

Síndrome serotoninérgico severo en el postoperatorio inmediato: un caso vinculado a fármacos comúnmente administrados en anestesia

Federico G. Sanchez¹, Daniel A. Montes¹, Mariano D. Parra¹

¹ Hospital General de agudos José María Penna, Servicio de Anestesiología

Correspondencia a Federico G. Sanchez: san-fede@live.com.ar

RESUMEN:

Introducción: El síndrome serotoninérgico es una entidad clínica potencialmente grave, poco conocida por los médicos, que puede presentarse tras la exposición a múltiples fármacos con actividad serotoninérgica, muchos de los cuales se usan durante el acto anestésico.

Caso: Presentamos el caso de una paciente de 24 años que desarrolló un síndrome serotoninérgico severo en el postoperatorio inmediato, tras la administración de múltiples fármacos comunes en anestesia.

Discusión: El cuadro clínico fue interpretado según los criterios de Hunter¹, con resolución favorable tras tratamiento específico. Se discute el rol de agentes anestésicos como fentanilo, ondansetrón y metoclopramida como posibles desencadenantes.

Conclusión: La sospecha clínica temprana es clave en la identificación de esta entidad subdiagnosticada, especialmente en el ámbito intraoperatorio donde se usan múltiples drogas con potencial serotoninérgico.

Case: We report the case of a 24-year-old female patient who developed severe serotonin syndrome in the immediate postoperative period, following administration of several anesthetic drugs with serotonergic activity.

Discussion: The clinical presentation was interpreted according to Hunter's criteria¹, with favorable resolution after specific treatment. The potential role of anesthetic agents such as fentanyl, ondansetron, and metoclopramide as possible triggers is discussed.

Conclusion: Early clinical suspicion is crucial for the identification of this underdiagnosed entity, particularly in the intraoperative setting where multiple drugs with serotonergic potential are administered.

ABSTRACT

Introduction: Serotonin syndrome is a potentially life-threatening clinical condition, often underrecognized by physicians, that may occur after exposure to multiple serotonergic drugs, many of which are commonly used during anesthesia.

INTRODUCCIÓN:

El síndrome serotoninérgico (SS) es un cuadro clínico causado por un exceso de estimulación serotoninérgica. Si bien se lo relaciona con el uso de antidepresivos,² hay otros fármacos de uso habitual en anestesia, y especialmente interacciones farmacológicas que pueden desencadenarlo. Si bien existen criterios diagnósticos como los criterios de Hunter,¹ el SS es habitualmente infradiagnosticado,¹ y en los casos severos la mortalidad puede ser elevada, con reportes que describen cifras de hasta el 50% en las primeras 24 horas, incluso con tratamiento,^{3,4} su espectro clínico se solapa con otros cuadros neurológicos, por lo que es importante que los anestesiólogos estemos familiarizados con este síndrome y su manejo.

PRESENTACIÓN DEL CASO:

Una paciente de 24 años con antecedentes de cáncer de cuello uterino estadio 4 tratada con quimioterapia y braquiterapia, fue programada para recambio de nefrostomía izquierda y nefrostomía derecha por hidronefrosis. Había recibido nefrostomías previamente sin complicaciones. En las tres semanas previas a la cirugía refería náuseas persistentes. En el laboratorio preoperatorio se observó hemoglobina de 10,3 g/dL y creatinina sérica de 1,9 mg/dL; el resto de los parámetros se encontraban dentro de los valores normales. Como medicación habitual no tomaba antidepresivos. El tramadol, indicado previamente había sido suspendido dos

semanas antes por mala tolerancia.

Se realizó una anestesia general balanceada mediante inducción con propofol, fentanilo y atracurio. Se utilizó máscara laríngea para asegurar la vía aérea, mantenimiento con sevoflurano y remifentanilo. Se administraron ceftriaxona, dexametasona, ranitidina y metoclopramida durante la inducción anestésica. Treinta minutos antes de finalizar el procedimiento se administraron paracetamol, ondansetrón y morfina. También se realizó infiltración local con bupivacaina. El procedimiento transcurrió de forma estable, sin requerimiento de vasopresores, con una duración de 90 minutos, la paciente despertó con signos vitales normales.

A los cinco minutos del despertar presentó mioclonías en miembros inferiores, acompañadas de ansiedad. Se administraron 3 mg de midazolam y 30 mg de difenhidramina interpretándose inicialmente como extrapiramidalismo asociado a metoclopramida/morfina. Posteriormente los movimientos aumentaron en frecuencia e intensidad, afectando los cuatro miembros. Se realizó un laboratorio que no mostró alteraciones relevantes en el ionograma, y se solicitó una interconsulta con servicio de neurología que descartó patología medular aguda y solicitó una tomografía computada (TC) de cráneo.

En los minutos siguientes, la paciente desarrolló progresión de los movimientos involuntarios, excitación psicomotriz,

Tabla 1. Cronología del caso

Momento	Evento clínico principal	Intervención / decisión
Preoperatorio	Hb 10,3 g/dL, creatinina 1,9 mg/dL	Análisis basal
Intraoperatorio	Cirugía sin complicaciones, estabilidad hemodinámica	Anestesia balanceada
5 min post-despertar	Mioclonías en miembros inferiores, ansiedad	Midazolam + difenhidramina
10-15 min	Mioclonías en 4 miembros, agitación, midriasis, rigidez	Evaluación por neurología, análisis de laboratorio
15-30 min	FC 160, TA 180/115, diaforesis, excitación psicomotriz	Diazepam + clorpromazina
30-60 min	Fijación de la mirada, secreciones, T° 38,6 °C, etCO ₂ 90 mmHg	Intubación orotraqueal, TC de cráneo (normal)
2 h post cirugía (UCI)	FC 70, TA 130/70, T° 35,5 °C	Midazolam, fentanilo, nitroglicerina
4-6 h post cirugía	Reagudización, mioclonías persistentes, T° 37,8 °C, CK 453 UI/L	Suspensión de fentanilo, administración de vecuronio
Día siguiente	Mejora clínica, extubación sin complicaciones	Seguimiento

rigidez muscular, diaforesis, midriasis, movimientos oculares anormales (interpretados clínicamente como nistagmus o clonus ocular), asociados a taquicardia sinusal (FC 160 lpm) e hipertensión (TA 180/115 mmHg). Se administraron diazepam 5 mg y clorpromazina 25 mg por vía intravenosa, observándose desaparición de las mioclonías y disminución de la agitación. Posteriormente presento fijación de mirada, aumento de secreciones orales y dificultad respiratoria, por lo que se procedió a la intubación orotraqueal. Tras la misma se registró una EtCo₂ de 90 mmHg que se normalizo luego de cinco minutos de ventilación mecánica. La temperatura corporal fue de 38,6 °C. Se realiza TC de sistema nervioso central normal y se decidió su traslado a una unidad de cuidados intensivos.

En terapia intensiva, se inició sedación con midazolam y fentanilo junto con infusión de nitroglicerina que se suspendió al normalizar la tensión arterial, tras dos horas luego del ingreso, evolucionó con normalización de signos vitales (FC 70 lpm, TA 130/70 mmHg, T 35,5 °C). Durante su evolución a las 5 horas de ingreso presento una nueva exacerbación caracterizada por mioclonias persistentes durante aproximadamente una hora, hipertermia (37,8 °C), taquicardia (FC 180 lpm) e hipertensión arterial (TA 170/110mmHg).

Un nuevo laboratorio revelo hemoglobina 9 gr/dl,

leucocitosis 11.500, creatinina 3,3 mg/dl y CK 453 UI/L

Ante la sospecha de síndrome serotoninérgico se rotó fentanilo por ketamina y se inició relajación neuromuscular con vecuronio. La evolución clínica fue favorable, y al día siguiente se extubo sin complicaciones.

DISCUSIÓN:

En este caso se cumplieron los criterios diagnósticos de Hunter: La adición de drogas serotoninérgicas sumado al clonus ocular, hipertonia, hipertermia y agitación.^{1, 5:} También se fue observando la progresión de síntomas desde leves como lo son la ansiedad asociada a taquicardia e hipertensión, moderados por mioclonías, clonus ocular, diaforesis y midriasis y por último severos como son la rigidez y confusión/disminución de Glasgow.¹ Se usaron seis fármacos con potencial serotoninérgico, detallados en la tabla 3.⁶ Al sospechar este síndrome, se debe realizar diagnóstico diferencial con otros síndromes de características similares¹ como lo son el síndrome neuroléptico maligno, hipertermia maligna y síndrome anticolinérgico que también se presentan con síntomas neurológicos y neuromusculares, el pedido de una CK como laboratorio suele ser orientativo en estos casos y el clonus ocular asociado a hiperreactividad neuromuscular es característico del síndrome serotoninérgico a diferencia de estos otros. En este caso se observó una nueva

Tabla 2. Fármacos administrados durante el procedimiento (orden cronológico)

Fármaco	Dosis estimada	Vía	Comentario
Fentanilo	2 mcg/kg	EV	Inducción
Propofol	2 mg/kg	EV	Inducción
Atracurio	10 mg	EV	Relajación neuromuscular
Sevofluorano	1,5 %	Inhalatoria	Mantenimiento anestésico
Remifentanilo	0,15 mcg/kg/min	EV	Mantenimiento anestésico
Dexametasona	8 mg	EV	Antiemético
Metoclopramida	10 mg	EV	Antiemético
Ceftriaxona	1 g	EV	Antibiótico profiláctico
Ranitidina	50 mg	Análisis basal	Protección gástrica
Ondansetrón	4 mg	Análisis basal	Antiemético
Morfina	3 mg	Análisis basal	Analgésico
Paracetamol	1 g	Análisis basal	Analgésico
Difenhidramina	30 mg	Análisis basal	Tratamiento sintomático

Tabla 3. Drogas con potencial serotoninérgico y sus mecanismos de acción

Drogas	Mecanismo de acción relacionado con serotonina
Fentanilo	Agonista directo del receptor 5-HT1A e inhibidor de la recaptación de serotonina.
Remifentanilo	Interacción con receptores μ (μ) con efecto indirecto serotoninérgico; puede aumentar el riesgo con otras drogas.
Metoclopramida	Antagonista de receptores 5-HT3 y agonista de 5-HT4; incrementa la disponibilidad central de serotonina.
Ondansetrón	Antagonista de receptores 5-HT3; puede aumentar el riesgo serotoninérgico en combinación con otros fármacos.
Morfina	Interacción con receptores μ con efecto serotoninérgico indirecto; potencial riesgo en combinación.
Análisis basal	Agonista de receptores 5-HT1 y leve inhibidor de la recaptación de serotonina.

exacerbación del cuadro en la unidad de cuidados intensivos con el inicio de la infusión de fentanilo, que resolvió con la suspensión de la misma, lo que reforzó el diagnóstico del síndrome y sugiere un rol del fentanilo en el desarrollo del cuadro clínico.⁷

El tratamiento es la suspensión de los agentes, tratamiento de soporte sintomático y temperatura, benzodiazepinas para los síntomas psíquicos, en cuadros moderados/severos se puede usar antagonistas: Ciproheptadina /clorpromazina,⁸ y en casos severos por alteración de conciencia suelen requerir intubación asociado o no a relajantes musculares para evitar la rigidez/mioclonías durante la resolución.⁹

La incidencia del síndrome serotoninérgico es desconocida y probablemente se encuentre sub-reportada, en parte por el bajo reconocimiento de la entidad. Se asocia principalmente al uso de antidepresivos sobre todo de la familia de los inhibidores de la recaptación de la serotonina, aunque están descritos varios casos sin el consumo de estos, y algunos asociados a medicación de uso perioperatorio frecuente (4), según un reporte hasta el 85% de los médicos había fallado en detectar la clínica compatible con síndrome serotoninérgico en sus pacientes.²

CONCLUSIÓN:

En quirófano es común el uso concomitante de varias drogas, de las cuales muchas están relacionadas a este síndrome

subdiagnosticado por falta de conocimiento asociado a la tipicidad de síntomas¹⁰ de los cuadros leves por lo que se tiene que tener alto nivel de alerta de los síntomas para poder sospecharlo ante la presencia de la combinación de síntomas neurológicos, motores y autonómicos.

REFERENCIAS:

1. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC and Barnes NM. Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions. *Int J Tryptophan Res* 2019; 12: 1178646919873925. 20190909. DOI: 10.1177/1178646919873925.
2. Mackay FJ, Dunn NR and Mann RD. Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract* 1999; 49: 871-874.
3. Boyer EW and Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1112-1120. DOI: 10.1056/NEJMra041867.
4. Prakash S, Rathore C, Rana K and Prakash A. Fatal serotonin syndrome: a systematic review of 56 cases in the literature. *Clin Toxicol (Phila)* 2021; 59: 89-100. 20201116. DOI: 10.1080/15563650.2020.1839662.
5. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, et al. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM* 2003; 96: 635-642. DOI:10.1093/qjmed/hcg109.

6. Matsumura N, Nitta Y, Endo T, et al. Serotonin Syndrome Induced by Fentanyl Alone in an Adult Patient After Cardiac Surgery: A Case Report. *Cureus* 2024; 16: e64832. 20240718. DOI: 10.7759/cureus.64832.
7. Mikkelsen N, Damkier P and Pedersen SA. Serotonin syndrome-A focused review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2023; 133: 124-129. 20230620. DOI: 10.1111/bcpt.13912.
8. Kirschner R and Donovan JW. Serotonin syndrome precipitated by fentanyl during procedural sedation. *J Emerg Med* 2010; 38: 477-480. 20080830. DOI: 10.1016/j.jemermed.2008.01.003.
9. Ables AZ and Nagubilli R. Prevention, recognition, and management of serotonin syndrome. *Am Fam Physician* 2010; 81: 1139-1142.
10. Olaya-Loor GE, Alvarez-Nebreda ML, Merello de Miguel A and Cruz Jentoft AJ. [Serotonergic syndrome induced by multiple medications]. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2020; 55: 173-174. 20191224. DOI: 10.1016/j.regg.2019.10.005.