

# Síndrome serotoninérgico

Harold Muñoz Cortés, MD\*

Adriana Vargas Rueda, MD\*\*

## Resumen

El síndrome serotoninérgico (SS) es una condición clínica asociada al uso de medicamentos agonistas de la serotonina, prescritos para el manejo de enfermedades psiquiátricas y no psiquiátricas como trastornos afectivos, de ansiedad, por dolor, etcétera. Se presenta por una excesiva estimulación de los receptores centrales y periféricos de serotonina produciendo cambios mentales, autonómicos y neuromusculares. Usualmente se resuelve en las primeras 24 horas de iniciados los síntomas con tan solo la suspensión de los medicamentos y medidas de soporte, sin embargo puede progresar a falla multisistémica y a la muerte de los pacientes. El presente artículo es una revisión teórica de los aspectos fundamentales del SS, iniciando con una breve revisión del sistema de serotonina en cuanto a su anatomía y fisiología para luego revisar los aspectos históricos, de diagnóstico, clínicos y de tratamiento más relevantes. [Muñoz H, Vargas A. Síndrome serotoninérgico. *MedUNAB* 2004; 7:144-50].

**Palabras claves:** Síndrome serotoninérgico, serotonina, fisiopatología, diagnóstico, tratamiento.

## Introducción

El uso de fármacos antidepresivos y ansiolíticos por médicos psiquiatras y no psiquiatras ha aumentado considerablemente en los últimos años dada la alta incidencia de trastornos depresivos y ansiosos en la población general. El último estudio realizado en Colombia (2003) reporta una prevalencia de por vida del 13.3 por ciento al 19.5 por ciento para trastornos depresivos y ansiosos, respectivamente.<sup>1</sup>

Los medicamentos que incrementan la actividad de la serotonina a nivel central, principalmente los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) y los llamados antidepresivos duales (actúan además sobre el sistema noradrenérgico) se han convertido en los medicamentos de elección para el manejo farmacológico de trastornos como depresión mayor, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastornos de alimentación, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, etcétera.<sup>2-4</sup>

El síndrome serotoninérgico (SS) es un trastorno iatrogénico relacionado directamente con el uso de éstos fármacos,<sup>5</sup> resultado de la interacción farmacocinética y farmacodinámica de dos o más de ellos, de la combinación de éstos con algunos analgésicos,<sup>6,7</sup> antibióticos,<sup>8,9</sup> antiretrovirales,<sup>10</sup> antiparkinsonianos<sup>11-13</sup> o con sustancias ilícitas como ácido lisérgico (LSD) y 3-4 metilendioximetilamfetamina (NDMA).<sup>5,14,15</sup>

## Sistema serotoninérgico

La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) fue descubierta por Rapport et al en 1948; en la actualidad se asocia a la fisiopatología de un sinnúmero de trastornos psiquiátricos.<sup>16</sup> Las neuronas que contienen serotonina en el sistema nervioso central tienen su mayor concentración en la línea media de la protuberancia y el bulbo, especialmente en los núcleos dorsal y medial del rafe y, en menor medida, en el *locus coeruleus*, área postrema y área interpeduncular, de donde emergen proyecciones caudales y ventrales, así:

1. Proyecciones caudales hacia las astas dorsales de la médula espinal, donde la 5-HT está involucrada en

\* Médico Psiquiatra, Hospital Militar Central; Profesor Asistente, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

\*\* Residente, Programa de Psiquiatría, Hospital Militar Central-Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dr. Muñoz, Hospital Militar Central, transversal 3 # 49-00, Bogotá, Colombia. E-mail: hmcbgc@hotmail.com

Artículo recibido: 21 de abril de 2004; aceptado: 31 de julio de 2004.

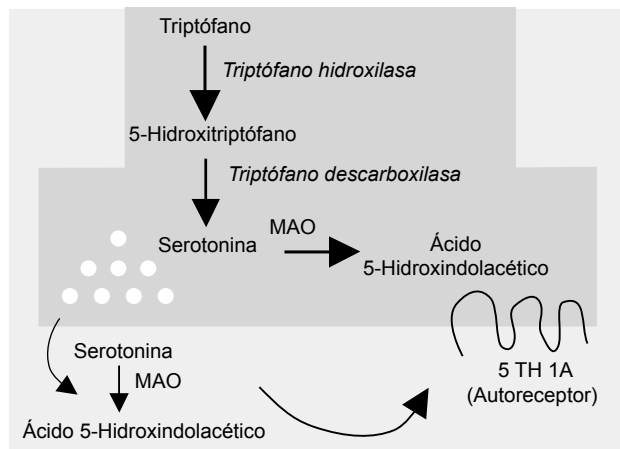


Figura 1. Fisiología normal de la liberación sináptica de serotonina

la percepción del dolor, vasoconstricción del músculo liso, agregación plaquetaria, peristaltismo intestinal, contracción urinaria y broncoconstricción.

- Proyecciones ventrales hacia los ganglios basales, glándula pineal, sistema límbico y cortex cerebral, modulando funciones neuroendocrinas, cognitivas y afectivas dentro de las cuales se encuentran la regulación del afecto, sueño, apetito, temperatura, función sexual y control motor.<sup>16, 17</sup>

Se han descrito siete tipos de receptores -del 5-HT<sub>1</sub> al 5-HT<sub>7</sub>- a nivel pre y postsináptico, cada uno de ellos con varios subtipos. De éstos, los que se han asociado al SS son:

- Receptores 5-HT<sub>1</sub>: Existen varios subtipos, a saber: A, B, C, D, E, F, P y S. Los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, tal vez los más importantes en la fisiopatología del SS, se localizan principalmente en los cuerpos neuronales, regulan a nivel presináptico la liberación de serotonina actuando como autoreceptores, y a nivel postsináptico ejercen una función primordialmente inhibitoria.<sup>5</sup>
- Receptores 5-HT<sub>2</sub>: Están localizados a nivel postsináptico, siendo el subtipo A el más estudiado y relacionado con la vasoconstricción del músculo liso y agregación plaquetaria a nivel periférico.
- Receptores 5-HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>4</sub>: Se relacionan básicamente con la función gastrointestinal, promueven el vómito y el vaciamiento gástrico al ser estimulados tanto central como periféricamente.<sup>3, 5, 17</sup>

La serotonina es producida nivel central en los núcleos localizados en el tallo cerebral y a nivel periférico en las células enterocromafines intestinales. El precursor primario es el L-triptófano obtenido a través de la dieta que por medio de un aminoácido transportador ingresa a la neurona, donde luego de una hidroxilación y una descarboxilación es convertido finalmente en serotonina, que es almacenada en vesículas para su posterior liberación a la hendidura sináptica. Una vez allí, la 5-HT puede o ser recapturada a través de los autoreceptores presinápticos para ser nuevamente almacenada o ser degradada por la

monoaminooxidasa (MAO) y convertida en el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), como se ve en la figura 1.<sup>5, 17</sup>

## Historia del síndrome serotoninérgico

La primera vez que se utilizó el término síndrome serotoninérgico en humanos en una publicación científica fue en 1982 por Insel en la *American Journal of Psychiatry* bajo el título "Possible development of the serotonin syndrome in man".<sup>18</sup> Publicaciones anteriores que describen lo que hoy conocemos como SS se habían hecho en la década de los 50, desde cuando Oates y Sjoerdsma describieron las reacciones adversas que presentaron siete pacientes diagnosticados con hipertensión, en quienes se combinó L-triptófano y un inhibidor de la monoaminooxidasa, la β-fenilisopropilhidrazina, pacientes que presentaron síntomas como diaforesis, clonus, inquietud y mareo, atribuidos a elevadas concentraciones de triptamina y serotonina a nivel central.<sup>13</sup> Modelos experimentales con roedores efectuados en los años 60 y 70 han sido de gran ayuda para la comprensión fisiopatológica del síndrome.<sup>19, 20</sup> En 1991 Sternbach publicó el primer artículo de revisión recopilando un total de 38 casos,<sup>19</sup> y a la fecha, aunque la incidencia del síndrome no se conoce, son más de 200 los casos reportados en la literatura.

## Fisiopatología

El SS es el resultado de la estimulación excesiva de los receptores postsinápticos 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2</sub> por aumento de la disponibilidad de serotonina, tanto a nivel central como periférico.<sup>3, 5, 14, 21</sup> Los niveles de serotonina se pueden elevar así (figura 2):<sup>5, 14, 19, 22</sup>

- Por aumento de la síntesis: L-triptófano.
- Por aumento de la liberación: anfetaminas, cocaína, NDMA, fenfluramina, reserpina.
- Por disminución de la recaptación: ISRS, antidepresivos tricíclicos, trazodone, venlafaxina, meperidina.
- Por disminución del metabolismo: Inhibidores de la monoaminooxidasa.
- Por estimulación directa de los receptores postsinápticos: buspirona, L-dopa, litio, LSD, trazodone.

La estimulación de los receptores 5-HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>4</sub> están relacionados con los síntomas gastrointestinales del síndrome y pueden afectar así mismo la transmisión dopaminérgica.

La arterioesclerosis, hipertensión y la hipercolesterolemia pueden aumentar el riesgo de desarrollar el SS, ya que los pacientes con éstas condiciones presentan daño del endotelio vascular, del pulmonar o de ambos, con una reducción tanto de la actividad de la MAO<sub>A</sub> endotelial como de la secreción de óxido nítrico derivado del endotelio, lo que puede disminuir el metabolismo de la serotonina y, por tanto, aumentar su concentración.<sup>3, 15</sup>

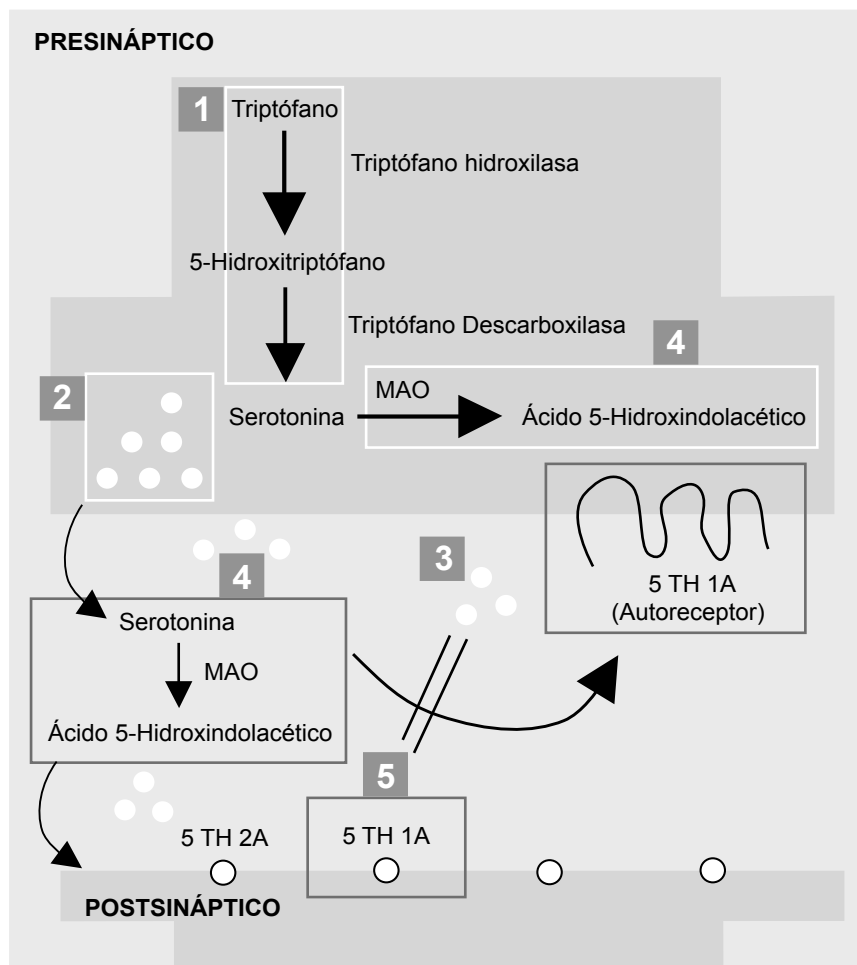


Figura 2. Causas de incremento de los niveles de serotonina (ver texto).

## Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico de S.S. se requiere el uso de uno o más agentes serotoninérgicos simultáneamente, la presencia de los signos y síntomas característicos y la exclusión de otras enfermedades.<sup>13, 22</sup> En la tabla 1 se enumeran algunos de los medicamentos que con más frecuencia han sido reportados como causantes del síndrome. En la mayoría de casos (85 por ciento) por interacción medicamentosa de dos o más de ellos utilizados a dosis terapéuticas y con menor frecuencia (15 por ciento) como consecuencia de la sobredosis de un único fármaco.<sup>5</sup> La lista, como se puede observar, no corresponde exclusivamente a medicamentos psiquiátricos.

La presentación del SS varía de paciente a paciente, pero usualmente el inicio de los síntomas ocurre en las primeras 24 horas siguientes a la exposición al agente(s) causante. Ha sido descrito en personas entre los nueve y los 84 años.<sup>5</sup>

Los síntomas característicos del síndrome se pueden dividir en tres grandes grupos: cambios en el estado mental, cambios autonómicos y cambios neuromusculares.<sup>5, 14, 59, 93</sup>

Los cambios autonómicos son los síntomas más frecuente del SS. La diaforesis se presenta en cerca de la mitad de los pacientes (45 por ciento), así como la hipertermia (45 por ciento), que generalmente no sobrepasa los 40 grados centígrados. La hipertensión (35 por ciento) es leve a moderada en severidad y la hipotensión, aunque rara, se puede presentar y se asocia a un pronóstico más desfavorable. Otros síntomas incluyen taquicardia (36 por ciento), midriasis (28 por ciento), taquipnea (26 por ciento) y náuseas (23 por ciento), entre otros.<sup>5, 60, 94</sup>

Entre los trastornos neuromusculares encontramos mioclonus (58 por ciento), hipereflexia (52 por ciento) y rigidez muscular, especialmente de los miembros inferiores.<sup>5, 60, 96</sup> Algunos autores han propuesto la rigidez limitada a las piernas como un marcador específico para SS.<sup>5, 60</sup> Se pueden observar también inquietud (48 por ciento), temblor (43 por ciento), ataxia (43 por ciento), hiperactividad (18 por ciento) y convulsiones (14 por ciento).<sup>5, 29, 94</sup>

Los cambios cognoscitivos y de conducta están presentes en cerca de la mitad de los pacientes y se manifiestan como confusión (51 por ciento), desorientación (51 por ciento), irritabilidad (34 por ciento) y agitación (34 por ciento).<sup>5, 60, 94</sup>

Se han descrito otros síntomas como cefalea, insomnio, alucinaciones, vértigo, crujir de dientes, salivación y dolor abdominal.<sup>3</sup> El SS puede progresar rápidamente a falla cardiaca, coma, convulsiones y falla orgánica multisistémica generalmente asociada a coagulación intravascular diseminada.<sup>5, 14, 21</sup>

Sternbach en 1991 propuso por primera vez criterios diagnósticos para el síndrome;<sup>9</sup> más recientemente Radomski y cols han revisado los criterios (tabla 2) y han clasificado el síndrome como leve, si no presenta la totalidad requerida de los síntomas, de presentación completa (si cumple cuatro síntomas mayores o tres mayores más dos menores), y tóxico, en el caso de presentarse coma, convulsiones tónico-clónicas generalizadas y fiebre de más de 40 grados.<sup>14, 95</sup>

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del SS se debe realizar con entidades capaces de producir tanto disfunción autonómica

**Tabla 1.** Medicamentos informados como causantes del síndrome serotoninérgico

<b>Antidepresivos</b>
Amitriptilina <sup>23-25</sup>
Clomipramina <sup>26-29</sup>
Imipramina <sup>30-32</sup>
Moclobemida <sup>28, 29, 33, 34</sup>
Fluoxetina <sup>35-41, 61, 73, 76</sup>
Sertralina <sup>1, 8, 42-46</sup>
Fluvoxamina <sup>49-55</sup>
Paroxetina <sup>56-59, 87</sup>
Trazodone <sup>60-62, 66</sup>
Venlafaxina <sup>63-66, 71</sup>
Hierba de San Juan <sup>67, 68</sup>
Mirtazapina <sup>69-71</sup>
Citalopram <sup>76</sup>
<b>Antipsicóticos</b>
Risperidona <sup>72, 80</sup>
Olanzapina <sup>73, 81</sup>
<b>Analgésicos</b>
Meperidina <sup>74, 75</sup>
Tramadol <sup>41, 71, 76, 82, 83</sup>
Sumatriptan <sup>84</sup>
<b>Antiparkinsonianos</b>
Selegilina <sup>63, 77-79</sup>
<b>Antibióticos y antiretrovirales</b>
Eritromicina <sup>21, 86</sup>
Linezolid <sup>21, 85, 87-89</sup>
Ritonavir <sup>10</sup>
Saquinavir <sup>10</sup>
Efavirenz <sup>10</sup>
<b>Drogas de abuso</b>
LSD <sup>15, 21, 90, 91</sup>
NDMA <sup>15, 21, 90, 91</sup>
<b>Otras sustancias</b>
Buspirona <sup>62, 67</sup>
Litio <sup>44, 51, 92</sup>
Ondansetron <sup>3</sup>

como rigidez muscular. La lista incluye infecciones del SNC como encefalopatía herpética, enfermedades metabólicas, necrosis miocárdica, *delirium tremens*, uso intoxicación o abstinencia de sustancias tales como cocaína, anfetaminas, NMDA, LSD, toxicidad por carbamazepina o litio, pero principalmente el diagnóstico diferencial debe realizarse con el síndrome neuroléptico maligno.<sup>21, 60, 96, 97</sup> En éste último, asociado al uso de agentes antipsicóticos y causado por un antagonismo de los receptores dopaminérgicos, los síntomas se presentan de forma más gradual que en el SS, ocurre días o semanas después que se ha instaurado el tratamiento, raramente se presenta con una solo dosis del medicamento, la sintomatología compromete más la vida del paciente, la hiperreflexia y el mioclonus son raros, mientras que la rigidez muscular, la fiebre y los cambios autonómicos así como la leucocitosis son mucho más frecuentes y severos.<sup>2, 5</sup>

Hay que recordar que la serotonina regula la excreción de dopamina, por lo que no es de extrañar que haya un gran parecido entre los dos síndromes. Los agentes serotoninérgicos, específicamente los ISRS pueden producir distonía, acatisia y parkinsonismo como efectos secundarios.

## Paraclínicos

No existen pruebas paraclínicas específicas o confirmatorias para el SS. Puede existir leucocitosis, elevación de la creatinofosfoquinasa o las transaminasas, disminución del bicarbonato y del recuento total de plaquetas, falla renal, alteraciones hidroelectrolíticas, acidosis respiratoria, coagulación intravascular diseminada; sin embargo, estas pruebas de laboratorio se recomiendan cuando se quiere monitorizar e identificar posibles complicaciones, pero no de rutina. El electrocardiograma usualmente muestra ritmo sinusal o taquicardia sinusal, y el electroencefalograma presenta ocasionalmente lentificación del ritmo, hallazgo consistente con encefalopatía difusa. Se ha demostrado que no es de utilidad clínica la medición en suero de las concentraciones de los agentes serotoninérgicos implicados.<sup>5</sup>

## Tratamiento

A continuación presentamos un esquema de tratamiento para casos leves, moderados y severos del síndrome, enfatizando que la mayoría de casos resuelven rápidamente con las primeras medidas de soporte. Las recomendaciones generales son:

1. Descontinuar el(los) agente(s) serotoninérgicos.<sup>5, 22, 60, 94</sup>
2. Mantener diuresis por encima de 50-100ml/hr con soluciones electrolíticas IV para prevenir la mioglobinuria.<sup>5</sup>
3. Tratar rápida y agresivamente la hipertermia:
  - Los fármacos antipiréticos generalmente no son muy efectivos.<sup>5</sup>
  - Utilizar medidas físicas como ventiladores o mantas refrigerantes.<sup>5</sup>
4. Tratar la rigidez muscular
  - Utilizar benzodiazepinas como fármacos de primera elección a dosis habituales.<sup>5, 94</sup>
  - En casos refractarios a benzodiazepinas, utilizar agentes paralizantes neuromusculares no despolarizantes.<sup>5, 60</sup>
  - El dantrolene parece no ser efectivo y puede ser potencialmente tóxico.<sup>5</sup>
5. Tratar la ansiedad y la agitación. Las benzodiazepinas deben ser la elección (lorazepam 1-2 mg cada 30 minutos hasta alcanzar sedación).<sup>21</sup>
6. En casos moderados y severos considerar agentes antiserotoninérgicos, así:
  - Ciproheptadina (antiserotoninérgico 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2</sub>, antihistamínico, antimuscarínico). En niños a razón de 0.25 mg/Kg-día hasta 12 mg/día. En adultos 0.5

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos revisados de síndrome serotoninérgico<sup>14, 95</sup>

1. Adición de un agente serotoninérgico a un régimen establecido de tratamiento (o aumento de la dosis) con la presentación de por lo menos 4 síntomas mayores o 3 mayores más dos menores:

**Síntomas mentales** (cognoscitivos y comportamentales)

Mayores: Confusión, ánimo elevado, coma o semicoma

Menores: agitación, nerviosismo, insomnio

**Síntomas autonómicos**

Mayores: Fiebre, hiperhidrosis

Menores: Taquicardia, taquipnea, disnea, diarrea, presión alta o baja

**Síntomas neurológicos**

Mayores: Mioclonus, temblor, escalofríos, rigidez, hiperreflexia

Menores: Falta de coordinación, midriasis, acatisia

2. Los síntomas no corresponden a trastorno psiquiátrico o a una exacerbación del mismo, que ocurra antes que el paciente haya tomado el agente serotoninérgico.

3. Se han excluido causas infecciosas, metabólicas, endocrinas o tóxicas.

4. Un agente neuroléptico no ha sido iniciado, o sus dosis incrementadas previamente a la aparición de los síntomas

mg/Kg-día hasta 20 mg/día; la dosis inicial es de 4 mg por vía oral, para repetir cada 1-4 horas según necesidad, con una dosis máxima de 32 mg para adultos y 12 mg para niños.<sup>5, 14, 21 98, 99</sup>

- Propranolol ( $\beta$ -bloqueador, bloqueador receptores 5-HT<sub>1A</sub>): 1 a 3 mg IV cada 5 minutos, hasta 0.1 mg/Kg.<sup>21</sup>
- Se han utilizado otros fármacos con resultados controversiales como:
  - a) Metisergida<sup>5, 56, 99</sup>
  - b) Ziprasidone (bloqueador 5-HT<sub>1A</sub>)<sup>14</sup>
  - c) Clorpromazina (antagonista 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2</sub>; disminuye umbral convulsivo, pero puede producir hipotensión, distonias, síndrome neuroléptico maligno).<sup>5, 60</sup>
  - d) Mirtazapina: Sorprendentemente se ha reportado como causante del SS, pero también como tratamiento en un caso.<sup>70</sup>
- 7. En caso de convulsiones:<sup>5</sup>
  - Como primera elección utilizar benzodiazepinas a dosis habituales
  - En casos refractarios utilizar barbitúricos
  - La fenitoína parece no ser efectiva
- 8. Considerar unidad de cuidado intensivo si hay hipertermia severa, coagulación intravascular diseminada, rabdomiolisis o falla renal.<sup>5, 21</sup>
- 9. Proceder con mucha cautela si es necesario reiniciar la medicación:<sup>5</sup>
  - En lo posible evitar la reanudación de fármacos serotoninérgicos. Considerar otras posibilidades como:
    - Dejar en lo posible un período libre de medicación serotoninérgica de seis semanas.
    - Si no es pertinente utilizar otros fármacos, manejar un único medicamento serotoninérgico a las dosis más bajas posibles.
    - Evitar la combinación de medicamentos.
    - Educar al paciente en cuanto a la no auto-medicación.

## Curso

En la mayoría de pacientes los síntomas resuelven en las primeras 24 horas una vez se ha suspendido la medicación (70 por ciento) y dentro de las primeras 96 horas en todos los casos.<sup>5, 14, 21, 60, 94</sup> La duración está relacionada con la vida media de los fármacos; entre más potente el agente serotoninérgico y más alta la dosis, mayor severidad del cuadro clínico. Se ha requerido unidad de cuidado intensivo en un 40 por ciento de los pacientes y un 25 por ciento ha requerido ventilación mecánica.<sup>60, 94</sup> Se ha informado hasta 12 por ciento de mortalidad.<sup>100</sup>

## Conclusión

Se trata de un síndrome que aunque su incidencia real no se conoce, se presume es cada vez más frecuente en la práctica médica, debido tal vez al aumento de la prescripción de fármacos serotoninérgicos para tratar diversas enfermedades psiquiátricas y no psiquiátricas. Es una condición eminentemente iatrogénica, secundaria al uso de dos o más medicamentos de forma simultánea y que estimulan excesivamente los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2</sub> principalmente, y que se presenta muy ocasionalmente por sobredosis o por automedicación. Aunque su curso generalmente es benigno, hay que estar muy atentos a efectuar no sólo una detección temprana y un adecuado reconocimiento si no un manejo apropiado y un estrecho monitoreo de las posibles complicaciones que pueden presentarse.

## Summary

*Serotonin syndrome.* The serotonin syndrome is a clinical condition associated with serotonin agonists, prescribed to treat some psychiatric and non psychiatric diseases like affective, anxiety and pain disorders. Is due to an excessive stimulation of central and

peripheral serotonin receptors that leads to mental, autonomic and neuromuscular changes. Usually the disorder resolves within the first 24 hours after the medications are discontinued, however some patients progress to a multiple organ failure and die. This paper is a theoretical review of the fundamental aspects of the serotonin syndrome, beginning with a brief review of the anatomic and physiologic features of serotonin system, to continue to examine the most relevant historic, diagnosis, clinical and treatment aspects of the syndrome.

Key words: Serotonin syndrome, serotonin, physiopathology, diagnosis, treatment.

## Referencias

- Posada JA, Trevisi C. Prevalencia, severidad y necesidades no satisfechas del tratamiento de los trastornos de ansiedad, relacionados con sustancias, del estado de ánimo y del control de los impulsos en adultos según el Estudio Nacional de Salud Mental (ENSM), Colombia 2003. *MedUNAB* 2004; 7:65-72.
- Sadock BJ, Sadock VA. *Comprehensive textbook of psychiatry*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 7 ed, 2000.
- Turkel S, Nadala L, Wincor M. Possible serotonin syndrome in association with 5HT3 antagonist agents. *Psychosomatics* 2001; 42: 258-60.
- Feighner J. Overview of antidepressants currently used to treat anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(suppl 22):18-22.
- Mills K. Serotonin syndrome. *Critical Care Clinics* 1998; 13: 763-83.
- Mason BJ, Blackburn KH. Possible serotonin syndrome associated with tramadol and sertraline coadministration. *Ann Pharmacother* 1997; 31:175-7.
- Lange-Asschenfeldt C, Weigmann H, Hiemke C, Mann K. Serotonin syndrome as a result of fluoxetine in a patient with tramadol abuse: plasma level correlated symptomatology. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22:440-1.
- Wigen CL, Goetz MB. Serotonin syndrome and linezolid. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1651-2.
- Lavery S, Ravi H, McDaniel WW, Pushkin YR. Linezolid and serotonin syndrome. *Psychosomatics* 2001; 42:432-4.
- De Siva KE, Le Flore DB, Maerston BJ, Rimland D. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine. *AIDS* 2001; 15:1281-5.
- Zornberg GL, Bodkin JA, Cohen BM. Severe adverse interaction between phetidine and selegiline. *Lancet* 1991; 337:246.
- Richard IK, Kurlan R, Tanner C, Factor S, Hubble J, Suchworsky O, et al. Serotonin syndrome and the combined use of deprenyl and an antidepressant in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48:1070-7.
- Hinds NP, Hillier CE, Willies CM. Possible serotonin syndrome arising from an interaction between nortriptyline and selegiline in a lady with parkinsonism: *J Neurol* 2000; 247: 811.
- Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *Can Med Assoc J* 2003; 168:1439-42.
- Kaskey GB. Possible interaction between an MAOI and "Ecstasy". *Am J Psychiatry* 1992; 149:411-2.
- Kaplan G, Hammer JR. *Brain circuitry and signaling in psychiatry*. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1<sup>st</sup> ed, 2003.
- Graeff F. Serotonin systems. *Psych Clin North Am* 1997; 20: 723-39.
- Insel TR, Roy BF, Cohen RM, Murphy DL. Possible development of the serotonin syndrome in man. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 954-5.
- Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148:705-13.
- Jacobs BL. An animal behavior model for studying central serotoninergic synapses. *Life Sci* 1976; 19: 777-86.
- Sternbach H. Serotonin syndrome: How to avoid, identify and treat dangerous drug interactions. *Current Psychiatry On Line* 2003. In:[http://www.currentpsychiatry.com/2003\\_05/0503\\_serotonin.asp](http://www.currentpsychiatry.com/2003_05/0503_serotonin.asp)
- Mason PJ, Morris VA, Balceza K. Serotonin syndrome. Presentation of two cases and review of the literature. *Medicine* 2000; 79:201-9.
- Heyland D, Sauve M. Neuroleptic malignant syndrome without the use of neuroleptics. *Can Med Assoc J* 1991; 145:817-9.
- Miyaoka H, Kamijima K. Encephalopathy during amitriptyline therapy: Are neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome spectrum disorders? *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 265-7.
- Dougherty JA, Young H, Shaf T. Serotonin syndrome induced by amitriptyline and venlafaxine. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1647-8.
- Cano-Muñoz JL, Montejo-Iglesias ML, Borrero-Galvez IM. Possible serotonin syndrome following the combined administration of clomipramine and alprazolam. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 122.
- Lejoyeux M, Fineyre F, Ades J. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1410-1.
- Power BM, Pinder M, Hackett LP, Ilett KF. Fatal serotonin syndrome following a combined overdose of moclobemide, clomipramine and fluoxetine. *Anaesth Inten Care* 1995; 23: 499-500.
- Spigset DS, Mjorndal T. Serotonin syndrome caused by moclobemide-clomipramine interaction. *Br Med J* 1993; 306:248.
- Lo Curto MJK. The serotonin syndrome. *Emerg Med Clin North Am* 1997; 15:665-75.
- Peebles-Brown AE. Hyperpyrexia following psychotropic overdose. *Anaesthesia* 1985; 40:1097-9.
- Otte W, Birkenhager TK, Vanden B. Fatal interaction between tranlylcipromine and imipramine. *Eur Psychiatry* 2003; 18:264-5.
- Brodribb TR, Downey M, Gilbar PJ. Efficacy and adverse effects of moclobemide. *Lancet* 1994; 343:475.
- Kuisma MJ. Fatal serotonin syndrome with trismus. *Ann Emerg Med* 1995; 26:109.
- Coplan JD, Gorman JM. Detectable levels of fluoxetine after discontinuation: An unexpected serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1993; 150:837.
- Geoege TP, Godleswki LS. Possible serotonin syndrome with trazodone addition to fluoxetine. *Biol Psychol* 1996; 39:383-6.
- Miller F, Friedman R, Tanenbaum J, Griffin A. Disseminated intravascular coagulation and acute myoglobinuric renal failure: A consequence of the serotoninergic syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11:277-9.
- Nijhawan PK, Katz G, Winter S. Psychiatric illness and the serotonin syndrome: An emerging adverse drug effect leading to intensive care unit admission. *Crit Care Med* 1996; 24:1086-9.
- Ruiz F. Fluoxetine and the serotonin syndrome. *Ann Emerg Med* 1991; 24:983-5.
- Tissot T. Probably meperidine induced serotonin syndrome in a patient with history of fluoxetine use. *Anaesthesiology* 2003; 98:1511-2.
- Kasdavan S, Sabala GM. Serotonin syndrome with fluoxetine plus tramadol. *JR Soc Medicine* 1999; 92: 474-5.
- Branna SK, Talley BJ, Bowden CL. Sertraline and isocarboxazid cause a serotonin syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 144-5.
- Brown TM. Nitroglycerin in the treatment of the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother* 1996; 30:191.
- Graber MA, Hoehnes TB, Perry PJ. Sertraline-phenelzine drug interaction: A serotonin syndrome interaction. *Ann Pharmacother* 1994; 28:732-5.
- Kaminsky CA, Robbins MS, Weibley RE. Sertraline intoxication in a child. *Ann Emerg Med* 1994; 23:1371-4.
- Lappin RI, Auchincloss EL. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *Lancet* 1994; 343:475.
- Mittino D, Mula M, Monaco F. serotonin syndrome associated with tramadol and sertraline co-administration. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27:150-1.
- Bhenji NH. Serotonin syndrome following low dose of sertraline. *Can J Psychiatry* 2000; 45:936-7.

49. Baetz M, Malcom D. Serotonin syndrome from fluvoxamine and buspirone. *Can J Psychiatry* 1995; 40:428-9.
50. Lenzi A, Rafaelli D, Marazziti D. Serotonin syndrome like symptoms in a patient with obsessive-compulsive disorder, following inappropriated increase in fluvoxamine dosage. *Pharmacopsychiatry* 1993; 26:100.
51. Muly EC, McDonald W, Steffens D, Book S. Serotonin syndrome produced by a combination of fluoxetine and lithium. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1555.
52. Ohman R, Spigset O. Serotonin syndrome induced by fluvoxamine lithium interaction. *Pharmacopsychiatry* 1998; 26:263.
53. PappC, Benaim S. Toxic effect of iproniazid in a patient with angina. *Br Med J* 1985; 2:1070-2.
54. Kaneda Y, Ishimoto I. Mild serotonin syndrome on fluvoxamina. *Int J Neuroscience* 2001; 109:165-72.
55. Demmer JC, Malone M. Serotonin syndrome induced by fluvoxamine and mirtazapine. *Ann Pharmacother* 2001; 35:1217-20.
56. Mills KC. Serotonin syndrome. *Clin Pharmacol* 1995; 52:1475-82.
57. Reeves RR, Bullen JA. Serotonin syndrome produced by paroxetine and low dose trazodone. *Psychosomatics* 1995; 36: 159-60.
58. Skop BP, Finkelstein JA, Mareth TR, Magoon MR, Brown TM. The serotonin syndrome associated with paroxetine, an over-the-counter cold remedy, and vascular disease. *Ann J Emerg Med* 1994; 12:642-4.
59. Velez LI, Sheperd G, Roth BA, Benitez FL. Serotonin syndrome with elevated paroxetine concentrations. *Ann Pharmacother* 2004; 38:269-72.
60. Nierenberg DW, Semperebon M. The central nervous system serotonin syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53:84-8.
61. George TP, Godleski LS. Possible serotonin syndrome with trazodone addition to fluoxetine. *Biol Psychol* 1996; 39:383-6.
62. Goldberg RJ, Huk M. Serotonin syndrome from trazodone and buspirone. *Psychosomatics* 1992; 33: 235-6.
63. Gitlin MJ. Venlafaxine, monoamineoxidase inhibitors, and the serotonin syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17:66-7.
64. Heisler MA, Guidry JR, Arnecke B. Serotonin syndrome induced by administration of venlafaxine and phenelzine. *Ann Pharmacother* 1996; 30:84.
65. Pann JJ, Shen WW. Serotonin syndrome induced by low dose of venlafaxine. *Ann Pharmacother* 2003; 2:209-11.
66. McCue RR, Joseph M. Venlafaxine and trazodone induced serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 2001; 12:208-9.
67. Dannawi M. Possible serotonin syndrome after interaction of buspirone plus St John's Worth. *J Psychopharmacol* 2002; 16: 401-2.
68. Parker V, Wong AH, Boom HS. Adverse reaction on St John's Worth. *Can J Psych* 2001; 46:77-9.
69. Ubagu EE, Kahsjji B. Mirtazapine induced serotonin syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26:54-7.
70. Hoes MJ, Zeijpveld JH. Mirtazapine as treatment for serotonin syndrome. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29:81.
71. Houlihan DJ. Serotonin syndrome from coadministration of tramadol, venlafaxine and mirtazapine. *Ann Pharmacother* 2004; 38:411-3.
72. Isbister GK. Comment: Combination risperidone and SSRI induced serotonin syndrome. *Ann Pharmacother* 2003; 37:1531-2.
73. Chapra P, Ng C, Schweitzer I. Serotonin syndrome with fluoxetine and olanzapine. *World J Biol Psychiatry* 2004; 2:114-5.
74. Meyer D, Halfin V. Toxicity secondary to meperidine in patients on monoamine oxidase inhibitors: A case report and clinical review. *J Clin Psychopharmacol* 1981; 1:319-21.
75. Weiner AL. Meperidine as a potential cause of serotonin syndrome in the emergency department. *Acad Emerg Med* 1999; 2:156-8.
76. Mahlber R, Kunz D, Sarse J, Kircheiner J. Serotonin syndrome with tramadol plus citalopram. *Am J Psych* 2004; 161:1129.
77. Weiss DM. Serotonin syndrome in Parkinson's disease. *J Am Board Fam Practice* 1995; 8:400-2.
78. Lieberman JA, Kane JM, Reife R. Neuromuscular effects of monoamine oxidase inhibitors. *Adv Neur* 1986; 43:231-49.
79. Zesiewicz TA, Gold M, Chari G, Hauser RA. Current issues in depression in Parkinson's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999; 7:110-8.
80. Hamilton S, Malone K. Serotonin syndrome during treatment with paroxetine and risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20:103-5.
81. Duggal HS, Fetchko J. Serotonin syndrome and atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 672-3.
82. Mason BJ, Blackburn KH. Possible serotonin syndrome associated with tramadol and sertraline coadministration. *Ann Pharmacother* 1997; 31:175-7.
83. Lange-Asschenfeldt C, Weigmann H, Hiemke C, Mann K. Serotonin syndrome as a result of fluoxetine in a patient with tramadol abuse: plasma level correlated symptomatology. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22:440-2.
84. Gardner DM, Lynd LD. Sumatriptan contraindications and the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother* 1998; 32:33-8.
85. Thomas CR, Rosenberg M, Blythe V, Meyer WJ. Serotonin syndrome and linezolid. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 7:790.
86. Lee DO, Lee CD. Serotonin syndrome in a child associated with erythromicine and sertraline. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 894-6.
87. Wigen CL, Goetz MB. Serotonin syndrome and linezolid. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1651-2.
88. Gillman PK. Linezolid and serotonin toxicity. *Clin Infect Dis* 2003; 9:1274-5.
89. Aga UM, Berklinge NE, Jefferson JV. Linezolid a MAO inhibiting antibiotic and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2003, 64: 6001.
90. Vuori E, Henry JA, Ojanner AI, Niewiman R. Death following ingestion of NDMA (ecstasy) and mocllobemide. *Addiction* 2003; 98:365-8.
91. Oesterheld JR, Armstrong SL, Cozza KL. Ecstasy: Pharmacodynamics and pharmacocinetic interaction. *Psychosomatics* 2004; 45:84-7.
92. Rosenber B, Pearlman CA. NMS-like syndrome with a lithium/doxepin combination. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11:75.
93. SarkoJ. Antidepressants, old and new. A review of their adverse effects and toxicity in overdose. *Emerg Med Clin North Am* 2000; 18:637-54.
94. Brown TM, Skop BP, Mareth TR. Pathophysiology and management of the serotonin syndrome. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 527-33.
95. Radomski JW, Dursun SM, Rvely MA, Kutcher SP. An exploratory approach to the serotonin syndrome; an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Med Hypotheses* 2000; 55: 218-24.
96. Kline SS, Mauro LS, Scala-Barnett DM, Zick D. Serotonin syndrome versus neuroleptic malignant syndrome as a cause of death. *Clin Pharmacol* 1989; 8:510-4.
97. Keck P, Lesley A. The serotonin syndrome. *Psychiatric Annals* 2000; 30:333-4.
98. Graundis A, Stearman A, Chan B. treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Emerg Medicine* 1998; 16:615-9.
99. Lappin RI, Auchincloss EL. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *N Engl J Med* 1994; 331:1021-2.
100. Gandhi AP, Varney AJ, Resch DS. Serotonin syndrome. *J Gen Intern Med* 2002; 17( Suppl 1):40-1.