

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

SÍNDROME SEROTONINÉRGICO Y SU SINTOMATOLOGÍA
ASOCIADA COMO COMPLICACIÓN EN LA ATENCIÓN
ODONTOLÓGICA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

ILSE DANIELA RIVAS ORTEGA

TUTORA: Mtra. NADIA EDNA PÁEZ GALEANA



C.D. HORACIO MOCTEZUMA MORÁN ENRÍQUEZ
SEMINARIO EMERGENCIAS MÉDICAS EN ODONTOLOGÍA
14 DE ABRIL DE 2023

MÉXICO, Cd. Mx.

2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DEDICATORIAS.

A mis padres, Antonio Rivas y Ángeles Ortega por educarme siempre con amor, enseñarme el significado de lealtad, por ser mi mayor ejemplo de perseverancia, constancia y esfuerzo y por trabajar día a día para que nada me faltara, este logro es de ustedes.

A mi hermano, Ángel Rivas, por darme una gran lección de vida para luchar por lo que me apasiona en la vida y no tener miedo de ir contracorriente si es por algo que me hace feliz.

A Malú por ser la mejor amiga que la vida me pudo dar, acompañarme en los días de desvelo, ser una motivación muy importante en mi vida y brindarme todo el cariño, amor y lealtad que una verdadera amistad conlleva.

A Rodrigo Neria por ser mi compañero y mayor apoyo en esta etapa, enseñarme a seguir siendo valiente, motivarme día con día y ayudarme a salir de mi zona de confort.

A Uriel Juárez, mi primo, hermano y mayor confidente, gracias por cuidarme, crecer a mi lado y enseñarme a disfrutar la vida.

A mis abuelitos que desde arriba están siempre me cuidándome y que en vida me dieron todo su amor.

A mi Chiquitín por salvarme y alegrar mi vida desde que llegó a mí.

A mi tutora Nadia Edna Páez por todo su apoyo, confianza y su tiempo que me brindó para guiarme en este proceso.

A mis amigos y familia por brindarme su confianza siendo mis primeros pacientes, ayudando a formarme y aprender a través de ellos.

A la UNAM por otorgarme la oportunidad de estudiar de la mano de excelentes profesores que me compartieron sus conocimientos y me brindaron las bases necesarias para ejercer con ética y profesionalismo.

ÍNDICE.

INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVO GENERAL.....	7
1. GENERALIDADES SISTEMA NERVIOSO.....	8
1.1 Organización del sistema nervioso.....	9
1.1.1. Sistema nervioso central.....	9
1.1.2 Sistema nervioso periférico.....	10
1.1.3 Sistema nervioso somático.....	11
1.1.4 Sistema nervioso autónomo.....	11
1.2 Neurona.....	15
1.2.1 Clasificación de las neuronas de acuerdo a su estructura.....	16
1.2.2 Clasificación de las neuronas de acuerdo a su función.....	16
1.3 Comunicación intercelular.....	18
1.3.1 Sinapsis química.....	20
1.3.2 Sinapsis eléctrica.....	21
1.4 Neurotransmisores.....	21
1.4.1 Glutamato.....	23
1.4.2 GABA.....	24
1.4.3 Glicina.....	24
1.4.4 Acetilcolina.....	25
1.4.5 Norepinefrina y epinefrina.....	25
1.4.6 Dopamina.....	26
1.4.7 Serotonina.....	26
1.4.8 Sustancia P.....	30
1.4.9 Transmisores gaseosos.....	30
2. INTERACCIONES FARMACOLOGICAS.....	31
2.1 Farmacocinética.....	33
2.1.1 Absorción y biodisponibilidad.....	33
2.1.2 Distribución.....	34
2.1.3 Metabolismo de fármacos.....	34
2.1.4 Excreción.....	35

2.2 Farmacodinamia.....	36
3. SÍNDROME SEROTONINÉRGICO.....	39
3.1 Antecedentes históricos.....	39
3.2 Epidemiología.....	41
3.3 Fisiopatología.....	41
3.4 Etiología.....	43
3.5 Fármacos desencadenantes de síndrome serotoninérgico.....	43
3.6 Prescripción farmacológica como responsable de la aparición del síndrome serotoninérgico.....	44
3.7 Analgésicos prescritos en odontología.....	45
3.8 Manifestaciones clínicas.....	46
3.9 Diagnóstico.....	47
3.9.1 Criterios de Hunter.....	48
3.9.2 Criterios de Sternbach.....	48
3.10 Diagnostico diferencial.....	49
3.11 Abordaje clínico específico de la sintomatología propia del síndrome serotoninérgico.....	49
3.11.1 Hipertermia.....	49
3.11.2 Convulsiones mioclónicas.....	51
3.11.3 Taquicardia.....	52
3.11.4 Emesis.....	55
4. CONCLUSIONES.....	54
5. REFERENCIAS.....	55
6. Anexo I: Índice de tablas.....	59
7. Anexo II: Índice de figuras.....	59

INTRODUCCIÓN.

El síndrome serotoninérgico es una emergencia médica potencialmente mortal que se caracteriza por la aparición de un grupo de signos y síntomas de que afectan al sistema nervioso, neuromuscular y sobre todo el estado mental del paciente, que se deriva del uso de medicamentos serotoninérgicos y cuyos efectos agonistas aumentan por la polifarmacia y, por lo tanto, la aparición de interacciones farmacológicas.

El síndrome serotoninérgico se puede presentar desde niños hasta los adultos mayores, encontrando que los medicamentos con más incidencia a este síndrome son los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), ISRS junto con los fármacos IMAO (inhibidores de la enzima monoamino oxidasa). Estos medicamentos se prescriben principalmente en el paciente con cuadros depresivos y enfermedad de Parkinson su papel es de gran relevancia debido a que se encarga de mantener diversos procesos fisiológicos como la regulación de los estados de ánimo, motilidad intestinal, regulación del vómito, tono vascular y por lo cual su sobreestimulación tiene efectos negativos para el organismo que pueden ser muy graves e incluso mortales.

El Sistema Nacional de Datos de Envenenamiento de la Asociación Americana de Centros de Control de Venenos (*The American Association of Poison Control Center's National Poison Data System*) describe que los sedantes, hipnóticos y antipsicóticos con 5.74%, analgésicos con un 11.08% y antidepresivos con 5,02%, se encuentran dentro de las cinco principales sustancias más involucradas en las exposiciones humanas.

Se ha demostrado que los ancianos son el grupo de población más medicado y que del 65 % al 90 % utilizan tres o más medicamentos de manera simultánea, debido a la presencia de comorbilidades, favoreciendo deterioro en la vida de la persona que las consume y causando cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento que afectan directamente en la farmacocinética y farmacodinamia, lo que hace aún mas compleja la atención odontológica al momento de la prescripción de nuevos fármacos.

Como odontólogos y profesionales de salud debemos tener el conocimiento sobre los mecanismos de acción de los diversos fármacos que utilizamos en la clínica, pues esto va en función del pronóstico y éxito en ellos tratamientos que ofrecemos, así como, evitar la aparición del síndrome serotoninérgico de manera precoz, con la finalidad de brindarle seguridad al paciente, pero también es muy importante conocer su existencia y el adecuado abordaje clínico que debemos de llevar en el supuesto que se presente una emergencia en el consultorio como resultado de la aparición de síntomas desencadenados por dicho síndrome, pues el desconocimiento se asocia con una elevada mortalidad si no se diagnostica de manera temprana para poder iniciar un manejo oportuno.

OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión bibliográfica que nos permita describir el síndrome serotoninérgico desde su concepto hasta su sintomatología, con el objetivo de que el odontólogo de práctica general o especialista pueda identificar y dar el manejo adecuado a los signos y síntomas que se pueden presentar durante la consulta odontológica para actuar de manera oportuna y así evitar complicaciones. Conocer que dicho síndrome puede comprometer la vida de los pacientes generando emergencias dentro de la atención ambulatoria, sobre todo en la población adulta mayor, y con ello entender que el odontólogo puede tener un papel importante en el desarrollo de dicha entidad, por la inadecuada prescripción de fármacos.

1. GENERALIDADES DEL SISTEMA NERVIOSO.

El cerebro y la médula espinal son centros integradores de la homeostasis, el movimiento y el centro de control del sistema nervioso, conformada por miles de millones de células nerviosas unidas formando es sistema operativo del organismo.

Las células nerviosas o también conocidas como neuronas, son las encargadas de llevar las señales eléctricas muy rápidamente, tienen una forma única y poseen extensiones o prolongaciones largas y delgadas.

Las neuronas liberan señales químicas llamadas neurotransmisores, las cuales se comunican con células vecinas mediante uniones comunicantes, permitiendo a las señales eléctricas pasar de una célula a otra.

El sistema nervioso se divide en dos partes. Sistema nervioso central (SNC) el cual está conformado por el cerebro y la médula espinal y el sistema nervioso periférico (SNP) formado por neuronas sensitivas (aférentes) y neuronas motoras (eferentes).

Las neuronas eferentes se subdividen en una rama motora somática, la cual controla músculos esqueléticos, y una rama autónoma, que controla músculos lisos y cardíacos, glándulas exocrinas, algunas endócrinas y ciertos tipos de tejido adiposo.

Las neuronas autónomas se dividen a su vez en ramas simpática y parasimpática, que se distinguen por su organización anatómica y por las sustancias químicas que se utilizan para comunicarse con las células diana (1).

La mayor parte de la actividad del sistema nervioso central proviene de la estimulación de los receptores sensitivos, los cuales están situados en las terminaciones distales de las neuronas sensitivas. Estas señales recorren los nervios periféricos hasta la médula espinal para después ser transmitidas por el cerebro. Los mensajes sensitivos son procesados e integrados junto con la información almacenada en múltiples compartimientos neuronales, de manera que las señales resultantes permitan generar una respuesta motora adecuada.

La parte motora del sistema nervioso regula varias actividades corporales, una de ellas, es la contracción de la musculatura estriada y lisa y también la secreción en las glándulas exocrinas y endocrinas. Para generar una respuesta

motora inmediata, se emplea un bajo porcentaje de las aferencias sensitivas que llegan al cerebro. Gran parte de la información sensitiva no es relevante y se desecha. Las aferencias sensitivas se almacenan en forma de memoria.

La información que queda almacenada en la memoria, se puede utilizar en el procesamiento de las aferencias sensitivas siguientes. El cerebro compara nuevas experiencias sensitivas con las que están almacenadas en la memoria y elabora estrategias para crear la respuesta motora (1).

1.1 Organización del Sistema Nervioso.

El sistema nervioso permite al organismo reaccionar frente a los continuos cambios que se producen en el medio ambiente y en el medio interno. Además controla e integra diversas actividades en el organismos. Estructuralmente el sistema nervioso se divide en sistema nervioso central (SNC), el cual está compuesto por el encéfalo y la médula espinal, y en sistema nervioso periférico (SNP) que incluye todo lo demás que no pertenece al SNC. Funcionalmente, el sistema nervioso se divide en sistema nervioso somático (SNS) y sistema nervioso autónomo (SNA).

1.1.1 Sistema nervioso central

El sistema nervioso central se compone del encéfalo y la médula espinal. Entre sus funciones principales está en integrar y coordinar las señales nerviosas de entrada y salida, y llevar a cabo las funciones mentales principales que son el pensamiento y el aprendizaje (2).

El encéfalo y la médula espinal se componen de sustancia gris, la cual está formada por los cuerpos de las neuronas, y de sustancia blanca que son los sistemas de tractos de fibras de interconexión. La médula espinal contiene 3 capas membranosas que se denominan meninges que son: piamadre, aracnoides y duramadre, las cuales junto con el líquido cerebroespinal, rodean al SNC y lo protegen. El encéfalo y la médula espinal están recubiertos por la capa meníngea más interna que es la piamadre, el líquido cerebroespinal se encuentra entre la piamadre y la aracnoides. Por fuera de la piamadre y la

aracnoides se encuentra la duramadre, que es la capa mas firme y gruesa y la que está íntimamente relacionada con los huesos del cráneo (2).

1.1.2 Sistema nervioso periférico

El sistema nervioso periférico se compone de fibras nerviosas y cuerpos celulares, situados fuera del sistema nervioso central que conducen los impulsos hacia este. El sistema nervioso periférico está organizado en nervios que conectan el sistema nervioso central con las estructuras periféricas. Sus fibras aferentes (sensitivas) llevan los impulsos nerviosos al SNC, procedente de los órganos de los sentidos y de los receptores sensitivos. Sus fibras eferentes (motoras) conducen los impulsos nerviosos desde el SNC a los órganos efectores (músculos y glándulas). Los nervios se dividen en craneales, los cuales salen de la cavidad craneal a través de los forámenes del cráneo, y los nervios espinales (segmentarios) que son los que salen de la columna vertebral a través de forámenes intervertebrales (2).

En el cuerpo humano hay 12 pares craneales que emergen del encéfalo y 31 pares de nervios espinales (raquídeos) los cuales emergen de la médula espinal. El sistema nervioso periférico se subdivide en una división sensitiva o aferente la cual le proporciona al SNC información de los sentidos somáticos como son: dolor, temperatura, sensaciones propioceptivas, etc) y también de sentidos especiales como el olfato, gusto, visión, audición y equilibrio. Por otro lado la otra subdivisión es la división motora o eferente en donde se conducen señales eferentes desde el SNC hacia los efectores que son músculos y glándulas. Esta división se subdivide todavía más en un sistema nervioso somático y uno autónomo (**Figura 1**) (3).

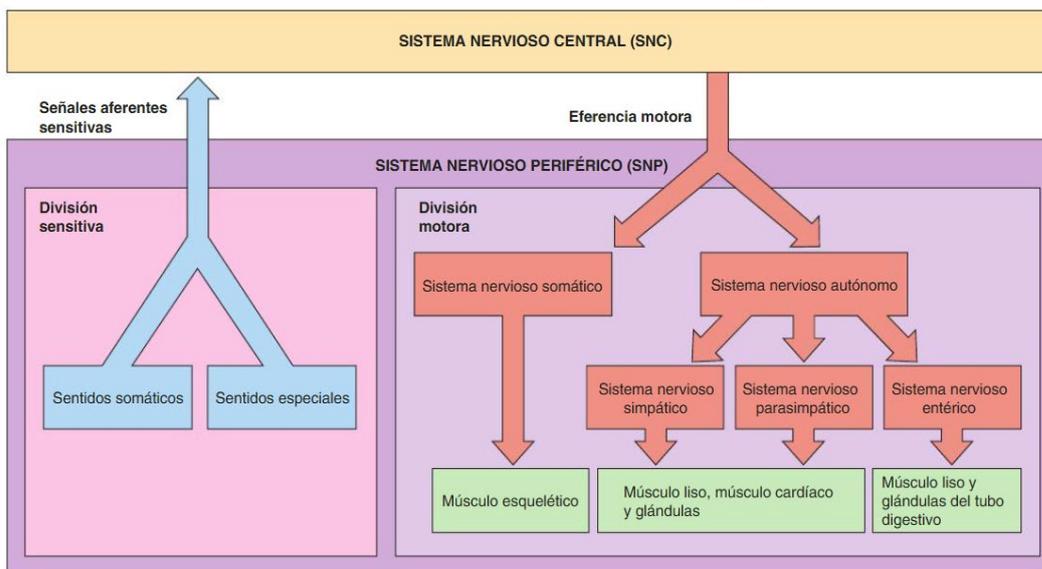


Figura 1. División del sistema nervioso. Gerard J. Tortora BD. Tejido Nervioso. En: Gerard J. Tortora BD, editor. Principios de anatomía y fisiología. 15ª edición. Editorial médica panamericana; 2018. p. 403–45.

1.1.3 Sistema nervioso somático

Esta subdivisión conduce señales eferentes del SNC únicamente hacia los músculos esqueléticos y sus respuestas motoras son controladas en forma consciente por lo que todo es voluntario.

Las neuronas motoras somáticas inervan a los músculos esqueléticos involucrados en la postura, equilibrio, respiración y reflejos somáticos, todos estos controlados desde los centros de integración en el tronco encefálico y la médula espinal. Además, el sistema nervioso somático también puede tener aferencias sensitivas que transmiten información de los sentidos somáticos (tacto, dolor, temperatura y sensibilidad propioceptiva) o de sentidos especiales como la visión, audición, gusto y olfato (3).

1.1.4 Sistema nervioso autónomo

Este sistema conduce señales eferentes al músculo liso, músculo cardíaco y glándulas, las cuales se denominan efectores viscerales ya que se asocian a los órganos internos. El sistema nervioso autónomo regula las actividades viscerales mediante el aumento (estimulación) o disminución

(inhibición) de actividades en sus tejidos efectores y todas sus respuestas motoras son involuntarias. Otras respuestas motoras son cambios en el diámetro de las pupilas, la dilatación y la constricción de los vasos sanguíneos, ajuste de la frecuencia y fuerza del latido del corazón (**Tabla 1**).

Organo, tracto o sistema		Efecto de la estimulación simpática	Efecto de la estimulación parasimpática
Ojos	Pupila	Dilata la pupila	Constríñe la pupila
	Cuerpo ciliar		
Piel	Músculos erectores del pelo.	Produce la erección de los pelos ("piel de gallina")	Sin efecto
	Vasos sanguíneos periféricos.	Vasoconstricción (palidez de piel y labios)	
	Glándulas sudoríparas.	Promueve la sudoración	
Otras glándulas	Glándulas lagrimales	Disminuye ligeramente la secreción	Promueve la secreción
	Glándulas salivales	Disminuye la secreción, haciéndola más densa y viscosa.	Promueve la secreción abundante y acuosa.
Corazón		Aumenta la frecuencia y la fuerza de contracción; dilata los vasos coronarios.	Disminuye la frecuencia y la fuerza de contracción (conservando la energía)
Pulmones		Provoca broncodilatación y secreción reducida, permitiendo el máximo intercambio gaseoso.	Constríñe los bronquios y promueve la secreción bronquial.
Tubo digestivo		Inhibe la peristalsis y constríñe los vasos sanguíneos del tubo digestivo, contrae el esfínter interno del ano para ayudar a la continencia fecal.	Promueve la peristalsis y la secreción de los jugos digestivos, contrae el recto e inhibe el esfínter interno del ano para provocar la defecación.
Higado y vesícula biliar		Promueve la degradación de glucógeno en glucosa (para aumentar la energía)	Promueve la elaboración de glucógeno, aumenta la secreción de bilis.
Tracto Urinario		Vasoconstricción de los vasos renales, disminuyendo la formación de orina, la uretra se contrae para mantener la continencia urinaria.	Inhibe la contracción del esfínter interno de la uretra y contrae el músculo detrusor de la pared de la vejiga, provocando la micción.
Sistema Genital		Provoca eyaculación y vasoconstricción que causa la remisión de la erección.	Produce ingurgitación (erección) de los tejidos eréctiles de los genitales externos.
Médula suprarrenal		Liberación de adrenalina en la sangre.	Sin efecto

Tabla 1. Funciones del sistema nervioso autónomo. Elaboración propia con información tomada de: Keith L. Moore, Arthur F Dalley, Anne M. R. Descripción general y conceptos básicos. En: Llavina N, editor. Moore anatomía con orientación clínica. 8ª edición. Baltimore, MD, Estados Unidos de América: Wolters Kluwer Health; 2017. p. 45–70.

El sistema nervioso autónomo está constituido por 3 diferentes ramas que son: el sistema nervioso simpático, parasimpático y entérico (SNE) (**tabla 2**). La

división simpática se encarga de reducir las funciones corporales que favorecen el almacenamiento de energía como el ejercicio, las emergencias, la vergüenza, miedo, etc, las llamadas respuestas de “lucha y huida” que incluyen la dilatación pupilar, aumento de la frecuencia cardíaca, dilatación de la vías aéreas, constricción de los vasos sanguíneos que irrigan los riñones y tubo digestivo. Los procesos que no son esenciales para enfrentar una situación estresante se inhiben. Por ejemplo, los movimientos musculares del tracto gastrointestinal y las secreciones digestivas disminuyen su velocidad o se detienen. En la división parasimpática se sostienen funciones corporales que conservan o restituyen la energía corporal en periodos de ejercicio, los impulsos parasimpáticos que se dirigen a las glándulas del sistema digestivo y al músculo liso del tubo digestivo, predominan sobre los impulsos simpáticos lo que permite la digestión y absorción de la comida, en pocas palabras se encarga de las actividades de “reposo y digestión” (3). Aunque ambos sistemas inervan las mismas estructuras, tienen efectos diferentes que son opuestos pero están coordinados. La conducción de impulsos se da por medio de una serie de dos neuronas en ambos sistemas; una neurona presináptica, la cual es la primera neurona de la serie y se localiza en la sustancia gris del SNC, su axón hace sinapsis con el cuerpo celular de una neurona postsináptica y sus fibras terminan en el órgano efector. Una diferencia funcional entre ambas neuronas es que las neuronas postsinápticas de ambos sistemas liberan diferentes neurotransmisores, la simpática libera noradrenalina y en la división parasimpática se libera acetilcolina (4).

El sistema nervioso entérico ayuda a la regulación de la actividad del músculo liso y de las glándulas del tubo digestivo, su actividad es involuntaria aunque sus neuronas que son sensitivas, interneuronas y neuronas motoras, pueden funcionar también de manera autónoma y ser reguladas por otras divisiones del SNA. Sus neuronas sensitivas controlan los cambios químicos dentro del tracto gastrointestinal, como también el estiramiento de sus paredes. Las interneuronas integran la información de las neuronas sensitivas y mandan la información a las neuronas motoras para que las éstas dirijan la contracción del músculo liso del tubo digestivo y la secreción de sus glándulas (3).

En conclusión la estimulación del sistema nervioso somático siempre excita a sus efectores que son las fibras del músculo esquelético, mientras que el sistema nervioso autónomo puede inhibir o excitar los efectores viscerales.

	Simpática	Parasimpático
Distribución	Regiones del cuerpo: piel, glándulas sudoríparas, músculos erectores del pelo en los folículos pilosos, tejido adiposo y músculo liso de los vasos sanguíneos.	Limitado a la cabeza y a las vísceras torácicas, abdominales y pelvianas; algunos vasos sanguíneos.
Ubicación de los cuerpos celulares de las neuronas preganglionares y sitio de proyección	Astas laterales de la sustancia gris, segmentos medulares T1-L2. Los axones de las neuronas preganglionares constituyen la aferencia toracolumbar	Núcleos de los nervios craneales III, VII, IX y X y en las astas laterales de la sustancia gris de los segmentos espinales S2-S4. Los axones de las neuronas preganglionares constituyen la eferencia craneosacra.
Ganglios asociados	Ganglios del tronco simpático y povertebrales.	Ganglios terminales
Ubicación ganglionar	Cercanos al SNC y distantes de los efectores viscerales.	Cerca o dentro de la pared de los efectores viscerales.
Longitud del axón y divergencia	Las neuronas ganglionares con axones cortos hacen sinapsis con neuronas posganglionares con axones largos que se dirigen a gran cantidad de efectores viscerales.	Las neuronas preganglionares con axones largos establecen sinapsis con 4 o 5 neuronas posganglionares con axones cortos que se dirigen a un solo efector visceral.
Ramos blancos y grises comunicantes	Ambos presentes	Ninguno de los dos.
Neurotransmisores	Las neuronas preganglionares liberan acetilcolina, la cual es excitatoria y estimula las neuronas ganglionares. Las neuronas posganglionares liberan noradrenalina e inervan casi todas las glándulas y algunos vasos sanguíneos del músculo esquelético liberan acetilcolina.	Las neuronas preganglionares y posganglionares liberan acetilcolina.
Efectos fisiológicos	Respuestas de lucha o huida	Actividades de reposo y digestión.

Tabla 2. Comparación entre las divisiones simpática y parasimpática del SNA. Elaboración propia con información tomada de: Gerard J. Tortora BD. Tejido Nervioso. En: Gerard J. Tortora BD, editor. Principios de anatomía y fisiología. 15ª edición. Editorial médica panamericana; 2018. p. 403–45.

1.2 Neurona.

La neurona es la unidad funcional del sistema nervioso que a su vez es la estructura más pequeña que realiza funciones de un sistema. Se componen de un cuerpo celular (soma), con prolongaciones denominadas dendritas, las cuales reciben señales de entrada y un único axón que transporta información de salida (5). La mielina son capas de sustancias lipídicas y proteicas que forman una vaina de mielina en torno a los axones lo cual aumenta la velocidad de conducción de los impulsos (**Figura 2**) (2).

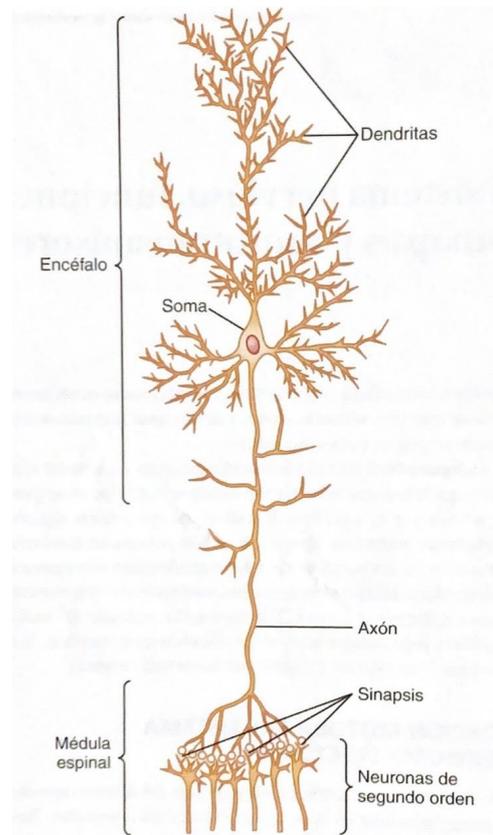


Figura 2. Neurona y sus porciones más importantes. John E. Hall. Tratado de fisiología médica. 13ra ed. Barcelona, España: Editorial elsevier. 2016. p.578.

Sin embargo existen variables en la forma de las neuronas en diferentes partes del encéfalo. Se cree que el sistema nervioso está formado por más de 100.000 millones de neuronas y son de suma importancia para la comunicación de las neuronas entre sí y también con otras células (5).

Las neuronas se clasifican dependiendo el punto de vista estructural o funcional.

1.2.1 Clasificación de las neuronas de acuerdo a su estructura.

Si hablamos de su estructura, se clasifican de acuerdo al número de prolongaciones que se originan del cuerpo celular. La que se utiliza para enseñar la función neuronal es la neurona multipolar, la cual tiene muchas dendritas y un axón ramificado, sin embargo, son distintas a las neuronas eferentes multipolares. En otros tipos de neuronas los axones y las dendritas pueden estar ausentes o modificados. Si hablamos de las células pseudounipolares, el cuerpo celular se encuentra hacia un costado de una única prolongación llamada axón. Las neuronas bipolares tienen un único axón y una única dendrita que emergen del cuerpo neuronal. Mientras que en las neuronas anaxónicas no se puede identificar un axón pero poseen numerosas dendritas ramificadas (**figura 3**).

1.2.2 Clasificación de las neuronas de acuerdo a su función.

En la clasificación de las neuronas de acuerdo a su función encontramos: neuronas sensitivas (aférentes), interneuronas, y neuronas eferentes (autónomas). Las neuronas sensitivas llevan información sobre la temperatura, presión, luz y otros estímulos desde los receptores sensitivos hasta el SNC. Por otro lado las neuronas sensitivas periféricas son pseudounipolares, sus cuerpos celulares se encuentran cerca del SNC y tienen prolongaciones muy largas que llegan hasta receptores ubicados en las extremidades y órganos internos. Las neuronas que se encuentran dentro del SNC son llamadas interneuronas.

En las neuronas eferentes sus axones se dividen en ramas colaterales y presentan un engrosamiento en su extremo, llamado terminal axónico, mismas que en las autónomas se denominan como varicosidades, ambas son encargadas de almacenar y liberar neurotransmisores (6). Las neuronas autónomas se dividen a su vez en ramas simpática y parasimpática, éstas se distinguen por su anatomía y por las sustancias químicas que usan para comunicarse con sus células diana. Una vez que el axón llega a su célula diana, se forma la sinápsis, enseguida debe comenzar la actividad eléctrica y química, para que esta se mantenga. Las vías neuronales dependen de factores neurotróficos que son secretados por las neuronas y las células gliales, las

cuales son muy importantes para el sistema nervioso ya que envuelven a las neuronas y les brindan una estabilidad estructural. Las células de Schwann y los oligodendrocitos forman la mielina, que es la encargada de sostener y aislar a los axones. La mielina es una sustancia que está compuesta por múltiples capas de membrana fosolipídica, que además de dar sostén físico, actúa como aislante alrededor de los axones y acelera la transmisión de la señal. La mielina se forma cuando las células gliales envuelven el axón, expulsando el citoplasma dejando una envoltura de doble membrana. Cada célula de Schwann envuelve un segmento del axón de aproximadamente 1 a 1,5 mm, dejando zonas libres llamadas nodos de Ranvier, las cuales quedan en contacto directo en con el líquido extracelular y tienen su importancia en la transmisión de señales eléctricas a lo largo del axón (6).

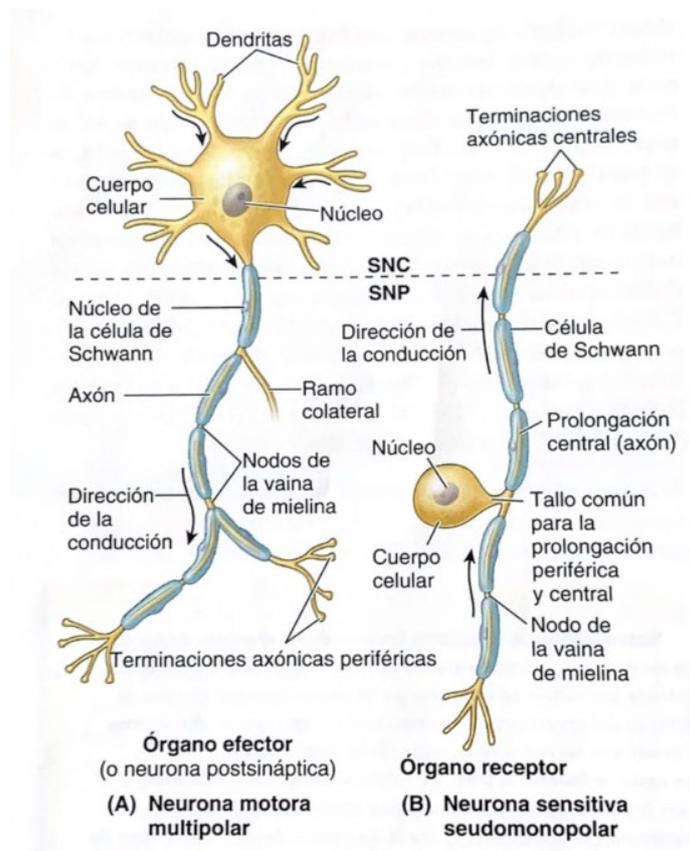


Figura 3. Tipos de neuronas. Llavina N, editor. Moore anatomía con orientación clínica. 8ª edición. Baltimore, MD, Estados Unidos de América: Wolters Kluwer Health; 2017. p. 45–70

1.3 Comunicación intercelular.

El sistema nervioso maneja un flujo de información mediante señales eléctricas y químicas por lo que es una de las áreas más importantes de investigación debido a la cantidad de enfermedades que afectan este proceso. La especificidad de la comunicación neuronal depende de las moléculas señaladoras secretadas por las neuronas, los receptores de éstas sustancias químicas en las células diana y las conexiones anatómicas entre las neuronas y sus células diana, conocidas como sinapsis (6).

La función del sistema nervioso depende de las interacciones entre las neuronas en uniones especializadas denominadas sinapsis.

Un axón forma ramas en su terminación que poseen pequeñas regiones dilatadas llamadas terminales o botones sinápticos. El botón sináptico se apone cerca de una estructura postsináptica adyacente (dendrita o soma), dejando un espacio de 200 a 300 angstroms el cual se denomina como hendidura sináptica. Los botones sinápticos contienen vesículas sinápticas, las cuales contienen una sustancia de neurotransmisor químico. Una vez que esta sustancia es liberada desde el terminal axónico, se une a receptores de la neurona postsináptica y modifica la permeabilidad de la membrana para ciertos iones.

Existen dos tipos de sinapsis, las químicas y las eléctricas, aunque la mayoría son químicas. La neurona presináptica, libera una sustancia transmisora que se une a los receptores postsinápticos excitándolos o inhibiéndolos. La transmisión de las señales en la sinapsis química es unidireccional, es decir, va desde el terminal axónico presináptico hasta la dendrita o soma postsináptico.

Las sinapsis eléctricas se componen de uniones en hendidura que crean conductos de baja resistencia entre las neuronas presináptica y postsináptica, donde se desplazan diversos iones, mediando en la transferencia rápida de señales que se propagan por grupos neuronales.

Cuando un botón sináptico se activa por un potencial de acción, el transmisor se libera hacia la hendidura sináptica y se une a los receptores específicos de la membrana de la dendrita o soma postsinápticos lo cual provoca la excitación o la inhibición de la membrana postsináptica.

La liberación de un neurotransmisor depende del calcio, es decir, cuando los canales de calcio dependientes del voltaje, situados en la membrana superficial del botón sináptico son estimulados por un potencial de acción, se abren y los iones de calcio entran en la terminal. El flujo de entrada de los iones calcio hace que las vesículas sinápticas se desplacen a los lugares de liberación de la membrana presináptica, las cuales se fusionan y expulsan la sustancia transmisora a la hendidura sináptica mediante exocitosis. La cantidad de transmisor liberada se relaciona de manera proporcional con la cantidad de calcio que entra en el terminal.

Los receptores son proteínas complejas con un dominio de unión que se extiende hasta la hendidura sináptica y un ionóforo que recorre la membrana hasta el interior de la neurona postsináptica, éste puede ser un canal iónico específico para un determinado ion o clase de iones o también puede formar un activador de segundos mensajeros. En ambos casos, los receptores están ligados a canales iónicos que se activan por ligando, los cuales pueden ser catiónicos si es que permiten el paso de iones sodio, potasio o calcio; o aniónicos, si dejan pasar iones cloruro.

Los canales activados por ligando que facilitan la entrada de sodio son excitadores y si fomentan la entrada de cloruro (o salida de potasio) son inhibidores. Estos canales se abren y cierran en fracciones de milisegundos, por lo que existe una rápida comunicación entre las neuronas.

La mayoría de los activadores de segundos mensajeros suelen ser proteínas G, unidas al receptor en la neurona postsináptica; cuando se activa el receptor, se libera una parte de la proteína G en el citoplasma de la neurona postsináptica para que:

- 1) Abra un canal específico para un ion y lo mantenga abierto más tiempo del que suele estar con un canal típicamente activado por el ligando.
- 2) Active el monofosfato de adenosina cíclico o monofosfato de guanosina cíclico, para estimular la maquinaria metabólica específica de la neurona.
- 3) Active enzimas que inician reacciones bioquímicas en la neurona postsináptica.

- 4) Active la transcripción génica y la síntesis de proteína, que pueden modificar el metabolismo o la forma de la célula.

Estas acciones se adaptan de manera especial a la inducción de cambios en la excitabilidad, bioquímica, estructura o actividad funcional de la neurona postsináptica (1).

1.3.1 Sinapsis química.

Este tipo de sinapsis son las que más predominan en el sistema nervioso, las cuales utilizan moléculas neurocrinas para transportar la información de una célula a otra. La señal eléctrica de la célula presináptica se convierte en una señal neurocrina que atraviesa la hendidura sináptica y se une a un receptor en la célula diana (**Figura 4**).

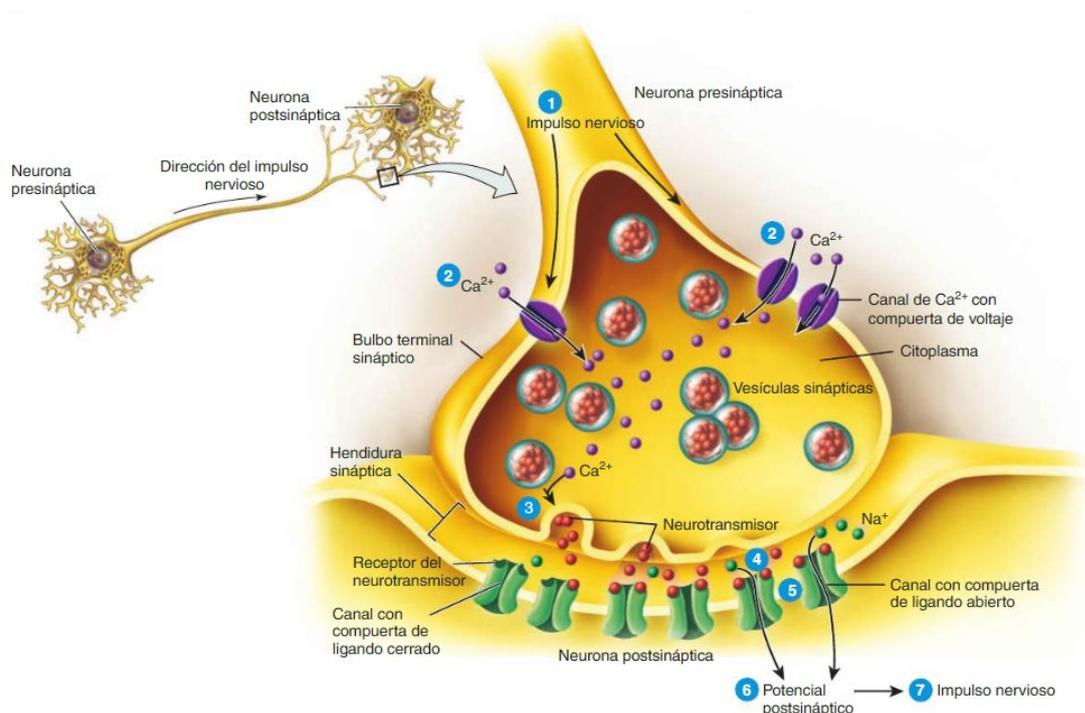


Figura 4. Sinapsis química. Gerard J. Tortora BD. Tejido Nervioso. En: Gerard J. Tortora BD, editor. Principios de anatomía y fisiología. 15ª edición. Editorial médica panamericana; 2018. p. 403–45.

1.3.2 Sinapsis eléctrica.

En este tipo de sinapsis se transmite una señal eléctrica, directamente desde el citoplasma de una célula a la otra, mediante poros de proteínas. La información puede transmitirse en ambas direcciones a través de uniones comunicantes, aunque en algunas corrientes solo fluye en una dirección (sinapsis rectificada).

La sinapsis eléctrica (**Figura 5**) también ocurre en células gliales, músculo cardíaco, músculo liso y en células no excitables que utilizan señales eléctricas, como las células beta del páncreas. La ventaja de ésta sinapsis es la conducción rápida y bidireccional de señales de una célula a otra.

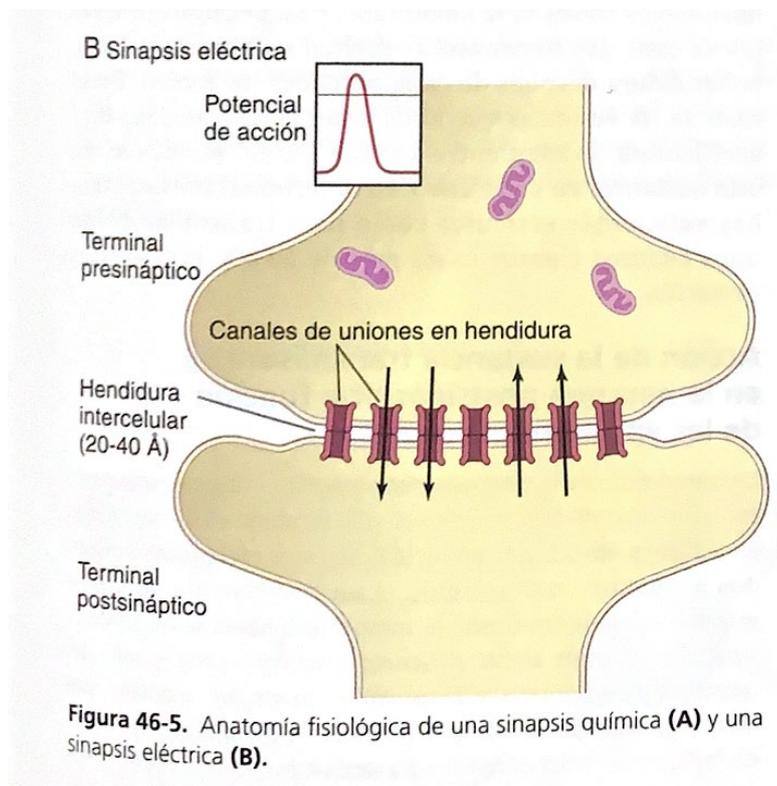


Figura 5. Sinapsis eléctrica. John E. Hall. Tratado de fisiología médica.13ra ed. Barcelona, España: Editorial elsevier. 2016. p.581.

1.4 Neurotransmisores.

La comunicación neurona-neurona o de neurona-órgano está mediado por la liberación de neurotransmisores los cuales inducen la inhibición o excitación del objetivo postsináptico. Los neuromoduladores son sustancias químicas liberadas por las neuronas que tienen poco o nulo efecto sobre sí

mismas, pero pueden modificar los efectos de los neurotransmisores, mientras que la función de los neurotransmisores es el de inducir la excitación o inhibición del objeto postsináptico (5).

Muchos neurotransmisores y enzimas involucradas en su síntesis se localizan en las terminaciones nerviosas. Existen 3 tipos de neurotransmisores que son **(figura 6)**:

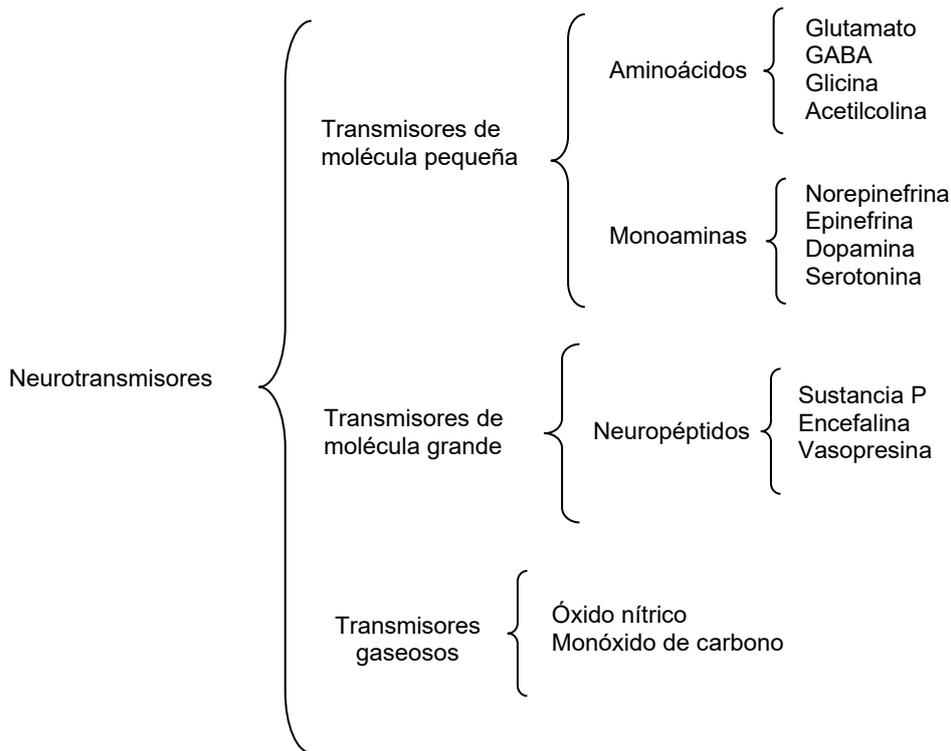


Figura 6. Clasificación de neurotransmisores. Elaboración propia con información tomada de: Kim E. Barret, Susan M. Barman, Heddwen L. Brooks, Jason X.J. Yuan. Neurotransmisores y neuromoduladores. En: Hans Serrano, editor. Ganong fisiología médica. 26ª edición. Mc Graw Hill; 2020.p.135-154

La acción de un mediador químico depende del tipo de receptor sobre el que actúa que de las propiedades del mediador en sí mismo. Cada mediador químico puede actuar sobre muchos subtipos de receptores, esto multiplica los posibles efectos de un ligando haciendo que se vuelvan más selectivos en cada célula. Los receptores de muchos neurotransmisores se encuentran tanto en elementos presinápticos como postsinápticos. Un receptor presináptico también llamado autorreceptor, se encarga de inhibir la liberación adicional del transmisor, mientras que un receptor postsináptico, llamado heterorreceptor es

aquel cuyo ligando es un producto químico distinto al transmisor y es liberado por la terminación nerviosa.

Los receptores se agrupan de acuerdo a su estructura y su función, existen los que son canales activados por ligando también llamados receptores ionotrópicos en donde un canal de membrana se abre cuando un ligando se une al receptor, y la activación del canal aumenta la conductancia iónica, por lo tanto, estos receptores son importantes para la transmisión sináptica rápida. Por otro lado están los receptores acoplados a la proteína G, llamados receptores metabotrópicos, la unión de un transmisor a estos receptores inicia la producción de un segundo mensajero el cual modula los canales activados por voltaje en las membranas neuronales.

En respuesta a la exposición prolongada a sus ligandos, los receptores dejan de responder, es decir; sufren desensibilización y se clasifican en dos tipos: desensibilización homóloga, que se caracteriza por la pérdida de respuesta solo al ligando específico; y la desensibilización heteróloga la cual deja de responder a otros ligandos.

Los neurotransmisores sufren un proceso de recaptura, en donde se transportan rápidamente desde la hendidura sináptica de vuelta al citoplasma de las neuronas que lo liberaron, lo cual implica a un transportador de membrana de alta afinidad, dependiente de Na^+ .

La recaptura es un factor importante en la finalización de la acción de los neurotransmisores y cuando se inhibe, los efectos de la liberación del transmisor aumentan y se prolongan, lo cual es de gran relevancia ya que tiene consecuencias clínicas (5).

1.4.1 Glutamato.

Es el principal neurotransmisor excitador en el cerebro y la médula espinal y puede ser el responsable del 75% de la transmisión excitadora en el SNC. Existen dos vías para la síntesis del glutamato, una es por medio de la enzima GABA transaminasa (GABA-T), convirtiéndose de α -cetoglutarato a glutamato. La segunda vía es liberando a glutamato a partir de la terminación nerviosa hacia la hendidura sináptica por medio exocitosis dependiente de Ca^+ ,

de ahí se va hacia la glia por medio de un transportador de recaptura de glutamato, convirtiéndose a glutamina por medio de la enzima glutamina sintetasa, por último se dirige nuevamente hacia la terminación nerviosa donde se hidroliza nuevamente a glutamato por medio de la enzima glutaminasa. El glutamato actúa tanto en receptores ionotrópicos como metabotrópicos y existen 3 subtipos de receptores ionotrópicos que son: AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato) Kainato y receptores NMDA (N-metil-D-aspartato). La liberación de glutamato más los receptores AMPA o Kainato permiten la entrada de Na y la salida de K lo cuál provoca un potencial postsináptico excitador rápido (5).

1.4.2 GABA.

Es el principal mediador inhibitorio en el cerebro y media la inhibición presináptica como la postsináptica. Se forma por la descarboxilación del glutamato por medio de la enzima glutamato descarboxilasa. La GABA se metaboliza por la transaminación a semialdehído succínico y luego a succinato en el ciclo del ácido cítrico y la enzima responsable de esta transaminación es la GABA-T. Existen 3 subtipos de receptores GABA que son GABA_A y GABA_B, los cuales están distribuidos en el SNC y son ionotrópicos, su activación permite la entrada de Cl⁻ en las neuronas para mediar los potenciales postsinápticos de rápida inhibición, por otro lado, los receptores GABA_C se encuentran únicamente en la retina (5).

1.4.3 Glicina.

La glicina tiene efectos tanto inhibitorios como excitadores y cuando se une a receptores NMDA, los hace más sensibles a las acciones del glutamato, se puede derramar al fluido intersticial y en la médula espinal; por lo que puede facilitar la transmisión del dolor por receptores de NMDA en el asta dorsal. La glicina media la inhibición directa del tronco cerebral y en la médula espinal, el receptor que media la inhibición es un canal de Cl⁻ y al igual que la GABA, la glicina aumenta la conductancia del Cl⁻ (5).

1.4.4 Acetilcolina.

La acetilcolina es el transmisor en la unión neuromuscular en: ganglios autónomos, uniones de órganos nervio-objetivo parasimpáticos posganglionares, y algunas uniones nervio-objetivo simpática posganglionares. Es el neurotransmisor liberado por todas las neuronas que salen del SNC. Se encuentra en vesículas sinápticas claras y pequeñas, en las terminaciones de las neuronas colinérgicas. Se sintetiza en las terminaciones nerviosas a partir de la colina y el acetil-CoA por la enzima colina acetiltransferasa. La colina usada en la síntesis de la acetilcolina se transporta desde el espacio extracelular a la terminación nerviosa, mediante un transportador de colina dependiente de Na^+ . La acetilcolina es transportada desde el citoplasma a las vesículas mediante un transportador asociado a la vesícula. La acetilcolina se libera cuando se produce un impulso nervioso que activa el influjo de Ca^{2+} en la terminación nerviosa y debe ser eliminada rápidamente de la sinapsis para que ocurra la repolarización.

Los receptores de acetilcolina se dividen en dos tipos principales: receptores colinérgicos nicotínicos los cuales se subdividen en aquellos que se encuentran en la unión neuromuscular (N_M) y los que se encuentran en el SNC en los ganglios autónomos (N_N), y los receptores colinérgicos muscarínicos, la muscarina es el alcaloide responsable de la toxicidad de los hongos e imita la acción estimulante de la acetilcolina sobre el músculo liso y las glándulas (5).

1.4.5 Norepinefrina y epinefrina.

La norepinefrina es el transmisor liberado en la mayoría de las terminaciones posganglionares simpáticas, se encuentra en vesículas pequeñas que tienen un núcleo denso. Su derivado metílico, la epinefrina es también liberado por la médula suprarrenal pero ésta última no es un mediador en las terminaciones simpática posganglionares. Las neuronas que contienen norepinefrina se denominan como neuronas noradrenérgicas, aunque también se utiliza el término neuronas adrenérgicas, los axones de estas neuronas descienden a la médula espinal, entran en el cerebelo y ascienden para inervar los núcleos paraventricular, supraóptico y periventricular del hipotálamo, tálamo,

telencéfalo basal y la neocorteza, para ejercer su función que es la de modular la neurotransmisión (5).

1.4.6 Dopamina.

Las neuronas dopaminérgicas se encuentran en varias regiones del cerebro. La recaptura activa de dopamina se produce a través de un transportador de dopamina dependiente de Na^+ y Cl^- . La dopamina se metaboliza de manera análoga a la inactivación de la norepinefrina. Una de las regiones del cerebro donde se encuentra la dopamina es en el sistema nigrostriatal el cual proyecta desde la sustancia negra del cerebro medio hasta el cuerpo estriado en los ganglios basales y éste participa en el control motor. Por otro lado se encuentra el sistema mesocortical, el cual inicia en el área ventral tegmental y se proyecta hasta las áreas subcorticales límbicas; éste sistema está involucrado en trastornos psiquiátricos y la adicción. Los receptores de la dopamina son receptores acoplados a proteínas G (GPCR) y se clasifican en 2 categorías: Tipo D_1 (D_1 y D_5) y D_2 (D_2 , D_3 y D_4). La activación de los receptores D_1 provoca un aumento en el cAMP, mientras que los D_2 reducen los niveles de cAMP (Adenosín monofosfato cíclico) (5).

1.4.7 Serotonina.

La serotonina (5-hidroxitriptamina) está presente en las plaquetas y en el tubo digestivo en donde se encuentran las células enterocromafines y en el plexo mientérico, también se encuentra en el tronco cerebral, en los núcleos de la línea media de rafe (5). Cerrito y colaboradores demostraron que la serotonina es un estimulador de la agregación plaquetaria y aunque su acción es débil se potencian en presencia de algunas sustancias que son liberadas durante la activación plaquetaria como ADP y tromboxano A, provocando la amplificación de la agregación plaquetaria reclutando plaquetas una vez que ésta inicia (8). La liberación de serotonina de las células enterocromafines inicia los reflejos peristálticos y secretores a través de los receptores 5-HT_5 que están asociados con neuronas aferentes primarias, las cuales hacen sinápsis en el plexo mientérico y como resultado se da una estimulación coordinada de las neuronas

colinérgicas ascendentes que causan la contracción muscular circular y las descendentes que desencadenan relajación muscular. Se ha demostrado que el 5-HT₃ está involucrado en la motilidad intestinal y las secreciones gástricas. El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno cuya patogenia se centra en la señalización anormal de 5-HT. Una hipótesis es que el transportador de serotonina (SERT) es deficiente en eritrocitos en personas con SII. La emesis es un proceso que involucra la entrada periférica y central coordinada junto con la salida motora somática. Los componentes principales del reflejo de la emesis incluyen una porción del área postrema mejor conocida como la zona desencadenante de quimiorreceptores (CRTZ). Los receptores 5-HT desempeñan un papel importante en el desencadenamiento de la emesis ya que cuando los receptores 5-HT₃ son abundantes en el área postrema la emesis es provocada (8). El centro del vómito está localizado en la formación reticular ascendente del bulbo raquídeo. Se relaciona con el núcleo del tracto solitario y el área postrema. Recibe las aferencias tanto centrales como periféricas, mediante la zona gatillo quimiorreceptora (ZGQ), la cual está localizada en el piso del cuarto ventrículo. El núcleo del tracto solitario localizado en las cercanías del área postrema, es la encargada de integrar la información procedente de las fibras aferentes viscerales, en donde terminan las fibras sensoriales del trigémino y del nervio vago, lo cual explica algunas de las reacciones asociadas al vómito como la salivación, diaforesis, taquicardia y arritmias. Al ser estimulado alguno de los receptores antes mencionados, éstos reenvían la señal al centro del vómito, en donde se origina la respuesta eferente que se transporta a través de vías eferentes vegetativas (pares craneales V, VII, IX, X y XII) y somáticas (nervios frénicos, intercostales y abdominogenitales), para que finalmente de lugar al reflejo del vómito (24).

El reflejo del vómito es un mecanismo de defensa involuntario, regido por el centro del vómito. Dicho mecanismo consta de tres pasos:

- 1) Estímulos iniciadores, centrales y periféricos

Los estímulos periféricos provienen de la orofaringe (IX par craneal), de las vísceras abdominales (estímulos químicos y mecánicos conducidos por el X par craneal), del mediastino, peritoneo y pelvis renal, entre otros. Los estímulos

centrales provienen de la corteza cerebral, la propia ZGQ, núcleos del tallo cerebral, núcleos vestibulares (VIII par craneal), del centro visual, olfatorio y límbico.

2) Interpretación de estos estímulos por un centro integrador.

El centro integrador recibe las aferencias centrales y periféricas, directa o indirectamente a través de la zona gatillo quimiorreceptora (ZGQ), que es la otra zona integradora, esta carece de barrera hematoencefálica, por lo que recibe estímulos químicos presentes en la sangre o en el líquido cefalorraquídeo. El núcleo del tracto solitario localizado en las cercanías del área postrema, posiblemente sea la estructura encargada de integrar la información que proviene de las fibras aferentes viscerales, en donde terminan las fibras sensoriales del trigémino y del vago, lo que explica algunas de las reacciones asociadas al vómito como la salivación, diaforesis, taquicardia y arritmias.

3) La respuesta motora que expulsa el contenido gastrointestinal.

Al ser estimulado alguno o algunos de los receptores arriba mencionados, reenvían la señal al centro del vómito, en donde se origina la respuesta eferente que se conduce a través de vías eferentes vegetativas (pares craneales V, VII, IX, X y XII) y somáticas (nervios frénicos, intercostales y abdominogenitales), para dar lugar al reflejo nauseoso.

La mayoría de los fármacos antieméticos ejercen su acción por bloqueo de uno o más de estos receptores. Se conocen cinco diferentes tipos de receptores de 5-HT₃ en humanos: 5-HT_{3A}, 5-HT_{3B}, 5-HT_{3C}, 5-HT_{3D} y 5-HT_{3E}; los A, B y C se expresan en el sistema nervioso central, así como en las terminaciones nerviosas del vago, mientras que el 5-HT_{3D} y el 5-HT_{3E} predominan en el tracto gastrointestinal. La ZGQ es rica en receptores D₂ y 5-HT₃. El núcleo del tracto solitario posee múltiples receptores D₂, H₁, M₁, receptores μ del sistema opioide endógeno y receptores del sistema neuroquinina (29).

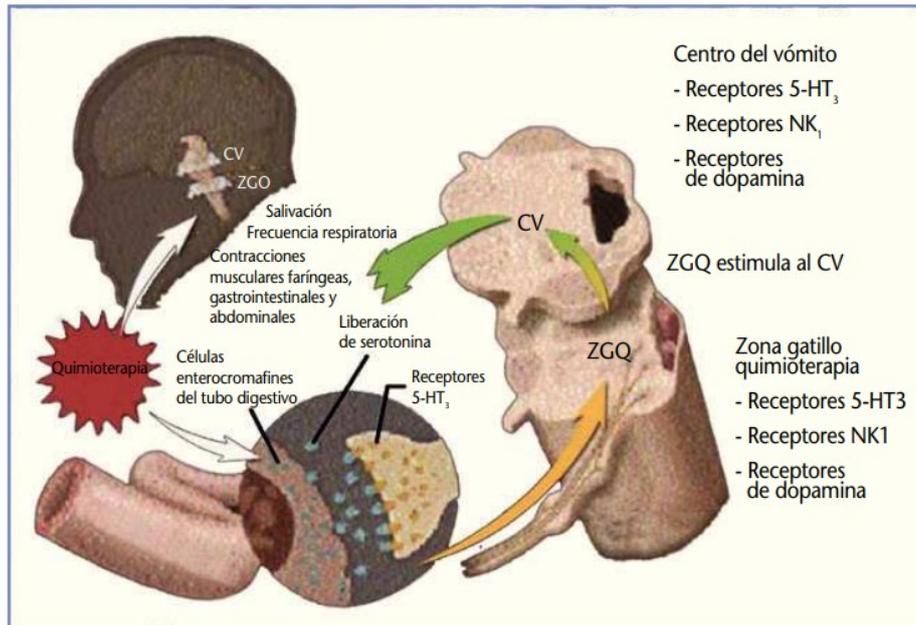


Figura 7. Fisiología del vómito. Tomada de: Colomer MC. Náuseas inducidas por quimioterapia emetógena. *offarm* [Internet]. 2008;27(1):77–80. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13114935>

Los neurotransmisores implicados en el proceso de la emesis son: serotonina, sustancia P, dopamina, histamina, endorfinas, acetilcolina, cannabinoides y GABA. Las células enterocromafines del tubo digestivo responden con la liberación del neurotransmisor serotonina.

La serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) se une a los receptores 5-HT₃, situados en el tubo digestivo, en terminaciones aferentes vagales, que envían estímulos al bulbo raquídeo. Al unirse al receptor 5-HT₃ y en combinación con todos los demás agentes implicados en el reflejo emético (30).

La serotonina se sintetiza a partir del aminoácido triptófano (**Figura 8**) en un proceso de dos pasos: la hidroxilación enzimática del triptófano a 5-hidroxitriptofano y la descarboxilación enzimática de este intermediario para formar 5-hidroxitriptamina también llamado: serotonina.

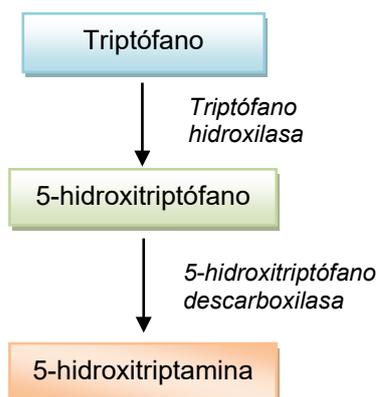


Figura 8. Síntesis de la serotonina. Elaboración propia con información tomada de: Kim E. Barret, Susan M. Barman, Heddwen L. Brooks, Jason X.J. Yuan. Neurotransmisores y neuromoduladores. En: Hans Serrano, editor. Ganong fisiología médica. 26ª edición. Mc Graw Hill; 2020.p.135-154

La serotonina se transporta a las vesículas por medio del transportador de monoamina vesicular (VMAT) y es recapturada por el transportador de serotonina (SERT). Existen 7 clases de receptores (**tabla 3**) para serotonina que se mencionan a continuación (5).

NT	Receptor	Localización	Segundo mensajero	Efectos en el canal	Agonistas	Antagonistas	
S E R O T O N I N A	5HT _{1A}	Núcleos del rafé del tronco encefálico	↓cAMP	↑K ⁺	8-OH-DPAT	Metergolina, espiperona	
	5HT _{1B}	Axones terminales	↓cAMP		Sumatriptán		
	5HT _{1D}	Axones terminales	↓cAMP	↓K ⁺	Sumatriptán		
	5HT _{2A}	Plaquetas	↑IP ₃ , DAG	↓K ⁺	Dobutamina	Ketanserina	
	5HT _{2C}	Cerebro	↑IP ₃ , DAG		A-metil-5-HT		
	5HT ₃	Terminales parasimpáticas del tubo digestivo Porción reticular ascendente del bulbo raquídeo			↑Na ⁺	A-metil-5-HT	Ondansetrón
	5HT ₄	Cerebro	↑cAMP	↓K ⁺	5-metoxitriptamina		

Tabla 3. Neurotransmisores y neuromoduladores. Elaboración propia con información tomada de: Kim E. Barret, Susan M. Barman, Heddwen L. Brooks, Jason X.J. Yuan. En: Hans Serrano, editor. Ganong fisiología médica. 26ª edición. Mc Graw Hill; 2020.p.135-154

Los subtipos de receptor 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, y 5HT_{1D} activan un conducto de K⁺ operado un receptor e inhiben un conducto de Ca⁺ controlado por voltaje. En específico el receptor 5HT_{1A} se encuentra en los núcleos del rafé del tronco encefálico, en donde actúa como un autorreceptor somatodendrítico inhibitor en los cuerpos celulares de neuronas serotoninérgicas, los receptores 5HT_{1D} y 5HT_{1B}, funcionan como autorreceptores en los axones terminales, inhibiendo la liberación de 5-hidroxitriptamina (5HT). Los receptores 5HT_{2A} y 5HT_{2C} activan a la fosfolipasa A₂ lo que provoca la liberación de ácido araquidónico. Por otro lado, el receptor 5HT₃, es el único receptor de neurotransmisor amina que funciona como conducto iónico operado por ligando y se encuentra en terminales parasimpáticas del tubo digestivo y participan en la respuesta emética. Por último, la activación de los receptores 5HT₄ se acoplan con G_s para activar la adenilato ciclasa y aumenta el AMPc intracelular, este receptor evoca la secreción en el tubo digestivo y facilita el reflejo peristáltico (9).

Los cuerpos celulares principales de las neuronas 5HT se localizan en los núcleos del rafé del tronco encefálico, los cuales se proyectan en el cerebro y la médula espinal. La liberación de serotonina no solo se lleva a cabo en las sinapsis sino también se realiza en sitios de tumefacción axonal llamados varicosidades, de esta manera actúa como un neuromodulador y no como neurotransmisor.

Los trastornos de ansiedad y depresión así como los medicamentos utilizados para estos trastornos, que son inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) sugieren la participación de la 5HT en el mecanismo neuroquímico. La inhibición de la recaptación de 5HT mediante el transportador SERT, prolonga el tiempo de permanencia de 5HT en la sinapsis. Los agonistas de acción directa de los receptores de 5HT tienen diversas estructuras químicas y propiedades farmacológicas entre los que se encuentran los que se usan para el tratamiento de migraña, ansiedad, depresión, vómito causado por quimioterapia y trastornos de la motilidad gastrointestinal. Si hablamos de los antagonistas son muy variables, la ketanserina es el antagonista prototipo del receptor 5HT_{2A}, entre los antagonistas del receptor

5HT₃ se encuentran los medicamentos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales.

El aumento excesivo de la concentración de 5HT en el cuerpo puede causar el síndrome serotoninérgico, que se caracteriza por un conjunto de síntomas observados en pacientes que inician o aumentan la dosis de un tratamiento con antidepresivos combinado con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (9).

1.4.8 Sustancia P.

Es un polipéptido el cuál contiene 11 residuos de aminoácidos, se encuentra en el intestino y en varios nervios periféricos y en el SNC y forma parte de los polipéptidos llamados taquiquinas, por otro lado también pertenecientes a esta familia encontramos a la neuroquinina A y neuroquinina B. Los receptores de la neuroquinina son GPCR y se identifican como NK₁, NK₂ y NK₃. La sustancia P es el ligando para los receptores NK₁. Cabe mencionar que se encuentra en el sistema nigrostriatal donde su concentración es proporcional a la de la dopamina y en el hipotálamo donde ayuda a la regulación neuroendocrina. Los pentapéptidos denominados como encefalinas que enlazan a la metencefalina y leuencefalina que son receptores opioides. Las encefalinas se encuentran en las terminaciones nerviosas del tubo digestivo y en el cerebro y funcionan también como transmisores sinápticos.

1.4.9 Transmisores gaseosos.

El óxido nítrico (ON) es un compuesto liberado por el endotelio de los vasos sanguíneos, se sintetiza a partir de la arginina, es un gas que atraviesa las membranas celulares y se une a la guanilil ciclasa. Este transmisor gaseoso no se almacena en vesículas, sino que se sintetiza en sitios postsinápticos y se difunden en lugares cerca de la neurona, su síntesis se puede dar por la activación de los receptores de NMDA, lo que provoca el paso de Ca²⁺ y activa la sintasa de NO neuronal, por lo tanto se comunica con terminaciones presinápticas para que mejore la liberación de glutamato.

Al igual que el NO, el CO actúa como mensajero intracelular para que se estimula la guanilil ciclasa para que module la neurotransmisión y sea implicado en el olfato y el dolor (5).

2. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

El uso de medicamentos implica un riesgo que podría desencadenar situaciones en donde se vea afectado el bienestar físico, mental y social de los pacientes inherentes a su condición clínica, sin embargo, las estrategias farmacológicas al uso de polifarmacia y politerapia, brindan resultados satisfactorios en las diferentes afecciones del paciente. La complejidad de esta estrategia terapéutica radica en el diseño y uso de la misma para que logre resultados satisfactorios y minimice a corto, mediano o largo plazo las enfermedades de los pacientes.

El tratamiento óptimo de las enfermedades, en muchas ocasiones no se logra con el uso de un solo medicamento, las guías internacionales de práctica clínica recomiendan el uso de estrategias terapéuticas que contemplan la combinación de dos o más medicamentos con la finalidad de disminuir las reacciones adversas, el tiempo de exposición a los fármacos y sus excipientes, así como favorecer un sinergismo dinámico o cinético en virtud de aumentar la eficiencia y eficacia terapéutica. Las interacciones farmacológicas se pueden observar con más frecuencia en pacientes adultos mayores, a quienes se les prescriben varios medicamentos para cada una de sus afecciones relacionadas con el envejecimiento; por lo tanto, la interacción farmacológica es un evento que aparece cuando la acción de un medicamento administrado es modificado por otro fármaco.

La magnitud de las interacciones farmacológicas se manifiesta de manera cuantitativa cuando el efecto del fármaco administrado aumenta o disminuye ó de forma cualitativa, con la aparición de un síntoma inesperado, en virtud de la exposición al fármaco o fármacos administrados de forma concomitante o secuencial. Existen dos entidades farmacológicas que son: fármaco precipitante, el cual se refiere a aquel que genera cambio en el efecto del otro, que es el fármaco objeto (**Figura 8**). La importancia de una interacción farmacológica es

directamente proporcional a la frecuencia de la misma y la gravedad del efecto terapéutico que produce en el paciente (**Figura 9**) (10).



Figura 9. Factores que intervienen en el desarrollo de las interacciones farmacológicas. Elaboración propia con información tomada de: Adolfo Daniel Rodríguez Carrizales, Norma Alejandra Rodríguez Jiménez, Abel Hernández Chávez. Interacciones farmacológicas. En: Chávez AH, editor. Farmacología general: una guía de estudio. McGraw-Hill Interamericana; 2014. p. 138.

Tipo de interacción farmacológica	Características
Farmacodinámicas	Producidas a nivel de la biofase (receptores), alterando la biodisponibilidad y respuesta del segundo fármaco.
Farmacocinéticas	Se producen en los procesos de liberación, absorción, biotransformación y eliminación, ocasionando variaciones de la biodisponibilidad
Incompatibilidades farmacéuticas	Tienen lugar en ambientes experimentales, por lo general fuera del organismo, cuando se prepara y administran los fármacos por reacciones físico-químicas.

Figura 10. Interacciones farmacológicas. Elaboración propia con información tomada de: Adolfo Daniel Rodríguez Carrizales, Norma Alejandra Rodríguez Jiménez, Abel Hernández Chávez. Interacciones farmacológicas. En: Chávez AH, editor. Farmacología general: una guía de estudio. McGraw-Hill Interamericana; 2014. p. 138.

2.1 Farmacocinética.

La farmacocinética es el área de la farmacología que se encarga del estudio de la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas del fármaco e involucra procesos que determinan los cambios que sufre el medicamento en su recorrido por el organismo (12). Después de su administración el fármaco debe ser absorbido y luego distribuido a través de los vasos del sistema circulatorio y linfático, además debe sobrevivir al metabolismo y eliminación. La absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos son los procesos de la farmacocinética. Las características de un fármaco que predicen su movimiento y disponibilidad en los sitios de acción son: tamaño, estructura molecular, grado de ionización, solubilidad y unión con proteínas séricas y tisulares.

2.1.1 Absorción y biodisponibilidad.

La absorción es el traslado de un fármaco desde su sitio de administración hasta el compartimento central, mientras que la biodisponibilidad se refiere a la magnitud fraccionaria de una dosis administrada de fármaco que alcanza su sitio de acción o un fluido biológico, desde el cual el fármaco tiene acceso a su sitio de acción. Un fármaco que es administrado vía oral, debe ser absorbido primero por el tracto GI, pero la absorción neta está limitada por las características de la forma de dosificación, propiedades fisico-químicas del fármaco, el ataque metabólico en el intestino y por el transporte a través del epitelio intestinal y hacia la circulación portal. El fármaco absorbido continúa con su movimiento y pasa a través del hígado, donde se puede metabolizar y excretarse por la bilis antes de que ingrese a la circulación sistémica. Por lo tanto, menos de la totalidad de la dosis administrada puede alcanzar la circulación sistémica y distribuirse a los sitios de acción del fármaco. Si la capacidad metabólica o excretora del hígado e intestino es grande, la biodisponibilidad se reducirá sustancialmente.

2.1.2 Distribución.

Después de la absorción, un fármaco se distribuye en los líquidos intersticiales e intracelulares en función de sus propiedades fisicoquímicas, de la

velocidad de distribución del fármaco a órganos y compartimentos individuales y de la capacidad de esas regiones para interactuar con el fármaco. El hígado, riñón, cerebro y otros órganos profundos reciben la mayor parte del fármaco; la distribución a músculos, vísceras, piel y grasa es más lenta, esta fase de distribución puede tomar de minutos a horas antes de que la concentración del fármaco en el tejido esté en equilibrio con su concentración sanguínea. La difusión del fármaco en el líquido intersticial se produce más rápidamente debido al endotelio capilar altamente permeable. Por lo tanto, la distribución del fármaco en los tejidos se determina por la participación de éste entre la sangre y el tejido en particular.

2.1.3 Metabolismo de fármacos.

Los tres aspectos esenciales del metabolismo de los fármacos, desde el punto de vista de la farmacocinética, son los siguientes:

1. *Cinética de primer orden.* La cantidad de fármaco metabolizado por unidad de tiempo es proporcional a la concentración plasmática del fármaco y la fracción del fármaco eliminada por el metabolismo es constante.
2. *Cinética de orden cero.* Hay algunos fármacos como el etanol y la fenitoína que su capacidad metabólica se satura a las concentraciones usualmente empleadas, y el metabolismo del fármaco se convierte de orden cero; es decir, una cantidad constante de fármaco se metaboliza por unidad de tiempo, también puede ocurrir con concentraciones altas, a medida que la capacidad metabólica para el fármaco se satura.
3. *Enzimas inducibles de biotransformación.* Los principales sistemas que metabolizan fármacos son enzimas inducibles de amplio espectro con algunas variaciones genéticas predecibles. Los fármacos que son sustratos en común para una enzima que los metaboliza pueden interferir con el metabolismo de cada uno, o un fármaco puede inducir o incrementar el metabolismo de sí mismo u otros fármacos (12).

2.1.4 Excreción.

La excreción se refiere a la eliminación definitiva de los fármacos, este proceso se lleva a cabo principalmente a través de los riñones, vías biliares e intestino y en menor proporción en pulmones, saliva, sudor, leche materna, entre otros (**Figura 10**).

Existen dos vías para la excreción de los fármacos que son: (12)

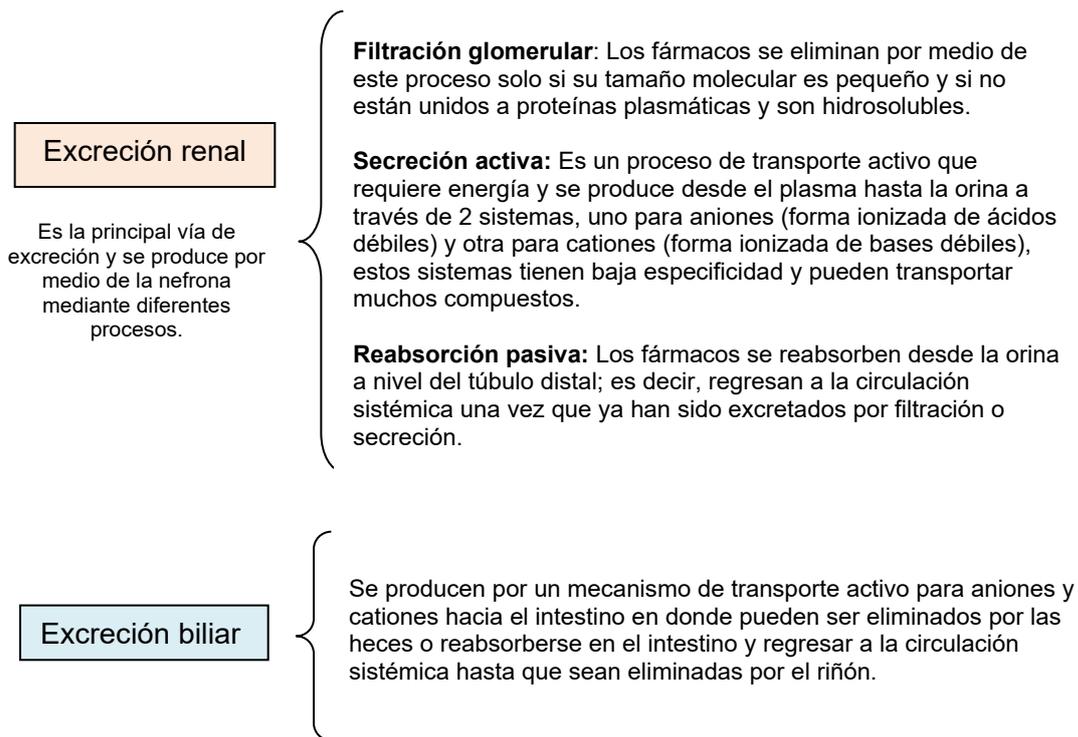


Figura 11. Excreción de fármacos. Elaboración propia con información tomada de: Rosa Ventura-Martínez, Alfonso E.C.S. Farmacocinética. En: Espinosa Meléndez Teresa, editor. Farmacología y terapéutica en odontología. Editorial Médica Panamericana; p. 15–23.

2.2 Farmacodinamia

La farmacodinamia es la interacción de un fármaco con macromoléculas específicas que determina una secuencia de cambios bioquímicos y fisiológicos que generan una respuesta, así como el estudio del mecanismo de acción de los fármacos. La mayoría de los fármacos producen su efecto mediante la unión de macromoléculas de naturaleza proteica que son denominados receptores, cabe

destacar que una interacción es un proceso saturable ya que estaría limitado por el número de receptores presentes y por la afinidad del fármaco a su receptor; de esta manera, cuando todos los receptores se encuentren ocupados, no se modificará la magnitud de la respuesta aunque se incremente la dosis del fármaco (13).

Los receptores se pueden clasificar de acuerdo a su mecanismo de transducción (mecanismo mediante los cuales las señales transmitidas entre células, se transforman en señales bioquímicas) en:

- Receptores acoplados a proteínas G

Los receptores acoplados a proteínas G están constituidas por 3 subunidades, denominadas alfa (α), beta (β) y gamma (γ) las cuales cuando están en estado de reposo forman un complejo. Cuando la proteína G es activada por los fármacos, la subunidad α se separa de las otras e interactúa con otros efectores celulares como la adenilato ciclasa, la cual es una enzima que cataliza la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) en monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y la fosfolipasa C (PLC) que cataliza el fraccionamiento de difosfato de fosfatidilinositol (PIP₂), un fosfolípido membranar, generando el trifosfato de inositol (IP₃) y el diacilglicerol (DAG). Todo esto se menciona ya que el AMPc, IP₃, y DAG son segundos mensajeros, y son responsables de diversas acciones en el interior de la célula. Cada uno de estos mensajeros tiene una función distinta, el IP₃ se difunde a través del citosol y se une a su receptor favoreciendo la salida del Ca⁺ que se encuentra almacenado ahí, de igual manera el DAG activa la proteincinasa C (PKC), cuya actividad también es dependiente de Ca⁺. Los segundos mensajeros junto con el calcio, permiten que las señales que provienen de la interacción de un ligando con su receptor, se conviertan en mecanismos que conducen una respuesta celular.

- Receptores acoplados a canales iónicos.

Los canales iónicos se encargan de la regulación del flujo de iones, la actividad de estos canales se controlan por la presencia de sus ligando endógenos o por la administración de algunos fármacos. A los receptores que están acoplados a estos canales se les conoce como inotrópicos y cuando se activa, produce un cambio en el canal abriéndolo y facilitando el flujo de iones.

Es importante mencionar que la actividad del canal iónico será regulada por la unión del fármaco a determinados puntos de la estructura del canal (13).

- Receptores unidos a enzimas.

La actividad de las enzimas está regulada por un ligando endógeno. Estas moléculas son receptoras para hormonas y factores de crecimiento, la unión del ligando al receptor induce un cambio conformacional en el segundo y estimula la actividad de tirosincinasas citosólicas. Los mecanismos de acción que se desencadenan, incluyen la dimerización y autofosforilación de los residuos de tirosina fosforilada inducen la entrada de proteínas que están involucradas en la vía de señalización y como consecuencia en el control de varias funciones celulares. Cabe mencionar que las enzimas tienen un papel importante ya que son blancos importantes para la acción de algunos fármacos, ya que pueden alterar su actividad a través de mecanismos de inhibición, activación o generando un falso sustrato. Entre los fármacos que actúan por inhibición enzimática podemos mencionar al acetil salicílico, naproxén, ibuprofén, ketorolaco, diclofenaco, clonixinato de lisina, etc. Estos medicamentos inhiben irreversiblemente a la ciclooxigenasa, realizando un cambio en la enzima e impidiendo la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos para que a través de este mecanismo se produzca un efecto analgésico, antipirético y antiinflamatorio. Algunos fármacos pueden actuar como un falso sustrato de alguna enzima, esto para crear un producto con una menor potencia que el que está producido por un sustrato natural.

- Receptores acoplados a proteínas transportadoras.

La función de las proteínas transportadoras es el de llevar iones y otras moléculas como glucosa o neurotransmisores al interior de la célula. Estas proteínas son muy específicas debido a que tienen un sitio de reconocimiento, el cual es utilizado como blanco farmacológico. Entre los fármacos que pueden ser utilizados como inhibidores de proteínas transportadoras están los antidepresivos, ya que estos fármacos se unen al transportador e impiden la recaptura de neurotransmisores como la serotonina y/o noradrenalina por las terminaciones nerviosas, produciendo un aumento en las concentraciones de estos neurotransmisores en la hendidura sináptica.

- Receptores intracelulares.

Estos receptores no se encuentran en la membrana celular sino en el interior de la misma, cuando el ligando entra al núcleo de la célula e interactúa con su receptor, se forma un complejo ligando-receptor el cual se une a la cadena de ADN, produciendo una regulación de la expresión de genes que alteran la síntesis de proteínas. Algunos ejemplos de los fármacos que activan estos receptores encontramos a los esteroides, hormonas tiroideas, vitamina D y el ácido retinoico.

La capacidad de los fármacos de unirse a un receptor específico se le conoce como afinidad y la posibilidad que tienen para generar una respuesta que mimetiza a la del ligando se le conoce como actividad intrínseca. Los agonistas son moléculas que tienen afinidad y actividad intrínseca. Los fármacos que tienen solamente afinidad por el receptor y carecen de actividad intrínseca, es decir, son incapaces de generar una respuesta se les conoce como antagonistas, éstos suelen utilizarse para bloquear o disminuir la respuesta producida por los agonistas. El antagonismo puede llevarse a cabo siempre y cuando el agonista y el antagonista compartan la misma afinidad hacia el receptor.

3. SÍNDROME SEROTONINÉRGICO

El síndrome serotoninérgico (SS) constituye una emergencia médica y cuya incidencia va en aumento en relación al mayor empleo de medicamentos que promueven la neurotransmisión serotoninérgica, donde los efectos agonistas se amplifican por la polifarmacia y sus interacciones farmacológicas (14). El conjunto de sus manifestaciones: mentales, autonómicas y neuromusculares, es consecuencia por una sobreestimulación de receptores de serotonina, centrales y periféricos (15). Este síndrome puede desencadenarse al iniciar un tratamiento con algún medicamento con acción sobre la serotonina, así mismo, por interacciones farmacológicas entre varios medicamentos o después de una sobredosis intencional de un fármaco en particular y/o droga. Este exceso de serotonina produce una serie de hallazgos y manifestaciones clínicas como son: midriasis, taquicardia, diaforesis, fiebre menos de 41°C, ansiedad, acatisia, clonus, hiperreflexia leve, tremor intermitente, los cuales serán mencionados más adelante a más profundidad. Estas manifestaciones pueden variar desde síntomas leves hasta los más severos que ponen en riesgo la vida de los pacientes, por lo que es de suma importancia reconocer el síndrome para su diagnóstico temprano y abordaje más adecuado, pues repercute significativamente en el pronóstico (17).

3.1 Antecedentes históricos

El Síndrome serotoninérgico es una manifestación tóxica dependiente de la estimulación serotoninérgica, fue descrito en 1955 por primera vez por Mitchell como encefalitis tóxica, en 1960 lo describieron John A. Oates y Albert Sjostrand como síndrome indolamina, y en 1982 aparece con el nombre de síndrome serotoninérgico (**figura 11**) (25). John A. Oates y Albert Sjostrand, en su estudio titulado “Efectos *neurológicos del triptófano en pacientes que reciben tratamiento inhibidor de la monoaminoxidasa*” descubrieron que después de la inhibición de la enzima monoamino oxidasa, el triptófano se convierte en un agente activo capaz de alterar las funciones del sistema nervioso central. Este fenómeno fue descubierto durante estudios bioquímicos sobre la formación de triptamina a partir de triptófano en el hombre.

En ese estudio se administraron vía oral de 20 a 50 mg/ kg del aminoácido triptófano en pacientes con una variedad de trastornos, premedicados con un inhibidor de la monoaminoxidasa y observaron que esta combinación desencadenó una serie de alteraciones neurológicas como somnolencia, marcha inestable, hiperreflexia asociada, resistencia al estiramiento pasivo y signo de Babinski, mareo al ponerse de pie (sin cambios en la presión arterial), así como clonus del tobillo izquierdo fácilmente inducido y temblores clónicos tanto en los brazos como en las piernas, además, se experimentó una sensación de “escalofrío” que fue más marcada en los pies y piernas, y náuseas leves. De esta manera Oates y Sjoerdesma concluyeron que los signos y síntomas observados en los pacientes habían sido producidos por una alta concentración de triptamina y 5HT (18).

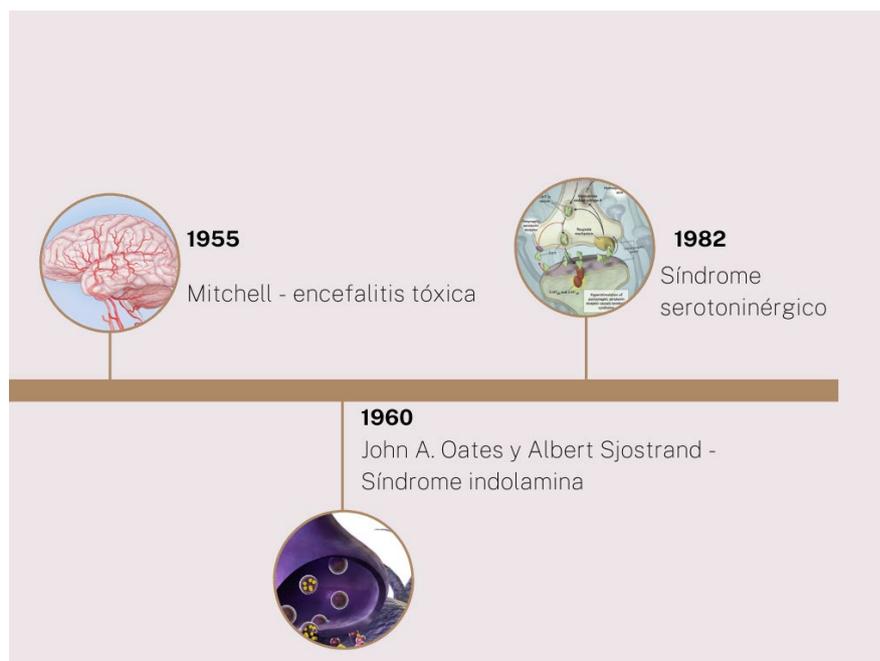


Figura 12. Antecedentes históricos del síndrome serotoninérgico. Elaboración propia, con información tomada de: Ronald GA. El síndrome serotoninérgico. Revista médica de la universidad de costa rica [Internet]. 2009 [consultado 12 Feb 2023];3 No.2:1–16. Disponible en: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/12378/7838-10630-1-PB.pdf>

3.2 Epidemiología.

Desde el año 2012 según The National Center for Health Statistics (Centro Nacional de Estadísticas de Salud), la depresión es un problema médico muy común entre la población (16). Los ISRS son el grupo de medicamentos que más se relacionan con el síndrome serotoninérgico y se cree que su incidencia creciente es paralela al uso cada vez mayor de agentes serotoninérgicos en la práctica médica, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los medicamentos más recetados para adultos mayores y de mediana edad (16). En el 2003 la Asociación Americana de Centros de Control de Intoxicaciones reportó 55,977 intoxicaciones con ISRS, de los cuales 9,493 fueron de moderada a severa intensidad y en 106 casos se reportó la muerte (18). La incidencia del síndrome serotoninérgico se relaciona con el incremento en el diagnóstico y tratamiento farmacológico del trastorno depresivo, también se podría asociar con el aumento en la mala prescripción de medicamentos por parte de los profesionales de la salud, el intento de suicidio con sobredosis de medicamentos antidepresivos y por último el incremento en el uso de opioides en el manejo del dolor (19).

3.3 Fisiopatología.

La serotonina o 5-Hidroxitriptamina (5-HT) es un neurotransmisor de tipo monoamina que se deriva de la hidroxilación y descarboxilación del aminoácido triptófano, reacción que es catalizada por medio de la enzima triptófano hidroxilasa (19). Esta reacción enzimática se lleva a cabo a nivel del SNC, específicamente por medio de las neuronas serotoninérgicas en el SNC. El extremo rostral de este sistema ayuda a modular la vigilia, la ingesta de alimentos, la termorregulación, la migraña, emesis y el comportamiento sexual, por otro lado, las neuronas del rafe en su parte inferior y la médula tienen participación en la regulación de la nocicepción y el tono motor. La serotonina se produce principalmente por las células enterocromafines intestinales y participa en la regulación de la motilidad gastrointestinal, la vasoconstricción, contracción uterina y la broncoconstricción, de igual manera se encuentra en las plaquetas, en donde ayuda a la agregación plaquetaria (16). Después de que se lleva a

cabo su síntesis, se almacena en vesículas en las terminaciones neuronales presinápticas, para después ser liberadas en la hendidura sináptica, por medio de exocitosis para lograr su blanco efector en los receptores de serotonina que se encuentran en las células postsinápticas (19). Tanto la cantidad de vesículas como su acción, están reguladas por una combinación de mecanismos de recaptación, circuitos de retroalimentación y enzimas metabolizantes (16). Dicho proceso tiene distintos mecanismos de control, los cuales sirven como reguladores, evitando una respuesta fisiológica secundaria exagerada o una sobreestimulación de los receptores serotoninérgicos. Uno de estos mecanismos ocurre al momento de que se libera 5-HT a la hendidura sináptica, ésta no solo se acopla a los receptores postsinápticos, sino que también se activan autorreceptores presinápticos de 5-HT, los cuales inhiben la exocitosis de más 5-HT. Otro mecanismo de control es por medio de la recaptación de 5-HT, la cual se da por parte de una proteína transportadora, que se encuentra localizada en la membrana celular, cuya principal función es la de transportar 5-HT previamente liberado a la hendidura sináptica hacia el interior de la neurona presináptica nuevamente, donde será metabolizada (19).

El primer paso en el metabolismo de la serotonina es la desaminación al ácido 5-hidroxiindoleacético, el cual es realizado por medio de la monoaminoxidasa (MAO) tipo A. Los receptores de la serotonina se dividen en 7 familias de 5-hidroxitriptamina (5-HT), los cuales son: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇; y de éstos algunos se subdividen en múltiples miembros, como, por ejemplo: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D}, 5-HT_E y 5-HT_{1F}. Ningún receptor en específico es el responsable del desarrollo del síndrome serotoninérgico, aunque hay evidencia en donde coinciden que el agonismo o la estimulación de los receptores postsinápticos 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} se han visto implicados en el síndrome serotoninérgico. El subtipo 5-HT_{1A}, puede contribuir por medio de una interacción farmacodinámica, en la que el aumento de las concentraciones sinápticas del agonista de la serotonina, satura los 7 subtipos de receptores (16).

3.4 Etiología

El síndrome serotoninérgico se produce por una sobreestimulación de los receptores 5-HT_{1A} tanto en el sistema nervioso central como en el periférico y se relaciona con la interacción o sobredosis de ciertos medicamentos como son: medicamentos ISRS (inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina), antidepresivos, e IMAO (inhibidores de la monoamino oxidasa), antipsicóticos, antieméticos, analgésicos, entre otros (20). Puede ocasionarse por la combinación de medicamentos que tengan como finalidad aumentar la neurotransmisión serotoninérgica. De igual manera está relacionado con la administración concomitante de dos agentes serotoninérgicos, pero también puede ocurrir al iniciar un tratamiento con un solo fármaco serotoninérgico o al aumentar la dosis del mismo en individuos que sean sensibles a la serotonina. Existen diversas formas en que esto pueda ocurrir: por aumento de la síntesis o mayor liberación de la serotonina, por el agonismo directo del receptor 5-HT, por la inhibición de la recaptación de serotonina o la disminución del metabolismo de la misma (16).

3.5 Fármacos desencadenantes de síndrome serotoninérgico

Gran parte de los medicamentos que se asocian con el síndrome serotoninérgico, son antidepresivos tales como: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina (IRSN) (16). Se ha descrito en la literatura que el uso de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) en uso concomitante con un inhibidor de la enzima monoaminoxidasa (IMAO) son la causa más común en este síndrome. De igual manera se menciona que los episodios de síndrome serotoninérgico asociados a un IMAO son más severos y desencadenan diversos efectos e incluso la muerte (21). Existen otros grupos de medicamentos como se muestra en la **tabla 4**, que pueden desencadenar al síndrome serotoninérgico entre los cuales están: los antipsicóticos atípicos, analgésicos opioides, triptanos, antieméticos, antitusígenos y antimicrobianos, además de algunas drogas de abuso (16).

Medicamentos relacionados con el síndrome serotoninérgico	
ISRS	<i>Sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram.</i>
Antidepresivos	<i>Trazadona, nefazodona, buspirona, clomipramina, venlafaxina, selegilina, duloxetina, bupropion.</i>
IMAO	<i>Fenelzina, moclobemida, dorgilina, isocarboxazida</i>
Antipsicóticos	<i>Risperidona, olanzapina, mirtazapina</i>
Anticonvulsivantes	Potenciadores inhibición GABA (<i>valproato</i>) bloqueadores de canales de sodio (<i>carbamazepina</i>)
Analgésicos	<i>Meperidina, fentanil, tramadol, pentazocina, morfina, codeína, metadona, tapentadol, oxicodona, buprenorfina</i>
Antieméticos	Antagonistas del receptor 5-HT3 (<i>ondansetrón, ganisetrón</i>) antagonistas receptores de dopamina (<i>metoclopramida</i>)
Antimigrañosos	Sumatriptán (<i>triptano</i>)
Fármacos bariátricos	Sibutramina
Antibióticos	Linezolid (efecto IMAO)
Antiviral	Ritonavir (inhibe el citocromo p-450)
Antitusígeno	Dextrometorfano
Drogas de abuso	3,4-metilendioximetanfetamina (<i>MDMA o éxtasis</i>), dietilamida de ácido lisérgico (<i>LSD-25</i>), cocaína.

Tabla 4. Medicamentos relacionados con el síndrome serotoninérgico. Elaboración propia con información tomada de: Melissa Mora Azofeifa, Juan Carlos Vega Chaves, Sinaí Vásquez Jiménez, Fabiola Arias Díaz. Síndrome Serotoninérgico. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD [Internet] 2019[consultado 14 Feb 2023];16.

3.6 Prescripción farmacológica como responsable de la aparición del síndrome

A continuación, se describirán los fármacos que pueden desencadenar síndrome serotoninérgico en 2 grupos que serán del grupo A o del grupo B (**Tabla 5**), en función de si se deben evitar, tener precaución o monitorear:

→ **Evitar:** Grupo A con Grupo A o Grupo A con Grupo B.

→ **Precaución:** Dos o más fármacos del Grupo B aún más cuando UNO es usado en altas dosis.

→ **Monitorear:** Si se utiliza un fármaco del Grupo B y se añade un segundo fármaco del Grupo B, se recomienda iniciar a bajas dosis, y luego ir

incrementando la dosis de forma prudencial y estar atentos a los síntomas durante 24-48 horas después de cada cambio (25).

GRUPO A	GRUPO B
IMAO A y B no selectivos e irreversibles	Antidepresivos
Isoniazida Fenelzina Tranilcipromina	ISRS: Paroxetina, fluvoxamina, sertralina, citalopram, escitalopram, fluoxetina ISRN: Venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina Antidepresivos tricíclicos: Clomipramina, imipramina
IMAO A y B no selectivos y reversibles	Opioides y otros fármacos para el dolor
Linezolid	Tramadol, meperidina, metadona, fentanilo (improbable que causen SS con morfina, codeína, oxicodona, buprenorfina)
IMAO B selectivo e irreversible	Tos, resfriado y alergia
Selegilina (no selectiva a altas dosis) Rasagilina	Dextrometorfano, clorfeniramina Productos herbales Hierba de San Juan, L-triptófano, fármacos para dieta
IMAO A selectiva y reversible	Fármacos ilegales
Meclobemida Azul de metileno (no selectivo a altas dosis)	Éxtasis (MDMA), anfetamina, cocaína

Tabla 5. Clasificación de fármacos que producen síndrome serotoninérgico. Elaboración propia con información tomada de: Escuela de farmacia. Universidad de Waterloo. [Internet]. [Consultado 12 Abril 23] Disponible en: <https://uwaterloo.ca/pharmacy/resources-services-and-initiatives/health-resources/pharmacy5in5-resources#SerotoninSyndrome>

3.7 Analgésicos prescritos en Odontología

El dolor en la consulta dental suele ser el resultado de una inflamación o de una intervención quirúrgica o periodontal. Este dolor forma parte de los dolores nociceptivos que se localizan en el extremo periférico de las neuronas aferentes y su activación da lugar a potenciales de acción que se transmiten al sistema nervioso central después de hacer sinapsis en los ganglios de la asta posterior. Las neuronas aferentes forman parte del grupo de las fibras C y las fibras Aq delgadas, no mielinizadas. Como ya se ha comentado, la excitación de los nociceptores puede provocar la liberación de mediadores del dolor

endógenos (histamina, H⁺, K⁺, prostaglandinas, bradicinina y otros muchos) y a su vez potencian la señal primaria disminuyendo el umbral de excitación o al aumentar la eficiencia de la transmisión sináptica de la excitación. Los mecanismos indicados rigen para la percepción de dolores «fisiológicos», es decir, dolores que se perciben cuando los estímulos fisiológicos superan el umbral de dolor. Su tratamiento debe ir centrado en erradicar la causa. En caso de contraindicaciones o de fracasar el tratamiento con principios activos del grupo mencionado se pueden utilizar los opioides como fármacos de reserva. En los pacientes con dolor suelen verse afectada la biodisponibilidad, lo que puede compensarse con la elección de formas farmacéuticas adecuadas de los principios activos del analgésico.

En nuestra práctica diaria, uno de los medicamentos analgésicos utilizados es el tramadol, que como se mencionó al principio es un potente analgésico de acción central, considerado en el grupo de los agonistas opiáceos. Su mecanismo de acción se centra en la afinidad que tiene para el receptor μ y activa sistemas descendientes inhibitorios del dolor, inhibiendo la reutilización de noradrenalina y serotonina.

Su uso se basa en el tratamiento de dolores moderados a severos, de origen agudo o crónico, puede utilizarse como analgésico preoperatorio antes o después de una extracción o como complemento de anestesia quirúrgica, en procedimientos de exploración diagnósticos dolorosos (27).

3.8 Manifestaciones clínicas

Las características clínicas del síndrome serotoninérgico se relacionan directamente con las funciones de las neuronas serotoninérgicas en el SNC y SNP. Los síntomas incluyen cambios en el estado mental: insomnio, ansiedad, agitación, confusión y letargo, alteraciones autonómicas: diaforesis, midriasis, taquicardia, hipertermia, hipertensión, vómitos, hiperactividad en el tracto gastrointestinal y diarrea, y anomalías neuromusculares: rigidez muscular, acatisia, clonus, convulsiones, hiperreflexia y el signo de Babinski bilateral (**Tabla 6**) (19). Los receptores de serotonina tipo 5-HT_{1A}, se encuentra en los núcleos grises centrales, los núcleos del rafe en el bulbo y su estimulación se

relaciona a la hiperreflexia, agitación y ansiedad, por otro lado, los receptores 5-HT_{2A} están asociados a hipertermia, incoordinación y excitación neuromuscular (18).

Leves	Midriasis, taquicardia, diaforesis, fiebre menos de 41°C, ansiedad, acatisia, clonus, hiperreflexia leve, tremor intermitente, emesis.
Moderados	Fiebre de más de 41°C, diarrea, diaforesis, taquicardia, confusión, agitación, hiperreflexia, clonus inducible, clonus ocular y mioclono.
Severos	Fiebre más de 41°C, delirium, coma, clonus espontáneo, tono muscular aumentado, hiperreflexia y mioclono sustancial.

Tabla 6. Clasificación de manifestaciones del SS según su gravedad. Elaboración propia con información tomada de: Melissa Mora Azofeifa, Juan Carlos Vega Chaves, Sinaí Vásquez Jiménez, Fabiola Arias Díaz. Síndrome Serotoninérgico. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD [Internet] 2019[consultado 14 Feb 2023];14–9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2019/ucr193c.pdf>

La presentación de los síntomas es muy variable, ya que abarca desde la sintomatología leve hasta la severa y conforme va aumentando la severidad del cuadro clínico, pueden empezar a surgir complicaciones más graves como son: acidosis metabólica, rhabdomiólisis, falla renal, síndrome de distrés respiratorio agudo y la muerte (19).

Los síntomas suelen aparecer en las primeras 24 horas posteriores al uso de un segundo fármaco serotoninérgico o al aumentar la dosis de un fármaco que ya se encuentra en uso. El 50% presenta algún síntoma a las 2 horas de ingerir el segundo medicamento, y un 60% acude al médico en las 6 horas después de la ingesta de los medicamentos (18).

3.9 Diagnóstico

Se propusieron los criterios de Hunter (**Figura 12**), en donde el síndrome serotoninérgico puede diagnosticarse en el contexto de la exposición reciente a un fármaco serotoninérgico con cualquiera de las combinaciones de los síntomas y que a diferencia de los criterios de Sternbach tienen un 84% de sensibilidad y 97% de especificidad (20).

3.9.1 Criterios de Hunter

Para empezar con estos criterios, el paciente debe haber consumido un fármaco serotoninérgico y tener uno de los siguientes síntomas:

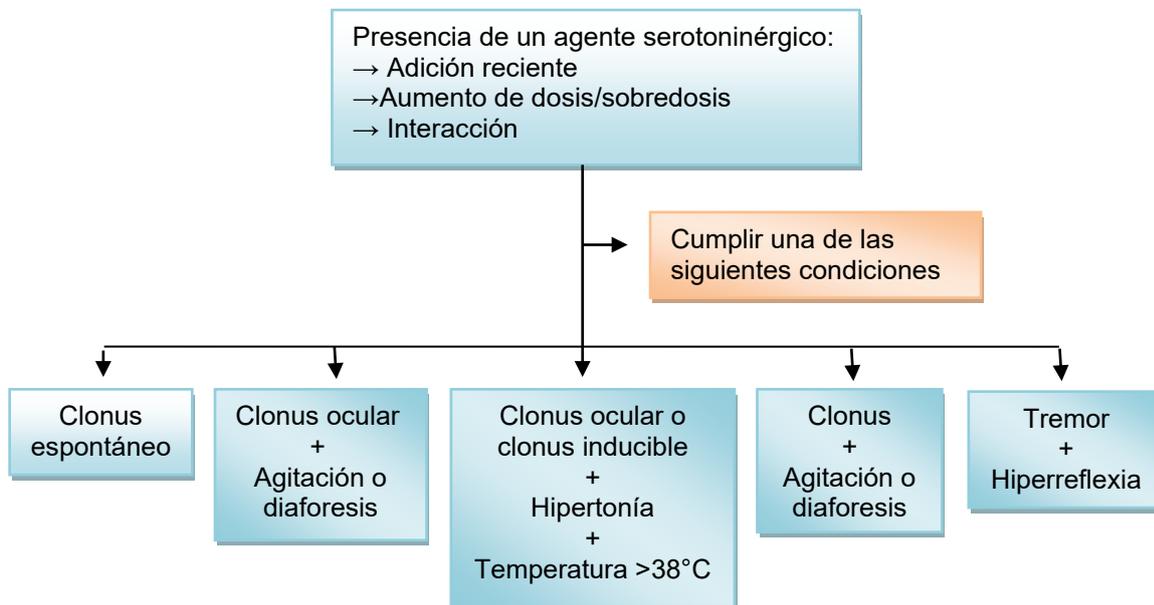


Figura 13. Diagnóstico por síndrome serotoninérgico. Elaboración propia con información tomada de: Roberto Orozco García, Juan Carlos Garnier F., Gloriana Pizarro Alvarado. Generalidades sobre toxicidad serotoninérgica. Revista Médica Sinergia [Internet]. 2021 [consultado 08 Marzo 2023];6(6):e679. Disponible en: [Generalidades sobre toxicidad serotoninérgica | Revista Médica Sinergia](#)

3.9.2 Criterios de Sternbach

- ✓ Adición reciente o aumento de la medicación con fármacos serotoninérgicos.
- ✓ Presenta al menos 3 de los siguientes síntomas: agitación, ataxia, diaforesis, diarrea, hiperreflexia, hipertermia, cambios en el estado mental, mioclono, temblor y tremor.
- ✓ No se agregó agente neuroléptico o se aumentó la dosis antes del inicio de los síntomas.
- ✓ Se excluye el diagnóstico de infecciones, abstinencia y otras intoxicaciones o trastornos metabólicos.

Ya que el diagnóstico del síndrome serotoninérgico es meramente clínico, no existe una prueba de laboratorio que confirme el diagnóstico y la concentración sérica de serotonina no se correlaciona con el cuadro clínico (16).

3.10 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del síndrome serotoninérgico incluye el síndrome neuroléptico maligno, toxicidad anticolinérgica, hipertermia maligna y la intoxicación por agentes simpaticomiméticos, los cuales se muestran a continuación en la **tabla 7** (16).

Enfermedad	Medicamento	Tiempo	Signos vitales	Pupilas	Mucosa	Piel	Peristalsis	Tono muscular	Reflejos	Estado mental
Síndrome serotoninérgico	Fármacos serotoninérgicos	<12 horas	•Hipertensión •Taquicardia •Taquipnea •Fiebre de hasta 41° C	Midriasis	Sialorrea	•Diaforesis	Hiperactiva	Aumentado, predominantemente en extremidades inferiores	Clonus Hiperreflexia	•Agitación •Coma
Síndrome anticolinérgico	Agente anticolinérgico	<12 horas	•Hipertensión •Taquicardia •Taquipnea •Fiebre de 38° C o menor	Midriasis	Seca	•Eritema •Caliente al tacto	Disminuida o ausente	Normal	Normal	•Delirio •Agitado
Síndrome neuroléptico maligno	Antagonista de la dopamina	1 a 3 días	•Hipertensión •Taquicardia •Taquipnea •Fiebre menor de 41° C	Normal	Sialorrea	•Rubor •Diaforesis	Normal o disminuida	Rigidez en todos los grupos musculares	Hiporreflexia	•Estupor •Mutismo •Coma
Hipertermia maligna	Anestésicos inhalados succinilcolina	30 minutos a 24 horas después de administración de anestesia o succinilcolina	•Hipertensión •Taquicardia •Taquipnea •Fiebre mayor de 42°C	Normal	Normal	•Diaforesis •Manchas en la piel	Decreciente	Rigidez extrema	Hiporreflexia	•Agitación

Tabla 7. Diagnóstico diferencial del síndrome serotoninérgico. Tomada de: Raúl Carrillo Espera, Marco Antonio Garnica Escamilla, María Guadalupe Rocha Rodríguez, Carlos Alberto Carrillo Córdova. Síndrome Serotoninérgico. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM [Internet] 2011[consultado 14 de Feb 2023];54, No. 2:46–53. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/facmed/v54n2/v54n2a7.pdf>

3.11 Abordaje clínico específico de la sintomatología propia del síndrome serotoninérgico.

El síndrome serotoninérgico suele ser autolimitado y los síntomas generalmente se resuelven en 24 horas tras la eliminación de los fármacos causales, por lo que el siguiente paso es proporcionar medidas de apoyo para prevenir las posibles complicaciones médicas. En este trabajo nos enfocaremos en el abordaje clínico de los signos y síntomas que comprometen la vida del paciente.

3.11.1 Hipertermia.

La temperatura normal del cuerpo humano oscila entre 36.5 °C y 37°C, la hipertermia se denomina como un fracaso del centro termorregulador, el cual se encuentra en el hipotálamo anterior. Este recibe información de los receptores

de grandes vasos, vísceras abdominales, médula espinal y de la sangre que perfunde el hipotálamo; cuando aumenta la temperatura central, el termorregulador activa fibras eferentes del sistema nervioso autónomo, provocando pérdida de calor por convección y evaporación. Ante el descenso de temperatura, la respuesta es disminuir la pérdida de calor (vasoconstricción y menor sudoración); además, incrementa la producción de calor, intensificando la actividad muscular, provocando temperaturas iguales o superiores a 41°C. El tratamiento se basa en utilizar compresas de agua fría (**figura 13**), es importante mantenerlas muy frías, por lo que deben ser cambiadas a menudo, al mismo tiempo que se lleva a cabo el enfriamiento se deben mantener las vías aéreas permeables y una adecuada ventilación. Es importante mantener al paciente hidratado con suero salino al 0,1% por vía oral y elevar los pies del paciente. Cabe mencionar que durante este proceso se pueden llegar a producir escalofríos los cuales pueden llegar a ocasionar convulsiones y generar más calor (22). Debido a que la temperatura es de origen muscular, los antipiréticos como el ácido acetilsalicílico, el paracetamol y el ibuprofeno no tienen ningún efecto en el síndrome serotoninérgico. En casos más graves donde la temperatura es muy elevada, se debe llamar al servicio de urgencias para que sean intubados, sedados y paralizados (20).



Figura 14. Actuación ante una emergencia por hipertermia. Tomada de: Ayala A-EG. Trastornos de la temperatura corporal: etiología y medidas preventivas. Offarm [Internet]. 2007;26(7):48–53. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-trastornos-temperatura-corporal-13108301#fig1>

3.11.2 Convulsiones mioclónicas

Se caracteriza por contracciones breves y repentinas, pueden ser únicas o repetidas, bilaterales y simétricas de los miembros, sin alteración perceptible de la conciencia (21). Su abordaje clínico consiste en:

1. Alejar todos los instrumentos y material punzocortante
2. Retirar aparatos protésicos o de ortodoncia que sean removibles.
3. Colocar al paciente en decúbito supino ya sea en el sillón o de preferencia en el suelo y de lado para favorecer la fluidez de saliva o cualquier otra secreción.
4. No interferir en sus movimientos.
5. Evitar que se de golpes en la cabeza o extremidades.
6. Apartar objetos con los que el paciente pueda dañarse.
7. Mantener la vía aérea permeable
8. Si se prolonga más de 5 minutos administrar oxígeno con mascarilla
9. Si la crisis dura más de 15 minutos o si se presenta una crisis después de otra, llamar al servicio de urgencias.
10. Una vez que la crisis termine, debemos permitir que el paciente descanse y evaluar el estado de vigilia y orientación (22).

Este síndrome no suele causar insuficiencia respiratoria, pero si se llega a presentar podría ser necesaria la ventilación artificial. El manejo de la agitación con benzodiazepinas, incluso cuando es leve, es importante en el manejo del síndrome serotoninérgico. Cabe destacar que tanto las benzodiazepinas, como el diazepam y lorazepam, pueden reducir el tono autónomo y la temperatura y, por lo tanto, tener efectos positivos. Es importante que no existan restricciones físicas, debido a que la tensión puede causar acidosis láctica y aumento en la temperatura. Se ha descrito el antagonismo específico del receptor 5-HT para el tratamiento de los síntomas asociados al síndrome serotoninérgico, entre ellos se ha recomendado la ciproheptadina, un antagonista de 5-HT_{2A} (20), el tratamiento puede requerir de 12 a 32 mg del fármaco en 24 horas, una sola dosis puede bloquear del 85 al 95% de los receptores serotoninérgicos, se recomienda iniciar con 12 mg y después 2 mg cada 2 horas si los síntomas

persisten o dosis de mantenimiento de 8 mg cada 6 horas de igual manera se ha utilizado mirtazapina, un antagonista de 5-HT₃ y 5-HT₂ en algunos casos.

3.11.3 Taquicardia.

Se refiere al ritmo ventricular desordenado, de más de 100 latidos por minuto el cual puede ser modificado por las condiciones conductivas del mismo, tales como el tono autonómico, el uso de fármacos y aquellas propias de la conducción del nodo aurículo-ventricular (26).

Si el paciente presenta taquicardia durante la consulta odontológica por síndrome serotoninérgico, se le indican algunas técnicas que podemos llevar a cabo en la atención primaria para poder ayudar a controlar la sintomatología, las cuales consisten en:

1. Permanecer de pie y doblar el tronco en dirección a las piernas.
2. Colocarle una compresa fría en la cara.
3. Indicarle toser con fuerza 5 veces.
4. Exhalar lentamente con la boca semi cerrada 5 veces.

Si el paciente se encuentra hemodinámicamente estable se pueden llevar a cabo otros dos tipos maniobras: maniobra vagal, mejor conocida como maniobra de valsalva, la cual consiste en que el paciente inspire profundamente y tras esto realice una espiración forzada con la glotis cerrada. La segunda maniobra consiste en masajear el seno carotídeo realizando compresión mantenida durante 8-10 segundos de forma unilateral, cabe mencionar que está contraindicado realizar masaje bilateral simultáneo ya que puede provocar que el paciente caiga en síncope. Si no resulta eficaz, se puede repetir la maniobra en la región contralateral, es importante tener en cuenta que esta maniobra está contraindicada si es que existió un accidente cerebro vascular previo o en presencia de soplos carotídeos (28).

A continuación, mencionaremos los fármacos utilizados más frecuente para el manejo de taquicardias en la atención primaria (**figura 14**).

TABLA 1: Fármacos más frecuentemente utilizados

Principio activo Presentación	Administración	Precauciones
Adenosina Amp 6mg/2ml	Administrar bolo de 6mg rápido (1-2 segundos). Si no es efectivo en 1-2 minutos, administrar bolo de 12mg. Este último bolo se puede repetir en 1-2 minutos si no ha sido efectivo.	Contraindicado en asmáticos y en pacientes con FA o flúter auricular que tienen vía accesoria. Se debe advertir al paciente que puede producir sensación de disnea y/o dolor precordial de escasos seg. de duración.
Propranolol Amp 5mg/5ml Comp. 10 y 40mg. Retard 160mg	Administrar bolo iv de 0,5-3mg lento. Puede repetirse la dosis a los 2 minutos si es preciso. Dosis de mantenimiento vía oral en arritmias de 10-40mg cada 6-8 horas.	Evitar en casos de hiperreactividad bronquial o en pacientes con FA o flúter auricular que presentan vía accesoria.
Atenolol Amp 5mg/10ml Comp. 50 y 100mg.	Administrar bolo iv de 2,5mg en 2 minutos aproximadamente. Se puede repetir a los 5 minutos (máximo 10mg). Para tratamiento v. oral administrar dosis 50-100mg/día.	Similares al propranolol.
Diltiazem Amp 25 mg Comp. 60 y 90mg. Retard 120, 180, 240mg	Administrar bolo iv de 0,25mg/Kg de peso en 2 minutos (15-20 mg) pudiendo administrar un segundo bolo a los 15 minutos si es necesario.	Contraindicado si existe sospecha de disfunción ventricular o en pacientes con vía accesoria y FA o flúter auricular.
Verapamilo Amp 5 mg/2ml Comp 80mg. Retard 120, 180 y 240mg.	Administrar bolo iv de 5-10mg en 2-3 minutos pudiendo repetirse a los 30 minutos si fuese necesario.	Similar al diltiazem.
Amiodarona Amp 150mg/3ml Comp. 200mg	Perfusión iv: 2 ampollas en 100ml de SG 5% a pasar en 30 min seguido de 4 ampollas en 250ml de SG 5% en 12 horas y si no es eficaz, se puede repetir la última dosis ésta vez a ritmo de 24 horas (máximo 1200mg en 24 horas). Para impregnación vía oral administrar 200mg/8 horas durante una semana seguidos de 200mg/día.	En tratamientos prolongados vía oral vigilar función hepática y tiroidea.
Procainamida Vial 1g/10ml	Administrar bolo iv de 100mg que se puede repetir cada 5 minutos hasta máximo 500mg. Para infusión de mantenimiento diluir 2g en 500ml de SG 5% a 2-6mg/min.	No administrar en Insuficiencia cardíaca grave, Bloqueo AV de 3º grado e intoxicación digital Precaución en asmáticos
Flecainida Amp 150mg/15ml Comp. 100mg	Para administración iv diluir 2 mg/Kg de peso en 100ml de SF a pasar en 10-30 minutos. Para mantenimiento vía oral 100mg/12 horas.	No administrar si existe cardiopatía estructural.
Ivabradina Comp. 5 y 7,5 mg.	Inicialmente 5mg/12 horas vo. A las 4 semanas aumentar a 7,5mg/12 h	Evitar si QT largo y junto diltiazem y verapamilo.

Figura 15. Fármacos más frecuentemente utilizados en el manejo de taquicardia. Tomada de: Mónica Pardo Fresno, Inmaculada González Bermúdez, Juan Ocampo Míguez. Valoración y manejo de las Taquicardias en urgencias de Atención Primaria. Actualización de “ABCDE en Urgencias Extrahospitalarias”. 2011;111–6. Disponible en: https://www.agamfec.com/wp/wp-content/uploads/2014/07/18_2_abcde_2.pdf

3.11.4 Emesis.

Cuando hablamos de emesis nos referimos a la expulsión vigorosa del contenido gástrico por medio de la boca, la cual es resultado de la contracción coordinada de los músculos abdominales, intercostales, laríngeos y faríngeos. La actividad gastrointestinal incluye fuerte contracción retrógrada de los intestinos y relajación del fondo gástrico con cierre de la glotis (esto para proteger la vía respiratoria) y elevación del velo del paladar.

Como odontólogos debemos tener presente siempre que una persona inconsciente puede vomitar, por lo que debemos estar preparado para reaccionar rápidamente (sobre todo mientras el paciente se halle todavía en posición de decúbito supino) y aspirar el material vomitado para evitar a toda costa su paso a las vías aéreas. En caso de que el sistema de aspiración de la unidad dental no tenga capacidad para aspirar material semisólido, se obstruya o la manguera sea demasiado corta, se debe recurrir inmediatamente a un sistema de aspiración portátil (30).

Por otro lado, si un paciente consciente comienza a vomitar lo debemos incorporar inmediatamente de la posición de decúbito supino, para evitar que el paciente se bronco aspire.

4. CONCLUSIONES

El síndrome serotoninérgico es una emergencia médica poco común, pero que va en aumento debido al uso indiscriminado y la inadecuada prescripción de medicamentos serotoninérgicos, sobre todo en el paciente con polifarmacia, así como, el desconocimiento del clínico sobre los mecanismos de acción de los fármacos que se prescriben pueden ser la principal causa para desencadenar otros padecimientos o bien emergencias derivadas de esta inadecuada prescripción desencadenando situaciones que pueden poner en riesgo la vida del paciente.

Es fundamental tener los conocimientos sobre la etiología de este síndrome sobre todo en aquellos pacientes con comorbilidades en las cuales sean indicados agentes serotoninérgicos o bien, pacientes que recientemente estén empezando terapia farmacológica con un nuevo medicamento, de esta manera, la detección temprana, así como la sospecha clínica y el correcto manejo serán puntos clave importantes para evitar complicaciones. Como odontólogos y personal de salud es importante realizar una detallada, minuciosa y adecuada historia clínica de nuestros pacientes donde podamos conocer todos los medicamentos que el paciente consume actualmente, así como también los que prescribiremos tales como el tramadol el cual es de los fármacos que deben de ser prescritos de forma cautelosa, pues se considera uno de los principales para desencadenar este síndrome, y sobre todo mantener actualizada constantemente la información de cada paciente para prevenir las posibles interacciones y por lo tanto, la aparición del síndrome.

5. REFERENCIAS

1. Adair TH. Organización del sistema nervioso, funciones básicas de las sinapsis y neurotransmisores. En: Hall JE, editor. Guyton y Hall Compendio de fisiología médica. Elsevier Health Sciences Spain; 2016.p.332-345
2. Keith L. Moore, Arthur F Dalley, Anne M. R. Descripción general y conceptos básicos. En: Llavina N, editor. Moore anatomía con orientación clínica. 8ª edición. Baltimore, MD, Estados Unidos de América: Wolters Kluwer Health; 2017. p. 45–70.
3. Gerard J. Tortora BD. Tejido Nervioso. En: Gerard J. Tortora BD, editor. Principios de anatomía y fisiología.15ª edición. Editorial médica panamericana; 2018. p. 403–45.
4. Keith L. Moore, Arthur F Dalley, Anne M. R. Sistema nervioso autónomo. En: Llavina N, editor. Moore anatomía con orientación clínica. 5ª edición. Baltimore, MD, Estados Unidos de América: Wolters Kluwer Health; 2017. p. 526–547.
5. Kim E. Barret, Susan M. Barman, Heddwen L. Brooks, Jason X.J. Yuan. Neurotransmisores y neuromoduladores. En: Hans Serrano, editor. Ganong fisiología médica. 26ª edición. Mc Graw Hill; 2020.p.135-154
6. Eric R. Kandel JHS y. TMJ. Propiedades de las neuronas y de las redes neuronales. En: Silverthorn DU y. C, editor. Fisiología humana: un enfoque integrado. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2019. p. 224–70.
7. L.F. Mohammad-Zadeh, L. Moises, S. M. Gwaltney-Brant. Serotonin: a review. J vet Pharmacol Therap [Internet]. 2008;31:187–99. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x>
8. Buxton ILO. 5-Hidroxitriptamina (serotonina) y dopamina. En: Brunton LL, editor. Goodman & Gilman, las bases farmacológicas de la terapéutica.15ª edición. McGraw-Hill Interamericana; 2019. p. 210-228.
9. Adolfo Daniel Rodríguez Carrizales, Norma Alejandra Rodríguez Jiménez, Abel Hernández Chávez. Interacciones farmacológicas. En: Chávez AH, editor. Farmacología general: una guía de estudio. McGraw-Hill Interamericana; 2014. p. 137–48.
10. Rosa Ventura-Martínez, Alfonso E.C.S. Farmacocinética. En: Espinosa Meléndez Teresa, editor. Farmacología y terapéutica en odontología. Editorial Médica Panamericana; 2012. p. 15–24.

11. Buxton ILO. Farmacocinética: dinámica de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos. En: Brunton LL, editor. Goodman & Gilman, las bases farmacológicas de la terapéutica. 15ª edición. McGraw-Hill Interamericana; 2019. p. 13–29.
12. Rosa Ventura-Martínez, Alfonso E.C.S. Farmacodinamia. En: Espinosa Meléndez Teresa, editor. Farmacología y terapéutica en odontología. Editorial Médica Panamericana; 2012. p. 25-29.
13. Raúl Carrillo Espera, Marco Antonio Garnica Escamilla, María Guadalupe Rocha Rodríguez, Carlos Alberto Carrillo Córdova. Síndrome Serotoninérgico. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM [Internet] 2011[consultado 14 de Feb 2023];54, No. 2:46–53. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/facmed/v54n2/v54n2a7.pdf>
14. Albiñana Pérez MS, Cea Pereira L, Bilbao Salcedo J, Rodríguez Penín I. Posible síndrome serotoninérgico relacionado con la administración de venlafaxina y tramadol. Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal. 2012;548–9.
15. Melissa Mora Azofeifa, Juan Carlos Vega Chaves, Sinaí Vásquez Jiménez, Fabiola Arias Díaz. Síndrome Serotoninérgico. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD [Internet] 2019[consultado 14 Feb 2023];14–9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2019/ucr193c.pdf>
16. Ronald GA. El síndrome serotoninérgico. Revista médica de la universidad de costa rica [Internet]. 2009 [consultado 12 Feb 2023];3 No.2:1–16. Disponible en: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/12378/7838-10630-1-PB.pdf>
17. Roberto Orozco García, Juan Carlos Garnier F., Gloriana Pizarro Alvarado. Generalidades sobre toxicidad serotoninérgica. Revista Médica Sinergia [Internet]. 2021 [consultado 08 Marzo 2023];6(6):e679. Disponible en: [Generalidades sobre toxicidad serotoninérgica | Revista Médica Sinergia](#)
18. Génesis Estefanía O, María Loreto A, Ana Merello, Alfonso JCJ. Síndrome serotoninérgico inducido por polifarmacia. Revista Española de Geriátría y Gerontología [Internet]. 2020 [consultado 11 Marzo 2023];55(3):173–4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0211139X19301945?via%3Dihub>
19. Van Patten Rivera A. Síndrome Serotoninérgico. Centro de Información de Medicamentos y Farmacoterapéutica Servicio de Farmacia Hospital San

- Juan de Dios, CCSS [Internet] 2015 [consultado 14 de Feb 2023];5 No 2:1–8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2015/ucr153k.pdf>
20. Ayala A-EG. Trastornos de la temperatura corporal: etiología y medidas preventivas. *Offarm* [Internet]. 2007;26(7):48–53. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-trastornos-temperatura-corporal-13108301#fig1>
 21. Daniel H.Lowenstein. Convulsiones y epilepsia. En: *Harrison principios de medicina interna*. 19ma edición. México. Mc Graw Hil; 2016.p2542-2559
 22. F. Cañadillas H, F.JMontero P, Jiménez M y T. Molina Nieto. Crisis epilépticas. En: Luis Jiménez Murillo. *Medicina de urgencias y emergencias guía diagnóstica y protocolos de atención*. 5ta edición. España SL: Elsevier2015.p 374-380.
 23. Huffman y cols, Gregory L Fricchione, Scott R Beach, Jeff C. Enfermedades potencialmente mortales en psiquiatría: catatonía, síndrome neuroléptico maligno y síndrome serotoninérgico. En: *Tratado de psiquiatría clínica Massachusetts General Hospital*. SNC pharma; 2018. p. 2–28.
 24. León-Álvarez DE. Neurofisiología de la náusea y vómito. *Revista mexicana de anestesiología* [Internet]. 2013;36(2):S361–2. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2013/cmas132g.pdf>
 25. School of pharmacy [Internet]. University of waterloo. 2017 [citado el 4 de Abril de 2023]. Disponible en: <https://uwaterloo.ca/pharmacy/resources-services-and-initiatives/health-resources/pharmacy5in5-resources#SerotoninSyndrome>
 26. Pava-Molano y Pablo E. Perafán-Bautista LF. Generalidades de fibrilación auricular. *Revista colombiana de cardiología* [Internet]. 2016;23:5–8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-generalidades-fibrilacion-auricular-S0120563316301589#:~:text=La%20fibrilaci%C3%B3n%20auricular%20es%20la,originada%20en%20las%20venas%20pulmonares.>
 27. Ziegler A. Los analgésicos en odontología. *Quintessence* [Internet]. 2012;25(1):8–18. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-quintessence-9-articulo-los-analgescicos-odontologia-X0214098512944079>

28. Mónica Pardo Fresno, Inmaculada González Bermúdez, Juan Ocampo Míguez. Valoración y manejo de las Taquicardias en urgencias de Atención Primaria. Actualización de “ABCDE en Urgencias Extrahospitalarias”. 2011;111–6. Disponible en: https://www.agamfec.com/wp/wp-content/uploads/2014/07/18_2_abcde_2.pdf
29. León-Álvarez DE. Neurofisiología de la náusea y vómito. Revista Mexicana de Anestesiología [Internet]. 2013;36(2):S361–2. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2013/cmas132g.pdf>
30. Colomer MC. Náuseas inducidas por quimioterapia emetógena. offarm [Internet]. 2008;27(1):77–80. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13114935>

6. ANEXO I: ÍNDICE DE TABLAS

PÁGINA

Tabla 1. Funciones del sistema nervioso autónomo.....	12
Tabla 2. Comparación entre las divisiones simpática y parasimpática del SNA.....	14
Tabla 3. Neurotransmisores y neuromoduladores.....	30
Tabla 4. Medicamentos relacionados con el síndrome Serotoninérgico.....	46
Tabla 5. Clasificación de fármacos que producen SS.....	47
Tabla 6. Clasificación de manifestaciones de SS según su gravedad.....	49
Tabla 7. Diagnostico diferencial del síndrome serotoninérgico.....	51

7. ANEXO II: ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. División del sistema nervioso.....	11
Figura 2. Neurona y sus porciones más importantes.....	15
Figura 3. Tipos de neuronas.....	17
Figura 4. Sinapsis química.....	20
Figura 5. Sinapsis eléctrica.....	21
Figura 6. Clasificación de neurotransmisores.....	22
Figura 7. Fisiología del vómito.....	29
Figura 8. Síntesis de serotonina.....	30
Figura 9. Factores que intervienen en el desarrollo de las interacciones farmacológicas.....	34
Figura 10. Interacciones farmacológicas.....	34
Figura 11. Excreción de fármacos.....	37
Figura 12. Antecedentes históricos del síndrome serotoninérgico.....	42
Figura 13. Diagnostico por síndrome serotoninérgico.....	50
Figura 14. Actuación ante una emergencia por hipertermia.....	52
Figura 15. Fármacos más frecuentemente utilizados en el manejo de taquicardia.....	55