como crisis epilépticas, coma, coagulación intravascular diseminada, hipotensión, taquicardia ventricular y acidosis metabólica (9); incluso si el diagnóstico no está del todo esclarecido, es prudente suspender todos los medicamentos con propiedades serotoninérgicas y proveer un tratamiento de soporte agresivo, anticipando la necesidad de intervenciones antes de que la condición clínica del paciente empeore (9).

En caso de no presentar una adecuada respuesta al manejo de soporte y al uso de benzodiacepinas, se recomienda el uso de antagonistas de la serotonina,

como la ciproheptadina, la cual es un antagonista de los receptores de histamina 1 con antagonismo no específico de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} (9). En el caso presentado no fue necesario recurrir a estas medidas.

Conclusiones

La toxicidad serotoninérgica abarca un grupo variado y extenso de signos y síntomas que pueden comprometer la vida del paciente, su diagnóstico es clínico y previamente deben haberse descartado otras posibles entidades causantes. A pesar de la controversia frente a los distintos criterios diagnósticos propuestos, ante la sospecha clínica es pertinente suspender la medicación atribuible e iniciar prontamente las medidas de soporte. A través de los años, se han documentado diferentes reportes de casos en los que se evidencia el desarrollo de esta patología con la participación de fármacos diferentes a los clásicamente conocidos y su capacidad de modular distintas vías serotoninérgicas.

Los fármacos anticrisis, ampliamente utilizados para el tratamiento de condiciones como epilepsia, trastorno afectivo bipolar, migraña crónica y dolor, se consideran actualmente dentro de los fármacos causantes del SS.

Finalmente, se considera importante fomentar la educación a todo el personal de salud acerca de esta patología, incrementando el índice de sospecha, no solo ante la presencia de ajustes o inicio de antidepresivos, sino también teniendo en cuenta su interacción con otros medicamentos descritos con propiedades serotoninérgicas, como los opioides, la linezolida y el uso de anticrisis como el AVP y sus derivados. Esta estrategia permitirá obtener más información acerca de la verdadera incidencia del SS, además de lograr identificar precozmente su diagnóstico y evitar las complicaciones potencialmente fatales.

Contribución de los autores. Xiomara García Orjuela: supervisión, validación, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); David Moreno Forero: escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Valentina Amaya Coronado: escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección);

Santiago Germán Ramírez Rodríguez: escritura (borrador original); Ana Alexandra Ovalle Gómez: visualización, validación, escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Hayde Rosales Hinestroza: visualización, validación, escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiación. Los autores declaran que no hubo ningún tipo de financiación para el desarrollo del artículo.

Implicaciones éticas. La presente publicación se enmarca dentro de la categoría de mínimo riesgo desde el punto de vista ético. Además, la paciente del presente caso otorgó el consentimiento de forma escrita para la presentación y publicación del caso.

Referencias

1. Prakash S, Rathore C, Rana K, Patel H. Antiepileptic drugs and serotonin syndrome– A systematic review of case series and case reports. *Seizure*. 2021;91:117–31. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.06.004>
2. Oates JA, Sjoerdsma A. Neurologic effects of tryptophan in patients receiving a monoamine oxidase inhibitor. *Neurology*. 1960;10(12):1076–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.10.12.1076>
3. Insel TR, Roy BF, Cohen RM, Murphy DL. Possible development of the serotonin syndrome in man. *Am J Psychiatry*. 1982;139(7):954–5. <https://doi.org/10.1176/ajp.139.7.954>
4. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*. 1991;148(6):705–13. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.6.705>
5. 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*. 2003;96(9):635–42. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg109>
6. Woytowish MR, Maynor LM. Clinical relevance of linezolid-associated serotonin toxicity. *Ann Pharmacother*. 2013;47(3):388–97. <https://doi.org/10.1345/aph.1r386>
7. Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The serotonin syndrome: from molecular mechanisms to clinical practice. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2288. <https://doi.org/10.3390/ijms20092288>
8. Werneke U, Jamshidi F, Taylor DM, Ott M. Conundrums in neurology: diagnosing serotonin syndrome –a meta-analysis of cases. *BMC Neurol*. 2016;16:97. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0616-1>
9. Boyer EW. Serotonin syndrome (serotonin toxicity). En: Liebelt E, editor. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/serotonin-syndrome-serotonin-toxicity>
10. Fox MA, Jensen CL, Gallagher PS, Murphy DL. Receptor mediation of exaggerated responses to serotonin-enhancing drugs in serotonin transporter (SERT)-deficient mice. *Neuropharmacology*. 2007;53(5):643–56. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.07.009>
11. Richerson GB, Buchanan GF. The serotonin axis: Shared mechanisms in seizures, depression, and SUDEP. *Epilepsia*. 2011;52(supl. 1):28–38. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02908.x>
12. John L, Perreault MM, Tao T, Blew PG. Serotonin syndrome associated with nefazodone and paroxetine. *Ann Emerg Med*. 1997;29(2):287–9. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(97\)70283-X](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(97)70283-X)
13. Brazelton T, Blanc PD, Olson KR. Toxic effects of nefazodone. *Ann Emerg Med*. 1997;30(4):550–1. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(97\)70022-2](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(97)70022-2)