

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE FARMACIA



Síndrome serotoninérgico, asociado al uso prolongado y en dosis superiores a las recomendadas de los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina, Sertralina y Fluoxetina, en pacientes mayores de 18 años, diagnosticados con depresión y ansiedad en Latinoamérica, durante el período 2017-2023.

Fabiana Milena Arias Arce.

Tutor:

Jesús Alberto Garro Umaña.

2024

Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia.

I. Resumen

Debido al creciente impacto global de la depresión y la ansiedad, ha aumentado también en el uso de antidepresivos, especialmente los inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS) como fluoxetina y sertralina. Estos medicamentos presentan riesgos de reacciones adversas como el síndrome serotoninérgico (SS), el cual se caracteriza por manifestaciones clínicas asociadas a la toxicidad de la serotonina. Lo antes planteado, resalta la importancia de esta investigación, la cual busca analizar las condiciones clínicas, factores de riesgo y recomendaciones para el manejo clínico del SS.

Por tanto, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los factores de riesgo y recomendaciones para evitar el síndrome serotoninérgico asociado al uso de los fármacos ISRS fluoxetina y sertralina en pacientes adultos diagnosticados con trastornos depresivos y /o ansiosos en Latinoamérica durante el período 2017-2023? El objetivo general consiste en analizar el riesgo de sufrir un síndrome serotoninérgico, asociado al uso prolongado y en dosis superiores a las recomendadas de los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina, Sertralina y Fluoxetina, en pacientes mayores de 18 años, diagnosticados con depresión y ansiedad en Latinoamérica, durante el período 2017-2023. La investigación se desarrolló mediante una revisión sistemática, se efectuó una selección del material mediante diversos filtros, cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión, utilizando una base de datos de la cual se obtuvieron cien artículos. Se concluyó que los avances en la comprensión de los ISRS, como la sertralina y la fluoxetina, han aumentado su uso en el tratamiento de la depresión y los trastornos de ansiedad. Sin embargo, las diferentes respuestas al tratamiento resaltan la importancia de una vigilancia médica y una educación rigurosas para los pacientes y los profesionales de la salud. Una gestión segura y eficaz requiere comunicación abierta, seguimiento continuo y colaboración interprofesional. Estos resultados resaltan la necesidad de estrategias integradas para prevenir, diagnosticar y tratar el síndrome serotoninérgico para mejorar los resultados clínicos y la seguridad del paciente.

II. Agradecimientos

Agradezco principalmente a Dios, por permitirme estar cumpliendo mi meta, por darme salud y ayudarme a salir adelante cuando más lo necesitaba.

A mi mamá, por siempre estar presente en toda mi carrera, por ayudarme en todo lo que he necesitado, por no dudar nunca de mí y por todas las veces que madrugaba o los días que se quedaba despierta hasta tarde esperando que yo llegara.

A mi papá, por darme la oportunidad de estudiar y brindarme todo el apoyo sin dudarlo, por siempre confiar en que lo iba a lograr.

A mis hermanos, por siempre estar para mí y ayudarme en todo lo que he necesitado, por las veces que fueron por mí a la universidad cuando salía muy tarde para que no me pasara nada malo.

A mis sobrinos, Ismael y Gabriel, por ser la motivación que he necesitado desde que llegaron a este mundo, por ellos estoy aquí.

A mis amigas, Fer, Diana y Naye, que siempre me han apoyado y han estado para mí, cuando me animaban a seguir adelante cuando yo creía que ya no podía. Por hacer de mis últimos días en la U los mejores.

A mi tutor, Jesús, por ayudarme en este proceso, por tenerme paciencia y darme recomendaciones sobre mi tesis, definitivamente él fue una parte muy importante en este proceso.

Finalmente, a todas las personas que de una u otra manera estuvieron presentes en mi proceso. Viviré eternamente agradecida con cada una de ellas.

III. Dedicatoria

Esta tesis la dedico primero a Dios, por nunca dejarme caer. A mí, por seguir adelante a pesar de no tener fuerzas para hacerlo. A mi mamá y a mi papá por darme la oportunidad de cumplir mis sueños. A mis sobrinos por ser la luz que necesitaba en mi vida y por alegrarme cada uno de mis días. Sin ellos nada de esto sería posible.

Los amo muchísimo.

IV. Tabla de contenidos

I. Resumen	II
II. Agradecimientos.....	III
III. Dedicatoria	IV
V. Lista de tablas	VIII
VI. Lista de figuras	IX
VII. Lista de abreviaturas.....	X
CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN	1
1.1 Introducción.....	2
1.2 Planteamiento del problema.....	3
1.3 Objetivos.....	5
1.3.1 Objetivo General.....	5
1.3.2 Objetivos Específicos	5
1.4 Justificación	6
1.5 Antecedentes.....	7
1.5.1 Antecedentes Históricos	7
1.5.2 Antecedentes Internacionales	10
1.5.3 Antecedentes Nacionales	12
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO.....	15
2.1 Trastornos depresivos y ansiosos.....	16
2.1.2 Caracterización	17
2.2 Tratamiento farmacológico para los trastornos depresivos y ansiosos	18
2.2.1 Antidepresivos	18
2.2.1.1 Clasificación de los antidepresivos.....	19
2.2.2 Descripción general de grupos.....	20
2.3 ISRS	21
2.3.1 Fluoxetina y sertralina	23
2.3.1.1 Estructura química	24

2.3.1.2	Mecanismo de acción.....	26
2.4	Síndrome Serotoninérgico	27
2.4.1	Definición	27
2.4.2	Sistema Serotoninérgico	27
2.4.3	Fisiopatología.....	29
2.4.4	Epidemiología.....	30
2.4.5	Características.....	31
2.4.6	Fármacos asociados al SS.....	33
2.4.7	Manifestaciones Clínicas	35
2.4.8	Síntomas.....	36
2.4.9	Diagnóstico	36
2.4.9.1	Criterios Diagnósticos.....	37
2.4.9.2	Diagnostico Diferencial	38
2.4.10	Tratamiento	39
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO		41
3.1	Revisión sistemática	42
3.2	Diseño de la revisión de la literatura	43
3.2.1	Diseño integrado.....	43
3.3	Estrategias de búsqueda	44
3.3.1	Fuentes de información.....	45
3.3.2	Bases de datos consultadas	45
3.3.3	Criterios de búsqueda.....	46
3.3.4	Criterios de inclusión y exclusión.....	47
3.3.5	Proceso de selección de la información (diagrama de flujo).....	48
3.3.6	Clasificación según niveles de evidencia.....	49
CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS		51
4.1	Hallazgos recientes de la investigación clínica en relación con los mecanismos regulatorios que permiten la acción terapéutica de los medicamentos ISRS.	52
4.2	Factores de riesgo y condiciones clínicas asociadas el desarrollo de síndrome serotoninérgico en pacientes adultos diagnosticados con trastorno depresivo y/o ansioso	57
4.2.1	Factores de riesgo y agentes causales del SS.....	58
4.2.2	Condiciones clínicas asociadas al SS.....	79

4.3	Seguridad, eficacia y recomendaciones terapéuticas para el manejo clínico de los pacientes tratados con sertralina y fluoxetina	81
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		86
1.1	Conclusiones.....	87
CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		90
	Referencias bibliográficas	91
CAPÍTULO VII- ANEXOS.....		109

V. Lista de tablas

Tabla 1. Principales medicamentos contra la depresión. Dosis de inicio, dosis máxima y efectos secundarios	20
Tabla 2. Grupos de fármacos relacionados con el SS	34
Tabla 3. Criterios de búsqueda.....	46
Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión.....	47
Tabla 5. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia	49
Tabla 6. Cuadro metodológico de categorías de análisis	49
Tabla 7. Casos clínicos de SS asociados a antidepresivos ISRS sertralina y fluoxetina	64

VI. Lista de figuras

Figura 1. Estructura química 2D de Fluoxetina.....	25
Figura 2. Estructura química 2D de Sertralina.....	25
Figura 3. Fisiología normal de la liberación sináptica de serotonina	29
Figura 4. Triada de síntomas del SS según porcentaje de frecuencia	36
Figura 5. Síntesis y liberación de serotonina	53
Figura 6. Receptores serotoninérgicos y su distribución	54
Figura 7. Posibles mecanismos para la aparición del síndrome serotoninérgico.....	59
Figura 8. Efecto supuesto de los agonistas y antagonistas de 5-HT ₃ de acción central sobre la temperatura	61
Figura 9. Usos no autorizados de los ISRS.....	62
Figura 10. Medicamentos que elevan la serotonina.....	63
Figura 11. Combinación de medicamentos que causan SS.....	77
Figura 12. Mecanismos farmacológicos asociados con el síndrome serotoninérgico	78

VII. Lista de abreviaturas

Abreviatura	Significado
5-HT	5-hidroxitriptamina.
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos.
CCSS	Caja costarricense del seguro social.
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades.
DSM	Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales.
FDA	Food and Drug Administration.
IMAO	Inhibidores de la monoaminoxidasa.
IRSN	Inhibidores de la recaptación de serotonina noradrenalina.
ISRS	Inhibidores de la recaptación de serotonina.
MAO	Monoamino oxidasa.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
OPS	Organización Panamericana de la Salud.
SERT	Transportador de recaptación de serotonina.
SNC	Sistema nervioso central.
SS	Síndrome serotoninérgico.
TA	Trastornos de ansiedad.
TCA	Antidepresivos tricíclicos.
UCR	Universidad de Costa Rica.

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

El trastorno de depresión, caracterizado por una colección de síntomas, los cuales incluyen cambios en el estado de ánimo, dificultades cognitivas y alteraciones en funciones neurovegetativas generalmente se asocia a síntomas o trastornos por ansiedad^{1,2}. Cuando los pacientes padecen ambas condiciones no solo crea problemas adicionales en la vida diaria, si no que aumenta el riesgo de pensamientos o intentos autolíticos, lo cual conlleva a una mayor necesidad de atención médica en comparación con aquellos pacientes, quienes solo sufren depresión sin síntomas de ansiedad, debido a que es mucho más difícil afrontarla por sí sola que hacerlo, además, con un trastorno de ansiedad.

La terapia farmacológica consiste en una de las herramientas más importantes que se les brinda a los pacientes que padecen estas condiciones. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), entre los cuales se incluyen la sertralina y la fluoxetina, son considerados como tratamiento de primera línea para pacientes con depresión y ansiedad debido a su perfil eficacia/tolerabilidad, además, ambos medicamentos están incluidos dentro de la lista oficial de medicamentos (LOM) de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) de Costa Rica². Asimismo, ambos están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para la depresión mayor y algunos trastornos ansiosos².

Sin embargo, al tomar estos medicamentos existen matices, como ocurre con todos los medicamentos, ya que, a pesar de que todos los ISRS realizan el mismo trabajo de aumentar los niveles de serotonina en el cerebro, difieren en cómo lo hacen, esto se debe a la afinidad por diferentes tipos de receptores, como los receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos, muscarínicos, sigma, noradrenérgicos y otros. Estas divergencias suelen ser responsables de las particularidades presentes en cada medicamento en términos de efectos clínicos y efectos secundarios, y explica las variaciones presentes entre pacientes incluyendo la presencia de un síndrome serotoninérgico².

Este síndrome es una consecuencia no deseada del tratamiento con ISRS como resultado de la toxicidad por serotonina y puede provocar un conjunto de síntomas clínicos como alteraciones mentales (agitación, desorientación), anomalías neuromusculares (hiperreflexia, rigidez muscular), e hiperactividad autonómica (hipertensión, taquicardia, taquipnea)³. Esta

afección se trata esencialmente de un aumento excesivo de la actividad de las neuronas serotoninérgicas en el sistema nervioso central y periférico, que provoca alteraciones bioquímicas que pueden poner en riesgo la salud de los pacientes³.

Por lo tanto, al prescribir estos medicamentos, es importante considerar estas diferencias y efectos secundarios para que de esa manera se desarrolle un plan de tratamiento que se adapte de la mejor manera a las necesidades individuales de cada paciente, ya que, en última instancia, el objetivo de este tipo de terapias farmacológicas es buscar restaurar la conformidad entre cuerpo y mente, no agregar más complejidad.

1.2 Planteamiento del problema

Como se mencionó previamente, el síndrome serotoninérgico, es una afección clínica grave resultante de la toxicidad de la serotonina, con consecuencias potencialmente fatales¹. Esta afección es causada por un desequilibrio en la actividad de las neuronas serotoninérgicas en el sistema nervioso central y cambios en la sensibilidad de los receptores periféricos de serotonina³.

Según Mora et al.³, dicha condición puede ser inducida como resultado del uso del medicamento solo, en combinación con otros medicamentos o como resultado de una sobredosis intencional de un medicamento en particular. Los principales síntomas se clasifican en: cambios en el estado mental, hiperactividad autonómica y anomalías neuromusculares³.

Además, como indican Tormoehlen et al.⁴, la depresión es un problema médico muy común y desde el año 2012 los ISRS son los medicamentos más recetados para adultos de mediana edad según el Centro Nacional de Estadísticas de Salud. Asimismo, acorde con el Sistema Nacional de Datos de Envenenamiento de la Asociación Americana de Centros de Control de Venenos, los antidepresivos se encuentran entre las cinco principales clases de sustancias más involucradas en exposiciones humanas⁵.

Por consiguiente, a medida que se recetan cada vez más fármacos serotoninérgicos, la asociación entre estos fármacos y el síndrome serotoninérgico se hace más fuerte³. Aunque la afección se ha observado en personas de todas las edades y ha sucedido en muchos entornos clínicos, existen situaciones que limitan la capacidad para diagnosticar la enfermedad, como por ejemplo la variabilidad de los síntomas clínicos y a la falta de reconocimiento de los síntomas por parte de los profesionales médicos⁶.

Como indica Eng et al.⁶, el diagnóstico clínico del SS se basa en la anamnesis y la exploración clínica, con exclusión de otros diagnósticos diferenciales. Esto se debe a que en un alto porcentaje de la población puede pasarse por alto el SS debido a las manifestaciones inespecíficas que este presenta, como temblor con diarrea o hipertensión, ansiedad y acatisia, estos síntomas se pueden asociar erróneamente a otra causa, como el estado mental del paciente y no relacionarlos propiamente con la terapia medicamentosa³.

Por lo cual, es fundamental que los pacientes que reciben tratamiento con ISRS sean diagnosticados correctamente. Debido a que, en muchos casos, es la falta de información de este la razón por la cual los pacientes reciben un tratamiento que no responde a la condición médica presentada, lo cual conduce a un tratamiento inadecuado y empeoramiento de la enfermedad, a veces, con consecuencias potencialmente mortales.

De acuerdo con el planteamiento anterior se decidió investigar acerca de los factores de riesgo asociados al SS y sobre las recomendaciones para evitarlo, por lo tanto, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los factores de riesgo y recomendaciones para evitar el síndrome serotoninérgico asociado al uso de los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) fluoxetina y sertralina en pacientes adultos diagnosticados con trastornos depresivos y /o ansiosos en Latinoamérica durante el período 2017-2023?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

Analizar el riesgo de sufrir un síndrome serotoninérgico, asociado al uso prolongado y en dosis superiores a las recomendadas de los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina, Sertralina y Fluoxetina, en pacientes mayores de 18 años, diagnosticados con depresión y ansiedad Latinoamérica, durante el período 2017-2023.

1.3.2 Objetivos Específicos

- 1.3.2.1 Describir los hallazgos más recientes de la investigación clínica en relación con los mecanismos regulatorios que permiten la acción terapéutica de los medicamentos ISRS.
- 1.3.2.2 Identificar factores de riesgo y condiciones clínicas asociadas al desarrollo de síndrome serotoninérgico en pacientes adultos diagnosticados con trastorno depresivo y/o ansioso.
- 1.3.2.3 Discutir aspectos de seguridad, eficacia y recomendaciones terapéuticas para el manejo clínico de los pacientes tratados con estos medicamentos.

1.4 Justificación

En los últimos años, la humanidad ha sido testigo de un preocupante aumento global de los casos de depresión y ansiedad. Los trastornos depresivos se manifiestan por períodos prolongados de depresión, acompañados de una serie de síntomas, tales como trastornos del sueño, dificultad para concentrarse, pérdida de energía, entre otros⁷.

Por otro lado, los trastornos de ansiedad constituyen los diagnósticos psiquiátricos más comunes y se reconocen a comúnmente como una respuesta normal y adaptativa, útil para afrontar las demandas diarias. No obstante, cuando esta ansiedad persiste en intensidad o la duración supera los seis meses, se considera una ansiedad patológica, aumentando con ello el riesgo de padecer un episodio depresivo⁸.

La crisis sanitaria mundial provocada por la pandemia de COVID-19 ha agravado esta situación, provocando un aumento significativo de la prescripción de ISRS por parte de especialistas en psiquiatría⁹. Sin embargo, es importante señalar que, a diferencia de los psicotrópicos y estupefacientes, estos fármacos no siempre requieren receta digital, lo cual los hace más accesibles para los pacientes¹⁰. Por ejemplo, en la lista oficial de medicamentos de la CCSS en Costa Rica, la sertralina y la fluoxetina son dos de los ISRS más utilizados. Si bien la fluoxetina puede ser recetada por un médico general, el acceso a la sertralina a través de la CCSS es más limitado, debido a que requiere evaluación de un especialista en psiquiatría¹¹.

Este aumento de casos de ansiedad y depresión, así como el incremento en el uso de ISRS, coincide con una mayor detección del SS por parte de los médicos. Además, según The National Center for Health Statistics, los ISRS representan los medicamentos más recetados en adultos y, además, son los más comúnmente asociados con el SS, por lo tanto, se cree que su creciente incidencia está correlacionada con el uso cada vez mayor de agentes serotoninérgicos en la práctica médica¹². Además, el informe anual del año 2017 de The American Association of Poison Control Center's National Poison Data System revela que los antidepresivos con un 5,02% se encuentran entre las cinco principales clases de sustancias más frecuentemente involucradas en todas las exposiciones humanas¹³.

Lo anteriormente planteado, resalta la importancia de esta investigación, la cual busca analizar las condiciones clínicas, factores de riesgo y recomendaciones para el manejo clínico del síndrome serotoninérgico asociado al uso de los fármacos ISRS fluoxetina y sertralina en pacientes adultos diagnosticados con trastornos depresivos y /o ansiosos.

Los hallazgos serán de utilidad tanto para los médicos responsables del diagnóstico como para los farmacéuticos, quienes desempeñan un papel crucial como expertos en medicamentos y pueden brindar asesoramiento a los médicos. Al proporcionar información práctica y relevante, este estudio ayudará a los profesionales de la salud a comprender mejor los riesgos asociados con el uso de ISRS e implementar medidas de manejo y prevención.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes históricos

En 2001, Luna y sus colaboradores¹⁴, realizaron una revisión exhaustiva de los tratamientos farmacológicos para la ansiedad y la depresión, precedida de una breve descripción de estos trastornos, debido a que estos trastornos mentales son los más comunes y afectan aproximadamente al 15-20% de la población. Su análisis se centró en los últimos ansiolíticos y antidepresivos de uso común. Además, consideran importante que los médicos tengan un conocimiento detallado de las indicaciones precisas, farmacocinética, farmacodinamia, dosis, efectos secundarios, interacciones medicamentosas y posibles complicaciones de cada medicamento, para que, de esa manera, se apliquen los tratamientos de forma individual, maximizando el beneficio para cada paciente.

En 2006, González¹⁵, realizó un estudio el cual señalaba la alta prevalencia de la depresión como una enfermedad grave incapacitante. Menciona que, se han desarrollado diversos tratamientos para aliviar esta afección, uno de ellos es la farmacoterapia, que se utiliza ampliamente. Empero, indica que el retraso en el inicio de la acción, los efectos secundarios indeseables, las interacciones farmacológicas y las tasas de remisión y respuesta relativamente bajas dificultan su uso eficaz. No obstante, señala que, los avances en el campo de la neurociencia han identificado y propuesto nuevos mecanismos de enfermedad, lo que

ha llevado a la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas para desarrollar nuevas moléculas que puedan superar esos inconvenientes.

Castilla et al.¹⁶, mencionan mediante una revisión literaria y el estudio de un paciente afectado por un síndrome serotoninérgico inducido por fluoxetina y selegilina, la importancia de conocer sobre el síndrome serotoninérgico causado por antidepresivos. La muestra consistió en un paciente varón de 76 años, el cual acudió al servicio de urgencias por presentar encefalopatía, mioclonías, insuficiencia renal aguda, rabdomiólisis y datos de coagulación intravascular diseminada, con evolución fulminante a pesar de recibir el tratamiento sintomático adecuado. Además, se indica la prevención, el reconocimiento precoz, la rápida eliminación de los agentes causantes y las medidas de soporte son importantes para el manejo adecuado del síndrome serotoninérgico.

González¹⁷, realizó una revisión literaria sobre el síndrome serotoninérgico, indica que este síndrome es conocido como una reacción adversa no idiosincrática que cada vez es más común y puede ser mortal. Aunado a ello, aduce que a los médicos se les debe motivar a considerar la posibilidad de un síndrome serotoninérgico en pacientes que presenten síntomas autonómicos, cambios en el estado mental y anormalidades neuromusculares, esto se debe a que los médicos y los pacientes normalmente no son conscientes de los efectos serotoninérgicos aditivos de algunos medicamentos y el riesgo que presentan de desarrollar este síndrome. Asimismo, González menciona que los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina son principalmente el grupo de medicamentos que más se asocian al síndrome serotoninérgico.

Muñoz et al.¹⁸, indican mediante una revisión teórica de los aspectos fundamentales del síndrome serotoninérgico, que este síndrome es una condición clínica asociada al uso de medicamentos agonistas de la serotonina, prescritos para la ansiedad, depresión, dolor, entre otros. Además, indica que se relaciona a una excesiva estimulación de los receptores periféricos y centrales de serotonina. Por otro lado, se menciona que este síndrome se puede resolver suspendiendo los medicamentos en las primeras veinticuatro horas de iniciados los síntomas y también con medidas de soporte, sin embargo, puede progresar a falla multisistémica y a la muerte de los pacientes si no se recibe el tratamiento adecuado.

Rodríguez et al.¹⁹, realizaron un estudio de dos casos clínicos reportados al Centro Nacional de Farmacovigilancia en Uruguay. Dichos casos se presentaron en pacientes masculinos de 63 y 29 años, debido a una interacción medicamentosa por psicofármacos utilizados como tratamiento para la ansiedad y depresión, las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes fueron alteraciones del nivel de vigilia, síntomas neurovegetativos y síntomas neuromusculares. Estos síntomas fueron disminuyendo al suspender el fármaco que desencadenó estos síntomas y con el tratamiento sintomático. Además, las manifestaciones clínicas presentadas se asociaron a una entidad conocida como síndrome serotoninérgico y para el diagnóstico de este se requiere que el fármaco involucrado actúe a nivel de las terminales serotoninérgicas y descartar otros diagnósticos diferenciales más frecuentes.

Machado et al.²⁰, realizaron un estudio descriptivo observacional de corte transversal, por medio de las bases de datos de dispensación de medicamentos de Audifarma S.A. a usuarios colombianos, se hizo una revisión sistemática de interacciones medicamentosas de antidepresivos entre sí y con anticolinérgicos. Identificaron que la combinación más frecuentemente utilizada por los pacientes fue fluoxetina + trazodona, por lo que se elevaba el riesgo de aparición de un síndrome serotoninérgico. Asimismo, indican, que las interacciones medicamentosas presentan un riesgo potencial que en muchas ocasiones los médicos subestiman. Por lo cual, recomiendan que se considere la búsqueda sistematizada para reforzar los programas de vigilancia de uso racional de medicamentos y de esa manera prevenir resultados negativos relacionados con la medicación.

Justo et al.²¹, realizaron un estudio de un caso clínico de una femenina 32 años, la cual presentaba una interacción medicamentosa entre múltiples psicofármacos utilizados para el tratamiento de la ansiedad y la depresión. Los síntomas que presentaba fueron alteraciones del nivel de vigilia, síntomas neurovegetativos y síntomas neuromusculares. Se consideró que esas manifestaciones clínicas podían ser atribuidas a una entidad denominada Síndrome Serotoninérgico. Además, señalan que se asocia principalmente al uso de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina. Finalmente, mencionan que este síndrome es generalmente subdiagnosticado, por lo cual, es necesario tenerlo presente como

diagnóstico diferencial en los pacientes que son tratados con agentes serotoninérgicos, para prevenir su aparición.

1.5.2 Antecedentes Internacionales

Francescange et al.²², en su estudio *the serotonin syndrome: from molecular mechanisms to clinical practice*, indican que el síndrome serotoninérgico es una afección inducida generalmente por medicamentos antidepresivos provocando una hiperactividad serotoninérgica. Asimismo, establecen que, a medida que aumenta el número de pacientes quienes experimentan un trastorno depresivo- el cual es tratado con medicamentos-, también aumenta la población en riesgo de experimentar el síndrome serotoninérgico. En esta revisión, los autores abordaron las bases moleculares de la enfermedad y describieron cómo los agentes farmacológicos mencionados pueden interferir con las vías serotoninérgicas normales y provocar un desenlace potencialmente mortal. Debido a que el síndrome serotoninérgico puede ser similar a otras condiciones clínicas, la comprensión del contexto molecular de esta afección es esencial para la detección del síndrome y para prevenir un rápido deterioro clínico.

Por su parte, Fernández et al.²³, realizaron un estudio sobre los pacientes ancianos los cuales presentan depresión y ansiedad, en dicho estudio describieron que el SS puede ser de las complicaciones más graves del uso de antidepresivos. El SS se suele presentar en las primeras de la administración de un fármaco serotoninérgico, de la modificación de su dosis o de la adición de un nuevo fármaco al tratamiento establecido. Además, los autores indican que una única dosis de un ISRS es suficiente para desencadenar la aparición del síndrome serotoninérgico. Debido a ello que el manejo adecuado de la polifarmacia puede ayudar a prevenir el síndrome, a poder reconocerlo, y, de esa manera, brindar un tratamiento precoz que disminuya la mortalidad.

Hasani et al.²⁴, en su estudio *serotonin syndrome induced by combined use of sertraline and linezolid*, en el cual mencionan el caso de una mujer de la India, de 82 años que acudió a urgencias por presentar síntomas de un cuadro infeccioso. Su medicación actual incluía sertralina para la depresión. Fue tratada con linezolid y en las primeras 24 horas de

iniciado el tratamiento, la paciente sufrió un rápido deterioro clínico que se manifestó como inquietud, diaforesis, temblores, escalofríos y fiebre alta. Además, en la exploración clínica, presentaba rigidez e hiperreflexia en las cuatro extremidades, por lo cual la paciente fue diagnosticada de síndrome serotoninérgico y se le suspendieron la sertralina y el linezolid. Después de retirar los medicamentos, el estado mental de la paciente mejoró, la función volvió a su nivel basal y recibió el alta hospitalaria. Sin embargo, los autores indican que, en el caso de la paciente, el síndrome serotoninérgico sólo se produjo tras la adición de linezolid a la pauta de tratamiento, por lo tanto, se debe sospechar de SS en un paciente que ha tomado recientemente un fármaco que puede alterar el equilibrio de la serotonina y que presenta una aparición repentina de los síntomas mencionados.

Griciunas et al.²⁵, relatan el caso de una paciente femenina de 56 años, de São Paulo, Brasil, la cual comenzó a tomar sertralina en dosis superiores a las recomendadas como tratamiento de la depresión. La paciente presentaba contracturas en las extremidades, mirada perpleja, mutismo y tensión arterial debido al cuadro clínico, fue diagnosticada con síndrome serotoninérgico. Los autores mencionan que los antidepresivos, particularmente los ISRS, se encuentran entre los fármacos más frecuentemente implicados en este síndrome. Sin embargo, este síndrome es cada vez más frecuente, pero no está bien reconocido, esto se debe a que cuando se manifiesta de forma leve a moderada, suele pasar desapercibido por el médico tratante, lo cual justifica el escaso contenido sobre este tema en la literatura científica, y a su vez, que no existan directrices ni consensos publicados para orientar mejor el diagnóstico y el manejo de los casos.

Bartlett²⁶, en su artículo Drug-Induced Serotonin Syndrome, menciona que el síndrome serotoninérgico es una afección potencialmente mortal causada por fármacos que actúan como agonistas de los receptores de serotonina. Además, indica que este síndrome puede ser leve y de corta duración, pero sí se prolonga, puede causar complicaciones potencialmente mortales. La detección del síndrome serotoninérgico no es difícil si se comprenden y utilizan correctamente los criterios diagnósticos, aunque el síndrome no tiene pruebas confirmatorias y otros síndromes inducidos por fármacos pueden, hasta cierto punto, imitar el síndrome serotoninérgico. Por tanto, es importante una rápida identificación, para tratarlo de forma agresiva, de esa manera, el paciente debería recuperarse por completo.

Spadaro et al.²⁷, mencionan en su artículo High risk and low prevalence diseases: Serotonin syndrome, que el síndrome serotoninérgico es una enfermedad rara, frecuentemente mal diagnosticada, grave y con alta morbilidad. Aunque, generalmente, se presenta más en pacientes con sobredosis de agentes serotoninérgicos como los inhibidores de la recaptación de serotonina, existen múltiples medicamentos que también pueden causar este síndrome. Por lo cual, deben considerarse diagnósticos alternativos como sepsis, síndrome neuroléptico maligno e hipertiroidismo descompensado. Por esta razón, la comprensión del síndrome serotoninérgico puede ayudar a los médicos de urgencias en el diagnóstico y manejo de esta enfermedad.

1.5.3 Antecedentes Nacionales

Orozco et al.²⁸, realizaron un estudio a nivel nacional en el cual establecen que el síndrome o intoxicación serotoninérgicos es un cuadro clínico potencialmente mortal, el cual es producido por el uso de fármacos que tienen actividad sobre la serotonina o sobre sus receptores, pudiendo ocurrir por el uso terapéutico de estos, por sobredosis intencional o mediante interacciones farmacológicas. Los autores mencionan que el cuadro clínico se da como un conjunto de alteraciones a nivel mental, hiperactividad neuromuscular y sobreactividad del sistema nervioso autónomo. Además, indican que el diagnóstico es basado en la historia clínica y examen físico, haciendo énfasis en historial de consumo de estos fármacos. Asimismo, el tratamiento se basa en medidas de soporte y el antagonismo farmacológico, con gran importancia en el reconocimiento y manejo temprano para evitar las complicaciones.

Sequeira et al.²⁹, en el año 2023, realizaron un artículo en la Universidad de Ciencias Médicas de Costa Rica, en el cual establecen que el síndrome serotoninérgico es una enfermedad letal, causada la actividad excesiva de la serotonina en el sistema nervioso central y periférico. Además, indican que los síntomas pueden ser leves, moderados, y severos; la mayoría son leves y resuelven tras retirar el medicamento. Sin embargo, pueden ocurrir casos severos y pueden provocar inestabilidad hemodinámica, hipertermia, rabdomiólisis y

arritmias; por lo que requieren un tratamiento específico. Finalmente, mencionan que son pocos los casos reportados o reconocidos, por lo que buscan recopilar información y de esa manera aportar al clínico las capacidades para diagnosticar, dar tratamiento y conocimiento para prevenir más casos.

Mora et al.³⁰, realizaron un artículo en la escuela de medicina de la Universidad de Costa Rica (UCR) en el cual describen al síndrome serotoninérgico como una reacción medicamentosa adversa letal, resultante del uso terapéutico de algún fármaco, sobredosis intencional o interacciones farmacológicas involuntarias. Por tanto, consideran que el síndrome es una consecuencia del exceso de agonismo serotoninérgico de los receptores del sistema nervioso. Además, resaltan la importancia de reconocer el síndrome para su diagnóstico temprano y abordaje más adecuado, pues repercute significativamente en el pronóstico.

Patten³¹, del servicio de farmacia del Hospital San Juan de Dios, menciona que el síndrome serotoninérgico es una condición que se asocia al aumento de la actividad de la serotonina en el sistema nervioso central. Puede ser producido por el uso de medicamentos, interacciones entre medicamentos y por sobredosis. Además, indica que los medicamentos que más se asocian a este síndrome son los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y para el diagnóstico de este, es necesario únicamente la presentación clínica del paciente, debido a esto, son de suma importancia los exámenes físicos y neurológicos detallados. Por ende, el autor indica que, la historia del paciente debe incluir lo siguiente: una descripción detallada de todos los medicamentos que toma, incluyendo plantas medicinales, drogas de abuso, suplementos dietéticos o cambios en las dosis. Debido a que los casos de síndrome serotoninérgico, generalmente, se presentan veinticuatro horas después del cambio de dosis o inicio de la medicación, es de suma importancia que el paciente describa los síntomas, su inicio y la rapidez con que han evolucionado, ya que son factores importantes que se deben conocer para realizar un correcto diagnóstico diferencial.

Vargas³², en el año 2022, realizó un artículo en la UCR, en el cual se menciona que el síndrome serotoninérgico puede presentarse en rangos desde lo benigno hasta lo letal. Además, indica que el origen de dicho síndrome se debe a la estimulación del sistema serotoninérgico en el sistema nervioso central de los receptores postsinápticos 5-HT_{1A} y

5HT_{2A} y se caracteriza por síntomas como disfunción autonómica, actividad neuromuscular anormal y alteración del estado mental. Debido a que su origen se da por el incremento de actividad del sistema serotoninérgico, cualquier droga o medicamento que incrementen la neurotransmisión serotoninérgica puede provocarlo, entre los que destacan son los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ya que se relacionan con reacciones adversas psiquiátricas por potenciar los efectos neuroquímicos e influir en el comportamiento, por lo cual, se debe prestar mucha atención a los pacientes que consumen este tipo de fármacos y que presentan los síntomas anteriormente mencionados.

Blanco et al.³³, realizaron un artículo acerca del manejo del dolor crónico, en el cual describen que el dolor crónico es aquel que persiste más allá del tiempo de recuperación de una lesión, o aquel que se mantiene por más de tres meses. Además, se indica que para el manejo exitoso del dolor crónico se requiere abordar todas las condiciones físicas y psicológicas que pueda presentar el paciente; por ende, el manejo de esta patología requiere un abordaje multimodal que incluye combinaciones de terapias farmacológicas, no farmacológicas e intervencionistas. Consecuentemente, los autores mencionan que, a la mayoría de los pacientes con dolor neuropático crónico, se les da antidepresivos como tratamiento inicial, entre los que se incluyen están los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina, sin embargo, este grupo de medicamentos puede provocar un síndrome serotoninérgico y, por tanto, deben usarse con mucho cuidado.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

2.1 Trastornos depresivos y ansiosos

2.1.1 Definición

Los Trastornos de Ansiedad (TA) constituyen patologías mentales frecuentes que, comúnmente, desencadenan sufrimiento y discapacidad, contribuyendo significativamente a la carga social y económica. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 260 millones de personas sufren de trastornos de ansiedad, siendo más prevalentes en mujeres (7.7%) que en hombres (3.6%)³⁴.

La ansiedad representa una respuesta emocional normal ante situaciones amenazantes para el individuo, pudiendo manifestarse con sensaciones desagradables como preocupación, irritabilidad, inquietud, hipervigilancia o agitación. Sin embargo, cuando estas reacciones se vuelven cotidianas y perturbadoras, es crucial evaluarlas para identificar su posible carácter de ansiedad patológica³⁴.

De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en colaboración con la OMS, los trastornos de ansiedad ocupan el segundo puesto entre los trastornos mentales más incapacitantes en países de la Región de las Américas. Brasil lidera con una prevalencia del 7.5% entre los países sudamericanos, superando el promedio total de países que es del 4.7%. En contraste, Costa Rica muestra una discapacidad por TA del 4.1%, equivalente a la de Estados Unidos, se ubica por debajo del promedio. Por otro lado, los TA constituyen el tipo más común de trastornos mentales en la Unión Europea, Suiza, Islandia y Noruega, superando a cualquier otra enfermedad mental entre las personas de 14 a 65 años, al ser las mujeres las más afectadas en esta categoría³⁴.

Los trastornos depresivos constituyen una de las condiciones psiquiátricas más prevalentes en la sociedad actual y representan una de las principales causas de discapacidad a nivel global³⁵. La depresión, siendo un problema de salud pública, tiene un impacto significativo en una gran parte de la población, incrementando, tanto la morbilidad como la mortalidad, elevando los costos asociados con la atención médica y generando un fuerte impacto en el bienestar y el funcionamiento de quienes la experimentan³⁶.

Según la OMS, la depresión se define por la presencia de síntomas persistentes como tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o baja autoestima, alteraciones en el sueño o el apetito, fatiga y dificultades de concentración. Además, la depresión puede estar asociada con diversas condiciones médicas, especialmente como reacción psicológica a eventos o enfermedades graves como el cáncer, patologías respiratorias, cardiovasculares, neurológicas, VIH-SIDA, así como condiciones endocrinológicas como el hipotiroidismo, entre otras³⁶.

Además, se ha observado una correlación entre la depresión y el uso de ciertos medicamentos, tales como analgésicos (por ejemplo, indometacina), antibióticos (como ácido nalidíxico, isoniazida y sulfas), antihipertensivos (clonidina, metildopa, propranolol y bloqueadores de canales de calcio), así como digitálicos, corticoesteroides, anticonceptivos, L-dopa y antipsicóticos³⁶.

La OMS estima que aproximadamente el 3,8% de la población experimenta depresión, afectando al 5% de los adultos (4% entre hombres y 6% entre mujeres) y al 5,7% de los adultos mayores de 60 años. A nivel global, cerca de 280 millones de personas sufren de depresión, siendo aproximadamente un 50% más común entre mujeres que entre hombres³⁷.

2.1.2 Caracterización

Los TA se manifiestan a través de miedos, angustias, episodios de pánico y evitación de situaciones amenazantes. Estos síntomas pueden impactar negativamente en el desenvolvimiento social, académico y laboral de quienes los experimentan, surgiendo en contextos que, en realidad, no representan un riesgo palpable para la persona afectada. La causa de estos trastornos es compleja y se reconoce la influencia de factores genéticos y situaciones estresantes derivadas de la vida cotidiana³⁴. El diagnóstico de estos trastornos se realiza a través de criterios clínicos establecidos por el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM) y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) desarrollada por la Organización Mundial de la Salud³⁴.

La principal caracterización de la depresión se manifiesta en la tristeza, aunque esta puede no mostrarse de manera evidente o incluso estar ausente. Los pacientes suelen experimentar desesperanza y un intenso dolor emocional, lo cual resulta en una profunda agonía. Además, se presentan otros síntomas distintivos como la apatía, la anhedonia, la falta de energía (anergia) y la debilidad general (astenia). Junto con estos síntomas, es común observar una serie de alteraciones en el pensamiento, la atención, la memoria, los impulsos, los hábitos diarios y los ritmos circadianos; así como, en otras áreas que involucran la afectividad, la psicomotricidad y aspectos somáticos³⁸.

Estos síntomas somáticos aparecen con frecuencia, manifestándose en trastornos psicomotores o múltiples manifestaciones sin especificidad. En la motricidad, se observa desde una completa inhibición hasta una agitación severa, manifestándose desde un enlentecimiento hasta una inquietud psicomotora, junto con torpeza motora y retraso en la marcha³⁸. Además, los síntomas somáticos se manifiestan en diversos órganos y sistemas corporales, presentando cefaleas, visión borrosa, sequedad de boca, mareos, zumbidos en los oídos, opresión en el pecho, sensación de nudo en la garganta o el estómago, malestares abdominales inespecíficos como dispepsia y estreñimiento, diarrea, debilidad en los miembros, cambios en la libido, astenia, falta de energía general, dolores inespecíficos y migratorios, entre otros³⁸.

Estos síntomas pueden ser predominantes en el cuadro clínico o, incluso, pueden no manifestarse, lo que dificulta su correcta identificación, reconocimiento y diagnóstico, llegando en ocasiones a enmascarar los síntomas afectivos³⁸.

2.2 Tratamiento farmacológico para los trastornos depresivos y ansiosos

2.2.1 Antidepresivos

Los antidepresivos son psicofármacos utilizados en el tratamiento de las depresiones y son una contribución importante en el tratamiento de los TA. El efecto ansiolítico de estos medicamentos está respaldado por el Consensus Statement on Social Anxiety Disorder del International Consensus Group on Depression and Anxiety, ya que ayudan a prevenir episodios de ansiedad^{7,34}. La mayoría de los antidepresivos actúan en el sistema

monoaminérgico, el cual impacta en los neurotransmisores, especialmente la dopamina, serotonina y noradrenalina, aumenta así la disponibilidad en la hendidura sináptica y regula los receptores postsinápticos³⁴. El efecto clínico de estos medicamentos se evidencia entre dos y cuatro semanas después de iniciar el tratamiento, debido a adaptaciones en los neurotransmisores y sus receptores³⁴.

Las principales clases de antidepresivos incluyen los tricíclicos, ISRS e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)³⁴:

2.2.1.1 Clasificación de los antidepresivos³⁴:

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).
Ejemplos: Escitalopram, Sertralina.
- Inhibidores de la recaptación de serotonina noradrenalina (IRSN).
Ejemplos: Venlafaxina, Duloxetina, Paroxetina.
- Antidepresivos tricíclicos (TCA).
Ejemplos: Clomipramina, Imipramina.
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).
Ejemplos: moclobemida, fenzina.

Tabla 1. Principales medicamentos contra la depresión. Dosis de inicio, dosis máxima y efectos secundarios

Medicamento	Dosis inicial (MG)	Dosis total habitual por día – dosis extrema	Efectos adversos frecuentes
Fluoxetina	20	20 hasta 60 – 80	Insomnio, agitación, disfunción sexual, prolongación del QTc, hipotensión ortostática, toxicidad gastrointestinal
Sertralina	50	50 hasta 200 – 300	Insomnio, agitación, disfunción sexual, prolongación del QTc, hipotensión ortostática, toxicidad gastrointestinal
Escitalopram	10	10 a 20 – 30	Insomnio, agitación, disfunción sexual, prolongación del QTc, hipotensión ortostática, toxicidad gastrointestinal
Paroxetina	20	20 hasta 40 – 50	Anticolinérgico, somnolencia, insomnio/agitación, hipotensión ortostática, toxicidad gastrointestinal, prolongación del QTc, mayor aumento de peso
Fluvoxamina	50	50 hasta 200-300	Insomnio, agitación, disfunción sexual, prolongación del QTc, hipotensión ortostática, toxicidad gastrointestinal
Citalopram	20	20 hasta 40	Insomnio, agitación, disfunción sexual, prolongación del QTc, hipotensión ortostática, toxicidad gastrointestinal
Venlafaxina	37,5 hasta 75	75 hasta 375	Somnolencia, agitación, aumento de peso, prolongación QTc, disfunción sexual
Desvenlafaxina	25 hasta 50	50 hasta 100 – 400	Insomnio, disfunción sexual
Duloxetina	30 hasta 60	30 hasta 120	Insomnio, disfunción sexual
Agomelatina	25	25 hasta 50	Menor somnolencia, insomnio/agitación, disfunción sexual.
Bupropion	150	300-400	Insomnio, prolongación de intervalo QTc
Mirtazapina	15	15 hasta 45 – 60	Mayor somnolencia, anticolinérgico, prolongación de intervalo QTc, aumento de peso, disfunción sexual.
Trazodona	100	300 hasta 600	Somnolencia, prolongación de intervalo QTc, hipotensión ortostática, disfunción sexual.
Vortioxetina	10	20	Toxicidad gastrointestinal, disfunción sexual
Amitriptilina	25	150 hasta 300	Anticolinérgico, hipotensión ortostática, prolongación de intervalo QTc, disfunción sexual, aumento de peso.
Nortriptilina	25	50 hasta 150	Anticolinérgico, hipotensión ortostática, prolongación de intervalo QTc, disfunción sexual, aumento de peso.
Imipramina	25	150 hasta 300	Anticolinérgico, hipotensión ortostática, prolongación de intervalo QTc, disfunción sexual, aumento de peso.
Desipramina	25	150 hasta 300	Anticolinérgico, hipotensión ortostática, prolongación de intervalo QTc, disfunción sexual, aumento de peso.
Clomipramina	25	100 hasta 250	Anticolinérgico, hipotensión ortostática, prolongación de intervalo QTc, disfunción sexual, aumento de peso.
Doxepina	25	100 hasta 300	Anticolinérgico, hipotensión ortostática, prolongación de intervalo QTc, disfunción sexual, aumento de peso.

Fuente: Manejo del trastorno depresivo ¿Qué tratamiento elegir?³⁶.

2.2.2 Descripción general de grupos

Todos los antidepresivos mencionados anteriormente exhiben una eficacia similar en el tratamiento de la depresión. La elección entre ellos depende de factores específicos para cada paciente, como la presencia de enfermedades concomitantes, el riesgo de suicidio y la

respuesta previa a un antidepresivo en particular. El inicio de la acción suele manifestarse típicamente entre dos y cuatro semanas³⁹.

La primera opción de tratamiento farmacológico para adultos con diagnóstico de depresión y ansiedad incluye los ISRS como fluoxetina o sertralina. Estos son bien tolerados y seguros en caso de sobredosis, considerándose fármacos de primera línea en el tratamiento de la depresión. Se ha demostrado que la sertralina es segura en pacientes con infarto reciente de miocardio o angina inestable³⁹.

Los ISRS fueron desarrollados utilizando el método de diseño de fármacos, generando sensibilización de los heterorreceptores 5HT1A y desensibilización de los autorreceptores 5HT1A y heterorreceptores 5HT2A. Este mecanismo aumenta la disponibilidad de serotonina y del factor neurotrófico derivado del cerebro⁷.

En el caso de ser necesario cambiar de antidepresivo, la terapia de segunda línea implica el uso de un antidepresivo de primera línea que no se haya utilizado previamente⁴⁰.

La tercera línea de tratamiento incluye medicamentos como imipramina, clomipramina, paroxetina, escitalopram, citalopram, fluvoxamina, venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina, trazodona y bupropión³⁹. Aunque los tricíclicos presentan eficacia similar a los ISRS, se caracterizan por tener más efectos adversos, además de que la toxicidad constituye un problema en caso de sobredosis³⁹. Los IMAO presentan numerosas interacciones con fármacos y alimentos, por lo que su uso debe ser supervisado por un especialista⁴⁰.

2.3 ISRS

Los ISRS son medicamentos ampliamente utilizados en la práctica clínica. Estas formulaciones actúan mediante la inhibición del terminal axónico y la zona somatodendrítica. Se trata de compuestos con una buena absorción por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en un intervalo de 2-3 horas. Por lo general, experimentan metabolismo hepático, a veces generando metabolitos activos como sertralina y fluoxetina. Además, la eliminación suele ocurrir a través de la vía renal¹¹.

Aunque se han buscado tratamientos óptimos, se ha informado que entre el 20% y el 40% de los pacientes tratados con ISRS responden desfavorablemente o experimentan diversos efectos secundarios. Esto se ha asociado con el tipo de depresión y la susceptibilidad genética individual de cada persona al tratamiento⁷.

La intoxicación, los efectos secundarios o las reacciones adversas a los antidepresivos suelen observarse en pacientes que consumen una cantidad excesiva o fuera de las recomendaciones de la medicación que están tomando¹¹. La OMS define la reacción adversa a un medicamento como "una respuesta nociva que ocurre a dosis utilizadas para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad"⁴¹.

A pesar de que los ISRS son menos tóxicos en comparación con otros antidepresivos, presentan un cuadro complejo y de evolución difícil de prever¹¹. El riesgo de reacciones adversas de los ISRS depende de factores como la duración del tratamiento, la dosis y el ritmo de reducción de la dosis. Los síntomas comunes incluyen mareo, alteraciones sensoriales, trastornos del sueño, agitación, ansiedad, irritabilidad, confusión, inestabilidad emocional, náuseas, vómitos, diarrea, sudoración, palpitaciones, cefalea y temblor. Estos síntomas suelen empeorar al retirar bruscamente el medicamento, por lo que se recomienda una retirada gradual disminuyendo la dosis paulatinamente⁴¹.

Los efectos secundarios más frecuentes abarcan molestias gastrointestinales, náuseas, pérdida de apetito, insomnio, disfunción sexual, así como síntomas de activación e inquietud al inicio del tratamiento⁴². Estos medicamentos afectan la recaptación de serotonina a nivel plaquetario, alterando la función de coagulación y aumentando el riesgo de sangrado, especialmente a nivel gastrointestinal y en el período postoperatorio, entre otros escenarios. La combinación con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) puede intensificar este efecto. Es crucial destacar que la interrupción de los ISRS debe ser gradual, ya que una retirada abrupta puede desencadenar un síndrome de discontinuación⁴².

En algunos casos, los síntomas al disminuir la dosis o suspender el tratamiento pueden ser intolerables. En estas circunstancias, es necesario considerar volver a la dosis inicial y luego reducir gradualmente. Estos síntomas suelen manifestarse en los primeros días tras la

interrupción del tratamiento⁴³. Por tanto, se debe tener precaución con el efecto anticolinérgico, los síntomas extrapiramidales y la posibilidad de desarrollar un síndrome serotoninérgico, potencialmente mortal, asociado con estos fármacos¹¹.

2.3.1 Fluoxetina y sertralina

La fluoxetina y la sertralina son medicamentos pertenecientes al grupo de inhibidores de la recaptación de serotonina, y es crucial considerar las posibles interacciones que puedan surgir⁴². La fluoxetina se destaca como el activador más potente en este grupo y se distingue por tener la vida media más prolongada. Ello se debe a su degradación en el metabolito activo (norfluoxetina), que presenta una vida media tres veces más extensa que la propia fluoxetina (4-6 días)⁴³. Este aspecto puede dar lugar a problemas al cambiar a otro antidepresivo sin el tiempo necesario para eliminar la influencia del tratamiento previo⁴². La fluoxetina se metaboliza a través de la N-desmetilación vía CYP2C9 y CYP2C19, y en menor medida por CYP3A4. Además, sufre O-desalquilación a trifluorometilfenol vía CYP2C19 y CYP3A4. Es importante destacar las consideraciones farmacogenéticas, especialmente en relación con el tipo de metabolizador, ya que los metabolizadores pobres del CYP2C19 (2-5% en caucásicos y hasta 20% en asiáticos) están en mayor riesgo⁴⁴.

Por otro lado, la sertralina se considera el fármaco más seguro entre los antidepresivos para su uso en ancianos y en pacientes con alto riesgo cardiovascular. Esto se debe a su buena tolerancia y, por ende, a una mayor probabilidad de mejorar la eficacia con el aumento de la dosis en comparación con otros ISRS⁴³.

En cuanto a las reacciones adversas más frecuentes, se incluyen síntomas gastrointestinales como náuseas, diarrea, estreñimiento y dolor abdominal⁴⁴. Además, puede presentarse sequedad de boca, dispepsia, agitación, ansiedad, mareos, insomnio, nerviosismo, somnolencia, y temblores⁴⁴. También es posible que aparezca sudoración, palpitaciones, taquicardia y disfunción sexual⁴⁴.

En cuanto a las precauciones generales, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con riesgo de suicidio hasta que se produzca una mejora clínica en la depresión. Existe un riesgo potencial de desarrollo de síndrome serotoninérgico o episodios similares al síndrome

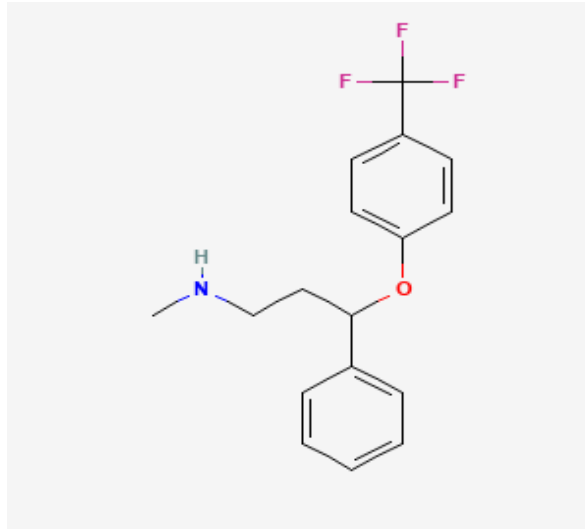
neuroléptico maligno, especialmente cuando se administra con otros fármacos serotoninérgicos y neurolépticos⁴⁴. Otros aspectos por considerar son la posibilidad de hipertermia, sudoración, alteraciones mentales, manifestaciones hemorrágicas, riesgo en pacientes epilépticos y alteración del control glucémico en pacientes diabéticos⁴⁴. Se destaca el riesgo de hiponatremia, especialmente en ancianos, pacientes tratados con diuréticos y cirróticos, para quienes se recomienda monitorizar los niveles de sodio semanas después de iniciar el tratamiento con ISRS⁴⁴.

En cuanto a la retirada del tratamiento, el riesgo de reacciones depende de varios factores, como la duración del tratamiento, la dosis y el ritmo de reducción. Se aconseja evitar la retirada abrupta⁴⁴. Los síntomas más frecuentes incluyen mareos, alteraciones sensoriales, alteraciones del sueño, agitación, ansiedad, irritabilidad, confusión, náuseas, vómitos, diarreas, sudores, palpitaciones, cefalea y temblor. Ante síntomas intolerables al reducir la dosis o suspender el tratamiento, se considera volver a la dosis previamente prescrita y reducir de forma más gradual⁴⁴. Estos síntomas suelen manifestarse en los primeros días de discontinuación del tratamiento, aunque en raras ocasiones se han reportado casos tras olvidar una dosis inadvertidamente⁴⁴.

2.3.1.1 Estructura química

Nombre IUPAC de la Fluoxetina: N -metil-3-fenil-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]propan-1-amina⁴⁵.

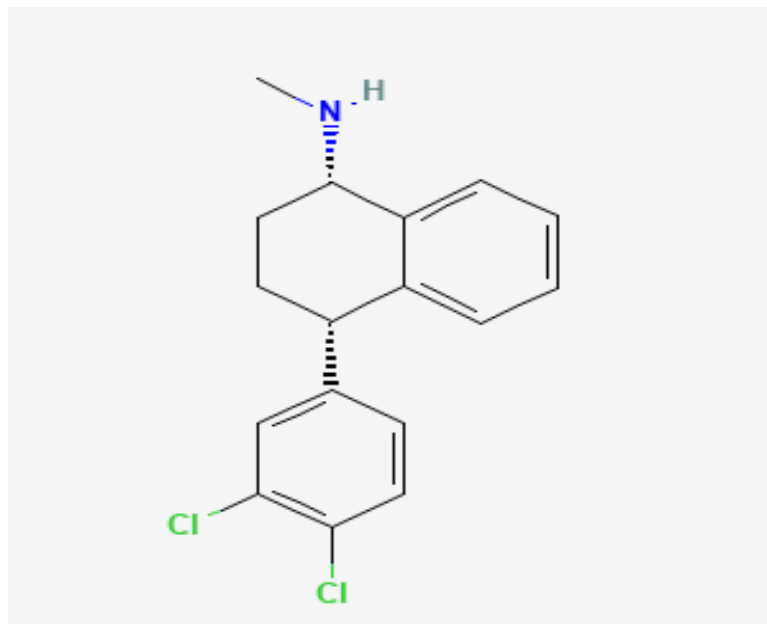
Figura 1. Estructura química 2D de Fluoxetina



Fuente: PubChem⁴³.

Nombre IUPAC de la Sertralina: (1 S ,4 S)-4-(3,4-diclorofenil) -N -metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina⁴⁶.

Figura 2. Estructura química 2D de Sertralina



Fuente: PubChem⁴⁶.

2.3.1.2 Mecanismo de acción

La fluoxetina pertenece a la clase de ISRS y, tal como su nombre indica, ejerce su efecto terapéutico al bloquear la recaptación presináptica del neurotransmisor serotonina. Esto conduce a un aumento en los niveles de 5-hidroxitriptamina (5-HT) en diversas regiones del cerebro. Además, la fluoxetina presenta una marcada afinidad por los transportadores de 5-HT, una afinidad más tenue por los transportadores de noradrenalina y ninguna afinidad por los transportadores de dopamina, lo cual indica su selectividad hacia 5-HT⁴⁵.

Se ha observado que la fluoxetina interactúa en cierta medida con el receptor 5-HT_{2C}, y se ha sugerido que a través de este mecanismo puede potencialmente aumentar los niveles de noradrenalina y dopamina en la corteza prefrontal⁴⁵.

La sertralina actúa de manera selectiva al inhibir la recaptación de serotonina (5-HT) en la membrana neuronal presináptica, incrementando así la actividad serotoninérgica. Este proceso resulta en un aumento de la concentración sináptica de serotonina en el sistema nervioso central (SNC), provocando diversos cambios funcionales asociados con una neurotransmisión serotoninérgica más intensa. Se postula que estos cambios son responsables de los efectos antidepresivos y beneficiosos en trastornos como el obsesivo-compulsivo y otros relacionados con la ansiedad, ya que se cree que dichos trastornos también se deben a la desregulación de la serotonina, al igual que la depresión⁴⁵.

En estudios con animales, se ha observado que la administración crónica de sertralina conduce a una regulación negativa de los receptores de norepinefrina en el cerebro. La sertralina exhibe afinidad por los sitios de unión de los receptores sigma-1 y 2, siendo su unión más fuerte a los sitios de sigma-1. En pruebas *in vitro*, la sertralina muestra escasa o nula afinidad por los receptores GABA, dopaminérgicos y serotoninérgicos (5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT₂), así como por los receptores benzodiazepínicos. Además, ejerce acciones inhibitoras débiles sobre la captación neuronal de norepinefrina y dopamina, y no presenta efectos inhibidores sobre la enzima monoaminoxidasa⁴⁵.

2.4 Síndrome Serotoninérgico

2.4.1 Definición

El SS se caracteriza por un conjunto de manifestaciones clínicas asociadas a la toxicidad provocada por la serotonina. Se trata de una condición potencialmente letal que surge como consecuencia de un aumento en la actividad de las neuronas serotoninérgicas en el sistema nervioso central, así como de modificaciones en la sensibilidad de los receptores periféricos de serotonina. Este síndrome puede manifestarse a raíz del uso de un solo medicamento en el contexto de una terapia, interacciones inadvertidas entre varios fármacos o como resultado de una sobredosis intencional de una sustancia específica y/o droga³⁰.

Es importante destacar que el SS no constituye una reacción farmacológica idiosincrásica, sino más bien una expresión de exceso de serotonina, abarcando un espectro de características clínicas que varían desde síntomas menores hasta situaciones críticas que pueden desembocar en la muerte³⁰. El síndrome serotoninérgico puede implicar un espectro de hallazgos clínicos, que a menudo incluyen cambios en el estado mental, hiperactividad autonómica y anomalías neuromusculares¹².

2.4.2 Sistema Serotoninérgico

La serotonina, también conocida como 5-HT, actualmente se vincula a la fisiopatología de diversos trastornos psiquiátricos. En el sistema nervioso central, las neuronas que contienen serotonina alcanzan su mayor concentración en la línea media de la protuberancia y el bulbo, especialmente en los núcleos dorsal y medial del raquí. Además, se encuentran en menor medida en el locus coeruleus, área postrema y área interpeduncular, de donde se originan proyecciones caudales y ventrales¹⁸.

1. **Proyecciones caudales:** Estas se dirigen hacia las astas dorsales de la médula espinal, donde la 5-HT desempeña un papel crucial en la percepción del dolor, vasoconstricción del músculo liso, agregación plaquetaria, peristaltismo intestinal, contracción urinaria y broncoconstricción¹⁸.

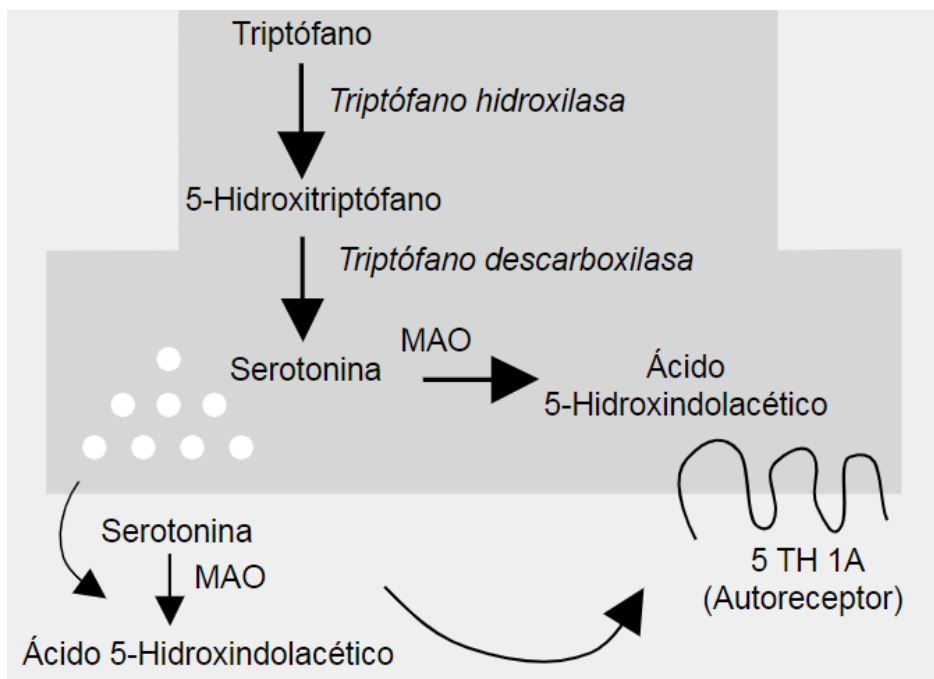
2. **Proyecciones ventrales:** Estas se extienden hacia los ganglios basales, glándula pineal, sistema límbico y corteza cerebral, modulando funciones neuroendocrinas, cognitivas y afectivas. Entre ellas se incluyen la regulación del afecto, sueño, apetito, temperatura, función sexual y control motor¹⁸.

Se han identificado siete tipos de receptores, del 5-HT1 al 5-HT7, a nivel pre y postsináptico, cada uno con varios subtipos. De estos, los receptores 5-HT1, especialmente el subtipo 5-HT1A, desempeñan un papel crucial en la fisiopatología del SS. Estos receptores se localizan principalmente en los cuerpos neuronales, regulan la liberación de serotonina como autorreceptores presinápticos y, a nivel postsináptico, tienen una función predominantemente inhibitoria¹⁸.

Los receptores 5-HT2, ubicados a nivel postsináptico, especialmente el subtipo 5-HT2A, están asociados con la vasoconstricción del músculo liso y la agregación plaquetaria a nivel periférico. Por otro lado, los receptores 5-HT3 y 5-HT4 están vinculados principalmente con la función gastrointestinal, promoviendo el vómito y el vaciamiento gástrico al ser estimulados tanto central como periféricamente¹⁸.

La serotonina se produce a nivel central en los núcleos del tallo cerebral y a nivel periférico en las células entero-cromafines intestinales. El L-triptófano, obtenido a través de la dieta, actúa como precursor primario y, mediante un aminoácido transportador, ingresa a la neurona. Después de una hidroxilación y una descarboxilación, se convierte finalmente en serotonina, que se almacena en vesículas para su liberación posterior en la hendidura sináptica. Una vez allí, la 5-HT puede recapturarse, a través de los autorreceptores presinápticos para ser almacenada nuevamente o degradarse mediante la monoamino oxidasa (MAO), transformándose en ácido 5-hidroxiindolacético¹⁸.

Figura 3. Fisiología normal de la liberación sináptica de serotonina



Fuente: Síndrome serotoninérgico¹⁸.

2.4.3 Fisiopatología

El síndrome serotoninérgico está vinculado con diversas familias y grupos de fármacos a través de mecanismos que afectan la síntesis, el metabolismo, la liberación, la recaptura de serotonina y la acción directa sobre los receptores²⁹.

Este síndrome se origina debido a la estimulación excesiva de los receptores postsinápticos 5-HT_{1A} y 5-HT₂, causada por un aumento en la disponibilidad de serotonina tanto a nivel central como periférico. Los niveles de serotonina pueden elevarse de diversas maneras¹⁸:

- 1. Aumento de la síntesis:** L-triptófano.
- 2. Aumento de la liberación:** anfetaminas, cocaína, fenfluramina, reserpina.
- 3. Disminución de la recaptación:** ISRS, antidepresivos tricíclicos, trazodona, venlafaxina, meperidina.

4. Disminución del metabolismo: Inhibidores de la monoaminooxidasa.

5. Estimulación directa de los receptores postsinápticos: buspirona, L-dopa, litio, LSD, trazodona.

La estimulación de los receptores 5-HT₃ y 5-HT₄ está relacionada con los síntomas gastrointestinales del síndrome y puede afectar la transmisión dopaminérgica¹⁸. Condiciones como arterioesclerosis, hipertensión e hipercolesterolemia pueden aumentar el riesgo de desarrollar el síndrome, ya que los pacientes con estas condiciones presentan daño en el endotelio vascular, pulmonar o ambos, con una reducción, tanto de la actividad de la MAOA endotelial como de la secreción de óxido nítrico derivado del endotelio. Esto puede disminuir el metabolismo de la serotonina y, por ende, aumentar su concentración¹⁸.

2.4.4 Epidemiología

El síndrome serotoninérgico se ha observado en diversas franjas etarias, abarcando desde recién nacidos hasta adultos mayores¹². Se postula que el aumento en la incidencia de esta condición guarda una relación directa con el creciente empleo de agentes serotoninérgicos en la práctica médica. Este síndrome ha sido documentado tanto en casos de sobredosis intencionada como en situaciones donde se aplicó hipotermia terapéutica en pacientes en paro cardíaco¹².

Los ISRS constituyen posiblemente el grupo farmacológico más frecuentemente vinculado al SS. Según el Sistema de Vigilancia de Exposiciones Tóxicas de Estados Unidos, se reportan de manera sistemática decenas de miles de exposiciones a ISRS, muchas de las cuales están asociadas con el síndrome serotoninérgico. En particular, los ISRS tienden a ser menos frecuentes como causa de síndrome serotoninérgico grave en comparación con los medicamentos IMAO. Los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina-Norepinefrina, como desvenlafaxina y venlafaxina, presentan una probabilidad ligeramente superior de inducir el síndrome en comparación con los ISRS, pero esta probabilidad es varias veces menor en comparación con la coingestión de IMAO¹².

No obstante, la incidencia real del SS podría estar subestimada en estas cifras debido a varias razones¹²:

1. Las manifestaciones podrían atribuirse erróneamente a otras causas, los casos leves podrían pasarse por alto, o los profesionales de la salud podrían no sospechar la presencia de la afección.
2. La ingesta simultánea de múltiples estimulantes, como anfetaminas con agentes serotoninérgicos, podría dar lugar a una combinación de toxidromos excitatorios que no se clasificarían fácilmente como toxicidad serotoninérgica pura.
3. En la literatura, abundan informes que atribuyen de manera equivocada signos y síntomas inespecíficos, sin una etiología precipitante clara, al SS.

La proporción de adultos en tratamiento con antidepresivos en Estados Unidos ha aumentado del 6% en 1999 al 10,4% en 2010, y los datos más recientes de 2018 reflejan un incremento al 13,8%. Sin duda, la incidencia del SS también ha experimentado un alza en las últimas décadas, debido a un aumento en los diagnósticos de depresión, la creciente prescripción de antidepresivos, el incremento en el uso de drogas ilícitas y los intentos de autoeliminación con antidepresivos¹². No obstante, la incidencia real del SS permanece como una incógnita, ya que suele no diagnosticarse y, por ende, se informa en menor medida, siendo una condición poco común²⁹.

2.4.5 Características

El síndrome serotoninérgico abarca un espectro de enfermedades en el que se cree que la intensidad de los hallazgos clínicos refleja el grado de actividad serotoninérgica. Los cambios del estado mental pueden incluir ansiedad, inquietud, desorientación y delirio agitado¹². Las manifestaciones autonómicas pueden incluir diaforesis, taquicardia, hipertermia, hipertensión, vómitos y diarrea. La hiperactividad neuromuscular puede manifestarse como temblor, mioclonía, hiperreflexia y signo de Babinski bilateral. La hiperreflexia y el clonus son particularmente frecuentes; estos hallazgos, así como la rigidez, son más pronunciados en las extremidades inferiores. En casos graves, la rigidez muscular puede enmascarar la mioclonía y la hiperreflexia. Aunque infrecuentes, los casos mortales de

síndrome serotoninérgico se asocian a hipertermia y convulsiones, siendo estas últimas a menudo un evento preterminal¹².

Sigue habiendo dudas sobre el punto exacto en el que los signos serotoninérgicos asociados a la administración terapéutica de fármacos se convierten en la reacción tóxica conocida como síndrome serotoninérgico. El punto de transición probablemente dependa de una evaluación de los riesgos y beneficios de la terapia. Por ejemplo, un individuo tratado por depresión mayor con un agente serotoninérgico puede desarrollar temblor leve e hiperreflexia. Aunque técnicamente cumpla los criterios diagnósticos del síndrome serotoninérgico, el paciente puede beneficiarse más (es decir, estar significativamente menos deprimido) con la administración continuada del agente, aunque produzca signos evidentes pero tolerables de exceso serotoninérgico. Sin embargo, los médicos deben ser extremadamente cuidadosos de no añadir otros fármacos serotoninérgicos al régimen de dicho paciente y deben permanecer vigilantes ante cualquier empeoramiento de su estado¹².

La historia del paciente debe incluir una descripción detallada de los fármacos de prescripción, medicamentos de venta libre, sustancias ilícitas y suplementos dietéticos utilizados, así como cualquier cambio en la dosificación y el horario. Los médicos deben preguntar sobre la dosis, la formulación y cualquier cambio reciente en la medicación. Los episodios de síndrome serotoninérgico relacionados con un inhibidor de la monoaminoxidasa, en comparación con un ISRS, pueden ser más graves y provocar resultados adversos con mayor frecuencia, incluida la muerte¹².

También es importante la descripción de los síntomas, su aparición y su velocidad de cambio. La mayoría de los casos de síndrome serotoninérgico se presentan dentro de las 24 horas, y la mayoría dentro de las seis horas, de un cambio en la dosis o de la iniciación de un fármaco¹².

Los pacientes con ingestiones intencionadas suelen desarrollar mayor toxicidad que aquellos con exposiciones accidentales, por lo que es importante preguntar directamente al paciente sobre su intención. Sin embargo, la información obtenida del paciente con sobredosis suele ser poco fiable, por lo que debe buscarse confirmación. El paciente, los familiares, los amigos, el personal de los servicios médicos de urgencia y la policía deben

proporcionar más antecedentes, incluidos los trastornos comórbidos y los signos y síntomas¹².

Los hallazgos pertinentes del examen físico pueden incluir¹²:

- Hipertermia.
- Agitación.
- Movimientos oculares lentos, continuos y horizontales (denominados clonus ocular).
- Pupilas dilatadas.
- Temblor.
- Acatisia.
- Hiperreflexia tendinosa profunda (frecuente).
- Clonus muscular inducible o espontáneo (frecuente).
- Rigidez muscular.
- Signos de Babinski bilaterales.
- Membranas mucosas secas.
- Piel enrojecida y diaforesis.

2.4.6 Fármacos asociados al SS

La mayoría de los medicamentos relacionados con el síndrome pertenecen a la categoría de antidepresivos, tales como los IMAO, los ISRS, los TCA e IRSN. Sin embargo, hay otros grupos de medicamentos que también pueden provocar el síndrome serotoninérgico, entre ellos antipsicóticos atípicos, analgésicos opioides, triptanos, antieméticos, antitusígenos y antimicrobianos. Además, tanto los psicoestimulantes como muchas drogas de abuso, así como algunos suplementos herbales, también poseen propiedades serotoninérgicas, como se puede observar en la tabla 2³⁰.

Tabla 2. Grupos de fármacos relacionados con el SS

ISRS	Sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram.
Otros antidepresivos	Trazadona, nefazodona, buspirona, clomipramina, venlafaxina, selegilina, duloxetina, bupropion.
IMAO	fenelzina, moclobemida, dorgilina, isocarboxazida.
Antipsicóticos	Risperidona, olanzapina, mirtazapina.
Anticonvulsivantes	Valproato, carbamazepina.
Analgésicos	Meperidina, fentanil, tramadol, pentazocina, tapentadol, morfina, metadona, codeína, oxicodona, buprenorfina.
Antieméticos	Ondansetrón, granisetron, metoclopramida.
Antimigrañosos	Sumatriptán (triptano).
Fármacos bariátricos	Sibutramina.
Antibióticos	Linezolid (tiene efecto IMAO).
Antiviral	Ritanovir (inhibe el citocromo p-450 su isoforma enzimática 3A4).
Antitusígeno	Dextrometorfano.
Drogas de abuso	3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA o “éxtasis”), dietilamida de ácido lisérgico (LSD-25), 5 metoxidiisopropiltriptamina, Peganum harmala (“ruda siria”, contiene harmina y harmalina, ambas inhibidoras de la MAO), cocaína, catinona.
Suplementos dietéticos y productos a base de hiervas	L-triptófano (incrementa la producción de serotonina, Hypericum perforatum, Panax ginseng (ginseng), nuez moscada.
Otros	Litio, metilfenidato, cloruro de metiltionina (azul de metileno).

Fuente: Síndrome serotoninérgico³⁰.

2.4.7 Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas del SS están directamente relacionadas con las funciones de las neuronas serotoninérgicas en el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico. Los síntomas abarcan diversos aspectos, tales como cambios en el estado mental, que van desde agitación hasta confusión y coma; alteraciones autonómicas como taquicardia, presión arterial elevada o inestable, diaforesis, diarrea o aumento de los ruidos intestinales, náuseas, vómitos, enrojecimiento de la piel y sequedad en las mucosas; anomalías neuromusculares como movimientos oculares lentos, continuos y horizontales, rigidez, hiperreflexia, temblores y escalofríos¹².

Las manifestaciones se pueden clasificar en leves, moderadas o severas. Los casos leves incluyen midriasis, taquicardia, diaforesis, fiebre inferior a 41°C, ansiedad, acatisia, mioclono, hiperreflexia leve y temblor intermitente. En los casos moderados se observa fiebre superior a 41°C, diarrea, diaforesis, taquicardia, confusión, agitación, hiperreflexia, clonus inducible, clonus ocular y mioclono. En los casos severos, la fiebre supera los 41°C, se presenta delirio, coma, aumento del tono muscular e hiperreflexia¹².

La severidad varía y puede resultar letal, siendo la muerte consecuencia de rabdomiólisis con falla renal, hiperpotasemia, acidosis metabólica, coagulación intravascular diseminada o síndrome de distrés respiratorio agudo¹².

2.4.8 Síntomas

Figura 4. Triada de síntomas del SS según porcentaje de frecuencia

Autonómicos		Mentales		Neurológicos	
%	Síntoma	%	Síntoma	%	Síntoma
38	Fiebre	46	Confusión	58	Mioclonus
33	Taquipnea/disnea	42	Coma	54	Tremor
33	Diaforesis	33	Hiperactividad	42	Escalofrío
33	Taquicardia	21	Agitación	42	Rigidez
13	Diarrea	8	Insomnio	29	Hiperreflexia
8	Epífora	4	Estupor	29	Convulsiones
8	Flushing			21	Ataxia
8	Hipertensión			21	Midriasis
8	Hipotensión			13	Pérdida reflejo plantar
4	Retención urinaria			8	Akatisia
				8	Náusea

Fuente: El síndrome serotoninérgico²⁰.

2.4.9 Diagnóstico

El síndrome serotoninérgico a menudo pasa desapercibido y, con frecuencia, los médicos pasan por alto estos casos debido a la complejidad de los síntomas y a su similitud con otros síndromes o patologías. Por esta razón, es crucial tener una comprensión clara de los síntomas característicos de este síndrome, que incluyen la identificación de agentes serotoninérgicos y la presencia de contracciones musculares específicas⁴⁷.

El diagnóstico del SS se basa en hallazgos clínicos, y recomendamos emplear las Reglas de Decisión de los Criterios de Toxicidad de Hunter para su identificación¹².

Aunque el SS no suele ser un diagnóstico de exclusión si se cumplen los Criterios de Hunter, es improbable que los pacientes que reciben una dosis estable de un agente serotoninérgico desarrollen dicho síndrome¹². Por lo tanto, las autoridades sugieren que la presencia de agente serotoninérgico se defina de manera específica, como uno de los siguientes criterios para realizar un diagnóstico definitivo:

- Sobredosis con un agente serotoninérgico, excluyendo un agonista directo de los receptores de serotonina¹².
- Interacción medicamentosa entre dos agentes serotoninérgicos, excepto cuando ambos son agonistas directos de los receptores de serotonina¹².
- Inicio o aumento de la dosis de un agente serotoninérgico o un agente que disminuye el metabolismo del agente serotoninérgico¹².

2.4.9.1 Criterios Diagnósticos

Se han formulado diversos conjuntos de criterios diagnósticos para definir el SS, entre los cuales destacan los Criterios de Hunter y los de Sternbach, siendo los primeros los más precisos (con una sensibilidad del 84% y especificidad del 97% al compararse con el estándar de oro del diagnóstico realizado por un médico toxicólogo)¹².

- **Criterios diagnósticos de Hunter:** Para cumplir con estos criterios, el paciente debe haber ingerido un medicamento serotoninérgico y presentar al menos uno de los siguientes³⁰:
 1. Clonus espontáneo.
 2. Clonus inducible acompañado de agitación o diaforesis.
 3. Clonus ocular acompañado de agitación o diaforesis.
 4. Temblor e hiperreflexia.
 5. Temperatura superior a 38 °C junto con hipertensión y clonus ocular o clonus inducible.
- **Criterios diagnósticos de Sternbach:**
 1. Adición reciente o aumento de la medicación serotoninérgica³⁰.
 2. Al menos tres de los siguientes síntomas: agitación, ataxia, diaforesis, diarrea, hiperreflexia, hipertermia, cambios en el estado mental, mioclonos, temblor, tremor²⁸.
 3. Ausencia de adición de neurolepticos o aumento de dosis antes del inicio de los síntomas³⁰.
 4. Exclusión de diagnósticos relacionados con infecciones, abstinencia u otras intoxicaciones o trastornos metabólicos. Debido a que el SS se diagnostica

clínicamente, no existe una prueba de laboratorio que confirme el diagnóstico, y la concentración sérica de serotonina no guarda correlación con la presentación clínica³⁰.

2.4.9.2 Diagnóstico Diferencial

El inicio de los síntomas suele ser rápido, generalmente a las pocas horas de comenzar a tomar el fármaco o ajustar la dosis. En muchos casos, los síntomas se resuelven dentro de las 24 horas después de suspender la administración del medicamento. Por esta razón, resulta de suma importancia realizar un diagnóstico correcto y diferencial en pacientes que presentan estos síntomas⁴⁷. Los diagnósticos diferenciales abarcan entidades como el síndrome neuroléptico maligno, el síndrome anticolinérgico y la hipertermia maligna. Además, se deben considerar otras posibles causas, como el tétanos, la meningitis, la encefalitis, la sepsis, el golpe de calor o la insolación⁴⁷.

El diagnóstico diferencial del SS debe abordarse considerando entidades capaces de generar tanto disfunción autonómica como rigidez muscular. Esta lista incluye infecciones del sistema nervioso central como la encefalopatía herpética, enfermedades metabólicas, necrosis miocárdica, delirium tremens, intoxicación o abstinencia de sustancias como cocaína, anfetaminas, LSD, y toxicidad por carbamazepina o litio¹⁸. Sin embargo, el énfasis principal en el diagnóstico diferencial debe ponerse en el síndrome neuroléptico maligno¹⁸. En este último, asociado al uso de antipsicóticos y causado por un antagonismo de los receptores dopaminérgicos, los síntomas se presentan de manera más gradual que en el SS, surgen días o semanas después de iniciar el tratamiento, raramente se manifiestan con una sola dosis del medicamento, la sintomatología afecta más gravemente la vida del paciente, y la hiperreflexia y el mioclonus son poco frecuentes, mientras que la rigidez muscular, la fiebre y los cambios autonómicos, así como la leucocitosis, son mucho más comunes y severos¹⁸.

2.4.10 Tratamiento

Frente a la sospecha clínica del SS, es esencial considerar cinco principios fundamentales para su tratamiento³⁰:

1. Descontinuación de todos los agentes serotoninérgicos.
2. Aplicación de cuidados de soporte orientados a normalizar los signos vitales.
3. Sedación mediante el uso de benzodiazepinas.
4. Administración de antagonistas de la serotonina.
5. Evaluación de la necesidad de reintroducir agentes serotoninérgicos causales después de la resolución de los síntomas.

La aplicación de estos principios varía según la gravedad de la enfermedad. En casos leves, la interrupción de medicamentos, cuidados de soporte y sedación con benzodiazepinas suele ser suficiente³⁰. Pacientes moderadamente enfermos requieren un tratamiento más agresivo para abordar la inestabilidad autonómica, posiblemente con un antagonista de la serotonina³⁰.

Los cuidados de soporte y la sedación constituyen el pilar de la terapia, incluyendo la administración de oxígeno (manteniendo una saturación por encima del 94%), líquidos intravenosos, monitorización cardíaca continua y corrección de los signos vitales¹⁸. La sedación con benzodiazepinas intravenosas es crucial para controlar la agitación y corregir leves aumentos de presión arterial y frecuencia cardíaca¹⁸.

En la hipertermia asociada con el SS, no se recomienda el uso de antipiréticos como el paracetamol, ya que la elevación de la temperatura corporal se debe a la actividad muscular, no a una alteración en la termorregulación hipotalámica¹⁸. El control de la hipertermia implica la eliminación de la actividad muscular excesiva, y los pacientes con temperaturas superiores a 41.1 °C pueden requerir sedación, parálisis e intubación endotraqueal de secuencia rápida¹⁸.

En cuanto al antídoto, la ciproheptadina, un antagonista del receptor de histamina 1 con propiedades 5-HT1A y 5-HT2A, es recomendada. Sin embargo, se debe tener en cuenta que solo está disponible en forma oral. La dosis inicial es de 12 mg, seguida de 2 mg cada dos horas por sonda nasogástrica u orogástrica hasta observar la respuesta clínica¹⁸.

Se realizan pruebas de laboratorio como hemograma, electrolitos, nitrógeno ureico y creatinina, pruebas de toxicología en sangre y orina, función tiroidea, CPK con isoenzimas, examen general de orina, hemocultivos y, en algunos casos, pruebas de líquido cefalorraquídeo¹⁸.

La mayoría de los casos revierte en 24 horas después de la discontinuación de los medicamentos serotoninérgicos y el inicio del tratamiento. Sin embargo, la necesidad de terapia intensiva y la intubación endotraqueal pueden ser requeridas en casos más graves, con una mortalidad que oscila entre el 2-12%¹⁷. La reintroducción de la medicación debe realizarse con extrema precaución, considerando alternativas y educando al paciente sobre la no automedicación¹⁷.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

A continuación, se describe el capítulo III correspondiente al marco metodológico, en el cual se presenta de manera detallada la forma en la que se dará respuesta a los objetivos y a la pregunta de investigación planteados en la presente investigación. El presente apartado tiene como finalidad aclarar de manera amplia como fueron elegidas las bases del análisis de los datos recolectados, las cuales se ajustan al tipo de investigación de revisión sistemática.

Según Azuero⁴⁹, el formular un marco metodológico en una investigación requiere descubrir los supuestos del estudio para que de esa manera se reconstruyan los datos a partir de conceptos teóricos. Es decir, se detalla cada aspecto seleccionado que deben ser justificados por el investigador y se utilizan para responder al “como” de la investigación. Además, se describe el tipo de datos que se quiere buscar para dar respuesta a los objetivos, así como describir los distintos métodos y técnicas que se emplearan con el fin de obtener la información necesaria.

3.1 Revisión sistemática

Una revisión sistemática implica la elaboración de un resumen crítico y reproducible de los resultados presentes en las publicaciones disponibles sobre un tema o cuestión específica. Su objetivo principal es identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible, al mismo tiempo que señala las lagunas de información existentes con el propósito de abordar futuras preguntas pendientes. Este tipo de revisiones se caracteriza por su explicitud y sistematicidad, lo que contribuye a reducir la probabilidad y magnitud de sesgos⁵⁰.

Para llevar a cabo una revisión sistemática de manera efectiva, es necesario que participen al menos dos revisores que trabajen de forma simultánea y ciega en la adquisición y síntesis de la evidencia. El proceso de revisión debe estar cuidadosamente planificado y desarrollado con antelación, con el fin de minimizar sesgos y descartar estudios irrelevantes o de baja calidad.

Debido al incremento significativo de la literatura científica, los artículos de revisión en la actualidad son un punto de información fundamental. Las revisiones sistemáticas

proporcionan una síntesis crítica de la evidencia disponible, facilitando una mayor comprensión en respuesta a una pregunta científica⁵⁰.

3.2 Diseño de la revisión de la literatura

La síntesis de investigación mixta representa la más reciente adición a los repertorios de métodos mixtos y revisión sistemática en investigación. Este término se refiere a un tipo específico de revisión sistemática diseñada para integrar los resultados de estudios tanto cualitativos como cuantitativos en un ámbito común de investigación empírica⁵¹.

Sandelowski et al.⁵¹, proponen que la síntesis de investigación mixta requiere abordar los desafíos generados por la diversidad metodológica presente tanto dentro como entre los estudios cualitativos y cuantitativos. Se centran en tres diseños básicos de investigación que se adaptan a esta diversidad, estos son: diseños segregados, integrados y contingentes⁵¹.

3.2.1 Diseño integrado

En el diseño integrado, se busca minimizar las diferencias metodológicas entre estudios cualitativos y cuantitativos, partiendo del supuesto de que ambos tipos de investigación generan hallazgos que pueden integrarse de manera fluida. Este enfoque se sustenta en supuestos fundamentales⁵¹:

- Las diferencias entre estudios cualitativos y cuantitativos no justifican realizar análisis y síntesis por separado.
- La distinción entre estudios cualitativos y cuantitativos no es necesariamente clara.
- Ambos tipos de estudios pueden abordar los mismos propósitos y preguntas en un área de investigación común.
- Es viable realizar síntesis de hallazgos cualitativos y cuantitativos utilizando métodos diseñados para ambos tipos de resultados.

El diseño integrado resulta más apropiado cuando los hallazgos cualitativos y cuantitativos en un ámbito de investigación específico pueden confirmarse, ampliarse o refutarse mutuamente⁵¹.

3.3 Estrategias de búsqueda

Las estrategias de búsqueda pueden ser clasificadas en categorías como exhaustiva, selectiva o utilitaria⁵². La estrategia selectiva constituye una alternativa en la cual se elige un conjunto limitado de recursos o se buscan todos los estudios primarios pertinentes dentro de criterios muy específicos y precisamente delimitados. Los recursos seleccionados y los criterios de exclusión deben tener una base sustantiva que esté relacionada con el problema de investigación o el fenómeno en estudio⁵².

Se recomienda llevar a cabo una evaluación de la calidad de las fuentes y realizar dos etapas de filtración de los estudios primarios, las cuales deben describirse claramente en cuanto a los criterios utilizados para la inclusión y exclusión, así como la cantidad de trabajos descartados en cada caso. Se subraya que la elección de la estrategia siempre debe basarse en las preguntas de investigación y las características del fenómeno en estudio⁵².

La presente investigación se llevó a cabo mediante una estrategia de búsqueda selectiva, acercándose a los parámetros mencionados anteriormente. En este sentido, se utilizó la base de datos correspondiente a PubMed.

En el proceso, se aplicaron diversos filtros para extraer los artículos que cumplieran con los criterios establecidos, centrándose en un período comprendido entre 2017 y 2023, y estableciendo criterios de inclusión y exclusión que permitieron descartar artículos en función del idioma, acceso no gratuito o contenido no funcional.

3.3.1 Fuentes de información

Se emplearon artículos científicos en inglés y español como fuentes de información, los cuales fueron obtenidos de las bases de datos en línea de Pubmed.

Existen tres tipos fundamentales de fuentes de información: Fuentes Primarias (que incluyen libros, monografías, antologías, artículos científicos y trabajos de tesis de diploma, maestría y doctorado, así como otras disertaciones). Fuentes Secundarias (compilaciones, resúmenes y listados de referencia). Fuentes Terciarias (documentos como catálogos de libros básicos que contienen referencias y datos bibliográficos, nombres y títulos de revistas, así como otras publicaciones periódicas, nombres de boletines, conferencias, simposios y otros eventos científicos)⁵³.

En esta investigación, se empleó exclusivamente fuentes de información primarias y secundarias, ya que el objetivo es explorar específicamente artículos científicos.

Estas fuentes son cruciales para identificar aquellas que realizan o respaldan estudios o proyectos de investigación. Además, las fuentes de información tienen como propósito respaldar la investigación, analizar y determinar si la teoría y la investigación buscadas proporcionan una dirección a seguir dentro del marco de nuestro estudio⁵³.

3.3.2 Bases de datos consultadas

En esta investigación se utilizaron bases de datos de Pubmed. En PubMed se encontraron 533 artículos, de los cuales se descartaron 433 y se utilizaron 100.

Además, se utilizaron las bases de datos de Redalyc, Science Direct y Clinical Key, como se puede ver en el anexo 1. Sin embargo, todos los resultados encontrados de esas bases de datos fueron descartados en primer filtro.

3.3.3 Criterios de búsqueda

Tabla 3. Criterios de búsqueda

Base de datos	Criterios de búsqueda	Cantidad encontrada
PubMed	Serotonergic syndrome	148
	SSRI AND Serotonergic syndrome	97
	Serotonergic syndrome AND risk factors	79
	Serotonergic syndrome AND clinical features	75
	Serotonin syndrome AND clinical management.	93
	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.	41

Fuente: Elaboración propia.

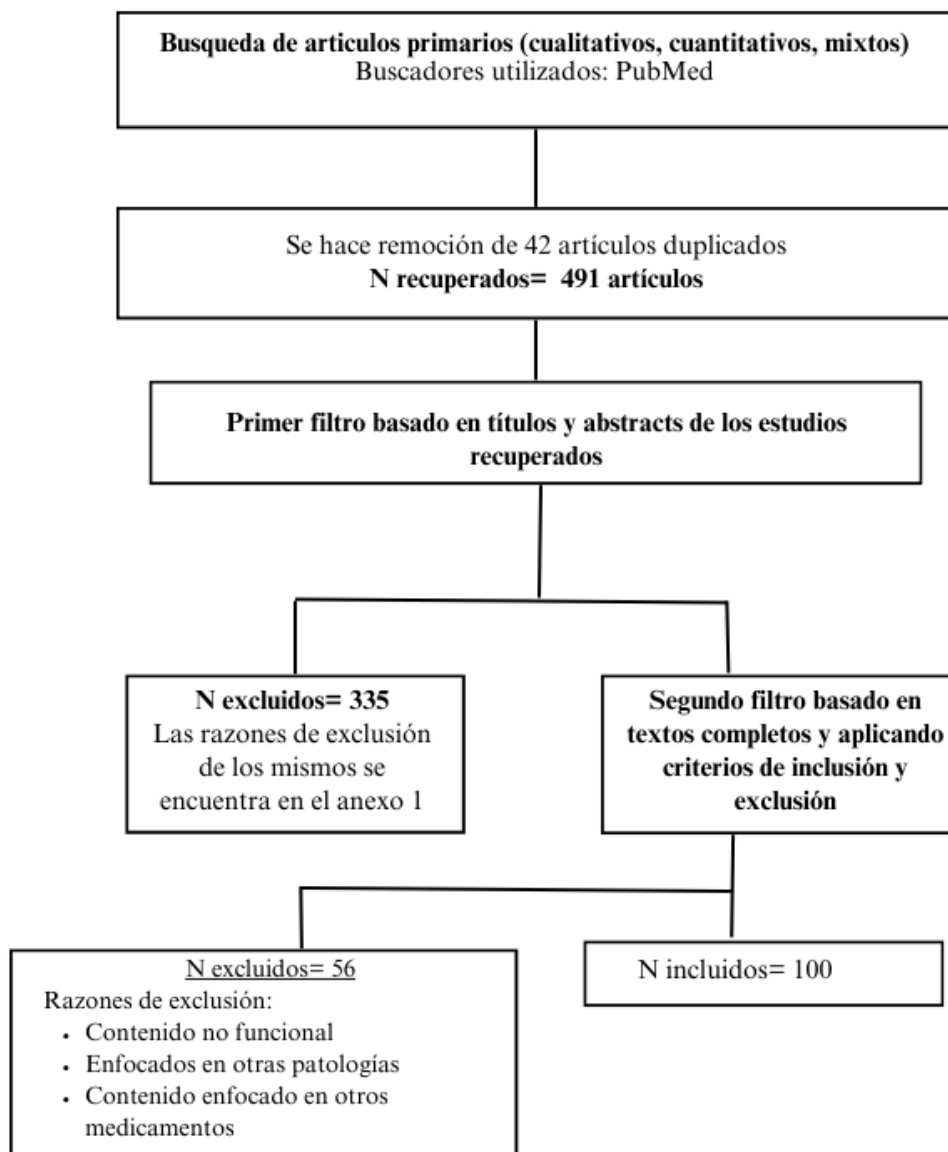
3.3.4 Criterios de inclusión y exclusión

Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	<p>Se analizarán únicamente artículos científicos publicados entre el 2017-2023, para garantizar la vigencia de los estudios.</p> <p>Se hará uso exclusivamente de motores de búsqueda confiables, que generen resultados basados en evidencia científica.</p> <p>Se utilizarán los buscadores como ScienceDirect, Redalyc y ClinicalKey, Pubmed.</p> <p>Se hará uso únicamente de artículos en los idiomas inglés y español.</p> <p>Se utilizarán artículos científicos publicados en América y Europa.</p> <p>Se analizarán artículos científicos que hablen sobre el síndrome serotoninérgico aunado al uso de antidepresivos.</p> <p>Se revisarán y utilizarán artículos de estudios enfocados en personas mayores de 18 años.</p>
Criterios de exclusión	<p>Se excluirán artículos con idiomas diferentes al inglés o al español.</p> <p>No se tomará en cuenta artículos o estudios de fuentes no confiables.</p> <p>Se excluirán artículos publicados antes del 2017.</p> <p>No se tomará en cuenta resultados que no tengan evidencia científica.</p> <p>No se incluirán artículos referentes a los medicamentos estudiados, pero con un enfoque fuera del establecido en los objetivos</p> <p>Estudios basados en poblaciones con edades inferiores a los 18 años.</p>

Fuente: Elaboración propia.

3.3.5 Proceso de selección de la información (diagrama de flujo)



Fuente: Elaboración propia

3.3.6 Clasificación según niveles de evidencia

Tabla 5. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%
1A	Meta-análisis y revisión sistemática	33	33	33
1B	Ensayos clínicos	5	5	5
2A	Estudios de cohortes	17	17	17
3B	Estudios de casos	45	45	45

Fuente: Elaboración propia.

3.3.7 Cuadro metodológico de categoría de análisis

Tabla 6. Cuadro metodológico de categorías de análisis

Objetivo específico	Categoría de análisis	Definición conceptual	Subcategorías de análisis
Describir los hallazgos recientes de la investigación clínica en relación con los mecanismos regulatorios que permiten la acción terapéutica de los medicamentos ISRS.	Mecanismos regulatorios	Los mecanismos regulatorios son la manera en la que los medicamentos u otras sustancias producen un efecto farmacoterapéutico en el cuerpo ⁵² .	Mecanismos regulatorios de los medicamentos ISRS y sertralina y fluoxetina.

<p>Identificar factores de riesgo y condiciones clínicas asociadas el desarrollo de síndrome serotoninérgico en pacientes adultos diagnosticados con trastorno depresivo y/o ansioso.</p>	<p>Síndrome serotoninérgico</p>	<p>Se trata de una condición potencialmente letal que surge como consecuencia de un aumento en la actividad de las neuronas serotoninérgicas en el sistema nervioso central²⁸.</p>	<p>Factores de riesgo del SS. Agentes causales del SS. Condiciones clínicas del SS.</p>
<p>Discutir aspectos de seguridad, eficacia y recomendaciones terapéuticas para el manejo clínico de los pacientes tratados con estos medicamentos.</p>	<p>Manejo clínico</p>	<p>Conjunto planificado de medios que objetivamente se requiere como un plan terapéutico para curar o aliviar una lesión⁵³.</p>	<p>Seguridad, eficacia y recomendaciones terapéuticas para tratamiento y manejo clínico de los pacientes con SS.</p>

Fuente: Elaboración propia basado en las referencias^{52,28,53}.

CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

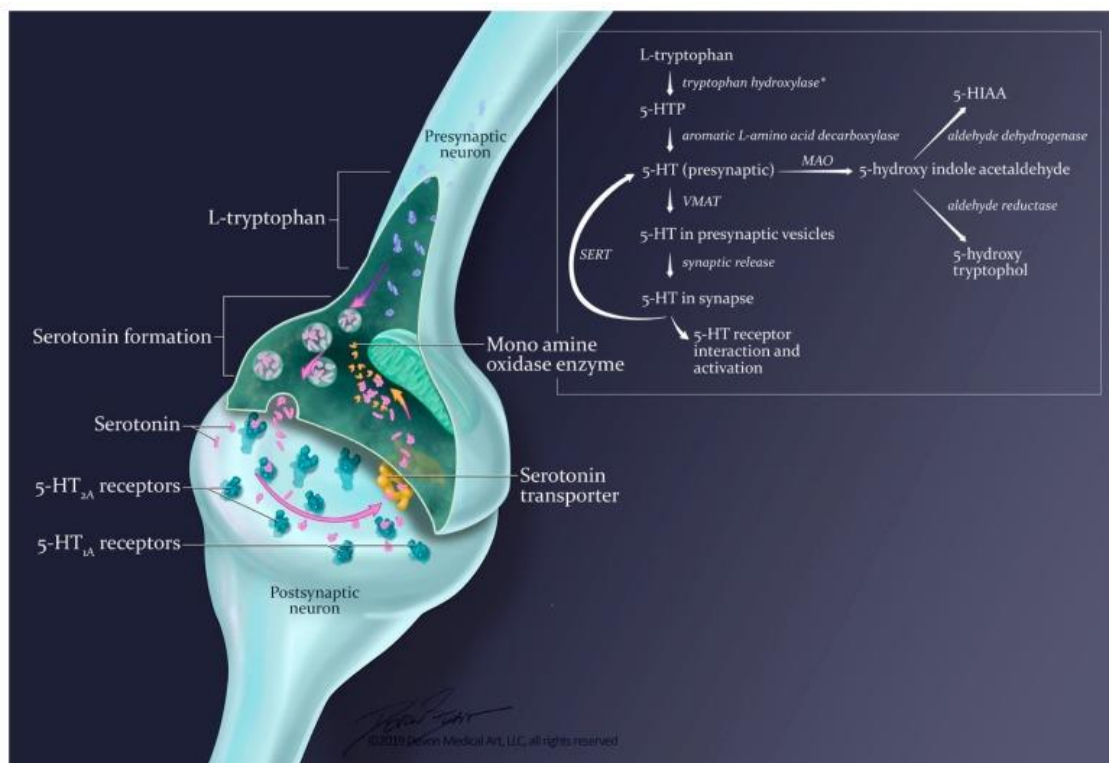
4.1 Hallazgos recientes de la investigación clínica en relación con los mecanismos regulatorios que permiten la acción terapéutica de los medicamentos ISRS.

Los mecanismos regulatorios de los medicamentos ISRS en los últimos años han llamado la atención debido a su bajo perfil de efectos secundarios, estos mecanismos se relacionan con la inhibición de la serotonina en el sistema nervioso, por lo cual, para comprenderlos de una mejor manera, es necesario tener conocimientos básicos de la síntesis y eliminación de serotonina⁵⁴.

La serotonina, también conocida como 5-HT, se deriva del triptófano y se encuentra principalmente en el tracto gastrointestinal, las plaquetas y el SNC (sistema nervioso central)⁵⁴. Aunque el SNC regula una variedad de funciones fisiológicas, el sistema nervioso periférico participa particularmente en la regulación de la motilidad gastrointestinal y la vasoconstricción⁵⁵. La farmacología de los receptores de serotonina es compleja y ha provocado cambios en la comprensión de las clasificaciones tradicionales de agonistas y antagonistas⁵⁶.

El L-5-hidroxitriptófano (5-HTP) se produce a partir del triptófano por el triptófano hidroxilasa (TPH) y su descarboxilación produce serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT). Como se observa en la figura 5, el primer paso en la síntesis de serotonina es la conversión de L-triptófano en 5-hidroxitriptófano mediante la enzima triptófano hidroxilasa. Cuando se inhibe esta respuesta, la serotonina se reduce⁵⁴. Luego, la enzima aromática L-aminoácido descarboxilasa convierte el 5-hidroxitriptófano en serotonina. La serotonina se almacena en vesículas mediante transportadores vesiculares de monoaminas y su absorción libera cationes de hidrógeno⁵⁴. En el SNC, la liberación de serotonina hacia la hendidura sináptica depende de la activación de neuronas serotoninérgicas⁵⁷.

Figura 5. Síntesis y liberación de serotonina



Fuente: The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice⁵⁴.

Las acciones sinápticas de la serotonina están reguladas por la recaptación y el metabolismo⁵⁴. La recaptación mediada por el transportador de recaptación de serotonina (SERT) controla la cantidad de serotonina dentro de la hendidura sináptica y puede inhibirse mediante una variedad de fármacos⁵⁴. Los transportadores de serotonina, norepinefrina y dopamina son estructuralmente similares y los fármacos exhiben diversos grados de inhibición selectiva. El metabolismo de la serotonina, principalmente, a través de la MAO, produce 5-HIAA como metabolito principal en el cerebro⁵⁴.

Como se observa en la figura 6, los receptores de serotonina se clasifican en siete familias, cada una con varios miembros. Ejemplos: 5-HT1A, 5-HT1B, entre otros. Estas clasificaciones se basan en propiedades farmacológicas y secuencias de aminoácidos⁵⁴. Los receptores 5-HT1, 5-HT2, 5-HT4, 5-HT6 y 5-HT7 son receptores acoplados a proteína G, mientras que 5-HT3 es un receptor activado por ligando⁵². La investigación actual se centra

en los polimorfismos genéticos que afectan al receptor 5-HT_{2A} y su relación con los trastornos neuropsiquiátricos⁵⁴.

Figura 6. Receptores serotoninérgicos y su distribución

Familia 5-HTR	Distribución
5-HTR1	SNC, sistema cardiovascular
5-HTR2	SNC, SNP, tracto gastrointestinal, plaquetas, sistema cardiovascular
5-HTR3	SNC, SNP, tracto gastrointestinal
5-HTR4	SNC, SNP, tracto gastrointestinal, sistema cardiovascular
5-HTR5	SNC
5-HTR6	SNC
5-HTR7	SNC, SNP, tracto gastrointestinal, sistema cardiovascular

Fuente: Serotonin-Its Synthesis and Roles in the Healthy and the Critically Ill⁵⁸.

La disponibilidad de 5-HTP para la síntesis de serotonina depende del triptófano y de varias enzimas como TPH y TDO⁵⁹. La serotonina desempeña un papel importante en la fisiopatología de la depresión y existe evidencia de que el transporte de 5-HTP a través de la barrera hematoencefálica se ve afectado en la depresión grave. Esto se debe a que la serotonina es un neurotransmisor monoamina implicado en la regulación del estado de ánimo, la percepción, la recompensa, el aprendizaje, la memoria, el sueño y muchos otros procesos fisiológicos⁶⁰.

Los antidepresivos son los medicamentos que se utilizan frecuentemente para tratar la depresión y los trastornos de ansiedad⁶¹. Durante la última década, el uso de estos ha aumentado significativamente, prefiriéndose los ISRS y los IRSN a los tricíclicos y los IMAO debido a su eficacia y perfil de efectos secundarios⁶². La actividad de los antidepresivos está relacionada con la activación más que con la inhibición de la actividad monoaminérgica. Por lo tanto, la reducción del metabolismo de las monoaminas que se produce en algunos tipos de depresión puede deberse a un defecto metabólico primario más

que a una hipersensibilidad del receptor. Por lo cual, la biosíntesis de 5-HTP es importante y necesaria para la producción de moléculas importantes como 5-HT y melatonina⁶⁰. Además, se descubrió que la 5-HT media la ansiedad, mostrando una modesta reducción de los síntomas, lo que sugiere que las vías serotoninérgicas en el cerebro están involucradas en la patogénesis de los trastornos de ansiedad⁶⁰.

Según Arias et al., el mecanismo de acción de los ISRS más aceptado y mejor caracterizado actualmente se centra en la inhibición del transportador de serotonina (SERT) situado en la terminal presináptica⁶³.

La primera acción de los ISRS es inhibir SERT y aumentar siete veces los niveles sinápticos de 5-HT. Este aumento en la concentración de 5-HT activa diferentes receptores postsinápticos de 5-HT en diferentes regiones del cerebro, lo que resulta en cambios en la señalización serotoninérgica que se cree que alivian el estado depresivo⁶¹. Además, las altas concentraciones extracelulares de 5-HT desencadenan un mecanismo de retroalimentación negativa que involucra a los autorreceptores 5-HT 1A que regulan los niveles de 5-HT en la hendidura sináptica⁶³.

Sin embargo, el metabolismo normal de los ISRS no puede garantizar que los pacientes alcancen el efecto terapéutico esperado. Debido a que estos medicamentos actúan inhibiendo la recaptación de serotonina en las sinapsis, por lo que la cantidad de transportador de serotonina es importante para su eficacia⁶⁴. El gen SLC6A4 codifica el transportador de serotonina. La región reguladora 5-HTTLPR de este gen puede existir como variantes cortas (S) o largas (L), que afectan los niveles del transportador de serotonina. Dos alelos de la variante corta (S/S) causan niveles bajos y un mayor riesgo de falta de eficacia de los ISRS en comparación con las combinaciones de alelos que causan niveles altos (L/L) o intermedios (S/L) del transportador de serotonina⁶⁴. El genotipo L/L producirá el efecto más favorable, mientras que se considera que el genotipo S/L conduce a un efecto adecuado de los ISRS. Además, el genotipo S/L es el más frecuente en la mayoría de las poblaciones, por lo que la documentación sobre la eficacia y la posología recomendada se basa en gran medida en este subgrupo⁶⁵. Para optimizar el tratamiento con un ISRS, sería útil disponer de información sobre el fenotipo tanto de las enzimas CYP como de los transportadores de serotonina^{66,67}.

Aunque los ISRS tienen mecanismos de acción similares, cada molécula de ISRS puede tener propiedades farmacodinámicas adicionales que son únicas en cada paciente. Esto significa que pueden influir en la eficacia terapéutica y la seguridad de diversas enfermedades⁶⁸, por lo cual, es importante conocer los mecanismos regulatorios de cada medicamento.

La FDA y la EMA aprobaron para la fluoxetina y sertralina las siguientes indicaciones: depresión mayor, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, bulimia nerviosa y trastorno de estrés postraumático⁶¹. Comúnmente se considera que la fluoxetina y sertralina tienen un mejor perfil de seguridad en comparación con otros antidepresivos⁶⁹.

Lo anteriormente planteado se debe a que la fluoxetina bloquea el transportador de recaptación de serotonina en la terminal presináptica, lo que en última instancia da como resultado niveles sostenidos de 5-hidroxitriptamina (5-HT) en ciertas áreas del cerebro. Sin embargo, la fluoxetina se une con afinidad relativamente pobre a los receptores 5-HT, dopaminérgicos, adrenérgicos, colinérgicos, muscarínicos y de histamina, lo que explica por qué tiene un perfil de efectos adversos mucho más deseable en comparación con clases de antidepresivos desarrollados anteriormente, como los antidepresivos tricíclicos⁶⁶.

De la misma manera, la sertralina inhibe específicamente la recaptación neuronal de serotonina en el sistema nervioso central, aumentando así la concentración de serotonina en la sinapsis y mejorando la transmisión neuronal serotoninérgica⁴⁶. A diferencia de la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, no tiene afinidad significativa por los receptores alfa-1-adrenérgicos, H1-histamínicos y muscarínicos. Además, la sertralina no muestra afinidad significativa por los receptores dopaminérgicos D1 y D2, alfa2 y adrenérgicos, benzodiazepínicos y opioides⁴⁶. La selectividad de la sertralina explica la menor incidencia de algunos efectos adversos como sedación, hipotensión ortostática y efectos anticolinérgicos⁴⁶.

La seguridad de la fluoxetina y sertralina se ve reflejada en las dosis recomendadas. En el caso de la sertralina, se recomienda una dosis inicial de 50 mg por la mañana, mientras que en pacientes de edad avanzada o sensibles a los efectos secundarios se recomienda una dosis de 25 mg⁶⁶. El rango de dosis estándar para el trastorno depresivo mayor unipolar es de 50 a

200 mg por día, aumentando en 25 o 50 mg cada 4 semanas hasta alcanzar una dosis máxima de 300 mg por día⁶⁸. El inicio de la acción y los efectos beneficiosos suelen notarse después de 4 a 6 semanas⁶⁵. Además, para una absorción óptima, se recomienda tomar sertralina con las comidas⁶⁶.

Por otro lado, se recomienda una dosis inicial de fluoxetina de 20 mg por la mañana, pero se puede ajustar según la edad y la susceptibilidad a los efectos secundarios⁶⁶. El rango de dosis estándar para la depresión mayor es de 20 a 60 mg por día, aumentando de 10 a 20 mg cada cuatro semanas⁶⁷.

Los datos de ensayos clínicos, centros de control de intoxicaciones y algunos estudios pequeños sugieren que la fluoxetina y la sertralina son seguras en caso de sobredosis, pero generalmente causan síntomas inofensivos como náuseas, somnolencia y temblores, además, la cardiotoxicidad asociada es mínima⁶⁷. A pesar de que ambos tienen la misma eficacia antidepressiva y seguridad en caso de sobredosis, pueden interactuar con otros fármacos debido al metabolismo en el hígado^{70,67}.

En resumen, estudios recientes sobre los mecanismos reguladores de los ISRS, específicamente de la sertralina y fluoxetina, han proporcionado una comprensión más profunda de cómo estos fármacos ejercen sus efectos terapéuticos al modular los niveles de serotonina en el cerebro. Además, estos fármacos tienen implicaciones importantes para el tratamiento de los trastornos depresivos y ansiosos^{71,70}.

4.2 Factores de riesgo y condiciones clínicas asociadas al desarrollo de síndrome serotoninérgico en pacientes adultos diagnosticados con trastorno depresivo y/o ansioso

La incidencia de SS ha aumentado en los últimos años debido al uso generalizado de fármacos serotoninérgicos y la polifarmacia^{72,73}. Las mejores estimaciones de la prevalencia del SS provienen de estudios de cohortes retrospectivos realizados en los Estados Unidos que informaron una incidencia de 0,9 a 2,3 por 1000 personas expuestas en 2013⁷⁴. Sin embargo, el número absoluto de personas afectadas puede variar significativamente en todo el mundo con el tiempo, dependiendo del tamaño de la población de cada país⁷⁴. Por ejemplo, Letonia

tiene una población pequeña y un uso bajo de antidepresivos, lo que da como resultado sólo de 3 a 6 casos por año. Por el contrario, los países con grandes poblaciones y alto uso de antidepresivos, como Turquía, Alemania y Canadá, pueden tener cientos o incluso miles de casos por año⁷⁴. Aunque el SS es relativamente raro, en términos absolutos su impacto clínico puede ser significativo, por lo cual el reconocimiento de factores de riesgo o agentes causales y del tratamiento oportunos son fundamentales^{75,76}. Por lo tanto, es importante que los médicos sean conscientes de los riesgos asociados^{77,78,79}.

4.2.1 Factores de riesgo y agentes causales del SS

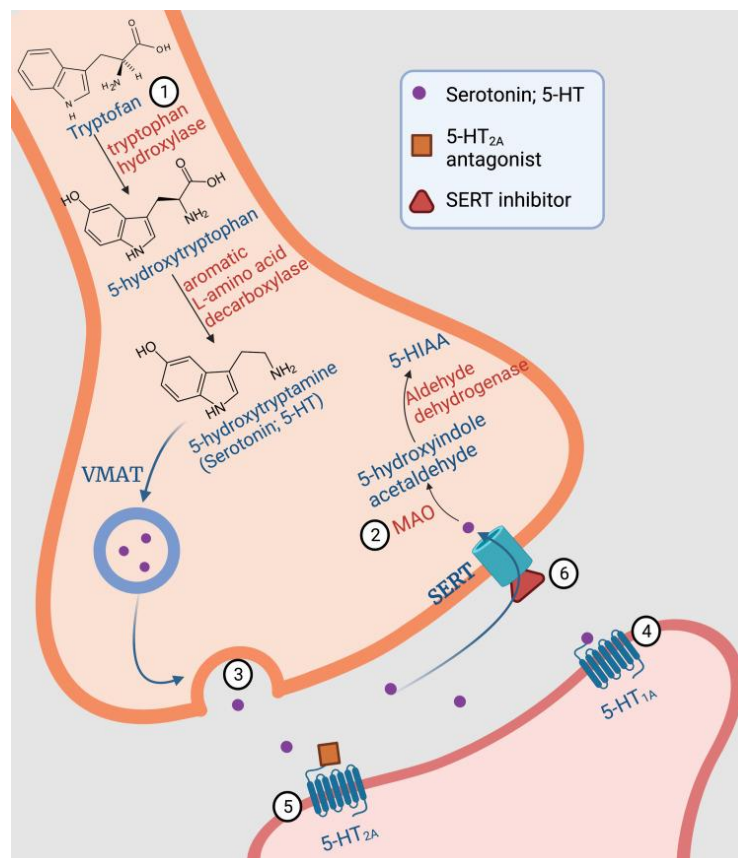
El SS se ha asociado a varios mecanismos fisiopatológicos, incluida la inhibición de la recaptación de serotonina por fármacos como ISRS, IRSN y antidepresivos tricíclicos⁷⁸. Los mecanismos adicionales incluyen una disminución en la descomposición de la serotonina por los IMAO, una mayor producción de precursores o agonistas de la serotonina como los triptanos y una mayor liberación de serotonina por los estimulantes⁷⁴. Como se observa en la figura 7, estos mecanismos subyacentes del SS incluyen una mayor activación de los receptores serotoninérgicos, que ocurre de varias maneras:

- 1) **Aumento de los niveles del precursor 5-HT L-triptófano:** Un mayor suministro de 5-HT L-triptófano puede provocar un aumento de 5-HT endógeno⁸¹. Un estudio investigó este factor de riesgo utilizando pacientes que también consumían IMAO. Por tanto, no se puede excluir una interacción entre estos factores que conduzca al SS⁸².
- 2) **Inhibición de la monoaminoxidasa:** Al inhibir la MAO, la 5-HT se almacena nuevamente en las vesículas de la neurona presináptica y posteriormente se libera en la hendidura sináptica para realizar su función, lo que permite una mayor duración de acción^{81,82}.
- 3) **Aumento de la liberación de 5-HT por drogas como anfetaminas, cocaína, MDMA y levodopa:** Algunas sustancias ilícitas, como la anfetamina, la 3,4-metilendioxitetanfetamina y la cocaína, pueden promover la liberación de 5-HT en la hendidura sináptica y, por tanto, provocar la aparición del síndrome⁸¹. También se ha descrito que la levodopa puede descarboxilarse en dopamina (DA) en las neuronas

serotoninérgicas. Este DA recién sintetizado compite con 5-HT por VMAT, después de lo cual se libera en la hendidura sináptica junto con 5-HT. Además, este DA puede dificultar la entrada o salida de 5-HT a través del SERT^{81,82}.

- 4) **Activación directa o indirecta de los receptores 5-HT_{1A}:** Los mecanismos cuarto y quinto dependen de la interacción de la 5-HT y/o fármacos agonistas o antagonistas con sus receptores postsinápticos. También pueden ocurrir por una mayor disponibilidad de 5-HT en la hendidura (también mediada por fármacos)^{81,82}.
- 5) **Antagonismo del receptor 5-HT_{2A}**^{81,82}.
- 6) **Inhibición de la recaptación de serotonina por bloqueo SERT:** Otra forma de prolongar la acción de la 5-HT en la hendidura sináptica es inhibir su recaptación en la neurona presináptica bloqueando SERT^{81,82}.

Figura 7. Posibles mecanismos para la aparición del síndrome serotoninérgico



Fuente: Serotonin Syndrome: The Role of Pharmacology in Understanding Its Occurrence⁸².

Aunque este síndrome se trata de una afección relativamente rara y difícil de identificar, esta puede ser mortal: la mitad de las muertes se producen dentro de las veinticuatro horas siguientes a la aparición de los síntomas⁸³. Esto se debe a que este síndrome varía en gravedad, con síntomas que incluyen déficits autonómicos, cognitivos y neuromusculares, y puede progresar rápidamente a complicaciones graves como acidosis, coma e hipertermia^{84,80,85,86}.

Estos síntomas que caracterizan al SS pueden estar relacionados principalmente con el agonismo y/o antagonismo de dos subtipos de receptores, 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}^{87,88}. Los receptores 5-HT_{1A} parecen contribuir a síntomas como mioclonio, hiperreflexia, cambios en el tono vasomotor, ansiedad, aumento de la frecuencia respiratoria e hiperactividad⁸⁹.

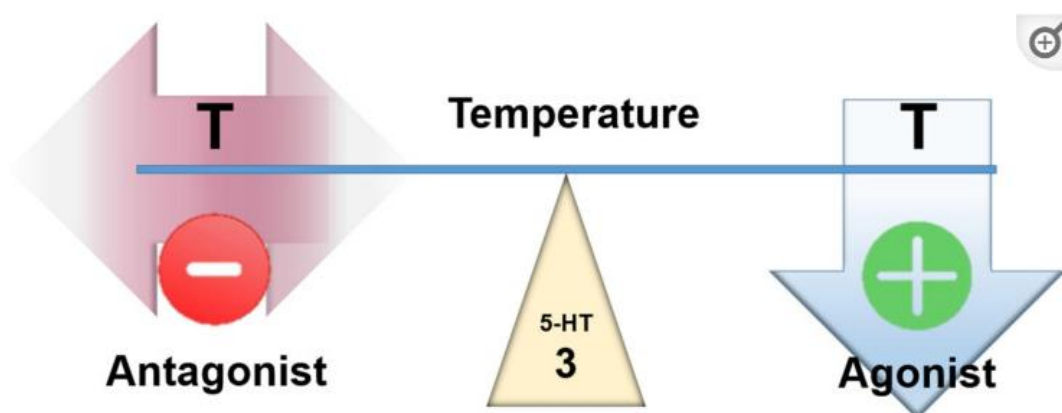
Otro receptor que parece estar estrechamente relacionado con el síndrome es el receptor 5-HT_{2A}⁹⁰. La aparición de los síntomas más graves del SS puede estar relacionada con los efectos agonistas de estos receptores. Esto se debe a que la estimulación del receptor puede causar agregación plaquetaria, broncoconstricción, vasoconstricción (y consecuente hipertensión), así como cambios conductuales y cognitivos característicos de este síndrome⁹⁰.

Por otro lado, el antagonismo de los receptores 5-HT_{2A} también parece estar asociado con la aparición de SS⁷⁴. Los dos receptores, 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}, suelen coexpresarse en la corteza prefrontal⁷⁴. Cuando se inhibe SERT, la 5-HT aumenta en esta región del cerebro. Como resultado, el aumento de 5-HT produce un efecto excitador mediante la activación del receptor 5-HT_{2A} y un efecto inhibitor causado por la activación del receptor 5-HT_{1A} en las neuronas piramidales, que se proyectan en otras áreas corticales y regiones subcorticales como el sistema límbico⁸². En este escenario, la adición de un antagonista del receptor 5-HT_{2A} aumenta la neurotransmisión mediada por los receptores postsinápticos 5-HT_{1A}. Además, se ha sugerido que el antagonismo de los receptores 5-HT_{2A} está implicado en el aumento de la neurotransmisión serotoninérgica al inhibir las interneuronas GABAérgicas en el núcleo dorsal del rafe⁸².

Además, como se observa en la figura 8, la activación de los receptores centrales 5-HT₃ participa en la inducción de hipotermia al disminuir la termogénesis y aumentar la pérdida de calor. Se ha observado que la activación de estos receptores reduce la temperatura corporal, y esto puede depender de la dosis⁹¹. Asimismo, los polimorfismos pueden ser

factores de riesgo para aumentar la disponibilidad de 5-HT en la hendidura sináptica, lo que resalta la importancia de futuros estudios sobre estos para comprender mejor este síndrome^{92,93}.

Figura 8. Efecto supuesto de los agonistas y antagonistas de 5-HT₃ de acción central sobre la temperatura



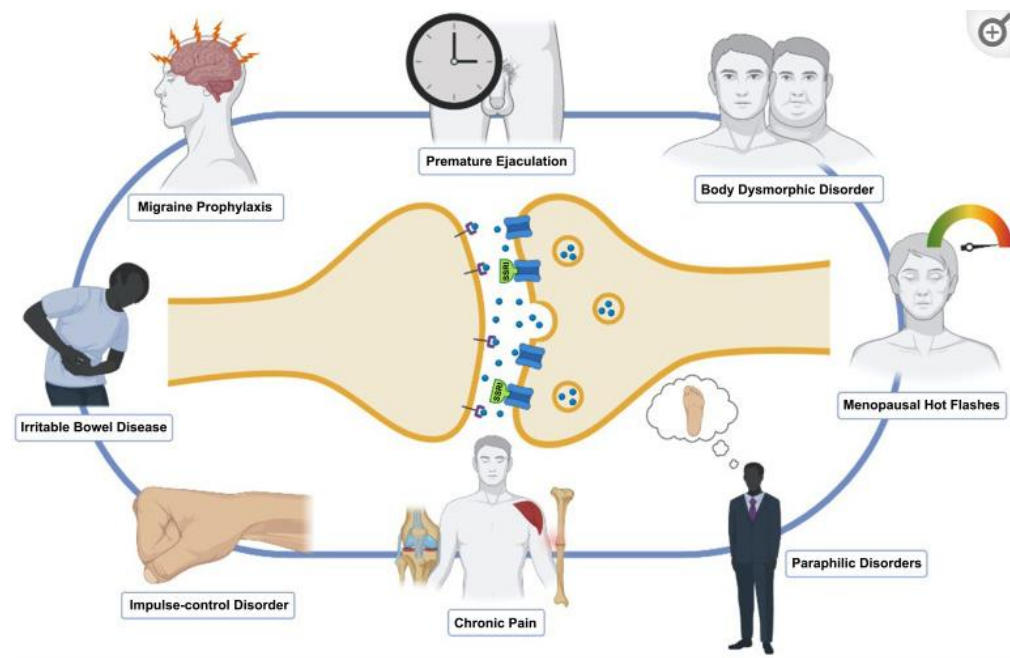
Fuente: The Genetic Foundations of Serotonin Syndrome, Neuroleptic Malignant Syndrome, and Malignant Hyperthermia⁹⁴.

La alta incidencia presente de casos de SS durante la última década se explica por las siguientes razones⁵⁹:

1. La mayor incidencia de depresión en la población de EE. UU y la utilización de antidepresivos ISRS como sertralina y fluoxetina, contribuye a la prevalencia del SS.
2. Como se muestra en la Figura 9, la prescripción de antidepresivos para uso no autorizados está aumentando tanto por parte de los médicos de atención primaria como de los psiquiatras.
3. El aumento del consumo de drogas ilícitas como éxtasis, cocaína y anfetaminas también es un factor influyente.
4. Se ha observado un aumento de los intentos de suicidio con el uso medicamentos serotoninérgicos.

5. El uso cada vez mayor de opioides para el tratamiento del dolor, tanto recetados como ilícitos, también está contribuyendo a esta tendencia.

Figura 9. Usos no autorizados de los ISRS



Fuente: Off-label Uses of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)⁹³.

Como la principal causa de un SS se debe a medicamentos serotoninérgicos, como se observa en la figura 10, los medicamentos asociados con el SS incluyen una amplia gama de fármacos, desde antibióticos hasta analgésicos, antidepresivos, medicamentos para la migraña, suplementos a base de hierbas, drogas recreativas y medicamentos de venta libre⁵⁶. Esta condición puede ser causada por diversos agentes farmacológicos que afectan el sistema serotoninérgico⁵⁶. Muchos medicamentos aprobados por la FDA incluyen advertencias contra el SS, incluidos antidepresivos, antipsicóticos, medicamentos para la migraña y medicamentos para el Parkinson y el Alzheimer^{96,97}.

Figura 10. Medicamentos que elevan la serotonina

ISR	SGA	Opioides	Drogas ilícitas	OTC/hierbas	Disputado ²²
ISRS	ziprasidona	meperidina	MDMA/éxtasis	Hierba de San Juan	Antidepresivos
(es) citalopram					Amitriptilina
fluoxetina		Metadona	Cocaína	L-triptófano	mirtazepina
fluvoxamina					trazodona
paroxetina		pentazocina	Anfetaminas	Ginseng	nefazodona
sertralina					Bupropión
Vilazodona		Petidina	metanfetamina	dextrometorfano	
vortioxetina					
		tramadol	Fentermina	S-adenosil-L-metionina (SAME)	Antieméticos
IRSN					ondansetrón
(des)venlafaxina			LSD (dietilamida del ácido lisérgico)		metoclopramida
duloxetina				Clorfeniramina	
(levo)milnaciprán					triptanos
			Sales de baño	bromfeniramina	
ATC					buspirona
clomipramina					
imipramina					olanzapina
IMAO					Litio
moclobemida					
isocarboxazida					Fentanilo
fenelzina					
tranilcipromina					Metilfenidato
Azul de metileno					
Linezolid (débil)					ciclobenzaprina
Isoniazida (débil)					
Metaxolona (débil)					

Fuente: Serotonin Syndrome/Serotonin Toxicity⁵⁹.

Esta causa se puede ver evidenciada en la tabla 6, en la cual se presentan una serie de casos de SS asociados al uso de sertralina y fluoxetina:

Tabla 7. Casos clínicos de SS asociados a antidepresivos ISRS sertralina y fluoxetina

Estudio y paciente	Medicamentos	Presentación clínica	Resultados
Orozco et al⁹⁸	-Dimenhidrinato cada 8 horas durante 10 días (debido a las náuseas), pero se ha ido extendiendo el uso de forma continua e incluso aumentando la dosis a cada seis horas.	El paciente fue remitido a la Unidad de Optimización de Medicamentos por presentar náuseas, taquicardia, temblores, pérdida de apetito, pérdida de memoria, disminución de la visión, caídas y micción frecuente.	Los síntomas están relacionados con el síndrome serotoninérgico y colinérgico, asociados a dosis altas de fluoxetina y dimenhidrinato.
Hombre de 78 años	- El paciente a veces tomaba una cápsula de fluoxetina de 20 mg cada 12 u 8 horas, según su estado de ánimo.	Se investigó la posible conexión entre estos síntomas y el inicio de la automedicación con fluoxetina y dimenhidrinato.	
Varma et al⁵⁶	-Trazodona 150 mg. -Lorazepam 0,5 mg cada seis horas. -Memantina 10 mg. -Donepezilo 10 mg. -Sertralina 50 mg.	Después de su admisión, se comenzó a tratar a la paciente con quetiapina 100 mg dos veces al día debido a su historial de trastorno bipolar y síntomas de	El SS fue diagnosticado según los criterios de Hunter, debido a la interacción entre quetiapina y sertralina. Se cambiaron bruscos de interrumpieron los medicamentos

		del tratamiento, la serotoninérgicos, lo paciente experimentó que resultó en la sudoración excesiva, resolución del temblores, reflejos síndrome. exagerados, movimientos musculares involuntarios y movimientos oculares rápidos e involuntarios.
Little et al⁹⁹	- Fluoxetina	El paciente fue llevado El paciente fue a la unidad de cuidados diagnosticado con intensivos debido a síndrome hipotensión y cambios serotoninérgico en su estado mental tras tardío, tratado una sobredosis de exitosamente con fluoxetina, ciproheptadina. Este ciproheptadina, caso es notable por su trazodona, olanzapina, inusual retraso en la risperidona y aparición del bupropión. Después de síndrome, unas 72 horas, comenzó posiblemente debido a mostrar síntomas de a la combinación de fiebre, clonus en la agonistas de la parte inferior de la serotonina de acción pierna, hiperreflexia y prolongada y agitación. antagonistas protectores de acción más corta. Los médicos deben considerar esta

			posibilidad cuando se enfrenten a pacientes que consumen estos medicamentos en conjunto.
Lim y Arshad¹⁰⁰	- Sertralina	Al inició, se le diagnosticó neumonía adquirida en la comunidad. Durante su tiempo en el hospital, fue transferido a la UCI debido a un empeoramiento en la dificultad para respirar, temblores y confusión. En el tercer día de su ingreso, sus escalofríos habían mejorado, pero durante el examen se observó clonus y su temperatura corporal había alcanzado los 40°C.	Se consideró la posibilidad de SS, por lo que se comenzó el tratamiento con ciproheptadina. Después de dar de alta al paciente a un centro de rehabilitación, se interrumpió la administración de sertralina. Es esencial que los médicos estén alertas sobre el SS como una opción diagnóstica, dado que sus síntomas pueden confundirse con otros presentes.
Hombre de 79 años			
Madan et al⁶⁴	-Losartán 100 mg al día.	Historial de trastorno del espectro autista de alto rendimiento, depresión, hipertensión y enfermedad por	El paciente recibió el diagnóstico de SS tras cumplir con los criterios de Hunter, evidenciando tanto
Hombre de 32 años	-Famotidina 20 mg al día.		

	-Sertralina 50 mg al día.	reflujo ácido. El paciente informó que comenzó a tomar sertralina para tratar sus síntomas depresivos hace 4 días y que había tomado la cuarta dosis esa mañana. En el cuarto día de tomar 50 mg de sertralina, acudió a urgencias por la tarde con quejas de nerviosismo y rigidez muscular generalizada.	El clonus inducible como ocular, acompañado de agitación inquieta y temblores. El SS se debió a la automedicación de sertralina por parte del paciente.
Landa et al¹⁰¹	-Escitalopram 20 mg de una vez al día.	La paciente presentaba un historial de depresión y trastorno bipolar.	Fue diagnosticada con SS. La manifestación de este síndrome puede ser difícil de identificar debido a la presencia de otras condiciones simultáneas, como la toxicidad por litio que presentaba la paciente.
Mujer de 67 años	-Litio 300 mg tres veces al día. -Olanzapina 15 mg una vez al día. -Fluoxetina 20 mg una vez al día.	Se interrumpió el tratamiento con litio y se inició la administración de solución salina normal a una velocidad de 75 ml/h. Se observó la presencia de clonus en los pies y se notó hiperreflexia tendinosa profunda, además de rigidez	

		muscular en ambos tobillos.	
Katzianer et al¹⁰²	- Sertralina 50 mg al día.	El paciente presentaba miocardiopatía isquémica, taquicardia ventricular recurrente resistente a la ablación y depresión. Por lo tanto, se le implantó un dispositivo de asistencia ventricular izquierda. Para la anestesia, se administraron etomidato 20 mg, fentanilo 500 mcg y rocuronio 100 mcg. Además, recibió cefazolina como profilaxis antibiótica. Durante la cirugía, se observó una marcada hipotensión, por lo que se requirieron múltiples dosis de fenilefrina, vasopresina y posteriormente azul de metileno.	Después de la colocación del dispositivo de asistencia ventricular izquierda, se identificó que el paciente presentaba un caso de SS perioperatorio. Es crucial que los profesionales médicos puedan identificar rápidamente este síndrome en grupos de pacientes vulnerables, especialmente aquellos con un elevado riesgo de vasoplejía.
Hombre de 62 años			
Ramachandran et al¹⁰³	-Aripiprazol 5 mg 3 veces al día.	Una paciente con cirrosis, trastorno bipolar, trastorno	La paciente presentaba signos de un severo SS, como

Mujer de 52 años	-Ciclobenzaprina 10 mg 4 veces al día. -Fluoxetina 10 mg 4 veces al día.	depresivo mayor, abuso de varias sustancias e hipertensión fue trasladada al hospital desde psiquiatría debido a cambios repentinos en su estado mental. Una semana antes, había ingresado en psiquiatría por ideas suicidas acompañadas de alucinaciones auditivas y verbales. Durante su estancia, se aumentó la dosis de fluoxetina de 10 a 20 mg cuatro veces al día. Después de cuatro días con esta nueva dosis, experimentó mayor reclusión, fatiga y confusión. Al séptimo día, mostró somnolencia, pero también excitabilidad.	coma, hiperreflexia extensora cruzada, mioclonos y aumento del tono en las extremidades inferiores. Aunque sus síntomas eran graves, respondió de manera positiva al tratamiento que incluyó líquidos intravenosos, benzodiazepinas y betabloqueantes de acción rápida.
Palmaru et al¹⁰⁴ Mujer de 38 años	-Valproato de sodio 1250 mg/d. -Diazepam 11,66 mg/d. -Melatonina 12 mg/d.	Durante la admisión, la paciente experimentó dolor, agitación, inquietud, rabdomiolisis, coma, taquicardia,	Se propuso como hipótesis principal la sobredosis de tramadol, debido a la rápida respuesta antídota tras la

	-Bicarbonato de sodio 3 comprimidos al día. -Lansoprazol 30 mg/día. -Floroglucinol 480 mg/día. -Sertralina 50 mg.	de hipertermia, escalofríos y diarrea.	administración de naloxona 0,4 mg/mL. Aunque la dosis de tramadol no excedió la recomendada, la paciente presentaba un bezoar gástrico, lo cual obstaculizó la absorción del fármaco, resultando en una sobredosis de opioides y un SS.
Nagy et al¹⁰⁵ Mujer de 61 años	-Fluoxetina y bupropión liberación prolongada durante aproximadamente cinco años.	Antes de la cirugía de revascularización coronaria programada, la paciente recibió tres dosis de 100 mg de azul de metileno por vía intravenosa en un corto lapso. Después de la cirugía, la paciente presentaba confusión, agitación, fiebre con sudoración, taquicardia, rigidez muscular y movimientos oculares rápidos de lado a lado.	La manifestación de la paciente sugirió principalmente un caso de SS derivado de una interacción medicamentosa. Se logró tratar el SS con éxito mediante el uso de ciproheptadina y cuidados de apoyo, permitiendo que la paciente fuera dado de alta a su hogar 14 días después de la cirugía.
Patel y Marzella¹⁰⁶	-Divalproex ER 1000 mg por vía oral dos veces al día.	El paciente tiene un historial de trastorno bipolar, trastorno de	El paciente experimentó SS de

Hombre de 28 años	<p>-Bupropión XL 150 mg por vía oral al día.</p> <p>-Bupropión 100 mg por vía oral cada 12 horas.</p> <p>-Prazosina 6 mg por vía oral antes de acostarse.</p> <p>-Hidroxizina HCl 50 mg por vía oral antes de acostarse.</p> <p>-Sildenafil 100 mg por vía oral según sea necesario.</p> <p>-Ciclobenzaprina por vía oral.</p> <p>-Sertralina 200 mg VO por la mañana.</p>	<p>estrés postraumático y ha enfrentado abuso de alcohol. Además, ha sido sometido a cirugías artroscópicas en ambos hombros por dislocaciones, ha experimentado desgarro del manguito rotador y ha pasado por una cirugía en el tobillo derecho debido a tendinitis recurrente de Aquiles.</p> <p>Se presentó al servicio de urgencias y en el momento de su llegada, había comenzado a consumir una gran cantidad de suplementos dietéticos para perder peso y aumentar su energía, y había cesado repentinamente el consumo de alcohol.</p>	<p>rabdomiólisis, que evolucionó rápidamente hacia síndrome compartimental agudo, como resultado de la combinación entre suplementos dietéticos e ISRS.</p>
Nguyen et al¹⁰⁷ Hombre de 79 años	<p>-Duloxetina 50 mg.</p> <p>-Atomoxetina 60 mg.</p> <p>-Sertralina 50 mg.</p>	<p>El paciente acudió a una clínica de medicina familiar con un caso de urticaria generalizada y preocupaciones sobre el</p>	<p>Se llevó a cabo un estudio para identificar el SS, ya que se confirmó la ingestión de varios</p>

	<p>empeoramiento de su temblor.</p> <p>Se confirmó que al paciente se le prescribió un ISRS y dos IRSN para tratar su trastorno del estado de ánimo.</p> <p>Aunque es adecuado utilizar un ISRS y un IRSN, no se recomienda el uso de múltiples medicamentos de la misma categoría. La combinación de duloxetina y atomoxetina suele estar desaconsejada.</p>	<p>agentes serotoninérgicos, y se le recomendó de inmediato suspender la atomoxetina.</p>
<p>Wagle et al¹⁰⁸</p> <p>Hombre de 22 años</p>	<p>-Bupropion. -Fluoxetina.</p>	<p>En el servicio de El paciente fue urgencias, se recibió al tratado con paciente con un ciproheptadina por historial relevante de sospecha de SS y se depresión, ansiedad y mantuvo sedado con abuso de alcohol, quien propofol y mostraba un estado midazolam, mientras mental alterado tras continuaba con sufrir múltiples levetiracetam y convulsiones. lacosamida como Se observaron signos anticonvulsivantes. sugestivos de SS, como Se destacó que el</p>

		alteración del estado mental, hipertermia, rigidez generalizada, hiperreflexia, clonus en tobillos y ojos, así como mioclonías multifocales.	bupropión, al inhibir CYP2D6, potencia los efectos de la fluoxetina, aumentando el riesgo de SS. La fluoxetina, con una vida media prolongada, podría explicar la presentación tardía y la persistencia de los síntomas tras suspender los medicamentos serotoninérgicos.
Cargnel et al¹⁰⁹	-Quetiapina 75 mg al día.	La paciente fue ingresada debido a una ingesta masiva voluntaria de clonazepam.	La paciente normalmente tomaba sertralina para aumentar la concentración de serotonina en la brecha sináptica. La introducción de isoniacida potenció este efecto debido a su acción débil como IMAO, lo que resultó en una menor degradación de la serotonina. Los síntomas no
Mujer de 18 años	-Clonazepam 1 mg al día. -Sertralina 100 mg al día.	Se ajustaron las dosis de sertralina y quetiapina a 150 mg/día y 200 mg/día respectivamente. Además, la paciente estuvo en contacto con un individuo afectado por tuberculosis, por lo que se inicia la profilaxis con 300	

		mg/día de isoniacida surgieron hasta que mientras se retiraba se suspendió el gradualmente del clonazepam, el cual clonazepam. contrarrestaba la Experimentó síntomas aparición del SS. como somnolencia, amnesia y otros problemas neurológicos durante 72 horas.
Schindzielorz¹¹⁰	- Fluoxetina 20 mg al día. Mujer de 18 años	La paciente fue diagnosticada con parálisis cerebral espástica y un trastorno de ansiedad no especificado, por lo cual se inició el tratamiento con fluoxetina. Tres semanas más tarde, comenzó a experimentar dolor en el pecho, dificultad para respirar, sudoración, confusión, temblores, vómitos, diarrea y un aumento del tono muscular, lo que necesitó su ingreso hospitalario.
Hasani et al¹¹¹	-Cefalosporina -Linezolid	En urgencias, la paciente se presentó tanto
		Tras consultar con psiquiatría, se diagnosticó a la paciente con SS. Se inició tratamiento con 5 mg de diazepam cada seis horas para la rigidez muscular y 8 mg de ciproheptadina tres veces al día. la sertralina

Mujer de 82 años	-Sertralina (100 mg/día) durante 3-4 años.	con fiebre alta, heces blandas y dolor al orinar, y antecedentes de trastorno depresivo mayor. Fue tratada inicialmente por urosepsis con cefalosporinas. Ante la falta de mejoría, se cambió a linezolid, pero en las primeras 24 horas, experimentó un deterioro clínico marcado por síntomas como agitación, sudoración, temblores y fiebre alta.	como el linezolid. Dentro de un período de 24 horas, se observó una mejoría mayor. Fue tratada en el estado mental de la paciente. La administración de sertralina no mostró interacción sintomática, ya que el SS se desarrolló únicamente tras agregar linezolid al tratamiento. Por consiguiente, a esta paciente se le diagnosticó SS.
Gould et al¹¹² Hombre de 54 años	-Flucloxacilina por vía intravenosa. -Rifampicina oral. -Pregabalina 75 mg dos veces al día. -Tapentadol 100 mg cada 12 horas. Amitriptilina 25 mg una vez al día. -Ketamina 20 mg (administrados hasta cuatro veces al día según sea necesario).	El paciente presentó un absceso en la tibia derecha, con antecedentes médicos de asma, apnea obstructiva del sueño, hipertensión, trombosis venosa profunda y pericarditis. Después de la operación, desarrolló síntomas que inicialmente sugirieron sepsis, pero se	El paciente mostraba signos neurológicos como temblores, hiperreflexia, agitación y clonus inducible bilateral del tobillo. Estos síntomas, junto con su historial de reciente medicación, confirmaron el diagnóstico de SS. Como resultado, se

-Sertralina 150 mg al día. consideró SS debido a los medicamentos serotonérgicos. la medicación reciente con tapentadol y pregabalina.

Fuente: Elaboración propia, con base en referencias.^{98,56,99,100,64,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112,113}.

De los casos anteriormente planteados, se pudo destacar que la fluoxetina causa náuseas y taquicardia por la carga serotonérgica, mientras que el dimenhidrinato, utilizado para tratar las náuseas, aumenta el riesgo de taquicardia y otros efectos secundarios. Ambos medicamentos pueden aumentar estas cargas, y su uso sin supervisión médica es riesgoso y puede provocar un SS⁹⁸.

Además, se determinó que la combinación de agonistas de la serotonina de acción prolongada y antagonistas protectores de acción más corta pueden desarrollar un SS tardío¹¹⁴. Asimismo, se destacó que el bupropión, al inhibir CYP2D6, potencia los efectos de la fluoxetina, aumentando el riesgo de SS¹⁰⁸. La fluoxetina, con una vida media prolongada, podría explicar la presentación tardía y la persistencia de los síntomas tras suspender los medicamentos serotonérgicos¹⁰⁸. Por lo cual, los médicos deben considerar esta posibilidad cuando se enfrenten a pacientes que consumen estos medicamentos en conjunto.

Asimismo, han ocurrido muertes relacionadas a SS, estas en la mayoría de los casos ocurren cuando se combinan medicamentos serotonérgicos que actúan a través de diferentes vías, como los IMAO tomados con un ISRS o un IRSN, o una combinación de dos IMAO, como se observa en la figura 11^{114,115}. Esto surge debido a que los ISRS y los IMAO aumentan los niveles de serotonina al inhibir y degradar la recaptación de serotonina desde las sinapsis a las terminales presinápticas y al reducir la degradación de la serotonina, respectivamente^{116,117,118}. Por lo tanto, a medida que aumenta el número de pacientes que toman fármacos serotonérgicos, también aumenta el riesgo de SS causado por el aumento de las concentraciones de serotonina en el cerebro^{119,120}.

Figura 11. Combinación de medicamentos que causan SS

Clases de drogas	Combinaciones de medicamentos
IMAO	IMAO + ISRS o IRSN o ATC u opiáceos Imipramina + tranilcipromina Fenelzina + meperidina Azul de metileno + clomipramina o paroxetina
ISRS	ISRS + IMAO o ATC o IRSN o opiáceos o triptanos Fluoxetina + carbamazepina o fentermina o fentanilo
IRSN	IRSN + ATC o IMAO o opiáceos o triptanos Fluoxetina + mirtazapina o fentermina o fentanilo
Otros antidepresivos	Mirtazapina + ISRS Trazodona + amitriptilina + litio
Opiáceos	Opiáceos + IMAO o ISRS o IRSN o triptanos
Remedios para el resfriado	Dextrometorfano + ISRS o ATC o antipsicóticos atípicos
Antipsicóticos atípicos	Olanzapina + citalopram y litio Risperidona + paroxetina o fluoxetina
Antibióticos/antifúngicos	Linezolid + ISRS o tapentadol Fluconazol + citalopram Ciprofloxacino + metadona + venlafaxina

Fuente: Serotonin Syndrome/Serotonin Toxicity⁵⁹.

Además, los medicamentos observados en la figura 11, pueden desencadenar el SS mediante los mecanismos observados en la figura 12:

Figura 12. Mecanismos farmacológicos asociados con el síndrome serotoninérgico

Mecanismos	Agentes
Agonista del receptor de serotonina	Buspirona, fentanilo, triptanos, dietilamida del ácido lisérgico, ergotamina
Disminución del metabolismo de la serotonina.	IMAO (p. ej., fenelzina, selegilina e isocarboxazina), antibióticos (p. ej., linezolid), azul de metileno
Mayor liberación de serotonina.	Anfetaminas, cocaína, metilendioxitetanfetamina, mirtazapina
Aumento de la producción de serotonina.	triptófano
Disminución de la recaptación de serotonina.	ISRS (p. ej., fluoxetina, citalopram y sertralina), IRSN (p. ej., venlafaxina y duloxetina), opioides (p. ej., tramadol, meperidina y dextrometorfano), antieméticos (p. ej., ondansetrón y metoclopramida), antiepilépticos (p. ej., carbamazepina y ácido valproico), St. John's antidepresivos cíclicos (por ejemplo, amitriptilina y nortriptilina)
Inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4	Antirretrovirales (p. ej., ritonavir), antibióticos (p. ej., ciprofloxacina y eritromicina), antifúngicos (p. ej., fluconazol)

Fuente: Serotonin Toxicity Precipitated by Tramadol in the Setting of Polypharmacy⁹⁶.

Por otro lado, en los últimos años, la farmacogenética se ha utilizado para estudiar cómo los genes influyen en la respuesta de las personas a los medicamentos. Las variaciones genéticas contribuyen a las variaciones en las concentraciones de los fármacos, influyendo en su eficacia y toxicidad¹²¹. Un estudio de Tansey et al. encontraron que el 42% de la variación individual en respuesta a los antidepresivos se explicaba por una variación genética común¹¹⁹. Dado que los antidepresivos son un factor de riesgo importante para el SS, el uso de pruebas genéticas tiene el potencial de mejorar los resultados de los medicamentos, prevenir la aparición de toxicidades graves y reducir los costos de atención médica¹²¹.

Los datos actuales sugieren que puede haber una asociación entre el genotipo del paciente y la aparición de reacciones adversas a los fármacos serotoninérgicos, como SS⁹⁴.

El polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) T102→C en el subtipo de receptor 5-HT_{2A} puede estar asociado con una mayor incidencia de efectos secundarios y la interrupción del tratamiento debido a problemas de tolerabilidad. Además, las variaciones en el metabolismo de la serotonina por parte de los CYP también pueden contribuir a la susceptibilidad al SS⁹⁴.

Estas observaciones sugieren un posible papel del SNP 5-HT2A T102→C en el desarrollo del SS y pueden ser un marcador farmacogenético para predecir el resultado del tratamiento antidepresivo y el impacto clínico al inicio del tratamiento antidepresivo⁹⁴.

Los polimorfismos genéticos que afectan al receptor 5-HT2A también se han asociado con el fracaso del tratamiento antidepresivo y la fisiopatología de los trastornos neuropsiquiátricos⁵². Se ha sugerido que ciertos individuos con polimorfismos conocidos en la región T102C del gen del receptor 5-HT2A pueden ser más susceptibles a desarrollar SS⁵².

Además, ciertos pacientes presentan fenotipos de metabolizador lento CYP2D6, lo que complica aún más la contribución de los polimorfismos de CYP al desarrollo de SS⁵⁴.

Lo anteriormente planteado, sugiere que existe una serie de condiciones clínicas que presentan los pacientes las cuales se asocian a un desarrollo de SS, destacando la importancia de conocerlas para prevenir casos de SS¹²².

4.2.2 Condiciones clínicas asociadas al SS

Se cree que el riesgo de desarrollar SS está relacionado con enfermedades renales que pueden predisponer a los pacientes debido a cambios en la eliminación del fármaco que circula por más tiempo en el cuerpo del paciente¹²³. Varios estudios han demostrado que la 5-HT está aumentada en pacientes con enfermedades cardiovasculares como la hipertensión, trombosis, infarto de miocardio y aterosclerosis coronaria, así como en pacientes que consumen tabaco¹²².

El metabolismo hepático juega un papel importante en la aparición de diversas interacciones farmacológicas⁸². El citocromo P450 (CYP450) es una familia de isoenzimas oxidativas que se encuentran en microsomas de diversos tejidos (por ejemplo, el hígado e intestinos) y participan en el metabolismo de diversos fármacos¹²⁴.

Los fármacos implicados en el SS se metabolizan principalmente mediante las isoenzimas CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4¹²⁴. Varios factores, como la edad, el sexo y algunas enfermedades, contribuyen a las variaciones naturales en el metabolismo de estas

isoenzimas, Por lo tanto, se debe prestar especial atención a los pacientes de edad avanzada, que deben tener el SS como diagnóstico diferencial en casos de estado mental⁸².

Curiosamente, los cambios en los parámetros farmacocinéticos de los ISRS que causan efectos secundarios se asocian principalmente con polimorfismos en CYP2D6 y CYP2C19, en metabolizadores lentos e intermedios⁸². Una reciente revisión sistemática y un metaanálisis de datos de 8.379 personas a las que se les genotiparon CYP2D6 y CYP2C19, utilizando antipsicóticos y antidepresivos, encontraron que en pacientes con polimorfismos en CYP2D6 se observaron síntomas más graves cuando se trataron con aripiprazol, haloperidol, risperidona, nortriptilina, paroxetina, quetiapina, amitriptilina, mirtazapina o fluvoxamina. Además, los pacientes con polimorfismos CYP2C19 mostraron una mayor eficacia de sertralina y fluoxetina⁸². Estos polimorfismos pueden explicar por qué muchos pacientes pueden tomar múltiples fármacos serotoninérgicos sin experimentar efectos secundarios⁸².

Otra variable interesante son los polimorfismos del receptor 5-HT_{2A} que se presenta en algunos individuos⁸². La variación genética en este receptor puede alterar la expresión en la superficie de la membrana, la transducción de señales y la afinidad del ligando⁸². Algunos autores han sugerido que existe una asociación entre individuos homocigotos para el alelo C102 del gen 5-HTR_{2A} y un mayor riesgo de desarrollar efectos secundarios relacionadas con el 5-HT. Sin embargo, en un estudio de 95 pacientes que sufrieron una sobredosis de diferentes clases de antidepresivos, no se encontró asociación entre polimorfismos en el alelo C102 del gen 5-HTR_{2A} y un mayor riesgo de desarrollar SS⁸². Es importante señalar que en el estudio se utilizaron los criterios de Hunter para diagnosticar el SS en estos pacientes. El uso de este criterio más estricto puede conducir a resultados ambiguos⁸². Por ejemplo, 61 pacientes mostraron hiperreflexia sin temblores concomitantes, lo que considera a estos pacientes "sin SS". Estos estudios que muestran una correlación entre el SS y los polimorfismos en los CYP, o receptores 5-HT_{2A}, sugieren que múltiples polimorfismos se asocian con un mayor riesgo de desarrollar síntomas de SS⁸².

Como el diagnóstico de SS es difícil debido a su rareza y superposición parcial con los criterios diagnósticos actuales, es importante abordar la controversia sobre las sustancias que pueden causar SS requiere una mejor sensibilidad y especificidad diagnóstica y una

comprensión más profunda de la fisiopatología subyacente para de esa manera poder tratar de la mejor manera a los pacientes que presenten este síndrome^{56,124}.

4.3 Seguridad, eficacia y recomendaciones terapéuticas para el manejo clínico de los pacientes tratados con sertralina y fluoxetina

La toxicidad de la serotonina sigue siendo un desafío para los médicos y puede ser peligrosa para los pacientes. La mayoría de los casos se pueden prevenir, por lo que es importante reconocerlos y aprender a prevenirlos¹¹⁴.

La prevención del SS comienza con la mejora de la educación y concientización de los pacientes y médicos, lo cual puede ayudar a minimizar el riesgo de SS y mejorar la eficiencia de la evaluación y el tratamiento cuando se produce toxicidad¹⁰⁰. Este enfoque multifacético requiere educación, cambios en las prácticas de prescripción y avances en la investigación farmacogenética¹²⁵.

Para evitar la polifarmacia, es importante minimizar el uso innecesario de fármacos serotoninérgicos y controlar periódicamente la ingesta de fármacos¹²⁶. Antes de prescribir fármacos que afecten a la serotonina, es importante investigar el uso de los fármacos y animar a los pacientes a consultar al médico o farmacéutico antes de iniciar un nuevo tratamiento¹¹⁴. Al prescribir se deben utilizar las dosis más bajas, en el caso de la sertralina es de 50 mg y de la fluoxetina 20 mg, además, se debe evitar el uso concomitante de medicamentos que contengan dosis elevadas de serotonina¹²⁷.

Existen muchas revisiones sistemáticas que identifican interacciones medicamentosas que pueden causar SS grave, pero el creciente número de asociaciones de medicamentos puede dificultar su reconocimiento⁹⁷. Por ello, es importante mantener un seguimiento farmacológico continuo y estar al tanto de los avances en este campo. Además, los pacientes también deben ser conscientes de las posibles interacciones entre los medicamentos de venta libre y las hierbas medicinales, que tienen efectos serotoninérgicos y pueden causar interacciones graves con los medicamentos recetados, tales ejemplos se encuentran en la figura 10^{128,129}.

Asimismo, cuando los pacientes cambian de medicamento serotoninérgico, los médicos deben garantizar un período de lavado seguro para evitar la duplicación, la duración de este período depende de la vida media del fármaco¹³⁰. Por ejemplo, la sertralina requiere un período de lavado de dos semanas, mientras que la fluoxetina requiere de cinco a seis semanas. Se recomienda consultar al farmacéutico para determinar la vida media y el tiempo de lavado adecuados¹³⁰. A pesar de que los médicos no pueden predecir quién desarrollará SS, la posibilidad de reacciones peligrosas a los medicamentos se puede evitar tomando las siguientes medidas¹²⁵:

- Los pacientes siempre deben informar a su médico sobre todos los medicamentos que están tomando, desde productos a base de hierbas hasta drogas ilegales. De esta forma, los médicos pueden evitar prescribir medicamentos que pueden causar problemas cuando se combinan.
- Al iniciar un nuevo tratamiento, consultar al farmacéutico para comprobar si existen interacciones con otros medicamentos.
- Revisión regular por parte del médico o del farmacéutico la lista de medicamentos del paciente, para garantizar su exactitud y asegurarse de que está tomando la dosis correcta y que no está tomando ningún medicamento que deba suspenderse.

Debido a que los ISRS fluoxetina y sertralina son ampliamente recetados por una variedad de profesionales de la salud, incluidos médicos generales, psiquiatras, especialistas en dolor y enfermeras, es importante que todos los médicos que prescriben estos medicamentos informen a los pacientes sobre los posibles riesgos¹⁰⁵. Las enfermeras también desempeñan un papel importante a la hora de asesorar a los pacientes, controlar la eficacia del tratamiento y alertarles sobre los efectos secundarios notificando a los médicos pertinentes¹⁰⁵. Además, los farmacéuticos deben asegurarse de que no haya interacciones con otros medicamentos que esté tomando el paciente y trabajar con el equipo de atención médica para evitar la polifarmacia. La colaboración interprofesional entre médicos y farmacéuticos conduce a mejores resultados¹³².

Esto sugiere que el SS forma parte de la formación y debe incluirse en los programas de intervención¹³³. Además de los neurólogos y psiquiatras, los casos de SS también suelen afectar a los médicos que trabajan en las unidades de cuidados intensivos, esto se debe a que

el "estado mental alterado" es un síntoma que ocurre con frecuencia en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI)⁶⁸. Además, la mayoría de los médicos desconocen los medicamentos que parecen tener propiedades serotoninérgicas pero que no están claramente etiquetados como tales. Pero, algunos de ellos, por el contrario, se utilizan frecuentemente en la UCI. Los analgésicos opioides (por ejemplo, fentanilo y tramadol) y los antieméticos (p. ej., fármacos similares al ondansetrón y metoclopramida) son ejemplos de dichos fármacos. Además, el azul de metileno y el antibiótico linezolid, que se utilizan ocasionalmente, se han asociado con la inducción de toxicidad por serotonina⁶⁸.

Aunque algunos de estos medicamentos con propiedades serotoninérgicas se administran durante periodos prolongados en pacientes en la UCI, la mayoría de los médicos actualmente no consideran la toxicidad serotoninérgica como una posible causa de delirio o alteración del estado mental; por lo tanto, los médicos de estas áreas también deben estar familiarizados con este síndrome⁶⁸. Además de conocer los tratamientos y manejo clínico adecuados:

Para el SS leve a moderado, los síntomas generalmente se resuelven espontáneamente dentro de 1 a 3 días después de la interrupción del fármaco causante. Por lo tanto, el tratamiento principal es sintomático e incluye el uso de benzodiazepinas para controlar la agitación y la administración de líquidos intravenosos para tratar la deshidratación y la hipotensión⁵⁹. En situaciones en las que los cuidados de soporte son ineficaces, se recomienda el uso de antagonistas de la serotonina como la ciproheptadina oral, que ha demostrado cierta eficacia terapéutica, así como otras opciones como la clorpromazina y los bloqueadores neuromusculares¹²⁹.

La ciproheptadina, un potente antagonista 5-HT_{2A}, normalmente provoca una reacción en los pacientes dentro de una a dos horas después de la administración⁵⁹. Los signos y síntomas desaparecen por completo entre veinte minutos y 48 horas, dependiendo de la gravedad de la toxicidad¹²⁰. La dosis inicial recomendada es de 12 mg, seguida de 2 mg cada dos horas si los síntomas persisten. Una vez lograda la estabilización, se prescribe una dosis de mantenimiento de 8 mg cada seis horas. La dosis diaria total para adultos no debe exceder los 0,5 mg/kg/día⁵⁹. La ciproheptadina está disponible solo en forma oral, pero puede triturarse y administrarse a través de una sonda nasogástrica¹²⁰.

La clorpromazina, por otro lado, actúa como antagonista de 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} y puede administrarse por vía intramuscular¹³⁴. Aunque algunos informes de casos sugieren su eficacia, los riesgos de hipotensión, reacciones distónicas y síndrome neuroléptico maligno la convierten en una opción menos deseable¹³⁵. La ciproheptadina y la clorpromazina, así como otros antagonistas de los receptores de serotonina, requieren más estudios más allá de los informes de casos individuales para determinar su eficacia y confiabilidad en el tratamiento del SS¹³⁵.

La fiebre alta puede provocar insuficiencia orgánica múltiple, por lo que la prevención es importante, en esos casos graves, puede ser necesario recurrir a la ventilación mecánica a medida que progresa la rigidez muscular y se desarrolla depresión respiratoria¹³⁶. Por lo tanto, la consulta con un toxicólogo experimentado es fundamental a la hora de tratar estos casos, ya que, si la temperatura corporal supera los 38,5°C, se requieren medidas inmediatas de enfriamiento y sedación. Si las medidas de enfriamiento no son efectivas, puede ocurrir una intubación rápida y parálisis¹³⁷. El mecanismo de producción de calor en el SS es la termogénesis sin escalofríos ni actividad muscular excesiva, por lo cual, no se puede esperar que los antipiréticos como el paracetamol sean eficaces para reducir la temperatura corporal¹³⁸. Las benzodiazepinas, por otro lado, reducen la temperatura corporal al disminuir la actividad muscular y la hiperactividad autonómica¹³⁵.

El setenta por ciento de los pacientes se recupera completamente en 24 horas, el 40% requiere ingreso en la unidad de cuidados intensivos, pero sólo el 25% requiere intubación endotraqueal⁵⁴. Además de suspender los fármacos serotoninérgicos, el tratamiento del SS en humanos consiste principalmente en cuidados de apoyo. Como se cree que los síntomas potencialmente mortales del SS, como la rigidez y la hipertermia, se deben únicamente a la estimulación de los receptores 5-HT_{2A}, las terapias dirigidas para esta enfermedad se dirigirían a este receptor específico⁵⁴. Aunque los bloqueadores 5-HT_{2A}, ritanserina y pimperona, se han utilizado con éxito en ciertos estudios con animales; sin embargo, no existen antagonistas específicos del receptor 5-HT_{2A} aprobados para uso humano, ni medicamentos capaces de aumentar el aclaramiento de serotonina del organismo⁵⁴.

La mayoría de los fármacos recomendados actualmente para el tratamiento del SS son antagonistas no selectivos de los receptores¹³⁹. Existe evidencia anecdótica que respalda el uso de antipsicóticos atípicos con actividad antagonista de 5-HT 2A, como la olanzapina y la clorpromazina. No obstante, la clorpromazina también provoca sedación y aumenta el riesgo de hipotensión y síndrome neuroléptico maligno. La ciproheptadina, un antagonista no selectivo de 5-HT 1A y 5-HT 2A, también se ha sugerido como tratamiento potencial para el SS, con cierto éxito registrado en la literatura médica¹⁴⁰.

Los tratamientos sintomáticos alternativos incluyen el betabloqueante propanolol, que tiene actividad antagonista 5-HT 1A y puede mejorar la taquicardia relacionada con el SS. Sin embargo, al igual que la clorpromazina, no se recomienda su uso debido a la preocupación por la hipotensión inducida por el fármaco¹⁴¹. El antagonista del receptor memantina también se ha mostrado prometedor en modelos de ratas SS, pero actualmente no hay evidencia de eficacia terapéutica en humanos¹⁴¹.

En resumen, el manejo clínico del SS consiste en^{142,143}: interrumpir todos los agentes serotoninérgicos, estabilizar los signos vitales y la saturación de oxígeno, administrar líquidos intravenosos, realizar monitorización cardíaca continua e iniciar sedación con benzodiazepinas y posiblemente administrar antagonistas de la serotonina si fallan los cuidados de apoyo y las benzodiazepinas.

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

Los estudios clínicos recientes han revelado los complejos mecanismos subyacentes a los efectos terapéuticos de los ISRS, particularmente la sertralina y la fluoxetina, en el tratamiento de la depresión y los trastornos de ansiedad. Según lo establecido por Heyvaert et al.⁵², estos medicamentos producen cambios profundos en la señalización serotoninérgica al modular los niveles de serotonina en el cerebro, lo cual resulta en una reducción de la depresión y la ansiedad.

Sin embargo, es importante reconocer que la respuesta de un paciente a la sertralina y la fluoxetina puede variar debido a factores genéticos como polimorfismos en el gen SLC6A4 y la expresión de las enzimas CYP y transportadores de serotonina⁶². Esta variabilidad resalta lo importante que es diseñar tratamientos individuales para cada paciente, para que, de esa manera, se eviten efectos adversos de estos medicamentos.

Además de su eficacia, la sertralina y la fluoxetina también se caracterizan por un perfil de seguridad con menos efectos secundarios indeseables en comparación con otros antidepresivos. Esta información respalda su uso clínico como una opción segura y eficaz para tratar los trastornos del estado de ánimo. No obstante, la aparición del SS se atribuye a la polifarmacia y al uso generalizado de estos fármacos por sus mecanismos fisiopatológicos subyacentes, que incluyen la inhibición de la recaptación de serotonina, el aumento de la producción y liberación de esta, así como la activación directa o indirecta de los receptores de serotonina^{78,72}. Esto resalta la necesidad de un seguimiento continuo y la detección temprana de los riesgos asociados.

Para evitar la polifarmacia y minimizar el riesgo de SS, es importante promover la comunicación abierta entre pacientes y médicos. Por lo cual, comprender los factores de riesgo genéticos y clínicos es importante para mejorar las estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento del SS en pacientes con depresión y trastornos de ansiedad. También, para garantizar un manejo clínico seguro y eficaz, es importante que tanto los pacientes como los profesionales de la salud estén plenamente informados sobre la seguridad y las posibles interacciones farmacológicas de la sertralina y la fluoxetina.

De la misma manera, promover la comunicación abierta y la colaboración interprofesional son pilares fundamentales para mejorar los resultados clínicos y minimizar los riesgos asociados a estos tratamientos. Por ello, el conocimiento constante sobre los mecanismos de acción, la seguridad y la variabilidad de respuesta de la sertralina y la fluoxetina ofrece una base sólida para su uso clínico efectivo y seguro en el tratamiento de trastornos depresivos y ansiosos, siempre y cuando se acompañen de una vigilancia activa y una atención personalizada.

5.2 Recomendaciones

- Es importante educar tanto a los pacientes como a los profesionales de la salud sobre el mecanismo de acción, la seguridad y los posibles efectos secundarios de los ISRS, en particular la sertralina y la fluoxetina. Esto mejora el cumplimiento del tratamiento y permite la detección temprana de efectos secundarios.
- Debido a que los efectos terapéuticos de la sertralina y la fluoxetina pueden variar dependiendo de los factores genéticos y fisiológicos de cada individuo, se recomienda evaluar a los pacientes individualmente para optimizar el tratamiento. Esto puede incluir pruebas genéticas para detectar polimorfismos en genes relacionados, como el gen SLC6A4, y la consideración del fenotipo de las enzimas CYP y los transportadores de serotonina.
- Al considerar el riesgo de SS asociado con el uso de ISRS, es importante que los profesionales de la salud presten atención a los factores de riesgo y los síntomas clínicos asociados para una detección temprana de síntomas de SS, con el fin de minimizar los riesgos y garantizar la seguridad del paciente.
- Promover la comunicación abierta entre pacientes y médicos puede ayudar a prevenir la polifarmacia y minimizar el riesgo de interacciones medicamentosas. Además, la colaboración interprofesional entre médicos, enfermeras y farmacéuticos es esencial

para garantizar una gestión óptima del tratamiento con ISRS y mejorar los resultados clínicos.

- A medida que la investigación sobre el mecanismo de acción y la seguridad de los ISRS continúa evolucionando, se alienta a los profesionales de la salud a mantenerse actualizados con las últimas evidencias y pautas de tratamiento, para, de esa manera, mejorar la calidad de la atención y la seguridad del paciente.
- Se recomienda investigar acerca de cómo los probióticos ayudan a reforzar el efecto de los antidepresivos, ya que son una línea muy actualizada y puede ser de gran ayuda en el tratamiento de pacientes que consumen estos medicamentos.

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referencias Bibliográficas

1. Eguren P. Depresión y ansiedad, nuevas opciones. MPG Journal [Internet]. 2022 [consultado el 5 de diciembre de 2023]; 4 (53). Disponible en: <https://mpgjournal.mpg.es/index.php/journal/article/view/600/1021>
2. Álvarez-Mon, M. A., Pereira, V., & Ortuño, F. (2017). Tratamiento de la depresión. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(46), 2731–2742. Disponible en: doi:10.1016/j.med.2017.12.001
3. AM, Vega CJC, Vásquez JS, et al. Síndrome Serotoninérgico. *Rev Clin Esc Med*. 2019;9(3):14-19. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2019/ucr193c.pdf>
4. Tormoehlen, L. M., & Rusyniak, D. E. (2018). Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. *Handbook of Clinical Neurology*, 663–675. Disponible en: doi:10.1016/b978-0-444-64074-1.00039-2
5. Gummin D, Mowry J, Spyker D, Brooks D, Osterthaler K, Banner W. 2017 Annual report of the American association of poison control centers' national poison data system (NPDS): 35th annual report. *Clin Toxicol (Phila)* [Internet]. 2018;56(12):1213–415. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/15563650.2018.1533727>
6. Eng L, Lee J, Sin GL. Exercise-induced recurrent serotonin syndrome in a patient on combination antidepressants: A case report. *Psychiatry Res Case Rep* [Internet]. 2022;1(2):100050. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psycr.2022.100050>
<https://doi.org/10.1016/j.psycr.2022.100050>
7. Tatiana L, López Á, Marcela Velásquez M. Farmacodinamia de los Antidepresivos Inhibidores de la Recaptación de Serotonina en el Trastorno Depresivo Mayor. *Edu.co*. [citado el 5 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.uniandes.edu.co/server/api/core/bitstreams/03a4a9c1-ab8c-4362-984e-01b028950692/content>
8. Reyes Marrero, R., & de Portugal Fernández del Rivero, E. (2019). Trastornos de ansiedad. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(84), 4911–4917. Disponible en: doi: 10.1016/j.med.2019.07.001

9. Nicolini H. Depresión y ansiedad en los tiempos de la pandemia de COVID-19. *Cir Cir* [Internet]. 2023;88(5). Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/cicr/v88n5/0009-7411-cir-88-5-542.pdf>
10. Brenes EN. Salud comunica lista de medicamentos que requieren Receta Digital [Internet]. Ministerio de Salud Costa Rica. [citado el 8 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/prensa/46-noticias-2017/912-salud-comunica-lista-de-medicamentos-que-requieren-receta-digital>
11. Lista Oficial de Medicamentos y Normativa 2023. Ccss.sa.cr. [citado el 29 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr/flip/lom/pdf/lom-04-09-23.pdf>
12. muñ EW Traub SJ Grayzel J. Serotonin síndrome (serotonin toxicity). UpToDate. 2018. doi: <https://www.uptodate.com/contents/serotonin-syndromeserotonin-toxicity>
13. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Osterthaler KM, Banner W. 2017 annual report of the American association of poison control centers' national poison data system (NPDS): 35th annual report. *Clin Toxicol (Phila)* [Internet]. 2018;56(12):1213–415. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/15563650.2018.1533727>
14. Luna M, Hamana Z L, Colmenares YC, Maestre CA. Ansiedad y Depresión. *Arch Venez Farmacol Ter* [Internet]. 2001 [citado el 5 de abril de 2024];20(2):111–22. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642001000200002
15. González Caro C. El futuro de la farmacoterapia antidepresiva. *Rev Colomb Psiquiatr* [Internet]. 2006 [citado el 5 de abril de 2024];35(1):50–60. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0034-74502006000100005&script=sci_arttext
16. Castilla Castellano V, Bilbao Garay J, Mesa Plaza N, Dhimes Tejada P. Síndrome serotoninérgico: presentación de un caso de evolución letal y revisión de la literatura. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2002; 202(4):209–11. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0014-2565\(02\)71028-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0014-2565(02)71028-x)

17. González G. EL SÍNDROME SEROTONINÉRGICO [Internet]. Ucr.ac.cr. 2009 [citado el 8 de enero de 2024]. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/download/7838/20528/45748>
18. Muñoz H, Vargas A. Síndrome serotoninérgico [Internet]. Edu.co. 2004 [citado el 5 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/233/216>
19. Rodríguez DS, Fernández S, Burger M, Susana Rodríguez D. Síndrome serotoninérgico: a propósito de dos casos clínicos reportados al Centro Nacional de Farmacovigilancia [Internet]. Edu.uy. 2005 [citado el 5 de diciembre de 2023]. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v21n1/v21n1a11.pdf>
20. Machado J, Morales C. Prevalencia de interacciones potenciales evitables entre antidepressivos y otros medicamentos en pacientes colombianos. Rev Colomb Psiquiatr [Internet]. 2013;42(2):162–6. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0034-7450\(13\)70002-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0034-7450(13)70002-7)
21. Justo A, Ferro V, Canedo C. Un caso de ansiedad y la importancia de la patología orgánica: Síndrome serotoninérgico, un diagnóstico a tener en cuenta [Internet]. Unirioja.es. [citado el 5 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5157393.pdf>
22. Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The serotonin syndrome: From molecular mechanisms to clinical practice. Int J Mol Sci [Internet]. 2019 ;20(9):2288. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20092288>
23. Fernández Domínguez MJ, Hernández Gómez MA, Garrido Barral A, González Moneo MJ. Haciendo equilibrios entre los riesgos y beneficios del tratamiento farmacológico en demencia, dolor crónico y anticoagulación en personas mayores. Aten Primaria [Internet]. 2018; 50:39–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2018.09.003>
24. Hasani R, Sarma J, Kansal S. Serotonin syndrome induced by combined use of sertraline and linezolid. Anesth Essays Res [Internet]. 2019 [citado el 27 de septiembre de 2023];13(1):188. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/aer.aer_173_18

25. Griciunas BW, Kitanishi NY, Souza RC de, Cavalcante DA, Marini LM. Síndrome serotoninérgica asociada a uso de sertralina: relato de caso. Rev Fac Ciênc Médicas Sorocaba [Internet]. 2017;19(2):100–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.23925/1984-4840.2017v19i2a12>
26. Bartlett D. Drug-induced serotonin syndrome. Crit Care Nurse [Internet]. 2017;37(1):49–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4037/ccn2017169> <https://scihub.se/10.4037/ccn2017169>
27. Spadaro A, Scott KR, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Serotonin syndrome. Am J Emerg Med [Internet]. 2022 [citado el 28 de septiembre de 2023]; 61:90–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36057215/>
28. Orozco García R, Garnier Fernández JC, Pizarro Alvarado G. Generalidades sobre toxicidad serotoninérgica. Rev Medica Sinerg [Internet]. 2021;6(6): e679. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2021/rms216b.pdf>
29. Sequeira Quesada CM, Lin Wu E, Wu AL, Wu EL. Antidepresivos e interacciones farmacológicas con riesgos de toxicidad serotoninérgica. [Internet]. Revistacienciaysalud.ac.cr. 2023 [citado el 5 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/630/649>
30. Mora M, Vega J, Vásquez S, Arias F. Serotoninérgico S. Revista Clínica HSJD. [Internet]. 2019 [citado el 5 de diciembre de 2023]; 9 (3). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2019/ucr193c.pdf>
31. Patten A. Síndrome serotoninérgico. Medigraphic.com. 2015 [citado el 5 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2015/ucr153k.pdf>
32. Vargas E. Análisis médico legal de la toxicomanía por MDMA: reporte de caso. Revista Medicina Legal de Costa Rica [Internet]. 2022 [citado el 5 de diciembre de 2023]; 39 (1). Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v39n1/2215-5287-mlcr-39-01-37.pdf>
33. Blanco E, Chavarría G, Garita Y. Manejo multimodal del dolor crónico. Unirioja.es. 2021. [citado el 5 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/8373598.pdf>

34. Chacón E, Xatruch D, Fernández M, Murillo R. GENERALIDADES SOBRE EL TRASTORNO DE ANSIEDAD. Revista Cúpula. [Internet]. 2021 [citado el 8 de enero de 2024]; 35 (1). Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/cupula/v35n1/art02.pdf>
35. Errazuriz A, Avello-Vega D, Ramirez-Mahaluf JP, Torres R, Crossley NA, Undurraga EA, et al. Prevalence of depressive disorder in the adult population of Latin America: a systematic review and meta-analysis. Lancet Reg Health Am [Internet]. 2023;26(100587):100587. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667193X23001618>
36. Vergel J, Barrera M. Manejo del trastorno depresivo ¿Qué tratamiento elegir? Rev médica Risaralda [Internet]. 2021;27(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22517/25395203.24637>
37. OMS. Depresión [Internet]. 2023. [citado el 8 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
38. Álvarez-Mon MA, Vidal C, Llaverro-Valero M, Ortuño F. Actualización clínica de los trastornos depresivos. Medicine [Internet]. 2019;12(86):5041–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2019.09.012>
39. Idanys L, Rodríguez Q, Yalenis L, Fajardo V. Reacciones adversas de los antidepresivos: consideraciones actuales [Internet]. Sld.cu. [citado el 18 de enero de 2024]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v40n2/rme170218.pdf>
40. Gaviria J, Martínez G, Martínez L, Ospina J, Urrego A. Adherencia a los antidepresivos: reto terapéutico para mejores desenlaces clínicos en pacientes con depresión. Archivos de Medicina. [Internet]. 2017 [consultado el 18 de enero del 2023]; 17 (1): pp. 150-159. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2738/273851831016.pdf>
41. Laita, A. D., Ruiz, A. D., & Castrillón, J. L. P. (2018). Enfermedades por tóxicos: intoxicaciones agudas más frecuentes por medicamentos y drogas. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 12(69), 4043–4054. doi:10.1016/j.med.2018.11.021
42. Carolina M, Romero G. Abordaje del paciente con enfermedad mental agudamente descompensada [Internet]. Edu.co. [citado el 18 de enero de 2024]. Disponible en:

- <https://repository.upb.edu.co/bitstream/handle/20.500.11912/10819/Abordaje%20de%20paciente%20Psiquiatria%202023.pdf?sequence=1#page=135>
43. Benítez E, Sánchez J, Marcos M, Sánchez S. Vista de Los antidepresivos en la neurología: una visión más allá de la depresión [Internet]. 2021. [citado el 5 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://revista.infad.eu/index.php/IJODAEP/article/view/2277/1967>
 44. Idanys L, Rodríguez Q, Yalenis L, Fajardo V. Reacciones adversas de los antidepresivos: consideraciones actuales [Internet]. Sld.cu. [citado el 19 de enero de 2024]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v40n2/rme170218.pdf>
 45. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE.UU.), Centro Nacional de Información Biotecnológica; 2004-. Resumen de compuestos de PubChem para CID 3386, fluoxetina; [consultado el 19 de enero de 2024]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fluoxetine>
 46. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.), Centro Nacional de Información Biotecnológica; 2004-. Resumen de compuestos de PubChem para CID 68617, sertralina; [consultado el 19 de enero de 2024]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sertraline>
 47. Idanys L, Rodríguez Q, Yalenis L, Fajardo V. Reacciones adversas de los antidepresivos: consideraciones actuales [Internet]. Sld.cu. [citado el 5 de diciembre de 2023]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v40n2/rme170218.pdf>
 48. Goñi O, Servicio de Asesoría e Información del Medicamento. Servicio Navarro de Salud - Osasunbidea. Antidepressant safe use, deprescription and switching guideline. Bol inf farmacoter Navar [Internet]. 2021;29(4):1–23. Disponible en: https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/B6C5E65F-C8C6-497A-9F74-1A25FC5C2C2C/477512/Bit_v29n4.pdf
 49. Azuero Azuero Á. E. Significatividad del marco metodológico en el desarrollo de proyectos de investigación. Revista Arbitrada Interdisciplinaria Koinonía [Internet]. 2019;4(8):110-127. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=576861156005>
 50. Linares-Espinós, E., Hernández, V., Domínguez-Escrig, J. L., Fernández-Pello, S., Hevia, V., Mayor, J., ... Ribal, M. J. (2018). Metodología de una revisión sistemática.

Actas Urológicas Españolas. doi:10.1016/j.acuro.2018.01.010 <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/j.acuro.2018.01.010>

51. Sandelowski M, Voils C, Barroso J. Defining and Designing Mixed Research Synthesis Studies. *Res Sch* [Internet]. 2006 [Consultado el 22 de enero de 2023]; 13(1): 29-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2809982/>
52. Heyvaert M, Hannes K, Onghena P. Using Mixed Methods Research Synthesis for Literature Reviews. California SAGE Publications [Internet]. 2017 [Consultado el 22 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.4135/9781506333243>
53. Viñán J, Navarrete F, Puente M, Pino S, Caicedo F. Investigación Científica. *Atlante Cuadernos de Educación y Desarrollo* [Internet]. 2018 [citado el 5 de diciembre de 2023];(mayo). Disponible en: <https://www.eumed.net/rev/atlante/2018/05/investigacion-cientifica.html>
54. Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The serotonin syndrome: From molecular mechanisms to clinical practice. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 [citado el 15 de marzo de 2024];20(9):2288. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20092288>
55. Culbertson VL, Rahman SE, Bosen GC, Caylor ML, Echevarria MM, Xu D. Implications of off-target serotonergic drug activity: An analysis of serotonin syndrome reports using a systematic bioinformatics approach. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2018 [citado el 15 de marzo de 2024];38(9):888–98. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/phar.2163>
56. Varma S, Xavier S, Desai S, Ali S. A case of serotonin syndrome precipitated by quetiapine in a middle-aged female on trazodone and sertraline. *Cureus* [Internet]. 2022 [citado el 15 de marzo de 2024];14(8). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.27668>
57. Aboukarr A, Giudice M. Interaction between monoamine oxidase B inhibitors and selective serotonin reuptake inhibitors. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy*. 2018;71(3):196. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6019085/>

58. Kanova M, Kohout P. Serotonin—its synthesis and roles in the healthy and the critically ill. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 [citado el 15 de marzo de 2024];22(9):4837. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22094837>
59. Talton C. Serotonin syndrome/serotonin toxicity. *Federal Practitioner* [Internet]. 2020 [citado el 15 de marzo de 2024];37 (Vol 3710):452. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12788/fp.0042>
60. Maffei ME. 5-hydroxytryptophan (5-HTP): Natural occurrence, analysis, biosynthesis, biotechnology, physiology and toxicology. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [citado el 15 de marzo de 2024];22(1):181. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22010181>
61. Elashmony SM, Sheikh BW, Brashi RA, Almalki Z, Alharthi A, Alghuraybi S, et al. Knowledge, attitude, and practice of Saudi medical, nursing, and pharmacy students and interns regarding antidepressant drugs and drug-induced serotonin syndrome. *Cureus* [Internet]. 2023 [citado el 15 de marzo de 2024];15(12). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.51335>
62. Esterov D, Schultz BA, Bottemiller KL, Boontaveekul SD. Serotonin syndrome precipitated by amantadine in a patient with persistent post concussive symptoms – A case report. *Arch Rehabil Res Clin Transl* [Internet]. 2023 [citado el 15 de marzo de 2024];5(3):100283. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arrct.2023.100283>
63. Prakash S, Rathore C, Rana K, Dave A, Joshi H, Patel J. Refining the clinical features of serotonin syndrome: A prospective observational study of 45 patients. *Ann Indian Acad Neurol* [Internet]. 2019 [citado el 15 de marzo de 2024];22(1):52. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/aian.aian_344_18
64. Madan R, Platto J, Manoharan SR, Monga V. Serotonin syndrome with monotherapy of low-dose sertraline in an adult patient with autism spectrum disorder. *Case Rep Psychiatry* [Internet]. 2023 [citado el 15 de marzo de 2024]; 2023:1–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2023/6610152>
65. Prakash S, Rathore C, Rana K, Roychowdhury D, Lodha D. Chronic serotonin syndrome: A retrospective study. *World J Psychiatry* [Internet]. 2021 [citado el 15 de marzo de 2024];11(4):124–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5498/wjp.v11.i4.124>

66. Hirsch M, Birnbaum R. Selective serotonin reuptake inhibitors: Pharmacology, administration, and side effects [Internet]. 2023 [citado el 15 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://medilib.ir/uptodate/show/14675>
67. Kruijt N, van den Bersselaar LR, Wijma J, Verbeeck W, Coenen MJH, Neville J, et al. HyperCKemia and rhabdomyolysis in the neuroleptic malignant and serotonin syndromes: A literature review. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2020;30(12):949–58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2020.10.010>
68. Gombor S, Jindal S. Serotonin syndrome in ICU—A road less traveled. *Indian J Crit Care Med* [Internet]. 2019 [citado el 15 de marzo de 2024];23(8):376–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5005/jgp-journals-10071-23222>
69. Petry N, Lupu R, Gohar A, Larson EA, Peterson C, Williams V, et al. CYP2C19 genotype, physician prescribing pattern, and risk for long QT on serotonin selective reuptake inhibitors. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2019 [citado el 15 de marzo de 2024];20(5):343–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2217/pgs-2018-0156>
70. Edinoff AN, Raveendran K, Colon MA, Thomas BH, Trettin KA, Hunt GW, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and associated bleeding risks: A narrative and clinical review. *Health Psychol Res* [Internet]. 2022 [citado el 15 de marzo de 2024];10(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.52965/001c.39580>
71. Latendresse G, Elmore C, Deneris A. Selective serotonin reuptake inhibitors as first-line antidepressant therapy for perinatal depression. *J Midwifery Womens Health* [Internet]. 2017;62(3):317–28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jmwh.12607>
72. Dean-Paccagnella RC, Creed M, Kakollu M, Gopala Pillai SK. Hyperthermia and rigidity following overdose of an unknown drug; A case report and literature review. *Bull Emerg Trauma* [Internet]. 2018 [citado el 15 de marzo de 2024];6(3):249–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.29252/beat-060311>
73. Boudier-Revéret M, Chang MC. Serotonin syndrome in a patient with chronic pain taking analgesic drugs mistaken for psychogenic nonepileptic seizure: a case report. *Yeungnam Univ J Med* [Internet]. 2021 [citado el 15 de marzo de 2024];38(4):371–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12701/yujm.2021.00948>
74. Minns A. Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning. [Internet]. 2023 [citado el 15 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://medilib.ir/uptodate/show/297>

75. Ellison C, Lyndon S. Staying topical: An unusual case of serotonin syndrome. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2017 [citado el 15 de marzo de 2024];37(5):633–5. Disponible en: https://journals.lww.com/psychopharmacology/citation/2017/10000/staying_topical__an_unusual_case_of_serotonin.32.aspx
76. Zoofaghari S, Dorooshi G, Meamar R. Serotonin toxicity following suicide with citalopram and lamotrigine: A rare case report and literature review. *J Res Pharm Pract* [Internet]. 2020 [citado el 15 de marzo de 2024];9(3):158. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/jrpp.jrpp_19_105
77. Bartlett D. Drug-induced serotonin syndrome. *Crit Care Nurse* [Internet]. 2017 [citado el 15 de marzo de 2024];37(1):49–54. Disponible en: <https://aacnjournals.org/ccnonline/article-abstract/37/1/49/3665/Drug-Induced-Serotonin-Syndrome?redirectedFrom=fulltext>
78. Beakley B, Kaye A, Kaye A. Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review [Internet]. *Painphysicianjournal.com*. [citado el 15 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=MjM3OA%3D%3D&journal=89>
79. Goffin N, Nguyen V, Fostier M, Gustin T, Deltombe T. Serotonin syndrome mimicking intrathecal baclofen withdrawal in a patient with hereditary spastic paraparesis. *J Rehabil Med Clin Commun* [Internet]. 2020 [citado el 15 de marzo de 2024];3(1):1000026. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2340/20030711-1000026>
80. Racz R, Soldatos TG, Jackson D, Burkhart K. Association between serotonin syndrome and second-generation antipsychotics via pharmacological target-adverse event analysis. *Clin Transl Sci* [Internet]. 2018 [citado el 15 de marzo de 2024];11(3):322–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/cts.12543>
81. Ruiz de Villa A, Jones T, Lleshi A, Macahuachi M, Lamar K, Bazikian Y. Serotonin toxicity precipitated by tramadol in the setting of polypharmacy: A case of serotonin syndrome. *Cureus* [Internet]. 2021 [citado el 15 de marzo de 2024];13(11). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.20059>

82. Poian LR, Chiavegatto S. Serotonin syndrome: The role of pharmacology in understanding its occurrence. *Cureus* [Internet]. 2023 [citado el 15 de marzo de 2024];15(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.38897>
83. Rahhal A, Aljundi A, Arabi A. Mobitz Type II atrioventricular block following tramadol and fentanyl in a patient with acute coronary syndrome and systolic heart failure. *Heart Views* [Internet]. 2017 [citado el 15 de marzo de 2024];18(3):88. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/heartviews.heartviews_32_17
84. Keith P, Saint-Jour M, Pusey F, Hodges J, Jalali F, Scott LK. Unprovoked serotonin syndrome-like presentation of SARS-CoV-2 infection: A small case series. *SAGE Open Med Case Rep* [Internet]. 2021 [citado el 15 de marzo de 2024];9:2050313X2110320. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2050313x211032089>
85. Liu Y, Yang H, He F, Xu P, Tong H, Liu Y, et al. An atypical case of serotonin syndrome with normal dose of selective serotonin inhibitors: A case report. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019 [citado el 15 de marzo de 2024];98(19):e15554. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000015554>
86. Kruijt N, van den Bersselaar LR, Wijma J, Verbeeck W, Coenen MJH, Neville J, et al. HyperCKemia and rhabdomyolysis in the neuroleptic malignant and serotonin syndromes: A literature review. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2020;30(12):949–58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2020.10.010>
87. Wang RZ, Vashistha V, Kaur S, Houchens NW. Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2016;83(11):810–6. Disponible en: <http://www.ccmj.org/content/83/11/810.abstract>
88. Almallouhi E, Rahwan M, Dainton H, Bonilha L. Focal seizure as a manifestation of serotonin syndrome: case report. *Avicenna J Med* [Internet]. 2019 [citado el 16 de marzo de 2024];9(03):119–21. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/ajm.ajm_7_19
89. Werneke U, Truedson-Martiniussen P, Wikström H, Ott M. Serotonin syndrome: a clinical review of current controversies. *J Integr Neurosci* [Internet]. 2020;19(4):719. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31083/j.jin.2020.04.314>

90. Clark JR, Liotta EM, Reish NJ, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Abnormal movements in hospitalized COVID-19 patients: A case series. *J Neurol Sci* [Internet]. 2021 [citado el 16 de marzo de 2024];423(117377):117377. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2021.117377>
91. Sanz-Gallen P, Amigó de Bonet N, Canals ML, Martí-Amengual G. Fatal accident involving a welder employed by a shipping container company, associated with the use of tramadol and antidepressant agents. *Int Marit Health* [Internet]. 2020 [citado el 16 de marzo de 2024];71(2):109–13. Disponible en: https://journals.viamedica.pl/international_maritime_health/article/view/68965
92. Kumai M, Maeda Y, Miura M, Tsuruga K, Yamada T, Takekuma Y, et al. Serotonin syndrome developing immediately after the initiation of low-dose methadone therapy: A case report. *Case Rep Oncol* [Internet]. 2020 [citado el 15 de marzo de 2024];13(1):281–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000506443>
93. Hölle T, Purrucker JC, Morath B, Weigand MA, Schmitt FCF. Central anticholinergic, neuroleptic malignant and serotonin syndromes: Wichtige Differenzialdiagnosen bei postoperativen Bewusstseinsstörungen. *Wien Klin Mag* [Internet]. 2023 [citado el 16 de marzo de 2024];26(3):124–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00740-023-00492-1>
94. Foong AL, Grindrod KA, Patel T, Kellar J. Demystifying serotonin syndrome (or serotonin toxicity). *Can Fam Physician*. 2018 Oct;64(10):720-727. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6184959/>
95. Jannini TB, Lorenzo GD, Bianciardi E, Niolu C, Toscano M, Ciocca G, et al. Off-label uses of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2022 [citado el 15 de marzo de 2024];20(4):693–712. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2174/1570159x19666210517150418>
96. Nguyen CT, Xie L, Alley S, McCarron RM, Baser O, Wang Z. Epidemiology and economic burden of serotonin syndrome with concomitant use of serotonergic agents: A retrospective study utilizing two large US claims databases. *Prim Care Companion CNS Disord* [Internet]. 2017 [citado el 15 de marzo de 2024];19(6). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29286588/>

97. Abrams SK, Rabinovitch BS, Zafar R, Aziz AS, Cherup NP, McMillan DW, et al. Persons with spinal cord injury report peripherally dominant serotonin-like syndrome after use of serotonergic psychedelics. *Neurotrauma Rep* [Internet]. 2023 [citado el 15 de marzo de 2024];4(1):543–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/neur.2023.0022>
98. Hernandez M, Walsh M, Stead T, Quinones A, Ganti L. Serotonin syndrome in the emergency department. *Cureus* [Internet]. 2019 [citado el 15 de marzo de 2024];11(12). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.6307>
99. Orozco-Solano S, Silva-Castro MM, Machuca M. Case report: Serotonergic and cholinergic syndromes induced by self-medication. *Front Pharmacol* [Internet]. 2023 [citado el 18 de marzo de 2024];14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2023.1080249>
100. Little K, Lin CM, Reynolds PM. Delayed serotonin syndrome in the setting of a mixed fluoxetine and serotonin antagonist overdose. *Am J Case Rep* [Internet]. 2018 [citado el 18 de marzo de 2024];19:604–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12659/ajcr.909063>
101. Lim R, Arshad W. Underlying serotonin syndrome, masked by community-acquired pneumonia and myocardial ischemia. *Am J Case Rep* [Internet]. 2020 [citado el 18 de marzo de 2024];21:e924109-1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12659/ajcr.924109>
102. Landa E, Wagner S, Makkar A, Liu A, Jung D. An atypical presentation of serotonin syndrome. *Cureus* [Internet]. 2021 [citado el 18 de marzo de 2024];13(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.13377>
103. Katzianer D, Chism K, Qureshi AM, Watson R, Massey HT, Boyle AJ, et al. Serotonin syndrome following left ventricular assist device implantation: A report and institution-specific strategy for prevention. *J Cardiol Cases* [Internet]. 2019 [citado el 18 de marzo de 2024];20(6):218–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccase.2019.09.004>
104. Ramachandran V, Ding B, George R, Novakovic M. Conservative management of severe serotonin syndrome with coma, myoclonus, and crossed-extensor reflex complicated by hepatic encephalopathy. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*

- [Internet]. 2018 [citado el 18 de marzo de 2024];31(1):112–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/08998280.2017.1400874>
105. Palimaru I, Guetta M, Cravero C, Fron C, Cohen D, Giannitelli M. Opioid overdose and serotonin syndrome due to gastric bezoar in a woman with autism and pica behaviour. *Case Rep Psychiatry* [Internet]. 2021 [citado el 18 de marzo de 2024];2021:1–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2021/7334467>
 106. Nagy A, Nasir A, Haque M, Judge R, Lee J. Therapeutic cyproheptadine regimen in serotonin syndrome: Complications after cardiovascular surgery. *Clin Case Rep* [Internet]. 2023 [citado el 18 de marzo de 2024];11(7). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ccr3.7720>
 107. Patel YA, Marzella N. Dietary supplement-drug interaction-induced serotonin syndrome progressing to acute compartment syndrome. *Am J Case Rep* [Internet]. 2017 [citado el 18 de marzo de 2024];18:926–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12659/ajcr.904375>
 108. Nguyen ATN, Fisher RG, Valentine MJ, Kayastha A, Pham HM, Phu AT, et al. Serotonergic medication error: A case report of serotonin syndrome. *Cureus* [Internet]. 2023 [citado el 18 de marzo de 2024];15(11). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.48161>
 109. Wagle B, Finn M, Vanipenta NP. A rare overlap of serotonin syndrome and status epilepticus confirmed on electroencephalogram. *Cureus* [Internet]. 2019 [citado el 18 de marzo de 2024];11(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.4667>
 110. Cargnel EG, Cardoso PC, Irigoyen J, García PS. Un diagnóstico no pensado: toxicidad serotoninérgica secundaria a interacción medicamentosa. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2018 [citado el 18 de marzo de 2024];116(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29333835/>
 111. Schindzielorz A. Increased sensitivity to serotonin syndrome in cerebral palsy. *Case Rep Psychiatry* [Internet]. 2022 [citado el 18 de marzo de 2024];2022:1–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2022/5889506>

112. Hasani R, Sarma J, Kansal S. Serotonin syndrome induced by combined use of sertraline and linezolid. *Anesth Essays Res* [Internet]. 2019 [citado el 18 de marzo de 2024];13(1):188. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/aer.aer_173_18
113. Gould M, Harrison WD, Cahill-Kearns A, Barton G. Fever in a patient with osteomyelitis: the diagnosis could be serotonin syndrome. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2021 [citado el 18 de marzo de 2024];14(2): e239152. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2020-239152>
114. Bai AD, McKenna S, Wise H, Loeb M, Gill SS. Association of linezolid with risk of serotonin syndrome in patients receiving antidepressants. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022 [citado el 16 de marzo de 2024];5(12):e2247426. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.47426>
115. Rickli A, Liakoni E, Hoener MC, Liechti ME. Opioid-induced inhibition of the human 5-HT and noradrenaline transporters in vitro: link to clinical reports of serotonin syndrome. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2018 [citado el 16 de marzo de 2024];175(3):532–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bph.14105>
116. Pinterova N, Horsley RR, Palenicek T. Synthetic aminoindanes: A summary of existing knowledge. *Front Psychiatry* [Internet]. 2017 [citado el 15 de marzo de 2024];8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2017.00236>
117. Anand TV, Wallace BK, Chase HS. Prevalence of potentially harmful multidrug interactions on medication lists of elderly ambulatory patients. *BMC Geriatr*. 2021 Nov 19;21(1):648. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8603594/>
118. Peña E, Borrué C, Mata M, Martínez-Castrillo J, Alonso-Canovas A, Chico J, et al. Impact of SAdinamide on depressive symptoms in Parkinson's disease patients (SADness-PD study): A multicenter retrospective study. *Brain Sci* [Internet]. 2021 [citado el 16 de marzo de 2024];11(2):232. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci11020232>
119. Luo B, Zhang H, Qin L. Case report: Reversible encephalopathy caused by dyskinesia-hyperpyrexia syndrome. *Front Neurol* [Internet]. 2023 [citado el 15 de marzo de 2024];14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2023.1234974>

120. Tormoehlen LM, Rusyniak DE. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. En: *Thermoregulation: From Basic Neuroscience to Clinical Neurology, Part II*. Elsevier; 2018. p. 663–75. Disponible en: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64074-1.00039-2>
121. Petroianu GA. Hyperthermia and serotonin: The quest for a “better cyproheptadine”. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [citado el 15 de marzo de 2024];23(6):3365. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23063365>
122. Prakash S, Adroja B, Parekh H. Serotonin syndrome in patients with headache disorders. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2017 [citado el 16 de marzo de 2024];2017:bcr-2017-221383. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2017-221383>
123. Monteiro M, Pinheiro NC, Samji V. Serotonin syndrome: An emerging reality in the emergency department. *Cureus* [Internet]. 2023 [citado el 16 de marzo de 2024];15(10). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.47470>
124. Orlova Y, Rizzoli P, Loder E. Association of coprescription of triptan antimigraine drugs and selective serotonin reuptake inhibitor or selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants with serotonin syndrome. *JAMA Neurol* [Internet]. 2018 [citado el 16 de marzo de 2024];75(5):566. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.5144>
125. Bruggeman C, O’Day CS. Selective serotonin reuptake inhibitor toxicity. [Internet]. 2023. [citado el 15 de marzo de 2024] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534815/>
126. Clarissa Samara V, Warner J. Rare case of severe serotonin syndrome leading to bilateral compartment syndrome. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2017 [citado el 16 de marzo de 2024];2017:bcr2016218842. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2016-218842>
127. Acharya R, Kafle S, Basnet S, Poudel D, Ghimire S. Delayed onset serotonin syndrome in the setting of polypharmacy. *J Community Hosp Intern Med Perspect* [Internet]. 2021 [citado el 16 de marzo de 2024];11(1):76–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/20009666.2020.1834929>
128. Molina KC, Fairman KA, Sclar DA. Concomitant use of opioid medications with triptans or serotonergic antidepressants in US office-based physician visits. *Drug*

- Healthc Patient Saf [Internet]. 2018 [citado el 15 de marzo de 2024];10:37–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/dhps.s151073>
129. Spies PE, Pot JLW (hans), Willems RPJ, Bos JM, Kramers C. Interaction between tramadol and selective serotonin reuptake inhibitors: are doctors aware of potential risks in their prescription practice? *Eur J Hosp Pharm Sci Pract* [Internet]. 2017 [citado el 15 de marzo de 2024];24(2):124–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/ejhpharm-2015-000838>
130. Scotton WJ, Hill LJ, Williams AC, Barnes NM. Serotonin syndrome: Pathophysiology, clinical features, management, and potential future directions. *Int J Tryptophan Res* [Internet]. 2019 [citado el 15 de marzo de 2024] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1178646919873925>
131. Smischney NJ, Pollard EM, Nookala AU, Olatoye OO. Serotonin syndrome in the perioperative setting. *Am J Case Rep* [Internet]. 2018 [citado el 16 de marzo de 2024];19:833–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12659/ajcr.909497>
132. Prakash S, Rathore C, Rana K. Knowledge, attitude, and practice (KAP) Study on Serotonin Syndrome Among Neuro Physicians. *Ann Indian Acad Neurol* [Internet]. 2020 [citado el 15 de marzo de 2024];23(5):638. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/aian.aian_603_19
133. Malik MT, Majeed MF, Zand R. Serotonin syndrome presenting as a posterior reversible encephalopathy syndrome. *Case Rep Neurol* [Internet]. 2020 [citado el 16 de marzo de 2024];12(1):63–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000505907>
134. Hiraga A, Kuwabara S. Malignant syndrome and serotonin syndrome in a general hospital setting: Clinical features, frequency and prognosis. *Intern Med* [Internet]. 2017 [citado el 16 de marzo de 2024];56(21):2865–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.8573-16>
135. Lochmann D, Richardson T. Selective serotonin reuptake inhibitors. [Internet]. 2018. [citado el 15 de marzo de 2024]. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/164_2018_172
136. Zhao X, Zhang H, Wu Y, Yu C. The efficacy and safety of St. John's wort extract in depression therapy compared to SSRIs in adults: A meta-analysis of

- randomized clinical trials. *Adv Clin Exp Med* [Internet]. 2022;32(2):151–61. Disponible en: <https://advances.umw.edu.pl/pdf/2023/32/2/151.pdf>
137. Pandya D, Tran M, Verduzco-Gutierrez M. Clinical relevance of pharmacogenetics in serotonin syndrome. *Case Rep Psychiatry* [Internet]. 2020 [citado el 15 de marzo de 2024];2020:1–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2020/8860434>
138. Hölle T, Purrucker JC, Morath B, Weigand MA, Schmitt FCF. Zentrales anticholinerges, malignes neuroleptisches und Serotoninsyndrom: Wichtige Differenzialdiagnosen bei postoperativen Bewusstseinsstörungen. *Anaesthesiologie* [Internet]. 2023 [citado el 15 de marzo de 2024];72(3):157. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00101-023-01256-6>
139. Uddin MF. Controversies in serotonin syndrome diagnosis and management: A review. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2017 [citado el 15 de marzo de (138)2024];11(9): OE05. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7860/jcdr/2017/29473.10696>
140. Simon LV, Keenaghan M. Serotonin Syndrome. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2023. PMID: 29493999.
141. Prakash S, Rathore C, Rana K, Patel H. Antiepileptic drugs and serotonin syndrome- A systematic review of case series and case reports. *Seizure* [Internet]. 2021; 91:117–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2021.06.004>
142. Abu-Abaa M, Bahadli D, Abdulhusein O, Abdulsahib A, Landau D. Cefepime-induced neurotoxicity can be confused with neuroleptic malignant syndrome, catatonia and serotonin syndrome: A case report. *Cureus* [Internet]. 2023 [citado el 16 de marzo de 2024];15(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.34223>
143. Nichols AL, Blumenfeld Z, Luebbert L, Knox HJ, Muthusamy AK, Marvin JS, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors within cells: Temporal resolution in cytoplasm, endoplasmic reticulum, and membrane. *J Neurosci* [Internet]. 2023 [citado el 15 de marzo de 2024];43(13):2222–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1523/jneurosci.1519-22.2022>

CAPÍTULO VII- ANEXOS

Anexo 1. Base de datos y criterios de búsqueda descartados

Base de datos	Criterios de búsqueda	Cantidad encontrada
Science Direct	Serotonergic syndrome	138
	Serotonergic syndrome AND antidepressants	407
	SSRI AND Serotonergic syndrome	209
	Serotonergic syndrome AND Serotonin regulation	425
	Serotonergic syndrome AND risk factors	649
	Serotonergic syndrome AND clinical conditions	300
	SSRIs AND drug interactions	359
	Serotonergic syndrome AND management	91
	SSRIs AND safety AND efficiency	113
	Serotonergic syndrome	30
	Serotonergic syndrome AND antidepressants	8
	SSRI AND Serotonergic syndrome	5
	Serotonergic syndrome AND Serotonin regulation	7
Serotonergic syndrome AND risk factors	2	

Clinical Key	Serotonergic syndrome	5
	AND clinical conditions	
	SSRIs AND drug interactions	11
	Serotonergic syndrome AND management	934
	SSRIs AND safety AND efficiency	4
<hr/>		
	Serotonergic syndrome	79
	Serotonergic syndrome AND antidepressants	88
	SSRI AND Serotonergic syndrome	5
	Serotonergic syndrome AND Serotonin regulation	220
Redalyc	Serotonergic syndrome AND risk factors	45
	Serotonergic syndrome AND clinical conditions	69
	SSRIs AND drug interactions	21
	Serotonergic syndrome AND management	40
	SSRIs AND safety AND efficiency	0

Fuente: Elaboración propia.

Artículos utilizados		
Título de los artículos finales	Base de datos	Palabras claves utilizadas
Serotonin Syndrome in ICU-A Road Less Traveled.	PubMed	Serotoninerpic syndrome.
Off-label Uses of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs).	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Antiepileptic drugs and serotonin syndrome- A systematic review of case series and case reports.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Case report: Serotoninerpic and cholinergic syndromes induced by self-medication.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Implications of Off-Target Serotoninerpic Drug Activity: An Analysis of Serotonin Syndrome Reports Using a Systematic Bioinformatics Approach.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Serotonin Syndrome/Serotonin Toxicity.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
A Case of Serotonin Syndrome Precipitated by Quetiapine in a Middle-Aged Female on Trazodone and Sertraline.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Delayed Serotonin Syndrome in the Setting of a Mixed Fluoxetine and Serotonin Antagonist Overdose.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
The Genetic Foundations of Serotonin Syndrome, Neuroleptic Malignant Syndrome, and Malignant Hyperthermia: Is There a Genetic Association Between These Disorders?	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Serotonin Syndrome Induced Tako-Tsubo Syndrome.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Association Between Serotonin Syndrome and Second-Generation Antipsychotics via Pharmacological Target-Adverse Event Analysis.	PubMed	Serotoninerpic syndrome

Underlying Serotonin Syndrome, Masked by Community-Acquired Pneumonia and Myocardial Ischemia.	PubMed	Serotonergic syndrome
Serotonin syndrome: a clinical review of current controversies.	PubMed	Serotonergic syndrome
Serotonin syndrome triggered by postoperative administration of serotonin noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI).	PubMed	Serotonergic syndrome
Serotonin Syndrome with Monotherapy of Low-Dose Sertraline in an Adult Patient with Autism Spectrum Disorder.	PubMed	Serotonergic syndrome
An Atypical Presentation of Serotonin Syndrome.	PubMed	Serotonergic syndrome
Serotonin syndrome following left ventricular assist device implantation: A report and institution-specific strategy for prevention.	PubMed	Serotonergic syndrome
Conservative management of severe serotonin syndrome with coma, myoclonus, and crossed-extensor reflex complicated by hepatic encephalopathy.	PubMed	Serotonergic syndrome
Serotonin Syndrome Presenting as a Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome	PubMed	Serotonergic syndrome
Serotonin Syndrome in the Emergency Department.	PubMed	Serotonergic syndrome
Opioid Overdose and Serotonin Syndrome due to Gastric Bezoar in a Woman with Autism and Pica Behaviour.	PubMed	Serotonergic syndrome
Therapeutic cyproheptadine regimen in serotonin syndrome: Complications after cardiovascular surgery.	PubMed	Serotonergic syndrome
Association of Linezolid With Risk of Serotonin Syndrome in Patients Receiving Antidepressants.	PubMed	Serotonergic syndrome
The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice.	PubMed	Serotonergic syndrome

Demystifying serotonin syndrome (or serotonin toxicity).	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Serotonin Syndrome: An Emerging Reality in the Emergency Department.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Serotonin-Its Synthesis and Roles in the Healthy and the Critically Ill.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Malignant Syndrome and Serotonin Syndrome in a General Hospital Setting: Clinical Features, Frequency and Prognosis.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Persons With Spinal Cord Injury Report Peripherally Dominant Serotonin-Like Syndrome After Use of Serotonergic Psychedelics.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Clinical Relevance of Pharmacogenetics in Serotonin Syndrome.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Epidemiology and Economic Burden of Serotonin Syndrome With Concomitant Use of Serotonergic Agents: A Retrospective Study Utilizing Two Large US Claims Databases.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Hyperthermia and Serotonin: The Quest for a “Better Cyproheptadine”.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Synthetic Aminoindanes: A Summary of Existing Knowledge.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Case report: Reversible encephalopathy caused by dyskinesia-hyperpyrexia syndrome	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Central anticholinergic, neuroleptic malignant and serotonin syndromes: Important differential diagnoses in postoperative impairment of consciousness.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Delayed onset serotonin syndrome in the setting of polypharmacy.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Focal seizure as a manifestation of serotonin syndrome: case report.	PubMed	Serotoninerpic syndrome

Rare case of severe serotonin syndrome leading to bilateral compartment syndrome.	PubMed	Serotoninerpic syndrome.
Unprovoked serotonin syndrome-like presentation of SARS-CoV-2 infection: A small case series.	PubMed	Serotoninerpic syndrome.
Serotonin Syndrome versus Cannabis Toxicity in the Emergency Department.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Concurrent administration of serotonergic antidepressants and ozanimod in participants with relapsing multiple sclerosis from the open-label extension DAYBREAK trial.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Serotonin Toxicity Precipitated by Tramadol in the Setting of Polypharmacy: A Case of Serotonin Syndrome.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Serotonin syndrome in a patient with chronic pain taking analgesic drugs mistaken for psychogenic nonepileptic seizure: a case report.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Serotonin Syndrome Mimicking Intrathecal Baclofen Withdrawal in a Patient with Hereditary Spastic Paraparesis.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Dietary Supplement-Drug Interaction-Induced Serotonin Syndrome Progressing to Acute Compartment Syndrome.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Serotonin Syndrome Developing Immediately after the Initiation of Low-Dose Methadone Therapy: A Case Report.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Opioid-induced inhibition of the human 5-HT and noradrenaline transporters in vitro: link to clinical reports of serotonin syndrome.	PubMed	Serotoninerpic syndrome
Knowledge, Attitude, and Practice of Saudi Medical, Nursing, and Pharmacy Students and Interns Regarding Antidepressant Drugs and Drug-Induced Serotonin Syndrome.	PubMed	Serotoninerpic syndrome

Abnormal movements in hospitalized COVID-19 patients: A case series.	PubMed	Serotonergic syndrome
Mobitz Type II Atrioventricular Block following Tramadol and Fentanyl in a Patient with Acute Coronary Syndrome and Systolic Heart Failure.	PubMed	Serotonergic syndrome
Serotonin Syndrome Precipitated by Amantadine in a Patient With Persistent Post Concussive Symptoms – A Case Report.	PubMed	Serotonergic syndrome
Prevalence of potentially harmful multidrug interactions on medication lists of elderly ambulatory patients.	PubMed	Serotonergic syndrome
Impact of SAfinamide on Depressive Symptoms in Parkinson’s Disease Patients (SADness-PD Study): A Multicenter Retrospective Study.	PubMed	Serotonergic syndrome
Adjunctive sertraline for asymptomatic cryptococcal antigenemia: A randomized clinical trial.	PubMed	Serotonergic syndrome
Serotonin Toxicity Following Suicide with Citalopram and Lamotrigine: A Rare Case Report and Literature Review.	PubMed	Serotonergic syndrome
Hyperthermia and Rigidity Following Overdose of an Unknown Drug; A Case Report and Literature Review.	PubMed	Serotonergic syndrome
Fatal accident involving a welder employed by a shipping container company, associated with the use of tramadol and antidepressant agents.	PubMed	Serotonergic syndrome
Serotonin syndrome in patients with headache disorders.	PubMed	Serotonergic syndrome
Serotonin Syndrome in the Perioperative Setting.	PubMed	Serotonergic syndrome
Central anticholinergic, neuroleptic malignant and serotonin syndromes.	PubMed	Serotonergic syndrome
Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions	PubMed	Serotonergic syndrome

Drug-Induced Serotonin Syndrome.	PubMed	Serotonergic syndrome
Serotonin Syndrome.	PubMed	Serotonergic syndrome
Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome.	PubMed	Serotonergic syndrome
Staying Topical An Unusual Case of Serotonin Syndrome.	PubMed	Serotonergic syndrome
Selective serotonin reuptake inhibitors: Pharmacology, administration, and side effects.	PubMed	Serotonergic syndrome
Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning.	PubMed	Serotonergic syndrome
Patient education: Serotonin syndrome (The Basics).	PubMed	Serotonergic syndrome
5-Hydroxytryptophan (5-HTP): Natural Occurrence, Analysis, Biosynthesis, Biotechnology, Physiology and Toxicology.	PubMed	Serotonergic syndrome
Selective Serotonin Reuptake Inhibitors.	PubMed	Serotonergic syndrome
Selective Serotonin Reuptake Inhibitors as First-Line Antidepressant Therapy for Perinatal Depression.	PubMed	Serotonergic syndrome
Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Toxicity.	PubMed	SSRI AND Serotonergic syndrome
Serotonin Syndrome: The Role of Pharmacology in Understanding Its Occurrence.	PubMed	SSRI AND Serotonergic syndrome
Interaction between Monoamine Oxidase B Inhibitors and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors.	PubMed	SSRI AND Serotonergic syndrome
Serotonergic Medication Error: A Case Report of Serotonin Syndrome.	PubMed	SSRI AND Serotonergic syndrome

A Rare Overlap of Serotonin Syndrome and Status Epilepticus Confirmed on Electroencephalogram.	PubMed	SSRI AND Serotonergic syndrome
Association of Coprescription of Triptan Antimigraine Drugs and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor or Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor Antidepressants With Serotonin Syndrome.	PubMed	SSRI AND Serotonergic syndrome
Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Associated Bleeding Risks: A Narrative and Clinical Review.	PubMed	SSRI AND Serotonergic syndrome
Concomitant use of opioid medications with triptans or serotonergic antidepressants in US office-based physician visits.	PubMed	SSRI AND Serotonergic syndrome
Interaction between tramadol and selective serotonin reuptake inhibitors: are doctors aware of potential risks in their prescription practice?	PubMed	SSRI AND Serotonergic syndrome
Selective Serotonin Reuptake Inhibitors within Cells: Temporal Resolution in Cytoplasm, Endoplasmic Reticulum, and Membrane.	PubMed	SSRI AND Serotonergic syndrome
An atypical case of serotonin syndrome with normal dose of selective serotonin inhibitors: A case report.	PubMed	SSRI AND Serotonergic syndrome
CYP2C19 genotype, physician prescribing pattern, and risk for long QT on serotonin selective reuptake inhibitors.	PubMed	SSRI AND Serotonergic syndrome
[An unintended diagnosis: Serotonergic toxicity secondary to drug interactions. Case reports].	PubMed	SSRI AND Serotonergic syndrome
Cefepime-Induced Neurotoxicity Can Be Confused With Neuroleptic Malignant Syndrome, Catatonia and Serotonin Syndrome: A Case Report.	PubMed	Serotonin syndrome and risk factors

Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review.	PubMed	Serotonin syndrome and risk factors
Increased Sensitivity to Serotonin Syndrome in Cerebral Palsy.	PubMed	Serotonin syndrome and risk factors
Serotonin Syndrome: Pathophysiology, Clinical Features, Management, and Potential Future Directions.	PubMed	Serotonergic syndrome AND clinical features
Refining the Clinical Features of Serotonin Syndrome: A Prospective Observational Study of 45 Patients.	PubMed	Serotonergic syndrome AND clinical features
Chronic serotonin syndrome: A retrospective study.	PubMed	Serotonergic syndrome AND clinical features
HyperCKemia and rhabdomyolysis in the neuroleptic malignant and serotonin syndromes: A literature review.	PubMed	Serotonergic syndrome AND clinical features
Knowledge, Attitude, and Practice (KAP) Study on Serotonin Syndrome Among Neuro Physicians.	PubMed	Serotonergic syndrome AND clinical features
Controversies in Serotonin Syndrome Diagnosis and Management: A Review.	PubMed	Serotonin syndrome AND clinical management.
Serotonin Syndrome Induced by Combined Use of Sertraline and Linezolid.	PubMed	Serotonin syndrome AND clinical management.
Fever in a patient with osteomyelitis: the diagnosis could be serotonin syndrome.	PubMed	Serotonin syndrome AND clinical management.

Vasoplegic Shock Treated with Methylene Blue Complicated by Severe Serotonin Syndrome.	PubMed	Serotonin syndrome AND clinical management.
The efficacy and safety of St. John's wort extract in depression therapy compared to SSRIs in adults: A meta-analysis of randomized clinical trials.	PubMed	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the ROCKET AF Trial.	PubMed	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
Total de artículos: 100		

Artículos de base de datos PubMed descartados en primer filtro		
Título de los artículos descartados	Motivo de descarte	Palabras claves utilizadas
An Update on Psychopharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder.	No habla del SS.	Serotoninerpic syndrome
Antidepressant Drugs Effects on Blood Pressure.	Habla sobre presión arterial.	Serotoninerpic syndrome
Vitamin D and Restless Legs Syndrome: A Review of Current Literature.	No habla sobre SS.	Serotoninerpic syndrome
SLC6A3-Related Dopamine Transporter Deficiency Syndrome.	No habla sobre SS.	Serotoninerpic syndrome
Serotoninerpic brain dysfunction in neuroendocrine tumor patients: A scoping review.	Habla sobre tumores neuroendocrinos.	Serotoninerpic syndrome
Serotonergic therapy in epilepsy.	Habla sobre epilepsia.	Serotoninerpic syndrome
Central and peripheral chemoreceptors in sudden infant death syndrome.	No habla sobre SS.	Serotoninerpic syndrome
Tapentadol Versus Tramadol: A Narrative and Comparative Review of Their Pharmacological, Efficacy and Safety Profiles in Adult Patients.	No habla sobre SS.	Serotoninerpic syndrome
Animal Models: Illuminating the Pathogenesis of Sudden Infant Death Syndrome.	No habla sobre SS.	Serotoninerpic syndrome
Methylene blue: a controversial diagnostic acid and medication?	No habla sobre SS.	Serotoninerpic syndrome
Improving Therapy of Pharmacoresistant Epilepsies: The Role of Fenfluramine.	Habla sobre epilepsia.	Serotoninerpic syndrome
Lurasidone for Treating Schizophrenia and Bipolar Depression: A Review of Its Efficacy	No habla sobre SS.	Serotoninerpic syndrome
Cocaine-Induced Headache: A Review of Pathogenesis, Presentation, Diagnosis, and Management.	No habla sobre SS.	Serotoninerpic syndrome

Investigation of the Mechanisms of Tramadol-Induced Seizures in Overdose in the Rat.	No habla sobre SS.	Serotonergic syndrome
Possible Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome Associated with Eucalyptus: Case Report.	Habla sobre síndrome de vasoconstricción cerebral.	Serotonergic syndrome
The Association of Serotonin Toxicity with Combination Linezolid-Serotonergic Agent Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis.	No habla sobre SS.	Serotonergic syndrome
Adenosine Receptors in Neuropsychiatric Disorders: Fine Regulators of Neurotransmission and Potential Therapeutic Targets.	No habla sobre SS.	Serotonergic syndrome
Serotonin and the ventilatory effects of etonogestrel, a gonane progestin, in a murine model of congenital central hypoventilation syndrome.	No habla sobre SS.	Serotonergic syndrome
Mu opioid receptor knockout mouse: Phenotypes with implications on restless legs syndrome.	No habla sobre SS.	Serotonergic syndrome
Monoamine neurotransmitters in early epileptic encephalopathies: New insights into pathophysiology and therapy.	No habla sobre SS.	Serotonergic syndrome
The Ketogenic Diet Improves Gut-Brain Axis in a Rat Model of Irritable Bowel Syndrome: Impact on 5-HT and BDNF Systems.	No habla sobre SS.	Serotonergic syndrome
Current Perspectives for the use of Gonane Progestinergic Drugs in the Treatment of Central Hypoventilation Syndromes.	No habla sobre SS.	Serotonergic syndrome
5-HT _{1A} Receptor Agonist Treatment Partially Ameliorates Rett Syndrome Phenotypes in mecp2-Null Mice by Rescuing Impairment of Neuron Transmission and the CREB/BDNF Signaling Pathway.	No habla sobre SS.	Serotonergic syndrome
Sexually dimorphic response of colorectal motility to noxious stimuli in the colorectum in rats.	No habla sobre SS.	Serotonergic syndrome

Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) Produces Dopaminergic Neuropathology in <i>Caenorhabditis elegans</i> .	No habla sobre SS.	Serotonergic syndrome
Effects of Simvastatin Beyond Dyslipidemia: Exploring Its Antinociceptive Action in an Animal Model of Complex Regional Pain Syndrome-Type I.	No habla sobre SS.	Serotonergic syndrome
Cannabis Improves Obsessive-Compulsive Disorder- Case Report and Review of the Literature.	No habla sobre SS.	Serotonergic syndrome
Alterations in the nigrostriatal dopamine system after systemic PhIP exposure.	No habla sobre SS.	Serotonergic syndrome
The "respiratory REM sleep without atonia benefit" on coexisting REM sleep behavior disorder - obstructive sleep apnea.	No habla sobre SS.	Serotonergic syndrome
Alcohol use disorder with comorbid anxiety disorder: a case report and focused literature review.	No habla sobre SS.	Serotonergic syndrome
Behavioral Effects of 4-CMC and 4-MeO-PVP in DBA/2J Mice After Acute and Intermittent Administration and Following Withdrawal from Intermittent 14-Day Treatment.	No habla sobre SS.	Serotonergic syndrome
Fenfluramine diminishes NMDA receptor-mediated seizures via its mixed activity at serotonin 5HT _{2A} and type 1 sigma receptors.	No habla sobre SS.	Serotonergic syndrome
Activation of serotonergic neurons in the medullary caudal raphe shortens the laryngeal chemoreflex in anaesthetized neonatal rats.	No habla sobre SS.	Serotonergic syndrome
Anxiolytic- and antidepressant-like effects of an aqueous extract of <i>Tanacetum parthenium</i> L. Schultz-Bip (Asteraceae) in mice.	No habla sobre SS.	Serotonergic syndrome
Progesterone increased β -endorphin innervation of the locus coeruleus, but ovarian steroids had no effect on noradrenergic neurodegeneration.	No habla sobre SS.	Serotonergic syndrome

Medullary raphe nuclei activate the lumbosacral defecation center through the descending serotonergic pathway to regulate colorectal motility in rats.	No habla sobre SS.	Serotonergic syndrome
Post-finasteride syndrome and post-SSRI sexual dysfunction: two sides of the same coin?	Habla sobre ISRS pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Disordered eating and obesity: associations between binge-eating disorder, night-eating syndrome, and weight-related comorbidities.	No habla sobre SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Adverse Effects of Antidepressant Medications and their Management in Children and Adolescents	No habla sobre SS	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Diagnostic criteria for enduring sexual dysfunction after treatment with antidepressants, finasteride and isotretinoin.	No habla de ISRS ni de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Effect of antidepressants use in pregnancy on foetus development and adverse effects in newborns.	No habla de ISRS ni de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Post-Finasteride Syndrome And Post-Ssri Sexual Dysfunction: Two Clinical Conditions Apparently Distant, But Very Close.	No habla de ISRS ni de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Psychiatric Diagnoses and Medications in Wolfram Syndrome.	No habla de ISRS ni de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Metoclopramide-induced Serotonin Syndrome.	Habla de SS, pero no de ISRS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Milnacipran for the Treatment of Fibromyalgia.	No habla de ISRS ni de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
SSRI and SNRI use during pregnancy and the risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.

Serotonin Syndrome in an Infant Associated With Linezolid and Opioid Use.	Habla de SS, pero no de ISRS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Serotonin Syndrome in Children and Adolescents Exposed to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors - A Review of Literature.	La población son niños y adolescentes.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Placebo Responses and Their Clinical Implications in Fibromyalgia: A Meta-Analysis Using SSRI and SNRI Trials.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Psychopharmacotherapy of Obsessive-Compulsive Symptoms within the Framework of Tourette Syndrome.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Conradi-Hünnerman-Happle Syndrome and Obsessive-Compulsive Disorder: a clinical case report.	No habla de ISRS ni de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
An Overview of Fluvoxamine and its Use in SARS-CoV-2 Treatment.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Takotsubo Cardiomyopathy: Medical and Psychiatric Aspects. Role of Psychotropic Medications in the Treatment of Adults with "Broken Heart" Syndrome.	No habla de ISRS ni de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Anesthetic Considerations for Patients on Antidepressant Therapy-Part I.	No habla de ISRS ni de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Effect of fluvoxamine on preventing neuropsychiatric symptoms of post COVID syndrome in mild to moderate patients, a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
COVID-19 mortality among selective serotonin reuptake inhibitor users-results from a nationwide cohort.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.

The Role of Medication, Mental Illness, and Social Isolation on the Development of the Fetus in the Context of the COVID-19 Pandemic.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Retrospective review of serotonergic medication tolerability in patients with neuroendocrine tumors with biochemically proven carcinoid syndrome.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Pharmacological Approach for Managing Pain in Irritable Bowel Syndrome: A Review Article.	No habla de ISRS ni de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Depressive and Neurocognitive Disorders in the Context of the Inflammatory Background of COVID-19.	No habla de ISRS ni de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Common Defects of Spine Dynamics and Circuit Function in Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review of Findings From in Vivo Optical Imaging of Mouse Models.	No habla de ISRS ni de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Recurrent Depression and Borderline Personality Disorder in a Patient with Ehlers-Danlos Syndrome.	No habla de ISRS ni de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
COVID-19 Outcomes: Does the Use of Psychotropic Drugs Make a Difference? Accumulating Evidence of a Beneficial Effect of Antidepressants-A Scoping Review.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Selective serotonin reuptake inhibitors-associated apathy syndrome: A cross sectional study.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Serologic Presentation of Lamotrigine-Induced Lupus.	No habla de ISRS ni de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Relationship between use of selective serotonin reuptake inhibitors and irritable bowel syndrome: A population-based cohort study.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.

A Systematic Review on the Efficacy and Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Gastrointestinal Motility Disorders: More Control, Less Risk.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Treatments for Primary Delusional Infestation: Systematic Review.	No habla de ISRS ni de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Targeting the Oxytocin System to Ameliorate Early Life Depressive-Like Behaviors in Maternally-Separated Rats.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Can we increase speed and efficacy of antidepressant treatments? Part I: General aspects and monoamine-based strategies.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Effect of selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation on anxiety-like behaviours in mice.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Rapid response to selective serotonin reuptake inhibitors in post-COVID depression.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Post-SSRI sexual dysfunction & other enduring sexual dysfunctions.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Antidepressants appear safe in patients with carcinoid tumor: Results of a retrospective review.	No habla de ISRS ni de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Continuous home cage monitoring of activity and sleep in mice during repeated paroxetine treatment and discontinuation.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Severe hyponatremia associated with escitalopram.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.

Enhanced Renewal of Erythroid Progenitors in Myelodysplastic Anemia by Peripheral Serotonin.	No habla de ISRS ni de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Neonatal Outcomes in Maternal Depression in Relation to Intrauterine Drug Exposure.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Fluoxetine overdose in a teenager resulting in serotonin syndrome, seizure and delayed onset rhabdomyolysis.	La población es un adolescente.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Serotonin Toxicity Versus Withdrawal: Clonidine One Size Fits All?	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Respiratory-Related Leg Movements of Sleep Are Associated With Serotonergic Antidepressants But Not Bupropion.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Serotonin transporter density in binge eating disorder and pathological gambling: A PET study with [11C] MADAM.	No habla de ISRS ni de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Variation in the management of SSRI-exposed babies across England.	Habla de ISRS, pero el enfoque es en bebés.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Clinical Utility of Semistructured Interview and Scales to Assess Withdrawal Syndromes With Dose Reduction or Discontinuation of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors or Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
[Obesity, type 2 diabetes and depression: which metabolic impact of antidepressants ?]	No habla de ISRS ni de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Role of citicoline and choline in the treatment of post-stroke depression: an exploratory study.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.

Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors During Pregnancy: An Observational Study.	Habla de ISRS, pero el enfoque es en embarazadas.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for the Treatment of Depression in Adults with Down Syndrome: A Preliminary Retrospective Chart Review Study.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Hair Loss Associated with Paroxetine Use: A Case Report.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Time-dependent association between selective serotonin reuptake inhibitors and hospitalization due to hyponatremia.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Onset of Transient Sadness Following the Concomitant Use of a Triptan and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor/Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors Therapy: A Case Report.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Symptom-network dynamics in irritable bowel syndrome with comorbid panic disorder using electronic momentary assessment: A randomized controlled trial of escitalopram vs. placebo.	No habla de ISRS ni de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Consequences of a Missed History: A Case of Antidepressant Discontinuation Syndrome.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Optimizing drug selection in psychopharmacology based on 40 significant CYP2C19- and CYP2D6-biased adverse drug reactions of selective serotonin reuptake inhibitors.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Enduring sexual dysfunction after treatment with antidepressants, 5 α -reductase inhibitors and isotretinoin: 300 cases.	No habla de ISRS ni de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.

Linezolid-associated serotonin toxicity after escitalopram discontinuation: concomitant drug considerations.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Systems Approach to Identify Common Genes and Pathways Associated with Response to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Major Depression Risk.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Linking organismal growth, coping styles, stress reactivity, and metabolism via responses against a selective serotonin reuptake inhibitor in an insect.	Habla de ISRS, pero el enfoque es en un insecto.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Risk of Cardiac Events Associated With Antidepressant Therapy in Patients With Long QT Syndrome.	No habla de ISRS ni de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Cessation of fluoxetine treatment increases alcohol seeking during relapse and dysregulates endocannabinoid and glutamatergic signaling in the central amygdala.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Late presentation of Torsades de Pointes related to fluoxetine following a multiple drug overdose.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Charles Bonnet Syndrome in the Setting of a Traumatic Brain Injury.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Unwanted effects of psychotropic drug interactions with medicinal products and diet supplements containing plant extracts.	No habla de ISRS ni de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Drug-Resistant Hyponatremia after Escitalopram Intake: A Series of Two Case Reports.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Right and Left-Sided Carcinoid Heart Disease in the Setting of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.

Desvenlafaxine As the Main Possible Culprit in Triggering Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: A Case Report.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Escitalopram Induced SIADH in an Elderly Female: A Case Study.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Severe Symptomatic Hyponatremia Secondary to Escitalopram-Induced SIADH: A Case Report with Literature Review.	Habla de ISRS, pero no de SS.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Risk Factors and Clinical Correlates of Pediatric Serotonin Syndrome in Hospitalized Suicide Attempters.	Se le da un enfoque a población pediátrica.	Serotonin syndrome and risk factors.
Atypical Antipsychotics and Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Differences.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Upper Gastrointestinal Bleeding in Adults: Evaluation and Management.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Antidepressants and movement disorders: a postmarketing study in the world pharmacovigilance database.	No habla de SS ni factores de riesgo.	No e and risk factors.
Withdrawal Syndrome Following Discontinuation of 28 Antidepressants: Pharmacovigilance Analysis of 31,688 Reports from the WHO Spontaneous Reporting Database.	Habla sobre síndrome de abstinencia y no SS.	Serotonin syndrome and risk factors.
Mirtazapine Risk of Hyponatremia and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion in Adult and Elderly Patients: A Systematic Review.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Non-Psychosis Symptoms of Clozapine Withdrawal: a Systematic Review.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.

United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on gastroparesis.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Sudden infant death syndrome: Melatonin, serotonin, and CD34 factor as possible diagnostic markers and prophylactic targets.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Malignant Hyperthermia Susceptibility.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Neuroendocrine neoplasia and bone (Review).	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Selective serotonin reuptake inhibitors or serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in pregnancy: Infant and childhood outcomes.	El enfoque es en embarazadas.	Serotonin syndrome and risk factors.
The Potential Roles of Ghrelin in Metabolic Syndrome and Secondary Symptoms of Alzheimer's Disease,	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Early life adverse exposures in irritable bowel syndrome: new insights and opportunities.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Bone Metabolism and Vitamin D Implication in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Tegaserod for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Analysis of influencing factors of anxiety and depression in maintenance hemodialysis patients and its correlation with BDNF, NT-3 and 5-HT levels.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Pharmacogenetics and the treatment of functional gastrointestinal disorders.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.

Neurochemical Alterations in Sudden Unexplained Perinatal Deaths-A Review.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Sex-Gender Differences in the Effectiveness of Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Management of irritable bowel syndrome with diarrhea: a review of nonpharmacological and pharmacological interventions.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
The trace aminergic system: a gender-sensitive therapeutic target for IBS?	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Escitalopram-induced epistaxis: A case report.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Potential Roles of Enterochromaffin Cells in Early Life Stress-Induced Irritable Bowel Syndrome.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Serotonin modifies the impact of sleep disturbance on suicidality in patients with acute coronary syndrome.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Male Sex Associated With Increased Risk of Neonatal Abstinence Syndrome.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Risk of Acute Liver Injury in Agomelatine and Other Antidepressant Users in Four European Countries: A Cohort and Nested Case-Control Study Using Automated Health Data Sources.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Association between fibromyalgia syndrome and peptic ulcer disease development.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.

Mortality and ventilatory effects of central serotonin deficiency during postnatal development depend on age but not sex.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Urinary 5-Hydroxyindolacetic Acid Measurements in Patients with Neuroendocrine Tumor-Related Carcinoid Syndrome: State of the Art.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Central serotonin and the control of arterial blood pressure and heart rate in infant rats: influence of sleep state and sex.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Severe complications of tramadol overdose in Iran.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Neurobiology and Symptomatology of Post-Acute Alcohol Withdrawal: A Mixed-Studies Systematic Review.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Anxiety disturbs the blood plasma metabolome in acute coronary syndrome patients.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Individual variability in clinical effect and tolerability of opioid analgesics - Importance of drug interactions and pharmacogenetics.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Pre- and early postnatal nicotine exposure exacerbates autoresuscitation failure in serotonin-deficient rat neonates.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Secondary Sources of Negative Symptoms in Those Meeting Criteria for a Clinical High-Risk Syndrome.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
The serotonin receptor 3E variant is a risk factor for female IBS-D.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Neonatal Monitoring: Prediction of Autonomic Regulation at 1 Month from Newborn Assessments.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.

Increased Severity of Neonatal Abstinence Syndrome Associated With Concomitant Antenatal Opioid and Benzodiazepine Exposure.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Abnormal Activation of Tryptophan-Kynurenine Pathway in Women With Polycystic Ovary Syndrome.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Serial follow-up of corrected QT interval in Rett syndrome.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Serum Bile Acid, Vitamin E, and Serotonin Metabolites Are Associated With Future Liver-Related Events in Nonalcoholic Fatty Liver Disease.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Pharmacological Risk Assessment Among Older Patients with Polypharmacy Using the Clinical Decision Support System Janusmed Risk Profile: A Cross-Sectional Register Study.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Understanding and Managing Withdrawal Syndromes After Discontinuation of Antidepressant Drugs.	Habla sobre síndrome de abstinencia.	Serotonin syndrome and risk factors.
Individual Pharmacotherapy Management (IPM) - I: a group-matched retrospective controlled clinical study on prevention of complicating delirium in the elderly trauma patients and identification of associated factors.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Effect Modification of Cortisol on the Associations Between Obsessive-Compulsive Symptoms on Suicidality in Patients With Acute Coronary Syndrome.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.

PTSD, alcohol dependence, and conduct problems: Distinct pathways via lability and disinhibition.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Metabolic and Cardiovascular Complications in Obsessive-Compulsive Disorder: A Total Population, Sibling Comparison Study With Long-Term Follow-up.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Microbiome-Gut-Brain Axis: A Pathway for Improving Brainstem Serotonin Homeostasis and Successful Autoresuscitation in SIDS-A Novel Hypothesis.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Challenges in the Clinical Diagnosis of Lithium Toxicity: A Case Report.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Nicotinic Receptors in the Brainstem Ascending Arousal System in SIDS With Analysis of Pre-natal Exposures to Maternal Smoking and Alcohol in High-Risk Populations of the Safe Passage Study.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
High serum serotonin in sudden infant death syndrome.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Genetic predisposition toward suicidal ideation in patients with acute coronary syndrome.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Exploring the potential mechanism of emetine against coronavirus disease 2019 combined with lung adenocarcinoma: bioinformatics and molecular simulation analyses.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Effects of neonatal hyperoxia on the critical period of postnatal development of neurochemical expressions in brain stem respiratory-related nuclei in the rat	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.

Association of Fatigue With TPH2 Genetic Polymorphisms in Women With Irritable Bowel Syndrome.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
AADC deficiency from infancy to adulthood: Symptoms and developmental outcome in an international cohort of 63 patients.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
The Stuck Song Syndrome: A Case of Musical Obsessions.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Juvenile social defeat stress exposure favors in later onset of irritable bowel syndrome-like symptoms in male mice.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Two Cases of Sleep-Related Eating Disorder Responding Promptly to Low-Dose Sertraline Therapy.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Pharmacokinetics, safety and metabolite profiling of minesapride, a novel 5-HT4 receptor partial agonist, in healthy elderly and young subjects.	No habla de SS ni factores de riesgo.	Serotonin syndrome and risk factors.
Altered metabolome and microbiome features provide clues in understanding irritable bowel syndrome and depression comorbidity.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
New Targeted Treatments for Fragile X Syndrome.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Epilepsy in Dravet Syndrome-Current and Future Therapeutic Opportunities.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Recent advances in understanding/management of premenstrual dysphoric disorder/premenstrual syndrome.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.

	características clínicas.	
Cognitive behavioral therapy for irritable bowel syndrome induces bidirectional alterations in the brain-gut-microbiome axis associated with gastrointestinal symptom improvement.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
A Comprehensive Review on Neuroendocrine Neoplasms: Presentation, Pathophysiology and Management.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Carcinoid Syndrome and Hyperinsulinemic Hypoglycemia Associated with Neuroendocrine Neoplasms: A Critical Review on Clinical and Pharmacological Management.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Effects of Ginger on clinical manifestations and paraclinical features of patients with Severe Acute Respiratory Syndrome due to COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
An Adrenalectomy Mouse Model Reflecting Clinical Features for Chronic Fatigue Syndrome.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Apathy in Parkinson's Disease: Clinical Patterns and Neurobiological Basis.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Pharmacological therapy for Tourette syndrome: What medicine can do and cannot do.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Renal neuroendocrine tumors: clinical and molecular pathology with an emphasis on frequent association with ectopic Cushing syndrome.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.

	características clínicas.	
Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome in Parkinson's disease: a systematic review.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Enteric Microbiota-Mediated Serotonergic Signaling in Pathogenesis of Irritable Bowel Syndrome.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
The effectiveness of aerobic exercise for pain management in patients with fibromyalgia.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Comorbid Premenstrual Dysphoric Disorder and Bipolar Disorder: A Review.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Unravelling neurotransmitters impairment in primary progressive aphasias.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Behavioral sleep medicine-The need for harmonization of clinical best practice outcome measures in children and adolescents with intellectual or developmental disabilities and restless sleep.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Phenotypes and Genotypes of Inherited Disorders of Biogenic Amine Neurotransmitter Metabolism.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features..
The Role of Kynurenine Pathway and NAD ⁺ Metabolism in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.

Drug-induced hyperthermia with rhabdomyolysis in CLN3 disease.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Anxiety-like behavior and anxiolytic treatment in the Rett syndrome natural history study.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Depression Is Associated With Constipation in Patients With Parkinson's Disease.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
From aggression to autism: new perspectives on the behavioral sequelae of monoamine oxidase deficiency.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Glucocorticoid-associated worsening in reversible cerebral vasoconstriction syndrome.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Positive Effects of α -Lactalbumin in the Management of Symptoms of Polycystic Ovary Syndrome.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Ondansetron and Oral Rehydration Therapy in Pediatric Patients with Dehydration: A Review of Clinical Effectiveness [Internet].	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Current management strategies for the pain of elderly patients with burning mouth syndrome: a critical review.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.

Phylogenetic analyses of 5-hydroxytryptamine 3 (5-HT3) receptors in Metazoa.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Paroxysmal Cranial Dyskinesia and Nail-Patella Syndrome Caused by a Novel Variant in the LMX1B Gene.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Brexipiprazole Reduces 5-HT7 Receptor Function on Astroglial Transmission Systems.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
[Mirtazapine-Induced Mania: A Case Report].	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Human intestinal organoids from Cronkhite-Canada syndrome patients reveal link between serotonin and proliferation.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
N-Methyl-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-related coagulopathy and rhabdomyolysis: A case series and literature review.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Pancreatic carcinoids (serotonin-producing pancreatic neuroendocrine neoplasms): Report of 5 cases and review of the literature.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Zebrafish studies identify serotonin receptors mediating antiepileptic activity in Dravet syndrome.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.

Gene Expression Profiling and Assessment of Vitamin D and Serotonin Pathway Variations in Patients With Irritable Bowel Syndrome.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Placebo Response in Pediatric Anxiety Disorders: Results from the Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Mirtazapine Creating "Miracles" in Psychotic Depression With Catatonia.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Mirtazapine for sleep disturbances in Angelman syndrome: a retrospective chart review of 8 pediatric cases.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Parvalbumin interneuron-mediated neural disruption in an animal model of postintensive care syndrome: prevention by fluoxetine.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Descriptive Phenotype of Obsessive Compulsive Symptoms in Males With Duchenne Muscular Dystrophy.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Cortical Connectivity Moderators of Antidepressant vs Placebo Treatment Response in Major Depressive Disorder: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis in COVID-19 adult respiratory distress syndrome.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.

The psychostimulant (\pm)-cis-4,4'-dimethylaminorex (4,4'-DMAR) interacts with human plasmalemmal and vesicular monoamine transporters.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Complex phenotype of dyskeratosis congenita and mood dysregulation with novel homozygous RTEL1 and TPH1 variants.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Human-derived gut microbiota modulates colonic secretion in mice by regulating 5-HT ₃ receptor expression via acetate production.	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Limb ischemia due to spontaneous heparin-induced thrombocytopenia as the primary presentation of acute COVID-19 infection	No habla sobre SS ni sus características clínicas.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Carcinoid Heart Disease: Pathophysiology, Pathology, Clinical Manifestations, and Management.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Amitriptyline.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Pathophysiology, Evaluation, and Management of Chronic Watery Diarrhea.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Management of Premenstrual Dysphoric Disorder: A Scoping Review.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.

Premenstrual Syndrome.	Se enfoca en síndrome premenstrual.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Spinal Cord Stimulation and Treatment of Peripheral or Central Neuropathic Pain: Mechanisms and Clinical Application.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Advantages and Disadvantages of Using St. John's Wort as a Treatment for Depression.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Somatization in dermatology.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Identification and Management of Night Eating Syndrome in the Adolescent and Young Adult Population.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
GRN Frontotemporal Dementia.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Carcinoid syndrome: update on the pathophysiology and treatment.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Effects of vitamin D3 supplementation on clinical symptoms, quality of life, serum serotonin (5-hydroxytryptamine), 5-hydroxy-indole acetic acid, and ratio of 5-HIAA/5-HT in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A randomized clinical trial.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.

Multi-Probiotics ameliorate Major depressive disorder and accompanying gastrointestinal syndromes via serotonergic system regulation.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Management of carcinoid syndrome: a systematic review and meta-analysis,	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
A Clinical Review on Paroxetine and Emerging Therapies for the Treatment of Vasomotor Symptoms.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Familial Lipoprotein Lipase Deficiency.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Neurotransmitter Dysfunction in Irritable Bowel Syndrome: Emerging Approaches for Management.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Hypermobility spectrum disorders: A review.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
The role of serotonin inhibition within the treatment of carcinoid syndrome.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Review of Post-Marketing Safety Data on Tapentadol, a Centrally Acting Analgesic.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND

		clinical management.
Recognizing Movement Disorder Emergencies - A Practical Review For Non-Neurologist.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Existing and emerging therapies for managing constipation and diarrhea.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Advances and Current Concepts in the Medical Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Management of the hormonal syndrome of neuroendocrine tumors.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Sex as a biological variable in irritable bowel syndrome.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors: An Expert Statement.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
The 100 Most Cited Kluver-Bucy Research Articles: A Bibliometric Analysis.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.

Stimulant and Designer Drug Use: Primary Care Management.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
The role of drugs in the treatment of autism,	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
An update on prucalopride in the treatment of chronic constipation.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Application of Deep Brain Stimulation in Refractory Post-Traumatic Stress Disorder.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Venlafaxine-induced encephalopathy in term newborn.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Enterochromaffin Cells-Gut Microbiota Crosstalk: Underpinning the Symptoms, Pathogenesis, and Pharmacotherapy in Disorders of Gut-Brain Interaction.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Pharmacodynamic Gene Testing in Prader-Willi Syndrome.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Management of refractory hypoglycaemia in a metastatic neuroendocrine tumour co-secreting serotonin and insulin.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.

Flushing Disorders Associated with Gastrointestinal Symptoms: Part 1, Neuroendocrine Tumors, Mast Cell Disorders and Hyperbasophila.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Is Serotonin the Missing Link between COVID-19 Course of Severity in Patients with Diabetes and Obesity?	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Slow on the Uptake, Progression to Heartbreak.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Molecular signalling during cross talk between gut brain axis regulation and progression of irritable bowel syndrome: A comprehensive review.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
[Fatal serotonin syndrome induced by ecstasy consumption].	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Review article: an analysis of safety profiles of treatments for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Prognosis of rapid onset functional tic-like behaviors: Prospective follow-up over 6 months.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Individualized treatment approaches: Fenfluramine, a novel antiepileptic medication for the treatment of seizures in Dravet syndrome.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Multimodal Analgesic Management for Cervical Spine Surgery in the Ambulatory Setting.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND

		clinical management.
Non-Opioid Neurotransmitter Systems that Contribute to the Opioid Withdrawal Syndrome: A Review of Preclinical and Human Evidence.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Patient Satisfaction and Treatments Offered to Swedish Patients with Suspected Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome and Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Neurological correlates of brain reward circuitry linked to opioid use disorder (OUD): Do homo sapiens acquire or have a reward deficiency syndrome?	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
The efficacy and safety of Jiedu Tongluo granules for treating post-stroke depression with qi deficiency and blood stasis syndrome: study protocol for a randomized controlled trial.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
New Pharmacological Approaches to the Management of Premenstrual Dysphoric Disorder.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Efficacy of Detoxsan® powder on diarrhea caused by gastrointestinal neuroendocrine tumors.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Stiff-person syndrome in a patient with comorbid bipolar and panic disorders: A case report and literature review.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Possible role of peptide YY (PYY) in the pathophysiology of irritable bowel syndrome (IBS).	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND

		clinical management.
Gene-to-gene interactions regulate endogenous pain modulation in fibromyalgia patients and healthy controls-antagonistic effects between opioid and serotonin-related genes.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Nighttime Agitation in Persons with Dementia as a Manifestation of Restless Legs Syndrome.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Bioprosthetic valve thrombosis in carcinoid heart disease.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Treatment Algorithm for Chronic Idiopathic Constipation and Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome Derived from a Canadian National Survey and Needs Assessment on Choices of Therapeutic Agents.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Assessing the post-treatment therapeutic effect of pinaverium in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Pharmacologic Treatments for Irritable Bowel Syndrome: an Umbrella Systematic Review.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Xiaoyao-san, a traditional Chinese herbal formula, for the treatment of irritable bowel syndrome: A protocol for a systematic review and meta-analysis.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Evaluation of neuroleptic malignant syndrome induced by antipsychotic drugs using spontaneous reporting system.	Habla sobre síndrome	Serotonin syndrome AND

	neuroléptico maligno.	clinical management.
Modulation of Intestinal Corticotropin-Releasing Hormone Signaling by the Herbal Preparation STW 5-II: Possible Mechanisms for Irritable Bowel Syndrome Management	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
The Treatment of Psychotic Depression in a 64-Year-Old Patient With Carcinoid Syndrome.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Management of Poisoned Patients: Implementing a Blended Toxicology Curriculum for Emergency Medicine Residents.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Multimodal analgesic protocol for cervical disc replacement in the ambulatory setting: Clinical case series.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Changes in duodenal enteroendocrine cells in patients with irritable bowel syndrome following dietary guidance.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
A Case of Linezolid Toxicity Presenting as a Sepsis Mimic.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
The Experience Sampling Method-Evaluation of treatment effect of escitalopram in IBS with comorbid panic disorder.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Clinically Significant Drug-Drug Interactions Involving Medications Used for Symptom Control in Patients With Advanced Malignant Disease: A Systematic Review.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.

Hydroxocobalamin as Rescue Therapy in a Patient With Refractory Amlodipine-Induced Vasoplegia.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Telotristat ethyl: a novel agent for the therapy of carcinoid syndrome diarrhea.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
SYMPOSIUM REPORT: An Evidence-Based Approach to IBS and CIC: Applying New Advances to Daily Practice: A Review of an Adjunct Clinical Symposium of the American College of Gastroenterology Meeting October 16, 2016 • Las Vegas, Nevada.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Potential drug-drug interactions in outpatient department of a tertiary care hospital in Pakistan: a cross-sectional study.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Fibromyalgia Syndrome: A Case Report on Controlled Remission of Symptoms by a Dietary Strategy.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
[Venlafaxine was suspected to have triggered life-threatening takotsubo syndrome].	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Obstructive sleep apnea in a Chihuahua successfully managed with ondansetron.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
The Critical Role of Lambda-Shaped QRS-ST-T Wave Fusion ST-Elevation in Diagnosing and Managing Takotsubo Cardiomyopathy: A Case Report and Review of Literature.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.

The Use of Extracorporeal Life Support in a Patient Suffering from Venlafaxine Intoxication. A Case Report.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Misdiagnosed psychiatric manifestations in a rare disease: a case report of secondary anxiety syndrome in Cushing's disease.	No habla de SS ni el manejo clínico.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Psychological and Psychopharmacological Interventions in Psychocardiology.	No habla de ISRS y el enfoque es en cardiología,	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
Role of antidepressants in the treatment of adults with anorexia nervosa.	No habla de ISRS ni su seguridad.,	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
Experiential Avoidance Predicts Persistence of Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder in Late Adolescence.	No habla de ISRS ni su seguridad.	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
A 6-Month Open-Label Extension Study of Vortioxetine in Pediatric Patients with Depressive or Anxiety Disorders,	Habla sobre población pediátrica.	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
Pharmacokinetics and Safety of Vortioxetine in Pediatric Patients.	Habla sobre población pediátrica.	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.

Vortioxetine improves physical and cognitive symptoms in patients with post-COVID-19 major depressive episodes.	No habla de ISRS ni su seguridad.	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
Risks Associated with Vortioxetine in the Established Therapeutic Indication.	No habla de ISRS ni su seguridad.	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
Safety of Flibanserin in Women Treated With Antidepressants: A Randomized, Placebo-Controlled Study.	No habla de ISRS ni su seguridad.	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
Improved cognitive function in patients with major depressive disorder after treatment with vortioxetine: A EEG study.	No habla de ISRS ni su seguridad.	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
A multicenter, randomized controlled study on the efficacy of agomelatine in ameliorating anhedonia, reduced motivation, and circadian rhythm disruptions in patients with major depressive disorder (MDD).	No habla de ISRS ni su seguridad.	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
Trazodone Levels in Maternal Serum, Cord Blood, Breast Milk, and Neonatal Serum.	No habla de ISRS ni su seguridad.	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Vilazodone in Children and Adolescents with Major Depressive Disorder with Twenty-Six-Week Open-Label Follow-Up.	Habla sobre población pediátrica.	SSRIs AND safety AND anxiety AND

		depressive disorders.
Pharmacogenetic Testing in a 70-Year-Old Woman with Polypharmacy and Multiple Comorbidities: A Case Report.	No habla de ISRS ni su seguridad.	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
Case Report: Performing a Medication Safety Review Assisted by Pharmacogenomics to Explain a Prescribing Cascade Resulting in a Patient Fall.	No habla de ISRS ni su seguridad.	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
Treatment of premenstrual dysphoric disorder with the GABAA receptor modulating steroid antagonist Sepranolone (UC1010)-A randomized controlled trial.	No habla de ISRS ni su seguridad.	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
Use of antidepressant medications among older adults in European long-term care facilities: a cross-sectional analysis from the SHELTER study.	No habla de ISRS ni su seguridad.	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
A pilot study on effect of adjunctive transcranial directstimulation on symptom domains of depression in patients with depressive disorder.	No habla de ISRS ni su seguridad.	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
Effect of Time-Dependent Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants During Pregnancy on Behavioral, Emotional, and Social Development in Preschool-Aged Children.	Habla sobre población pediátrica.	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
Effectiveness of long-term vortioxetine treatment of patients with major depressive disorder.	No habla de ISRS ni su seguridad.	SSRIs AND safety AND

		anxiety AND depressive disorders.
Prevalence, incidence, indication, and choice of antidepressants in patients with and without chronic kidney disease: a matched cohort study in UK Clinical Practice Research Datalink.	No habla de ISRS ni su seguridad.	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
A Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial of Vilazodone in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder and Comorbid Depression.	No habla de ISRS ni su seguridad.	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
Total: 335 artículos descartados en primer filtro		

Nota: 42 artículos estaban duplicados en PubMed.

Artículos de base de datos PubMed descartados en segundo filtro		
Título de los artículos descartados	Motivo de descarte	Palabras claves utilizadas
Serotonin syndrome by drug interactions with linezolid: clues from pharmacovigilance-pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis.	Enfocado en SS causado por interacciones con linezolid.	Serotoninergetic syndrome.
Linezolid-induced serotonin syndrome.	Enfocado en SS causado por interacciones con linezolid.	Serotoninergetic syndrome.
Metoclopramide-induced Serotonin Syndrome.	Trata el caso de una paciente con SS por metoclopramida.	Serotoninergetic síndrome.
Serotonin syndrome due to concomitant use of linezolid and methadone.	Se enfoca en SS inducido por linezolid y metadona.	Serotoninergetic síndrome.
Serotonin syndrome unmasking thyrotoxicosis.	No enfocado en SS por antidepresivos.	Serotoninergetic síndrome.
Risk of serotonin syndrome in acutely ill patients receiving linezolid and opioids concomitantly: a retrospective cohort study.	Se enfoca en SS por el uso de linezolid y opioides.	Serotoninergetic síndrome.
Acute psychosis and serotonin syndrome in the setting of "Triple-C" overdose: a case report.	SS debido a sobredosis de Triple-C.	Serotoninergetic síndrome,
Serotonin syndrome caused by a CYP2C19-mediated interaction between low-dose escitalopram and clopidogrel: a case report.	Habla sobre SS causado por una interacción mediada por CYP2C19 entre escitalopram en dosis bajas y clopidogrel.	Serotoninergetic síndrome,

Escitalopram, bupropion, lurasidone, lamotrigine and possible vortioxetine overdose presented with serotonin syndrome and diffuse encephalopathy: A case report.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotoninerpic síndrome,
A 70-Year-Old Woman Presenting with Confusion and Muscle Spasms Due to Serotonin Syndrome Associated with Paroxetine and Quetiapine Treatment.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotoninerpic síndrome,
Serotonin Syndrome Precipitated by Paxlovid Initiation.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotoninerpic síndrome.
Serotonin syndrome in the acute treatment landscape of migraine: the lasmiditan experience.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotoninerpic síndrome.
Serotonin Syndrome Triggered by an Interaction Between Opioid Analgesics and Cobicistat: A Challenging Diagnostic Case Report.	Se enfoca en SS debido a una interacción entre analgésicos opioides y cobicistat.	Serotoninerpic síndrome.
Codeine Precipitating Serotonin Syndrome in a Patient in Therapy with Antidepressant and Triptan.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotoninerpic síndrome.
Environment Influencing Serotonin Syndrome Induced by Ecstasy Abuse.	Habla sobre SS por uso de éxtasis.	Serotoninerpic síndrome.
Reported Cases of Serotonin Syndrome in MDMA Users in FAERS Database.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotoninerpic síndrome.
[Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome - severe adverse.	Idioma diferente al inglés y español.	Serotoninerpic síndrome.

reactions with psychotropic medications],		
Unexpected Serotonin Syndrome, Epileptic Seizures, and Cerebral Edema Following 2,5-dimethoxy-4-bromophenethylamine Ingestion.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotoninergeric síndrome.
Serotonin Syndrome Triggered by Increasing the Dose of Quetiapine.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotoninergeric síndrome.
Serotonin syndrome caused by drug to drug interaction between escitalopram and dextromethorphan	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotoninergeric síndrome.
Serotonin Syndrome Following Septal Myectomy in Association With Fentanyl and Methylene Blue: A Case Report	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotoninergeric syndrome
Serotonin Syndrome From Duloxetine Monotherapy: A Case Report	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotoninergeric síndrome.
Serotonin syndrome in two COVID-19 patients treated with lopinavir/ritonavir	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotoninergeric síndrome.
Serotonin Syndrome Presenting with Concomitant Tramadol and Diphenhydramine Use: A Case Report of an Unlikely Side-Effect.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotoninergeric síndrome.
Serotonin Syndrome Complicating Treatment of Ifosfamide Neurotoxicity With Methylene Blue.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotoninergeric síndrome.

Famotidine-induced reversal of meperidine-related serotonin syndrome: a case report.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotoninergic síndrome.
SOX1 Antibody in a Patient With Serotonin Syndrome.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotoninergic síndrome.
Case of Serotonin Syndrome Initially Presenting as Diffuse Body Pain.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotoninergic síndrome.
Serotonin syndrome after an overdose of over-the-counter medicine containing dextromethorphan.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotoninergic síndrome.
An Unusual Presentation of Serotonin Syndrome and Subsequent Catatonia in a Patient With a Family History of Huntington's Disease.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotoninergic síndrome.
A Case Report on Serotonin Syndrome in a Patient With Parkinson's Disease: Diagnostic and Management Challenges.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotoninergic síndrome.
Unexpectedly Prolonged Serotonin Syndrome and Fatal Complications Following a Massive Overdose of Paroxetine Controlled-Release.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
SSRI and SNRI withdrawal symptoms reported on an internet forum.	Información no concluyente.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Serotonin Syndrome Triggered by Overuse of Caffeine and Complicated With Neuroleptic Malignant Syndrome: A Case Report.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	SSRI AND Serotonergic syndrome.

Concurrent Serotonin Syndrome and Prolong QT Interval Induced by Paroxetine Overdose With Isotretinoin.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Serotonin Syndrome with Atypical Hypernatremia.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Behavioral effects of citalopram, tramadol, and binary mixture in zebrafish (<i>Danio rerio</i>) larvae.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	SSRI AND Serotonergic syndrome.
Clinical Use and Adverse Drug Reactions of Linezolid: A Retrospective Study in Four Belgian Hospital Centers.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotonin syndrome and risk factors.
Recognition and Management of Serotonin Toxidrome in the Emergency Department-Case Based Review.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Coexistence of serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome: does it exist?	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Postoperative Serotonin Syndrome Following Administration of Preoperative Intrapulmonary Methylene Blue and Intraoperative Granisetron: A Case Report.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
Posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with serotonin syndrome.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotonergic syndrome AND clinical features.

Takotsubo cardiomyopathy associated with serotonin syndrome in a patient with stroke: A case report.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotonergic syndrome AND clinical features.
A suspected case of serotonin syndrome induced by palonosetron and ramosetron administration.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Serotonin Syndrome Precipitated by the Use of Cocaine and Fentanyl.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotonin syndrome AND clinical management.
New Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors and Their Anesthetic and Analgesic Considerations.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Drug-induced Hyperthermic Syndromes in Psychiatry.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Single-Agent Bupropion Exposures: Clinical Characteristics and an Atypical Cause of Serotonin Toxicity.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Pediatric Emergency Medicine Didactics and Simulation (PEMDAS): Serotonin Syndrome.	Se enfoca en población pediátrica.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Management of severe arterial hypertension associated with serotonin syndrome: a case report analysis based on systematic review techniques.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	Serotonin syndrome AND clinical management.
Previously undiagnosed serotonin toxicity: From pre-anaesthetic	Habla sobre el SS causado por fármacos.	Serotonin syndrome AND clinical management.

assessment to postoperative management - a case report.	diferentes a Sertralina y fluoxetina.	
Efficacy and Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Placebo for Common Psychiatric Disorders Among Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-analysis.	Se enfoca en población pediátrica.	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
Effects of CYP2D6 genetic polymorphisms on the efficacy and safety of fluvoxamine in patients with depressive disorder and comorbid alcohol use disorder.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
Venlafaxine vs. fluoxetine in postmenopausal women with major depressive disorder: an 8-week, randomized, single-blind, active-controlled study.	No se enfoca en SS.	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
A Phase III Prospective Active and Placebo-Controlled Randomized Trial of Vilazodone in the Treatment of Major Depressive Disorder.	No se enfoca en SS.	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
Effects of vilazodone on suicidal ideation and behavior in adults with major depressive disorder or generalized anxiety disorder: post-hoc analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials.	Habla sobre el SS causado por fármacos diferentes a Sertralina y fluoxetina.	SSRIs AND safety AND anxiety AND depressive disorders.
Total de artículos descartados en segundo filtro: 56.		