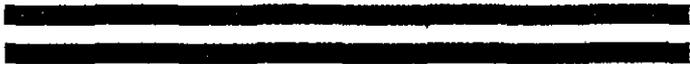


85



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



EL SÍNDROME DE SEROTONINA

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
CIRUJANO DENTISTA

PRESENTAN

MARIANA GONZÁLEZ CABRERA  
ÓSCAR JUAN PLIEGO RODRÍGUEZ



DIRECTOR DE TESINA

C.D. RAÚL DÍAZ PÉREZ

*Vo. Bo.*

MÉXICO, D.F.

ENERO DEL 2000

861972



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# ÍNDICE

## INTRODUCCIÓN

### ANTECEDENTES DEL SÍNDROME DE SEROTONINA

Sinonimia .....	1
Definición .....	1
Historia .....	1
Serotonina .....	3
Monoaminoxidasa .....	5

### ANTIDEPRESIVOS

Historia .....	6
Antidepresivos tricíclicos .....	7
Inhibidores de la monoaminoxidasa .....	10
Interacciones con otros fármacos .....	12

### SÍNDROME DE SEROTONINA

Fisiopatología .....	18
Incidencia .....	20
Manifestaciones clínicas .....	21
Diagnóstico .....	22
Diagnóstico diferencial .....	23
Tratamiento .....	24

### CASUÍSTICA

Síndrome de serotonina .....	26
Cinco casos fatales del síndrome de serotonina por sobredosis de moclobemida-citalopram y moclobemida-clomipramina .....	28
Síndrome de serotonina causado por la interacción de moclobemida-clomipramina .....	31
Fluoxetina y el síndrome de serotonina .....	32

CONCLUSIONES .....	35
--------------------	----

GLOSARIO .....	37
----------------	----

REFERENCIAS .....	40
-------------------	----

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de serotonina es un estado tóxico hiperserotoninérgico el cual también ha sido llamado síndrome de indolamina, al ser de reciente aparición nos damos cuenta que ha sido muy poca si no es que nula su difusión.

Por este hecho es que se pretende darlo a conocer a la comunidad odontológica ya que es desconocido para la mayoría de los cirujanos dentistas y también para un gran número de médicos.

Es necesario que conozcan cómo se presenta y cuáles son los elementos que intervienen en su aparición tan repentina y sobre todo fatal. Es un síndrome que por sus características se puede confundir muy fácilmente con el síndrome neuroléptico maligno, por lo que su diagnóstico debe estar bien fundamentado. Es de vital importancia conocer sus manifestaciones clínicas, para que la ayuda que se le pueda brindar al paciente sea eficiente, aunque cabe señalar que el cirujano dentista sólo se limitará a advertir al paciente sobre el síndrome y remitirlo al hospital, puesto que el tratamiento que el paciente necesita no es posible llevarlo a cabo en el consultorio dental, éste se realiza en una unidad de soporte vital avanzado.

## ANTECEDENTES

### SINONIMIA

Síndrome de indolamina (1).

### DEFINICIÓN

El síndrome de serotonina es un estado tóxico hiperserotoninérgico, en muchas ocasiones fatal (2), puede suscitarse por ingerir únicamente agentes serotomiméticos (1), aunque lo más común es que se presente al combinar éstos con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (3).

### HISTORIA

Los efectos sobre el SNC del L-triptófano (L-Trp), un serotomimético, fueron descritos por Smith y Prockop a comienzos de la década de los 60. Estos investigadores estudiaron el L-Trp en seres humanos y descubrieron euforia, clonía del tobillo y torpeza con marcha desbalanceada. Asimismo fueron vistas alteraciones neurológicas similares asociadas al consumo de L-Trp en altas dosis en macacos de la India.

En 1960 Oates y Sjoerdsma al administrar L-Trp a pacientes premedicados con un IMAO ( $\beta$ -fenilisopropilhidracina), advirtieron un síndrome caracterizado por cambios en el estado mental, ataxia, inquietud, reflejos hiperactivos y diaforesis, así como un incremento en los niveles de triptamina y serotonina (5-HT); cabe mencionar que anteriormente se realizó un estudio semejante en animales observándose también un aumento en los niveles de triptamina y 5-HT. A partir de este último Oates y Sjoerdsma concluyeron que los signos y síntomas observados en sus pacientes habían sido producidos por una elevada concentración de triptamina y 5-HT.

Al término de los 50 hubo reportes del uso de L-Trp con el fin de potencializar los efectos de los IMAO en estados depresivos; en uno de estos estudios se evidenció hiperexcitabilidad de los reflejos tendinosos profundos, espasmo muscular y clonía del masetero, además se combinaron antidepresivos tricíclicos (ATC) con IMAO y Beaumont reportó interacciones entre estas drogas; las manifestaciones clínicas que notó fueron sudoración, inquietud, espasmo muscular, rigidez, hiperpirexia y pérdida de la conciencia que provocó la muerte a varios pacientes.

Posteriormente White y Simpson revisando la literatura se percataron de que la combinación IMAO-ATC ocasionaba delirio agitado con hipertonicidad generalizada, hiperpirexia y aumento de las frecuencias cardíaca y respiratoria progresando hasta un estado de coma.

Durante la misma época hubo reportes publicados por separado en la literatura de animales acerca de un síndrome del comportamiento, detectado cuando la estimulación serotoninérgica era inducida tanto por la combinación de L-Trp o inhibidores de la recaptación de 5-HT con IMAO, como por la estimulación de los receptores 5-HT con antagonistas 5-HT. En 1980 Gerson y Baldessarini revisaron el síndrome de serotonina en animales y notaron las siguientes características: temblor, rigidez, hipertonicidad, abducción de las extremidades posteriores, cola de Straub (rígidamente arqueado), sacudidas laterales de la cabeza, movimientos de las extremidades anteriores como al andar, hiperreactividad a los estímulos auditivos, mioclonía, espasmos generalizados y respuestas autónomas variables como salivación, erección del pene y eyaculación.

De 1982-1991 se reportaron 38 casos de pacientes a quienes se les administraron diversas combinaciones de agentes serotomiméticos los cuales les generaron el síndrome de serotonina, a excepción de un paciente en el que la causa fue la combinación de bromocriptina con L-dopa/carbidopa. La sintomatología de estos pacientes fue confusión e hipomanía y en menor proporción inquietud, mioclonía, hiperreflexia, diaforesis, escalofrío, temblor, diarrea e incoordinación (3).

## SEROTONINA

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) es un mediador vasoactivo secundario. Se encuentra en mayor concentración en las plaquetas sanguíneas y vías gastrointestinales (4). Cerca del 90% de la serotonina corporal normalmente se encuentra en el intestino (5), y otra fracción se halla en concentraciones relativamente elevadas en diversas regiones del cerebro (4). Es sintetizada a partir del triptófano de la dieta. En presencia de triptófano hidroxilasa, el triptófano se transforma en 5-hidroxitriptófano que en presencia de descarboxilasa de L-aminoácidos aromáticos se convierte en 5-hidroxitriptamina (serotonina). La serotonina funciona como neurotransmisor y en la glándula pineal sirve como precursor de la melatonina (5). Algunos estudios preclínicos y clínicos señalan que la serotonina desempeña un papel importante en el entendimiento, la memoria, la regulación del humor, la ansiedad, la impulsividad, la agresión, el sueño y funciones neuroendócrinas. Los médicos deben tener cuidado cuando los signos por una neurotoxicidad serotoninérgica alteren la conducta, aunque las alteraciones del comportamiento también pueden tener otras causas (6). La síntesis de serotonina se ve inhibida por *p*-clorofenilalanina, que refrena a la triptófano hidroxilasa, y por L-dopa. Los ATC inhiben la captación de serotonina. La detención de los efectos de la serotonina se produce por recaptación presináptica y degradación metabólica por medio de la MAO, y los fármacos que obstaculizan la actividad de la MAO incrementan los efectos de la serotonina (5).

Otras sustancias como la psilocibina, sustancia encontrada en los hongos, y la N,N-dimetiltriptamina (DMT) son alucinógenas y al igual que la serotonina son derivadas de la triptamina.

La serotonina desempeña una función excitatoria en la regulación de la secreción de prolactina. Hay ciertas pruebas de que los sistemas de fibras descendentes serotoninérgicos, inhiben la transmisión en las vías del dolor

en las astas dorsales. Además, existe una innervación serotoninérgica prominente de los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo, y la serotonina puede tener alguna función en la regulación de los ritmos circadianos. En términos fisiopatológicos, hay pruebas de que las descargas de las neuronas serotoninérgicas en los núcleos dorsales del rafe causan migraña, y los fármacos que antagonizan ese trastorno inhiben la descarga de dichas neuronas (4).

Se han descrito siete tipos de receptores de la serotonina: 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1C, 5-HT1D, algunos son presinápticos. Los receptores 5-HT2 intervienen en la agregación plaquetaria, contracción del músculo liso y varios efectos en el cerebro; los receptores 5-HT3 se encuentran en el cerebro, y los receptores 5-HT4 aún no se sabe que función desempeñan.

En los plexos coroides existen muchos receptores 5-HT1C. Los receptores 5-HT1, 5-HT2 y 5-HT4 actúan mediante proteínas G, sobre la adenilatociclasa o la fosfolipasa C.

El agente alucinógeno dietilamida del ácido lisérgico (LSD), es un agonista que produce sus efectos al activar a los receptores 5-HT2 en el cerebro. Las alucinaciones transitorias y otras aberraciones mentales producidas por esta sustancia fueron descubiertas por el químico que la sintetizó al inhalar algo de ella por accidente, este hallazgo le hizo pensar que existía una correlación entre la conducta y las variaciones en el contenido de serotonina del encéfalo (4).

## MONOAMINOOXIDASA (MAO)

Es una enzima que contiene flavina, se localiza en las membranas mitocondriales de las terminaciones nerviosas, el hígado y otros órganos. La monoaminoxidasa es primordial para regular la degradación de las catecolaminas y la serotonina en las células neuronales o blanco, y la monoaminoxidasa hepática tiene la función de inactivar a las monoaminas circulantes.

Existen por lo menos dos tipos moleculares de monoaminoxidasa que manifiestan preferencias distintas por sustratos, así como sensibilidades diferentes a los inhibidores selectivos; se definieron originalmente por la sensibilidad a la clorgilina y por la preferencia a la serotonina (MAO-A).

Ambos tipos se encuentran en el hígado y cerebro de la mayor parte de las especies (7).

## ANTIDEPRESIVOS

### HISTORIA

Los primeros antidepresivos que manifestaron su eficacia fueron la imipramina y la amitriptilina, desde la década de los 60 se han utilizado con gran amplitud en el tratamiento de la depresión. También a finales de 1950, se observó la capacidad de los inhibidores de la monoaminoxidasa para producir manía.

Hafliker y Schindler sintetizaron a finales de la década de los 40, más de 40 derivados iminodibenzílicos para su posible aplicación como antihistamínicos, sedantes, analgésicos y antiparkinsonianos, uno de ellos fue la imipramina. Durante la investigación clínica se descubrió que la imipramina tenía un efecto notable en algunos sujetos deprimidos.

En 1951 se desarrollaron la isoniazida y su derivado isopropílico iproniazida, para el tratamiento de la tuberculosis. En 1952, Zeller y colaboradores descubrieron que la iproniazida, a diferencia de la isoniazida, era capaz de inhibir a la enzima MAO (7).

## ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC)

Estos medicamentos han sido la piedra angular en la terapéutica medicamentosa de la depresión, son eficaces para los ataques de pánico, los síndromes de dolor y los estados de ansiedad (8). Los ATC (imipramina y amitriptilina) *continúan siendo los antidepresivos estándar en cuanto a su eficacia se refiere* (7).

Algunos son eficaces para el trastorno obsesivo-compulsivo (clomipramina), enuresis (imipramina) y depresión psicótica (amoxapina) (v. tabla pag 8), aunque tienden a afectar la recaptación de serotonina y noradrenalina.

Los antidepresivos más recientes tienen la ventaja de no tener efectos adversos cardiovasculares ni anticolinérgicos significativos, este grupo incluye a los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS): fluoxetina, sertralina, paroxetina y fluoxamina (v. tabla pag 9). Éstos son prometedores en el *tratamiento de los ataques de pánico, bulimia y trastornos obsesivo-compulsivos*, además son fuertes bloqueadores de la recaptación de serotonina y a grandes dosis o en combinación con inhibidores de la MAO, incluso al fármaco antiparkinsoniano selegina, causan el síndrome de serotonina que se manifiesta por rigidez, hipertermia, inestabilidad autónoma, mioclonía, confusión, delirio y coma.

Los compuestos tricíclicos disponibles actualmente son la amitriptilina, imipramina, clomipramina, desipramina, nortriptilina, protriptilina y trimipramina. Estos agentes bloquean la recaptación de transmisores sinápticos como *noradrenalina, dopamina y serotonina en el SNC* (9).

**TABLA 1**  
**FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS,**  
**DOSIS Y EFECTOS COMPARABLES**

Tricíclicos y compuestos clínicamente similares

	Dosis oral diaria usual (mg)	Dosis máxima diaria usual (mg)	Efectos sedantes	Efectos anticolinérgicos
Amitriptilina	150 a 250	300	4	4
Amoxapina	150 a 200	400	2	2
Clomipramina	100	250	3	3
Desipramina	100 a 250	300	1	1
Doxepina	150 a 200	300	4	3
Imipramina	150 a 200	300	3	3
Maprotilina	100 a 200	300	4	2
Nortriptilina	100 a 150	150	2	2
Protriptilina	15 a 40	60	1	3
Trazodona	100 a 300	400	4	<1
Trimipramina	75 a 200	200	4	4
Bupropión	300	450		<1

*Clave: 4 =efecto fuerte; 1=efecto débil.*

Modificada de Lawrence

## ISRS y otros compuestos nuevos

	Dosis oral diaria usual (mg)	Dosis máxima diaria usual (mg)	Efectos sedantes	Efectos anticolinérgicos
Fluoxetina	15 a 40	80	<1	<1
Fluvoxamina	100 a 300	300	1	<1
Nefazodona	300 a 600	600	2	<1
Paroxetina	20 a 30	50	1	1
Sertralina	5 a 150	200	<1	<1
Venlafaxina	150 a 225	375	1	<1
Mirtazapina	15 a 45	45	4	

*Clave: 4 =efecto fuerte; 1=efecto débil.*

Modificada de Lawrence

## INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA (IMAO)

Los primeros inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) que se emplearon en el tratamiento de la depresión fueron derivados de la hidracina (7).

Hoy en día se emplean como medicamentos de segunda línea para la depresión, debido a las restricciones dietéticas, pero deben considerarse como medicamentos de primera elección en la depresión atípica (con sensibilidad al rechazo) o como agentes útiles en el trastorno de pánico o en la depresión refractaria (8).

Dentro de los IMAO encontramos a la tranilcipromina, fenelcina (v. tabla página 11) e isocarboxacida; éstos bloquean a la MAO inhibiendo de esta forma una importante vía del catabolismo de neurotransmisores como la dopamina, noradrenalina y serotonina (5-hidroxitriptamina) (9).

Originan comúnmente síntomas de hipotensión ortostática y efectos simpaticomiméticos de taquicardia, sudoración y temblores. Son comunes las náuseas, el insomnio y la disfunción sexual. Los efectos sobre el SNC incluyen agitación y psicosis tóxica (8).

Los efectos suelen aparecer 6 ó 12 horas después de ingerirse y pueden alcanzar su máxima expresión a las 24 horas.

El colapso cardiovascular y la depresión del SNC son efectos tardíos de las intoxicaciones graves.

Los IMAO son clínicamente eficaces, pero los problemas de interacción con otros medicamentos y con determinados alimentos los han convertido en fármacos de segunda opción para el tratamiento de trastornos depresivos (9)

Los IMAO ejercen sus efectos primordialmente sobre los sistemas orgánicos influidos por las aminas simpaticomiméticas y la serotonina (7).

## Inhibidores de la monoaminoxidasa

	Dosis oral diaria usual (mg)	Dosis máxima diaria usual (mg)	Efectos sedantes	Efectos anticolinérgicos
Fenelcina	45 a 60	90	...	...
Tranilcipromina	20 a 30	50	...	...

*Clave: 4 =efecto fuerte; 1=efecto débil.*

Modificada de Lawrence

## INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS

La fijación de los antidepresivos tricíclicos a la albúmina plasmática puede reducirse por competencia con diversos fármacos, entre ellos la fenilhidantoína, fenilbutazona, ácido acetilsalicílico, aminopirina, escopolamina y fenotiazinas. Otras interacciones que pueden potenciar los efectos de los ATC se deben a la interferencia de su metabolismo en el hígado. Este efecto se ha relacionado con fármacos neurolépticos (metilrenidato y algunos esteroides).

Se ha observado una interacción entre fármacos, particularmente grave, pero infrecuente, después de la administración simultánea de un inhibidor de la MAO y un ATC. El síndrome producido puede consistir en toxicosis grave del SNC, caracterizada por hiperpirexia, convulsiones y coma. Esta reacción no es habitual y seguramente se han combinado ambas clases de antidepresivos, esta combinación debe considerarse inusual y motivo de controversia, puesto que la interacción tiene un resultado potencialmente catastrófico.

Los ATC, los neurolépticos y otros fármacos, como los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina, la clomipramina e indolaminoácidos como el triptófano pueden actuar peligrosamente con los inhibidores de la MAO llegando a causar la muerte. Este síndrome resultante se denomina síndrome de serotonina, y guarda gran similitud con las reacciones cerebrotóxicas de los inhibidores de la MAO combinados con ATC, meperidina u otros analgésicos de la fenilpiperidina (7).

La interacción de drogas más asociada con el síndrome de serotonina se observa con L-Trp e IMAO, con o sin litio. En aquellos casos en los que se prescribe litio, los niveles de éste se encuentran dentro del rango normal. Se ha visto que el litio origina el síndrome de serotonina en animales, sugiriéndose que también puede desencadenarlo en humanos cuando se administra concomitante con agentes serotomiméticos.

La fluoxetina adjunta a un IMAO, o L-Trp es la segunda combinación de drogas asociada con el síndrome de serotonina. Marley y Wosniak reportaron que en las ratas, los síndromes de serotonina más intensos asociados a un IMAO, se debieron a su combinación con Inhibidores de la Recaptación de Serotonina (fluoxetina, clomipramina, citalopram, paroxetina) y aconsejan emplearlos con precaución adjuntos a un IMAO.

Puesto que el síndrome de serotonina se reportó cuando los inhibidores de la MAO se consumieron después de haberse descontinuado la fluoxetina, los fabricantes de ésta notificaron el 28 de junio de 1988 tres decesos causados por la ingestión de tranilcipramina después de la suspensión de fluoxetina recomendando que al menos cinco semanas transcurrieran entre la discontinuación de fluoxetina y la administración de un IMAO.

La interacción IMAO-ATC como causal del síndrome de serotonina se reportó por Insel y col. En sus pacientes el síndrome se desarrolló cuando clomipramina se ingirió cuatro semanas después de suspenderse la clorgilina, un inhibidor de la MAO. La MAO-A tiene un tiempo de recuperación lento después de su inhibición irreversible, con una reducción aproximada del 20% en su actividad enzimática, persistiendo durante cuatro semanas, y los cambios de adaptación que contribuyen a la interacción de drogas también pueden persistir. En un estudio comparativo de tranilcipromina con profaromina, inhibidor reversible de la MAO-A, Bieck y Antonin aseveraron que se necesitaban treinta días para que se normalizara la respuesta presora a la tiramina después de la discontinuación de tranilcipromina, aduciendo que la tiramina aún actúa adversamente con los inhibidores irreversibles de la MAO a las cuatro semanas, coincidiendo así con el reporte de Insel y col. Por lo tanto, las posibilidades de que se desencadene el síndrome de serotonina al tomar agentes serotomiméticos 30 días después de haberse ingerido un IMAO, son muy altas.

Sandyk reportó un caso del síndrome de serotonina en un paciente con enfermedad de Parkinson hospitalizado para valorar su tratamiento. Durante

tres años tomó 60 mg/día de bromocriptina, ésta se le redujo a 20 mg/día, y L-dopa/carbidopa se administró con la dosis incrementada durante una semana de 1 a 3 tabletas diarias de 25 a 250 mg por tableta. Al séptimo día se desarrolló un síndrome tóxico encefalopático caracterizado por temblor, mioclonía, hiperreflexia, tremor, diaforesis, ansiedad, diarrea, temperatura de 37.9°C, presión sanguínea de 180/100 mm Hg y taquicardia. Sandyk argumentó que L-dopa se descarboxila a dopamina en las neuronas serotoninérgicas, causando desplazamiento del almacén intraneuronal de 5-HT dentro de la hendidura sináptica y sobre los sitios del receptor 5-HT.

La fenfluramina actúa tanto como agente liberador de 5-HT como inhibidor de la recaptación de 5-HT y se ha demostrado que contribuye al síndrome de serotonina en las ratas. Hollander y col. para el tratamiento de las alteraciones obsesivo-compulsivas combinaron fenfluramina con fluoxetina, fluvoxamina o clomipramina y no evidenciaron el síndrome de serotonina en los pacientes con este esquema farmacológico.

Se ha notado que la interacción IMAO-meperidina causa sobreactividad serotoninérgica central. Los pacientes con esta interacción experimentan espasmos musculares, fiebre, hiperreflexia, diaforesis, hipotensión, hipertensión, coma y muerte. Se ha reportado que la meperidina bloquea la recaptación neuronal de 5-HT y junto con un IMAO eleva el contenido de 5-HT en el SNC. Del mismo modo, el dextrometorfano bloquea la captación neuronal de serotonina pero cuando se administra junto con un IMAO se presenta el síndrome de serotonina (3).

## TABLA 2

### INTERACCIONES DE ANTIDEPRESIVOS CON OTROS MEDICAMENTOS

Antidepresivos tricíclicos y otros no inhibidores de la MAO

MEDICAMENTO	EFFECTOS
Antiácidos	Menor absorción de antidepresivos
Anticoagulantes	Mayor efecto hipoprotrombinémico
Cimetidina	Mayores concentraciones sanguíneas del antidepresivo y psicosis
<i>Clonidina</i>	Menor efecto antihipertensivo
Digital	Mayor frecuencia del bloqueo cardíaco
Disulfiram	Mayores concentraciones sanguíneas del antidepresivo
Fenitoína	Mayores concentraciones sanguíneas
Guanadrel	Menor efecto antihipertensivo
Guanetedina	Menor efecto antihipertensivo
Haloperidol	Aumento de las concentraciones de clomipramina
Insulina	Hipoglucemia
Litio	Aumento de las concentraciones de litio con fluoxetina
Metildopa	Menor efecto antihipertensor
Otros medicamentos anticolinérgicos	Respuestas anticolinérgicas intensas
Procainamida	Disminución de la conducción ventricular
Procarbina	Crisis hipertensora
Propranolol	Mayor hipotensión
Quinidina	Disminución de la conducción ventricular
Rauwolfia (derivados)	Mayor estimulación
Sedantes	Mayor sedación
Simpaticomiméticos	Mayor efecto presor
Terfenadina	Torsade

*\*Tomado de Lawrence*

**TABLA 3**  
**INTERACCIONES DE INHIBIDORES**  
**DE LA MAO CON OTROS MEDICAMENTOS**

Inhibidores de la monoaminooxidasa

MEDICAMENTO	EFECTOS
<b>Antihistamínicos</b>	Mayor sedación
<b>Belladona (derivados)</b>	Hipertensión arterial
<b>Dextrometorfán</b>	Igual que la meperidina
<b>Guanadrel</b>	Hipertensión arterial
<b>Insulina</b>	Hipoglucemia
<b>Levodopa</b>	Hipertensión arterial
<b>Meperidina</b>	Mayor agitación, convulsiones coma, muerte
<b>Metildopa</b>	Hipotensión arterial
<b>Reserpina</b>	Aumenta la presión arterial y la temperatura
<b>Seudoeferdina</b>	Crisis hipertensora (hipertensión arterial)
<b>Simpaticomiméticos</b>	Hipertensión arterial
<b>Succinilcolina</b>	Mayor bloqueo neuromuscular
<b>Sulfonilureas</b>	Hipoglucemia

*Tomado de Lawrence*

## COMBINACIÓN DE DROGAS CAUSANTES DEL SÍNDROME DE SEROTONINA

DROGAS	COMBINACIONES
<b>Triptófano (L-Trp)</b>	Fluoxetina Inhibidores no selectivos de la MAO Clomipramina
<b>Fluoxetina</b>	Carbamazepina Pentazocina Inhibidores no selectivos de la MAO
<b>Clomipramina</b>	Sola Clorgilina S-Adenosilmetionina Tranilcipromina Moclobemida
<b>Moclobemida</b>	Citalopram Imipramina
<b>Bromocriptina</b>	L-Dopa
<b>Meperidina</b>	Iproniácida Inhibidores de la MAO
<b>Fenelcina</b>	3,4-Metilenedioxi-metanfetamina
<b>Dextrometorfano</b>	Inhibidores no selectivos de la MAO
<b>Sertralina</b>	Isocarboxácida Nortriptilina Tranilcipromina
<b>Trazodona</b>	Buspirona
<b>Fluvoxamina</b>	Sola

*Tomado de Russ*

## FISIOPATOLOGÍA

Las pruebas donde se verificó que la sintomatología del síndrome de serotonina era causada por 5-HT, provienen de modelos animales. El síndrome de serotonina puede bloquearse con la administración de *p*-clorofenilalanina, un inhibidor de la síntesis de 5-HT y por receptores antagonistas de 5-HT como metisergida.

La identificación de varios tipos de receptores 5-HT en la década de los 80 hizo pensar que el receptor 5-HT<sub>1A</sub> estaba involucrado en la producción del síndrome.

Anatómicamente los cuerpos de las células serotoninérgicas se encuentran en los núcleos del tallo cerebral, en especial en el rafe dorsal y medio, del cual se originan la mayoría de las proyecciones serotoninérgicas ascendentes. Los núcleos más caudales del rafe del tallo cerebral originan las conexiones intrínsecas del tallo cerebral y algunas proyecciones de la médula espinal. Los receptores 5-HT responsables de la producción del síndrome de serotonina se localizan en el tallo cerebral inferior o médula espinal, predominando los receptores 5-HT<sub>1A</sub>.

Graham e Ilett discutieron la importancia de 5-HT y dopamina en el desarrollo del síndrome de serotonina cuando los IMAO se combinan con los no IMAO. Sugieren que la proporción de la concentración de los antidepresivos no IMAO requerida para dividir la captación de 5-HT en preparaciones sinaptosomales ( J C 50 ) para la J C 50 para la captación de dopamina podría estar relacionada a la incidencia de efectos adversos en la terapia combinada. Algunos agentes en pequeñas proporciones, clomipramina y fluoxetina, produjeron reacciones serias. Amitriptilina e imipramina fueron intermedios, y trimipramina tuvo una propensión muy baja en la producción del síndrome de serotonina.

Blier y col. revisaron los efectos de los antidepresivos tricíclicos, IMAO, antidepresivos Ihibidores de la Recaptación de Serotonina, ECT, y receptores

agonistas 5-HT<sub>1A</sub> sobre receptores 5-HT<sub>1A</sub>, tanto presináptica como postsinápticamente, así como la neurotransmisión en conjunto de 5-HT. Todos estos tratamientos así como el del litio intensifican la neurotransmisión de 5-HT aunque a través de modificaciones diferentes de los autorreceptores 5-HT<sub>1A</sub> y receptores postsinápticos. Dado lo anterior, se concluyó que una forma de valorar la importancia de la serotonina en este síndrome, es midiéndola directamente del cerebro mediante diálisis intracraneal.

Sleig y col. checkaron la relación entre 5-HT extracelular y el comportamiento post-administración de IMAO selectivos y no selectivos y L - Trp. Aunque *fueron capaces de incrementar niveles extracelulares de 5-HT con clorgilina*, no pudieron inducir el síndrome de serotonina. La inhibición tanto de MAO-A como de MAO-B se consideró esencial para el desarrollo del síndrome, no así el incremento extracelular de 5-HT (3).

## INCIDENCIA

La incidencia del síndrome de serotonina en seres humanos es desconocida, esto se debe a que no ha sido bien comprendido, pues en algunas ocasiones se confunde con el síndrome neuroléptico maligno y en otras se presenta en diferentes graduaciones (media, moderada y severa).

En el pasado, diversos autores reportaron casos de pacientes con síndrome neuroléptico maligno basándose en la sintomatología observada (fiebre, taquicardia, delirio, diaforesis, mudez, temblor e irregularidad en los movimientos), pero con la aparición del síndrome de serotonina se ha constatado que estos diagnósticos fueron erróneos.

El síndrome de serotonina se ha reportado en pacientes con depresión unipolar y bipolar, alteraciones obsesivo-compulsivas, bulimia, anorexia nerviosa y enfermedad de Parkinson, sin embargo no se cuenta con datos precisos que indiquen las edades en que se presenta, o el sexo más vulnerable.

Por todo lo anterior es necesario un estudio prospectivo que evalúe la incidencia del síndrome, y para facilitar su reconocimiento es necesario un consenso que establezca criterios formales de diagnóstico; estos criterios deben dividir al síndrome en tres graduaciones: media (tremor, confusión, incoordinación), moderada (agitación, hiperreflexia, diaforesis, escalofrío) y severa (fiebre, mioclonía y diarrea) (3).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas del síndrome de serotonina reportados en la literatura incluyen cambios en el estado mental, en el comportamiento (agitación, confusión, desorientación, sensación de embriaguez, inquietud, coma), en el sistema motor (mioclonía, rigidez, hiperreflexia generalmente mayor en las extremidades inferiores que en las superiores, *clonía del tobillo*, incoordinación) e inestabilidad autónoma (fiebre de bajo grado, náuseas, diarrea, dolor de cabeza, temblor, rubor, diaforesis, taquicardia, taquipnea, cambios BP, midriasis) (1,3,10).

Los signos presentes en el síndrome de serotonina en orden de aparición, son los siguientes:

- confusión
  - inquietud
  - mioclonía
  - hiperreflexia
  - diaforesis
  - temblor
  - diarrea
  - incoordinación
- (11).

## DIAGNÓSTICO

Dentro de los criterios de diagnóstico para determinar el síndrome de serotonina, se han sugerido los siguientes:

A. Los síntomas deben coincidir con el inicio o aumento de un agente serotomimético.

B. El paciente debe presentar al menos tres de los siguientes signos y síntomas:

1. Cambios del estado mental (confusión, hipomanía)
2. Agitación
3. Mioclonía
4. *Hiperreflexia*
5. Diaforesis
6. Estremecimiento
7. Tremor
8. Diarrea
9. Incoordinación
10. Fiebre

C. Otras etiologías deben descartarse (v. gr., infecciones, alteraciones metabólicas, abuso de sustancias o interrupción de las mismas).

D. No debe haberse ingerido o incrementado la dosis de algún agente neuroléptico antes de presentarse los signos y síntomas del síndrome (1,3,10).

El síndrome generalmente se manifiesta dentro de las horas o días siguientes a la adición de un nuevo agente serotomimético, en pacientes medicados con fármacos que aumentan la serotonina.

También se presenta por consumir un nuevo agente serotomimético luego de suprimir alguna droga acrecentadora de la serotonina que tarde en eliminarse (1).

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

El diagnóstico diferencial del síndrome de serotonina incluye la ingestión de estricnina o fenciclidina, la sobredosis de algún inhibidor de la MAO y el síndrome neuroléptico maligno.

En el envenenamiento por estricnina se conservan las facultades sensoriales y puede haber opistótonos y risa sardónica.

La ingestión de fenciclidina origina un cuadro clínico muy variable semejante al del síndrome de serotonina, de ahí la importancia de contar con una historia clínica completa y pruebas toxicológicas.

No es de sorprender que la sobredosis de un inhibidor de la MAO cause confusión puesto que estos fármacos provocan un exceso de serotonina.

Se debe sospechar el síndrome neuroléptico maligno si hay fiebre, rigidez e inestabilidad autónoma en pacientes que consuman potentes neurolépticos (tranquilizantes mayores) (12).

Cabe mencionar que en el momento de la emergencia no es posible establecer el diagnóstico con facilidad, pues incluso en un hospital resulta laborioso determinarlo.

## TRATAMIENTO

Ningún estudio prospectivo que evalúe el tratamiento del síndrome de serotonina en seres humanos se ha llevado a cabo. Por consiguiente las estrategias del tratamiento están basadas en reportes de casos de seres humanos y modelos animales con dicho síndrome.

Los reportes publicados indican que en pacientes a quienes se les suspende el agente causal (v. gr., L-Trp) se recuperan dentro de las 24 horas. También pueden llevarse a cabo medidas de soporte vital avanzado que incluyen la colocación de mantas frías para la hipertermia, clorpromazina I.M. como agente sedante y antipirético, ventilación artificial para la insuficiencia respiratoria, anticonvulsionantes para los accesos, clonacepam para la mioclonía y nifedipina para la hipertensión (3).

*Hay que eliminar el medicamento ingerido por lavado gástrico y administrar carbón activado y un catártico. La hipertensión grave se trata con nitroprusiato, fentolamina u otro vasodilatador de acción rápida. Hay que tratar la hipotensión con líquidos y posición, pero evitar el uso de presores. Observar a los pacientes por lo menos 24 horas ya que las reacciones hipertérmicas se pueden retrasar (8).*

Los modelos animales sugieren que el tratamiento anterior con fármacos que producen depleción de 5-HT o bloqueo de los receptores 5-HT previenen el síndrome de serotonina. En especial el bloqueo de los receptores 5-HT1 es crucial, pues los antagonistas 5-HT2 no bloquean el síndrome. Sandyk trató exitosamente el síndrome de serotonina usando metisergida, un antagonista no específico de 5-HT. Otro receptor antagonista no específico, ciproheptadina, bloquea el síndrome en modelos animales aunque no hay reportes de su uso en humanos.

Se ha reportado que los bloqueadores beta obstruyen a los receptores 5-HT e inhiben el síndrome de serotonina causado por L-Trp y tranilcipromina. Además se ha observado que el propranolol es un antagonista de los

receptores 5-HT<sub>1A</sub>. Guzen y Baxter bloquearon el síndrome de serotonina con propranolol en un paciente que ingería isocarboxácida, L-Trp y litio. Sin embargo hay que decir que en un caso fatal del síndrome, el paciente ya estaba siendo medicado con propranolol y aun así desarrolló el síndrome de serotonina.

Por su parte Dickinson y Curzon reportaron que el agonista de la dopamina, apomorfin, inhibe el síndrome de serotonina.

En general, la literatura recomienda para el tratamiento de este síndrome la discontinuación del agente etiológico y una vez hecho esto se debe esperar hasta que el síndrome remita por sí solo. En los casos en que esto no resulte, metisergida y propranolol deberán administrarse adjuntos en el tratamiento. Además se necesitan investigaciones que establezcan la importancia de estos agentes para el tratamiento del síndrome de serotonina en seres humanos (3).

# CASUÍSTICA

## SÍNDROME DE SEROTONINA

Bodner RA, Lynch T, Lewis Linda, Kahn David: *Neurology* 1995; 45: 219-223.

### REPORTE DE CASO

Un hombre de 49 años tratado por enfermedad depresiva refractaria, llegó a la sala de urgencias 6 horas después de haber presentado ansiedad, concentración perturbada, espasmos musculares, rigidez de los miembros, respiración entrecortada y dureza en el tórax. Los síntomas empeoraron en la noche y gradualmente mejoraron; no hubo náuseas, diarrea, vértigo, palpitaciones o fosfenos. La historia familiar resultó negativa a la enfermedad neurológica o psiquiátrica. El paciente tenía una historia de rubéola congénita, *paratiroidectomía, cálculos renales e intolerancia a los antidepresivos* y otros medicamentos psicotrópicos incluyendo amitriptilina, nortriptilina, desipramina, clomipramina, fenelcina, isocarboxácida, fluoxetina, valproato, litio, clonacepam y diacepam. Las sacudidas musculares se presentaron sólo con la fluoxetina, y la coordinación de la mano derecha fue pobre mientras se tomó litio. El paciente inició con 20 mg de isocarboxácida y 50 mg de trazodona diariamente. Un año más tarde, la dosis de isocarboxácida se incrementó a 30 mg y la de trazodona a 150 mg, el metilfenidato fue dado de 10 a 20 mg en días alternos. Después de 2 meses con este régimen y 2 días antes de las manifestaciones, se disminuyó la isocarboxácida a 20 mg y la trazodona a 50 mg debido al desarrollo de agitación y mioclonía. El paciente había experimentado dos episodios similares 4 y 8 semanas antes, y cada uno se había resuelto espontáneamente dentro de las siguientes 12 horas.

La examinación en la sala de urgencias reveló presión supina de 98/60 mm Hg, pulso de 70/min con el paciente acostado y 80/min sentado, y una temperatura normal. La exploración física general fue normal. La exploración del estado mental reveló una concentración pobre y agitación. Los nervios

craneales estaban normales, incluyendo los movimientos oculares saccádicos y de persecución. La tonicidad se incrementó en las piernas, sobre todo en la derecha. Hubo debilidad media del músculo proximal de la pierna; la fuerza de los brazos fue normal. Hubo contorsión involuntaria de movimientos en posición supina. La hiperreflexia de las piernas se presentó sin signos de Babinsky. La marcha fue anormal con pasos inseguros, cortos, limitados y tensos. La disimetría no se presentó, y la sensación fue normal.

*El magnesio sérico fue de 1.5 mg/dL (el rango normal oscila entre 1.8 y 2.4 mg/dL). El conteo de CBS, las pruebas de la función hepática, el CK sérico, el calcio sérico y la urinólisis fueron normales. El ECG reveló bradicardia sinusal de 57 latidos por minuto. Se administró solución salina por vía intravenosa y otros suplementos de magnesio. Después de varias horas, el examen neurológico se normalizó y se le remitió a su casa. Cuatro meses más tarde fue readmitido con depresión y acatisia, pues desde hace un mes ingería 600 mg de carbamazepina al día. La carbamazepina se disminuyó a 350 mg por día con alivio sintomático; sin embargo, la acatisia recurrió después de la adición de 25 mg de sertralina por día (1).*

## **CINCO CASOS FATALES DEL SÍNDROME DE SEROTONINA POR SOBREDOSIS DE MOCLOBEMIDA-CITALOPRAM Y MOCLOBEMIDA-CLOMIPRAMINA**

Neuvonen PJ, Pohjola-Sintonen S, Tacke U, et al: Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobemide-citalopram or moclobemide-clomipramine overdoses. *Lancet* 1993; 342(4):1419.

### **MOCLOBEMIDA-CLOMIPRAMINA**

Los pacientes 1 y 2 (masculino de 23 años y femenino de 19 años) ingirieron 1000-1500 mg de moclobemida y 225-500 mg de clomipramina para sentirse con energía. Dos o tres horas después presentaron euforia, pero a las dos horas siguientes manifestaron temblor exagerado, seguido por convulsiones y pérdida de la conciencia. Ambos murieron 9-10 horas después de haber ingerido las drogas, uno por estatus epiléptico y otro después de la hipertermia que siguió a las convulsiones epiléptiformes generalizadas. Las concentraciones sanguíneas de moclobemida y clomipramina al momento de la necropsia sólo mostraron una ligera sobredosis de estos antidepresivos. Las concentraciones más altas de clomipramina en la necropsia a las 6 horas, indican una prolongada absorción, pero la posibilidad de la redistribución post-mortem no puede excluirse.

## MOCLOBEMIDA-CITALOPRAM

Los pacientes 3-5 (todos de sexo masculino de 34, 41 y 29 años) murieron 3-16 horas después de la sobredosis por moclobemida y citalopram (Cipramil 20 mg) presentando un patrón de eventos similar al de los dos pacientes anteriores. En el paciente 3, la necropsia no reveló complicaciones relacionadas con el desenlace fatal. Una cantidad sorprendente de residuos de una tableta fue recuperada del estómago. La concentración sanguínea de moclobemida fue 30-50 veces más elevada que las concentraciones terapéuticas, y la de citalopram lo fue 5 veces más (tabla). Aparte de alcohol (620 mg/L) ninguna otra droga se descubrió. En el paciente 4, las concentraciones sanguíneas de estas drogas al momento de la necropsia estaban elevadas 5 y 2 veces más que los niveles terapéuticos. Además se hallaron concentraciones terapéuticas de alprazolam (0.07 mg/L) y clonacepam (0.2 mg/L). Los pacientes 3 y 4 murieron en el hospital a pesar del tratamiento convencional inmediato. En el quinto paciente, la necropsia reveló concentraciones sanguíneas de moclobemida 20-30 veces mayores que los niveles terapéuticos, concentraciones terapéuticas de citalopram, y bajos niveles de carbamazepina (3 mg/L), desmetildiacepam (0.4 mg/L) y alcohol (200 mg/L).

Estos casos muestran que moclobemida, un inhibidor reversible y selectivo de la MAO-A, rápidamente puede causar un síndrome de serotonina fatal cuando se ingiere en sobredosis combinadas con drogas serotoninérgicas. La sobredosis de moclobemida tuvo un moderado curso benigno. Un caso de síndrome de serotonina no fatal fue descrito después de dosis terapéuticas cuando el esquema farmacológico fue modificado de clomipramina (50 mg/día) a moclobemida (300 mg/día).

El inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina más efectivo es el citalopram, por lo cual la clomipramina es un inhibidor balanceado de

la recaptación de serotonina y norepinefrina. Nuestros hallazgos indican que el riesgo del síndrome de serotonina no se limita a los inhibidores tricíclicos de la recaptación de serotonina no selectivos. Muchos antidepresivos obviamente entrañan un riesgo de una seria interacción si se combinan con IMAO: citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina y paroxetina son inhibidores selectivos, pero en conjunto, clomipramina, trazodona e imipramina son inhibidores potentes de la recaptación de serotonina. Además de la prevención efectiva de la absorción, es necesario un tratamiento sintomático y de mantenimiento para la ventilación, circulación, convulsiones e hiperpirexia. Además, la terapia con un antídoto específico parece ser necesaria en momentos cruciales del síndrome; la metisergida, un receptor antagonista de 5-HT, antagoniza los síntomas hiperserotoninérgicos en animales y también se ha usado clínicamente, el dantrolene puede usarse para reducir la rigidez muscular y la hiperpirexia, la moclobemida y los agentes serotoninérgicos llegan a causar un síndrome de serotonina peligroso aun cuando se ingieran combinados en bajas dosis. Puesto que la muerte puede sobrevenir a las pocas horas de la ingestión, el tratamiento debe ser radical (13).

**Tabla**  
**Concentración de moclobemida e inhibidores de la recaptación**  
**de serotonina en sangre al momento de la necropsia y de la administración\***

Paciente	1	2	3	4	5
Horas para morir	9-10	9-10	3	16	Desconocida
Moclobemida†	4.1 (11*)	3.2 (11.4*)	90	16	52
Clomipramina†	1.7 (0.5*)	1.2 (0.3*)			
Citalopram†			1.7	0.5	0.3

Concentraciones terapéuticas: moclobemida 1-3 mg/L, clomipramina 0.05/0.2 mg/L, citalopram 0.3 mg/L. †=mg/L.

## SÍNDROME DE SEROTONINA CAUSADO POR LA INTERACCIÓN DE MOCLOBEMIDA-CLOMIPRAMINA

Spigset O, Mjörndal T, Lövheim O. Serotonin syndrome caused by a moclobemide-clomipramine interaction. *BMJ* 1993; 306: 248.

### REPORTE DE CASO

Una mujer de 76 años con depresión y enfermedad de Parkinson había sido tratada con antidepresivos durante varios años, los últimos meses con clomipramina (50 mg/día). Otros medicamentos anteriormente prescritos habían sido levodopa-benserácida, bromocriptina, triazolam, diflunisal, dextropropoxifeno, oestriol y lactulosa. Un día antes de que se le administrara clomipramina su esquema farmacológico se cambió por moclobemida (300 mg/día). Al siguiente día la paciente se presentó al hospital con somnolencia, confundida y en estado febril (temperatura de 39°C). Todos los exámenes para detectar enfermedades infecciosas aportaron resultados negativos. Sin embargo la actividad de la creatinasa sérica fue de 35.1  $\mu\text{kat/L}$  (el rango normal es  $<2.5 \mu\text{kat/L}$ ), indicando una alteración muscular. Su medicación habitual se discontinuó. Al día siguiente su temperatura subió a 40.9°C, y su condición general y estado mental se perturbaron, la paciente desarrolló un incremento en la tensión de sus músculos y mostró mioclonía extensa y ataques convulsivos intermitentes. Un día más tarde su condición general mejoró y todos sus medicamentos se le volvieron a administrar, a excepción de los antidepresivos. Después de unos cuantos días la paciente se recuperó por completo (2).

## **FLUOXETINA Y EL SÍNDROME DE SEROTONINA**

Ruiz F: Fluoxetine and the Serotonin Syndrome. *Annals of emergency medicine* 1994;24(5):993-995.

Un paciente de 48 años de edad se presentó a la sala de urgencias con confusión, agitación, diaforesis y rigidez muscular después de iniciar su tratamiento con fluoxetina, un inhibidor de la recaptación de serotonina. El paciente había descontinuado su tratamiento dos semanas antes de *tranilcipromina*, un inhibidor de la MAO. El conjunto de hallazgos fue diagnosticado como síndrome de serotonina.

### **INTRODUCCIÓN**

El síndrome de serotonina es un estado tóxico que se caracteriza por agitación, confusión, diaforesis y rigidez muscular. Se presenta en pacientes medicados con inhibidores de la MAO y agentes serotomiméticos (tales como fluoxetina) simultánea o sucesivamente.

La fluoxetina inhibe específicamente la recaptación neuronal de serotonina, incrementando así su disponibilidad en el sistema nervioso central, por lo cual los inhibidores de la MAO bloquean el metabolismo de serotonina y otras monoaminas presentes. Por consiguiente la interacción de los inhibidores de la MAO con fluoxetina puede llegar a causar la muerte.

### **REPORTE DE CASO**

Un paciente de 48 años fue llevado a la sala de urgencias por agitación y confusión. Tenía una historia de depresión y los últimos tres años había sido tratado con una dosis diaria de 10 mg de *tranilcipromina*. Ésta se le descontinuó 17 días antes de manifestarse el síndrome, tres días antes

de presentarse el síndrome comenzó la ingesta de 40 mg diarios de fluoxetina. Al día siguiente desarrolló agitación y diaforesis, y 48 horas antes del síndrome sus síntomas empeoraron y se desarrolló la confusión.

En la historia del paciente se notó una sobredosis intencional de diacepam dos años antes. Él tenía asma desde niño y no declaró consumir drogas ilícitas, alcohol o padecer otras enfermedades.

Tenía presión sanguínea de 160/80 mm Hg, pulso de 104, respiración de 24 y temperatura de 36°C, estaba muy agitado, sumamente diaforético y contorsionado, sabía su nombre, paradero y año pero fuera de eso estaba confundido y no era capaz de cooperar con el interrogatorio, sus pupilas estaban dilatadas y no reaccionaban, había nistagmo en todas las direcciones aunque el fondo de ojo era normal, el cuello estaba flexible y el tórax era suave.

Los sonidos cardíacos fueron regulares y sin ruidos, el abdomen no estaba tieso, la tonicidad motora incrementada y los reflejos disminuidos. Había extensión fuerte e intermitente de las piernas con flexión plantar y los dedos del pie se iban hacia arriba espontáneamente.

Los exámenes de laboratorio revelaron lo siguiente: hemoglobina, 15.5 g/dL; hematócrito, 43.5%; WBC, 29,400/mm<sup>3</sup>, con 70% de neutrófilos segmentados, 18% de bandas, 4% de linfocitos, 4% de monocitos, 3% de eosinófilos y 1% de basófilos y el conteo de plaquetas fue de 287,000/mm<sup>3</sup>. Los valores de laboratorio adicionales fueron: sodio, 141 mEq/L; potasio, 4.3 mEq/L; cloruro, 110 mEq/L; bióxido de carbono, 19 mEq/L; nitrógeno de la urea sanguínea, 16 mg/dL; cromo, 0.7 mg/dL; glucosa, 142 mg/dL; aspartato-aminotransferasa, 18 U/L; alanina-aminotransferasa, 12 U/L; fosfatasa alcalina, 52 U/L; bilirrubina total, 0.7 mg/dL, creatinasa, 194 U/L; tiempo de protrombina, 12.3 segundos y tiempo parcial de tromboplastina, 26.7 segundos. Los gases arteriales de la sangre en el aire de la sala fueron: pH 7.27; PCO<sub>2</sub>, 51 mm Hg; PO<sub>2</sub>, 67 mm Hg y saturación de oxígeno, 90.6%.

El ECG reveló taquicardia sinusal a una frecuencia de 137, con cambios no específicos de las ondas ST y T. El intervalo QRS fue de 72 milisegundos. Las pantallas de sangre y toxicología de orina fueron negativas, así como los cultivos de sangre, orina y esputo. La urinólisis fue de 2+cetonas y 1+glucosa. El nivel de fluoxetina sérica fue de 37 ng/mL (lo normal es de 47 a 469 ng/mL). El nivel de norfluoxetina fue de 15 ng/mL (lo normal es de 52 a 446 ng/mL).

El paciente recibió hidratación I.V. y dosis incrementadas de diazepam (total de 25 mg) pero no mejoró. Fueron dados 100 g de carbón activado. La frecuencia cardíaca alcanzó 140. Se dio 1 mg de propranolol por vía I.V. seguido de 10 mg de fentolamina durante una hora. Después de esto la fentolamina fue descontinuada en cuanto la presión sanguínea cayó a 140/80 mm Hg. La hipertensión no recurrió. Debido a la falta de respiración, la intubación oral se intentó después de la administración de etomidato y midazolam; sin embargo, el espasmo masetero impidió su realización. La intubación nasotraqueal también fracasó. Se administraron 5 mg de pancuronium por vía I.V. y la intubación orotraqueal se realizó.

Después de la intubación, una radiografía torácica reveló infiltrados perihiliares y del lóbulo medio derecho, compuesto por edema y aspiración. El paciente fue tratado con agentes paralíticos por 24 horas y también recibió cobertura antibiótica empírica, al segundo día de internado su temperatura alcanzó 38.7°C pero permaneció normal después de esto. Al tercer día de hospitalización cedieron la rigidez muscular, la agitación, la confusión y se le retiró la intubación. Fue dado de alta al quinto día (12).

## CONCLUSIONES

Una de las obligaciones del cirujano dentista es estar preparado para afrontar las emergencias médicas que ocurran en la consulta dental. Para lograr este cometido no basta con estar capacitado para sobrellevarlas, también es necesario que seamos suspicaces al momento de elaborar la historia clínica para que ante cualquier indicio referido por el paciente podamos prevenirlas. Otra de las responsabilidades del cirujano dentista es la actualización sobre las patologías inusitadas susceptibles de iniciarse con carácter de emergencia.

Si alguna vez nos hemos dado a la tarea de enlistar las emergencias médicas que pueden presentarse en la consulta dental seguramente hemos omitido el síndrome de serotonina. Esto en parte se debe a que los reportes de éste no han sido tan publicados como los de otras enfermedades.

El síndrome de serotonina consideramos que es una emergencia en todo el sentido de la palabra puesto que surge repentinamente y puede llegar a causar la muerte.

Debido a que los signos y síntomas que comprende el síndrome de serotonina son comunes a varias entidades nosológicas, como el síndrome neuroléptico maligno, no habían sido situados en el lugar que les corresponde.

Este síndrome no se detectó en las postrimerías del siglo XX, pues sus primeros reportes fueron por la década de 1960, pero hasta hace poco se le asignó un lugar en el ámbito médico.

Por ello nos ha interesado difundir a la comunidad odontológica la aparición del síndrome de serotonina y no sólo eso, sino también recalcar que sus efectos pueden causar la muerte si no se le aborda de manera adecuada.

Como la prevalencia de los trastornos del estado de ánimo alcanza hasta un 20% en los niveles de atención primaria y medicina general, es factible que pacientes que siguen un esquema farmacológico a base de antidepresivos lleguen al consultorio dental y desarrollen el síndrome de serotonina.

Por último, en los casos en que sospechemos que el síndrome de serotonina pueda sobrevenir, será aconsejable advertirle al paciente el riesgo potencial que corre y solicitar interconsulta con el facultativo que le ha prescrito los fármacos, todo esto con el afán de llevar a buen término el tratamiento dental.

## GLOSARIO

**Abducción.** Movimiento de un miembro o segmento del mismo que tiene por objeto separarlo del eje del cuerpo.

**Acatisia.** Imposibilidad de permanecer sentado y compulsión a desplazarse, que se observa en enfermos parkinsonianos y en el síndrome de las piernas inquietas.

**Albúmina.** Proteína simple, soluble en el agua y coagulable por el calor, que existe en casi todos los tejidos orgánicos.

**Amina.** Compuesto químico derivado del amoníaco por sustitución de uno o varios hidrógenos por grupos alquilo o arilo.

**Aminotransferasa.** Miembro de un grupo de enzimas que catalizan la transferencia de un grupo amino de un aminoácido a un cetoácido, dando lugar a la formación de un nuevo aminoácido y dejando como residuo un nuevo tipo de cetoácido. Se conocen también con el nombre de transaminasas; las más importantes son: la alanina-aminotransferasa y la aspartato-aminotransferasa.

**Anticolinérgico.** Agente que bloquea el paso de los impulsos a través de los nervios parasimpáticos. Parasimpaticolítico.

**Babinski (Reflejo, signo de).** Extensión del dedo gordo, y *accesoriamente* de los demás dedos, tras la excitación de la planta del pie. Indica disfunción (no necesariamente lesión orgánica) de la vía piramidal.

**Carbón activado.** El vegetal calentado para aumentar sus propiedades absorbentes.

**Catártico.** Purgante, especialmente el de acción intermedia entre los laxantes y los drásticos.

**Clonía.** Término general para los movimientos musculares de pequeña extensión sin efecto locomotor; mioclonía.

**Depleción.** Disminución de la cantidad de líquido, especialmente de la sangre o de algún órgano.

**Descarboxilación.** Conversión de un aminoácido en la correspondiente amina por la extracción de una molécula de CO<sub>2</sub>.

**Diaforesis.** Sudación, perspiración, especialmente profusa.

**Dismetría.** Apreciación incorrecta de la distancia en los movimientos, actos musculares o de la extensión de éstos.

**Enuresis.** Micción involuntaria; puede ser nocturna o diurna.

**Espasmo.** Contracción involuntaria persistente de un músculo o grupo muscular; para algunos, contracción tónica persistente de los músculos de fibra lisa.

**Estricnina.** Alcaloide cristalino, amargo, tóxico, que existe en varias especies vegetales del género *Strychnos*.

**Fenciclidina.** Sustancia alucinógena más activa que la LSD en lo que respecta a la desorganización del pensamiento y a la pérdida del sentido de la realidad.

**Fondo de ojo.** Porción posterior e interior del ojo examinado desde fuera a través de la pupila.

**Hidracina.** Diamina gaseosa incolora, H<sub>2</sub>N-NH<sub>2</sub>.

**Hiperreflexia.** Exageración de los reflejos.

**Hipomanía.** Manía de tipo moderado.

**Hipotensión ortostática.** Disminución de la presión arterial al adoptar la posición vertical asociada o no con vertigos y lipotimias.

**Indol.** Cuerpo cristalizabile derivado del índigo y de la descomposición del triptófano en el intestino.

**Manía.** Síndrome psicótico caracterizado por excitación psicomotriz, euforia patológica, hiperactividad e ideas de grandeza y omnipotencia. Puede aparecer como trastorno aislado o como fase de la psicosis maniacodepresiva.

**Monoamina.** Molécula de amina que contiene un grupo amino (p. ej., serotonina, dopamina, adrenalina, etc).

**Monoaminoxidasa.** Enzima que destruye normalmente en el organismo importantes aminas como la adrenalina, noradrenalina y serotonina. Convierten el grupo amino en un residuo carbonilo.

**Nistagmo.** Espasmo clónico de los músculos motores del globo ocular que produce movimientos involuntarios de éste en varios sentidos: *horizontal, vertical, oscilatorio, rotatorio o mixto.*

**Opistótonos.** Forma de espasmo tónico de los músculos de la nuca y del dorso en el cual el cuerpo forma un arco apoyado en el occipucio y los talones.

**Psicosis.** Trastorno mental de etiología psíquica u orgánica en el cual se presenta *desorganización profunda de la personalidad, alteración del juicio crítico y de la relación con la realidad, trastornos del pensamiento, ideas y construcciones delirantes y perturbaciones de la sensorización (alucinaciones).*

**Serotonina.** Sustancia que se produce en el organismo en el curso del metabolismo del triptófano, *por oxidación y descarboxilación.*

**Triptófano.** Aminoácido indolanina, que existe en las proteínas, de las que es liberado por la acción de la tripsina.

**Tremor.** Temblor.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## REFERENCIAS

1. Bodner R A, Lynch T, Lewis L, et al: *Serotonin syndrome. Neurology* 1995; 45:219-223.
2. Spigset O, Mjörndal, Lövheim O: *Serotonin syndrome caused by a moclobemide-clomipramine interaction. BMJ* 1993; 306:248.
3. Sternbach H. *The serotonin syndrome. Am J Psychiatry* 1991; 148:705-713.
4. Ganong F W. *Fisiología médica. México, D.F. decimocuarta edición* Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V. 1994 pag: 109-110, 280.
5. Wyngaarden J B y col. *Tratado de Medicina Interna de Cecil. México, D.F. vol.II, Nueva Editorial Interamericana, S.A. de C.V 1987 pag: 1386, 1575.*
6. McCann U, Seiden L, Rubin L J, et al. *Brain Serotonin Neurotoxicity and Primary Pulmonary Hypertension From Fenfluramine and Dexfenfluramine. JAMA* 1997; 278 (8):666-672.
7. Goodman G A y col. *Las bases farmacológicas de la terapéutica. México, D.F. novena edición, vol. I. Mc Graw Hill Interamericana, 1996 pag: 460-475.*
8. Lawrence M T y col. *Diagnóstico clínico y tratamiento. México, D.F. 34a edición* Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V. 1999 pag: 999-1004.
9. Harrison y col. *Principios de Medicina Interna. México, D.F. vol II. McGraw Hill Interamericana, 1994 pag: 2775-2778, 2825-2832.*

10. Richard IH, Kurlan R, Tanner C, et al. Serotonin syndrome and the combined use of deprenyl and an antidepressant in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48:1070-1077.

11. Tueth MJ. Emergencies caused by side side effects of psychiatric medications. *J Emerg Med* 1994; 12:212-216.

12. Ruiz F. Fluoxetine and the serotonin syndrome. *Ann Emerg Med* 1994; 24:983-985.

13. Neuvonen PJ, Pohjola-Sintonen S, Tacke U, et al. Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobemide-citalopram or moclobemide-clomipramine overdoses. *Lancet* 1993; 343:1419.

14. Salvat. Diccionario médico. México, D.F. 3a edición. 1994.