



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina

Artículo especial

2 de marzo de 2010

Síndrome serotoninérgico

Dr. José M. Conde Mercado. Director Médico

Dra. Alma Ileana Molina Hernández; Dra Nadia Solís Zavala; Dra Nancy Paola Martínez Saenz; Dra Dora Betelgeuse Arévalo Estrada. Médicos Residentes de Medicina Interna.

Hospital Juárez de México

Resumen.

El síndrome serotoninérgico (SS) es una complicación relacionada al uso de medicamentos, que resulta del incremento de la actividad serotoninérgica cerebral, usualmente precipitada por el uso de uno o más medicamentos serotoninérgicos, (por inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamino oxidasa, y otros agentes) (1). Su presentación clínica consiste en disfunción autonómica, alteraciones del estado mental y neuromusculares. El manejo incluye retiro de los agentes causales y medidas de soporte como estabilización hemodinámica, sedación, control de la temperatura, hidratación y monitoreo de complicaciones (2).

Abstract.

Serotonin syndrome (SS) is a drug-related complication that results from increased brain ítem serotonin activity, usually precipitated by the use of one or more serotonergic drugs (by selective serotonin reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors or other serotonergic agents). Its clinical presentation consists of autonomic dysfunction, alteration in mental status, and neuromuscular disorder. Management includes withdrawal of causative agents and supportive measures such as hemodynamic stabilization, sedation, temperature control, hydration, and monitoring for complications.

INTRODUCCIÓN.

SEROTONINA.

La Serotonina (**5-hidroxitriptamina o 5-HT**) es una monoamina neurotransmisora sintetizada en las neuronas serotoninérgicas en el Sistema Nervioso Central (SNC) y las células enterocromafines (células de Kulchinsky) en el

tracto gastrointestinal de los animales y ser humano. También se encuentra en varias plantas, incluyendo frutas y vegetales.

Representa un papel importante como neurotransmisor, en la inhibición del enfado, la agresión, la temperatura corporal, el humor, el sueño, el vómito, la sexualidad y el apetito. Inhibiciones relacionadas directamente con síntomas de depresión. Es también un mediador periférico de la señal, es encontrada extensivamente en el tracto gastrointestinal (cerca del 90%) y el principal almacén son las plaquetas en la circulación sanguínea.

Los efectos de la 5-HT el humor y el estado mental humanos, y su papel en la conciencia, son muy difíciles de determinar.

Relación anatómica.

Las neuronas de los núcleos del rafé son la fuente principal de liberación de la 5-HT en el cerebro. El núcleo del rafé es un conjunto de neuronas distribuidas en nueve grupos pares y localizadas a lo largo de toda la longitud del tronco encefálico, centrado alrededor de la formación reticular. Las axones de las neuronas de los núcleos del rafé terminan en:

- Núcleos cerebelosos profundos.
- Corteza cerebelosa.
- Médula espinal.

Por otro lado, los axones de las neuronas en el núcleo rostral dorsal del rafé terminan en: tálamo, núcleo estriado, hipotálamo, núcleo accumbens, neocórtex, giro del cíngulo, cíngulo, hipocampo y la amígdala. Así, la activación del sistema serotoninérgico tiene efectos en varias áreas del cerebro.

HISTORIA.

Se aisló y se nombró la serotonina por primera vez en el año 1948 por Maurice M. Rapport, Arda Green e Irvine Page de la Clínica de Cleveland, el nombre de serotonina es un término equívoco que refleja nada más que las

circunstancias en las que se descubrió el compuesto. Fue inicialmente identificado como una sustancia vasoconstrictora en el plasma sanguíneo o "serum", de ahí su nombre serotonina, un agente "serum", que afecta al tono vascular. Este agente fue posteriormente identificado químicamente como la 5-hidroxitriptamina (5-HT) por Rapport, y desde entonces se le han asociado una amplia gama de propiedades fisiológicas, el 5-HT ha sido el nombre más adoptado por la industria farmacéutica.

La Serotonina se produce en neuronas presinápticas de L-triptófano. Los receptores de serotonina se dividen en siete tipos, 5-HT1 a 5-HT7, cada uno de los cuales contiene diversos subtipos. Los receptores serotoninérgicos que se encuentran en el Sistema Nervioso Central se involucran en la regulación del ciclo sueño-vigilia, apetito, temperatura y el tono muscular. En la periferia, la neurotransmisión de la serotonina se involucra con la regulación de la motilidad gastrointestinal y tono vascular.

La 5-HT es liberada de las varicosidades serotoninérgicas en el espacio extraneuronal, por botones sinápticos terminales, libre de difundirse sobre una región relativamente grande de espacio (<20 μ m) y activar los receptores 5-HT localizados sobre las dendritas, pericarios y las terminaciones presinápticas de neuronas adyacentes.

Los receptores de 5-HT son los receptores para serotonina, localizados en la membrana celular de las células nerviosas y de otros tipos celulares y median los efectos de la serotonina como el ligando endógeno y de un amplio rango de drogas farmacéuticas. Con excepción del receptor de 5-HT los demás receptores de siete dominios transmembranales de proteína G (o heptahelíticos) activan una cascada de segundos mensajeros intracelulares.

Las variaciones genéticas en los alelos para los receptores de serotonina, tienen un impacto significativo en la generación de ciertos problemas y desórdenes fisiológicos. Una mutación en el alelo que codifica para el receptor 5-HT2A conlleva la duplicación del riesgo de suicidio.

La acción serotoninérgica es terminada mediante la captación de 5-HT en la sinapsis, y su función es fundamentalmente inhibitoria, ejerce influencia sobre el sueño y se relaciona con los estados de ánimo, las emociones y los estados depresivos. Afecta la frecuencia del latido cardíaco, regula la secreción de hormonas y juega un papel importante en la regeneración

hepática y actúa como mitógeno a lo largo del cuerpo. Actúa en la inhibición de la secreción gástrica, la estimulación de la musculatura lisa y la secreción de hormonas por parte de la hipófisis.

La 5-HT es sintetizada desde el aminoácido triptófano en una vía metabólica corta que involucra la triptófano hidroxilasa (TPH) y una L-aminoácido aromático descarboxilasa (DDC). La TPH1 se encuentra en varios tejidos y la TPH2 es una isoforma cerebro-específica; hay polimorfismos genéticos en ambos tipos, influenciando susceptibilidad a la ansiedad y la depresión; las hormonas ováricas pueden afectar la expresión de la TPH sugiriendo un mecanismo para la "depresión post-parto" y el "síndrome de estrés premenstrual":

La serotonina ingerida por vía oral no pasa dentro de las vías serotoninérgicas del sistema nervioso central porque éste no cruza la barrera hematoencefálica. El triptófano y sus metabolitos 5-hidroxitriptófano, de los cuales la serotonina es sintetizada, si cruzan la barrera hematoencefálica.

El síndrome serotoninérgico resulta de una excesiva estimulación o agonismo de los receptores de serotonina. Mientras los receptores específicos asociados con el síndrome serotoninérgico no han sido determinados, se sugiere que la unión excesiva de los receptores 5-HT2A podrían ser la causa predominante de los síntomas.

El síndrome serotoninérgico o toxicidad serotoninérgica es un desorden por toxicidad que resulta de una actividad serotoninérgica excesiva, descrito de forma inicial en 1950 y asociado al uso de inhibidores de la monoamino-oxidasa, y triptófano (2), por Oates y Sjoerdsma en 1960. En 1982 se reportó el primer caso publicado que hacía esta referencia. Puede resultar de un uso terapéutico de medicamentos que incrementan las concentraciones de serotonina, pero se asocia con sobredosis de medicamentos o interacciones entre 2 de ellos.

Comúnmente ocurre después de un incremento de la dosis (o sobredosis) de un medicamento serotoninérgico o de que se agrega un segundo medicamento. Algunos de los medicamentos involucrados tienen vidas medias muy prolongadas (p. ej. Fluoxetina) y podrían haber sido suspendidas semanas antes. Puede haber una historia de sobredosis reciente o uso de drogas "ilícitas", particularmente éxtasis, anfetaminas o cocaína, así como medicamentos naturistas como Hierba de San Juan, ginseng, extractos de soya, o suplementos alimenticios como S-adenosyl-methionina.

INCIDENCIA.

Con el incremento del uso de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, el número de casos de SS se ha incrementado. En 2002 un sistema de supervivencia a la exposición de tóxicos reveló que de 26,733 pacientes con SS, 7218 (27%) desarrollaron morbilidad significativa y 93 (0.3%) fallecieron. (2).

Casi todos los datos de síndrome serotoninérgico consisten en reportes de casos o pequeñas series de pacientes. Un estudio retrospectivo de un servicio de emergencias sobre el uso de meperidina en un periodo de 2 meses reveló que 26 de 262 pacientes (10%) estaban tomando uno o más medicamentos serotoninérgicos al mismo tiempo, con un riesgo incrementado del síndrome (3). En una revisión de 469 pacientes admitidos posterior a una sobredosis de Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, 14% desarrolló SS (4).

En el Reino Unido, a grupos de pacientes que tomaban nefazodona se les realizó un cuestionario en el cual se les interrogaba acerca de síntomas característicos de SS. El diagnóstico se hizo retrospectivo cuando presentaron 3 o más síntomas mayores. Los resultados demostraron que 53 (0.4%) de 11834 usuarios tenían, 2 o más síntomas mayores y en 19 pacientes ocurrió un SS. En quienes utilizaban otros antidepresivos (fluoxetina, moclobemide, paroxetina, sertralina y venlafaxina) los síntomas se presentaron de igual forma. De los grupos interrogados, 85% no estaban familiarizados con el síndrome (5).

FISIOPATOLOGÍA:

La serotonina juega un papel fundamental en el ciclo vigilia-sueño, emociones, termorregulación y comportamiento alimenticio. (6)

Resulta generalmente de una interacción medicamentosa entre dos agentes o más, lo que favorece la neurotransmisión serotoninérgica por diferentes mecanismos, son administrados en combinación o tomados en sobredosis. Existen siete tipos de receptores de serotonina (5HT1 a 5HT7) y varios subtipos. La localización del receptor y su subtipo tiene un papel determinante en la acción fisiológica, y el exceso de serotonina se desarrolla secundario a interacciones de diferentes subtipos de receptores 5-HT (8)

Los medicamentos asociados al SS son: inhibidores de la recaptura de serotonina (sertralina, fluoxetina, fluvoxamina), antidepresivos (trazodona, buspiron, velafaxina), inhibidores de la

monoaminooxidasa (moclobemida, amitriptilina), antipsicóticos (risperidona, olanzapina), anticonvulsivantes (valproato), analgésicos (meperidina, tramadol), antieméticos (ondasetron, metoclopramida), antimigrañosos (sumatriptan), medicaciones bariátricas (sibutramina), antibióticos y antivirales (linezolid, ritonavir, eritromicina), antitusígenos (dextrometorfano), drogas ilícitas (dietilamina del ácido lisérgico, cocaína, anfetaminas), suplementos dietéticos y productos herbales (triptófano, ginseng) (9) (10) (Cuadro 1). Los mecanismos fisiopatológicos del SS son:

1. Aumento del L-triptófano proporcional a la 5- hidroxitriptamina.
2. Las anfetaminas aumentan la liberación de la serotonina almacenada.
3. Inhibición del metabolismo de la serotonina por los inhibidores de la monoaminooxidasa, elevación que aumenta la concentración presináptica de la 5 hidroxitriptamina.
4. Alteración en el transporte de la 5 hidroxitriptamina en las neuronas presinápticas por bloqueadores de recaptación (antidepresivos tricíclicos) que aumentan la concentración de la 5 hidroxitriptamina sináptica.
5. Los agonistas de la serotonina directos estimulan los receptores postsinápticos de la 5 hidroxitriptamina.
6. El litio aumenta la respuesta del receptor postsináptico. (11) (12) (13) (14)

La arteriosclerosis, la hipertensión y la hipercolesterolemia aumentan el riesgo de desarrollar SS, ya que estos pacientes presentan daño en el endotelio vascular y pulmonar con reducción de la actividad de la secreción de óxido nítrico lo que disminuye el metabolismo de la serotonina y aumenta su concentración.

MANIFESTACIONES CLINICAS.

El SS abarca una gama de manifestaciones clínicas que en ocasiones dependen de la severidad del caso. 15,16 Es una complicación por sobreestimulación de los receptores 5HT. Se describe como una triada clínica caracterizada por cambios en el estado mental, hiperactividad autonómica y anormalidades neuromusculares, por rigidez muscular e hipertermia.15,17,18. Su diagnóstico se confirma por la presencia de:

1. Cuatro síntomas mayores
2. Tres síntomas menores más dos mayores.

Entre los síntomas mayores se incluyen: confusión, ánimo elevado, coma, fiebre, hiperhidrosis, mioclonias, temblores, rigidez y escalofríos; los síntomas menores son: agitación, nerviosismo, insomnio, taquicardia, taquipnea, disnea, diarrea, hipertensión o hipotensión, midriasis, acatisia y alteración en la coordinación. Estos síntomas no deben corresponder a desórdenes psiquiátricos y se deben excluir causas metabólicas, endócrinas y tóxicas, además de carecer de antecedentes del uso de neurolépticos (7)

Los pacientes con casos leves pueden estar afebriles, pero tener taquicardia. El examen físico se caracteriza por hallazgos autonómicos como son diaforesis, escalofríos y midriasis. El examen neurológico puede mostrar mioclonus o temblor, así como hiperreflexia. ^{15,19,1,23}

En casos moderados se encuentran anomalías en los signos vitales como: taquicardia, hipertensión arterial e hipertermia, esta última pudiéndose encontrar por arriba de 40°C. ^{15,20} Al examen físico hay midriasis, sonidos intestinales aumentados, diaforesis y una coloración de piel normal. La hiperreflexia y clonus visto en casos moderados puede ser considerablemente mayor en las extremidades inferiores que en las superiores; el reflejo patelar tendinoso profundo a menudo demuestra clonus durante varios segundos después de un solo toque del tendón. Los pacientes pueden presentar clonus ocular horizontal. Los cambios en el estado mental incluyen leve agitación o la hipervigilancia. (15,19,20,23)

En los casos graves los pacientes pueden tener hipertensión arterial severa y taquicardia, se deterioran de forma súbita y llegan incluso a un franco choque. Estos pacientes pueden tener delirio hiperactivo así como rigidez muscular e hipertonicidad. ^{15,19,20,23} Las anomalías de laboratorio se presentan en los casos graves e incluyen acidosis metabólica, rabdomiolisis, hiperkalemia, insuficiencia renal aguda, niveles elevados de aminotransferasas séricas, convulsiones, y coagulación intravascular diseminada, lo cual puede conducir a insuficiencia respiratoria y/o neumonía por broncoaspiración debido a la rigidez de músculos torácicos. Muchas de estas anomalías descritas son como consecuencia un mal abordaje diagnóstico terapéutico. ^{15,18,19,21,22}

La aparición de los síntomas suele ser rápida, a

menudo ocurre minutos después de un cambio en la medicación o por envenenamiento o intento suicida, encontrándose 50% en 2 horas y el 75% dentro de las 24 horas. ^{18,20}

Los hallazgos clínicos con significado estadístico para el diagnóstico de SS son:

- Neuromusculares.
 - Hiperreflexia, clonus inducible, mioclonus, clonus ocular ó espontáneo, hipertonicidad periférica, ésta última presente el 50% del tiempo. ^{15,16,19}
- Inestabilidad autonómica.
- Suele presentarse taquicardia, midriasis, diaforesis, aumento de ruidos intestinales y diarrea
- Anormalidades en el estado mental. Los cambios en el estado mental están presentes el 40% del tiempo, y son principalmente agitación y delirium.

Los pacientes con manifestaciones leves pueden presentar síntomas subagudos o crónicos, mientras que aquellos casos graves progresan rápidamente a la muerte. La duración de los síntomas está dada en parte por la vida media de las drogas involucradas. Hasta en un 70% de los casos, el SS se resuelve con la discontinuación de la droga dentro de las primeras 24 hrs. ^{15,19}

DIAGNOSTICO.

El diagnóstico de SS es puramente clínico ^{15,17,19,23}. Se basa en el reconocimiento de una variada combinación de signos y síntomas ya descritos por "medicamentos serotoninérgicos" (Cuadro I) ^{15,16,23}. El diagnóstico no debe hacerse sin identificar una causa, con frecuencia el SS se produce después del aumento de la dosis de una potente droga serotoninérgica o de agregar una segunda droga. No hay estudio de laboratorio diagnóstico confirmatorio para este síndrome. ^{15,24} En cambio, la presencia de temblor, clonus, acatisia, con signos extrapiramidales adicionales debería conducir a los médicos a considerar el diagnóstico, que debe deducirse de la situación del paciente, historia y examen físico. ^{15,16}

Se debe consultar previamente sobre el uso de medicamentos, la prescripción y el exceso de

medicamentos, sustancias ilícitas, y suplementos “dietéticos”, ya que todos estos agentes han

CUADRO I. DROGAS QUE SE ASOCIAN A SÍNDROME SEROTONINÉRGICO.

Síntesis 5-HT	Liberación de 5-HT	Inhibición de Receptación de 5-HT	Inhibición del Metabolismo de 5-HT	Estimulación recepto Post-sináptico
L-triptófano 5-Hidroxitriptófano	Anfetaminas y derivados Metanfetamina Fenfluramina Dexfenfluramina Fenteramina Éxtasis Cocaína Reserpina Tetrabenazina Levodopa IMAO Fenelzina Tranilcipromina Seleginina Moclobemida Isocarboxazida	ISRS Fluoxetina Paroxetina Sertralina Fluvoxamina Citalopram Trazodona Nefazodona Venlafaxina ADT Amitriptilina Imipramina Clomipramina Doxepina Desipramina Bupropión Dextrometorfano Tramadol Meperidina Sibutraminapérico Anfetaminas y derivados Cocaína	IMAO Fenelzina Tranilcipromina Seleginina Moclobemida Hipérico Omeprazol Acido valproico Ketoconazol Linezolid Ritonavir.	Buspirona Agonistas 5-HT1 Sumatriptán Zolmitriptán Naratriptán Rizatriptán Mirtazapina Litio Carbamazepina

IMAO: Inhibidores de la recaptura de serotonina; ADT: antidepresivos tricíclicos; ISRS: Inhibidores de la recaptura de serotonina; 5-HT 1:5-hidroxitriptamina

CUADRO II.. Criterios diagnósticos del síndrome serotoninérgico

<p>Adición de un agente serotoninérgico o aumento de su dosis y aparición, de al menos, cuatro síntomas mayores o tres mayores y dos menores</p> <p>NIVEL DE CONCIENCIA Y CONDUCTA.</p> <p>Síntomas mayores: coma, confusión, excesiva activación anímica</p> <p>Síntomas menores: agitación, nerviosismo, insomnio</p> <p>SÍNTOMAS AUTONOMICOS.</p> <p>Síntomas mayores: fiebre, hiperhidrosis, escalofríos</p> <p>Síntomas menores: taquicardia, disnea, taquipnea, diarrea, elevación o descenso de la presión arterial</p> <p>SÍNTOMAS NEUROLOGICOS.</p> <p>Síntomas mayores: mioclonías, temblor, rigidez, hiperreflexia</p> <p>Síntomas menores: alteración de la coordinación, midriasis, acatisia</p> <p>Los síntomas no deben asociarse a un trastorno psiquiátrico previo al uso del fármaco serotoninérgico</p> <p>Se deben excluir causas infecciosas, metabólicas, endocrinas o tóxicas</p> <p>Antes de la aparición de los síntomas no debe haber introducción de un fármaco neuroléptico, o incremento de su dosis.</p>

CUADRO III. CRITERIOS DE TOXICIDAD SEROTONINÉRGICO.

En presencia de 1 o más drogas serotoninérgicas (en las 5 semanas previas).	Si ellos tienen síndrome serotoninérgico o toxicidad.
Si el paciente tiene clonus espontáneo	Si.
Si paciente tiene clonus inducible, agitación y/o sudoración.	Si.
Si paciente tiene clonus ocular y agitación ó diaforesis.	Si.
Si paciente tiene temblor o hiperreflexia	Si.
Si paciente tiene rigidez muscular, temperatura > 38 °C y clonus ocular o inducible.	Si.

estado implicados en el desarrollo del SS. 15,16,19,23. La evolución de los síntomas y comportamiento también deben ser revisados. El examen físico debe incluir una evaluación de los reflejos tendinosos profundos, clonus y rigidez muscular, además de una evaluación del tamaño y la reactividad de las pupilas, sequedad de la mucosa oral, intensidad de los sonidos intestinales, color de la piel, y la presencia o ausencia de diaforesis. 15,16,19,23

En 1991, Sternabach propuso los primeros criterios diagnósticos para SS que fueron actualizados por Radomski y col. en el 2000 (Cuadro II) 17,19,20,1,25. En el año 2003 Dunkley y cols., propusieron nuevos criterios diagnósticos que, comparados con los originales, son más simples de utilizar, más sensibles (84 vs. 75%), y específicos (97 vs. 96%) para el diagnóstico de SS. Estas rutas de decisión se encuentran en el cuadro III 15,17,19,20,23. El clonus (inducible, espontáneo, y ocular) es el más importante hallazgo para establecer el diagnóstico de SS. Sin embargo la rigidez muscular puede enmascarar el clonus e hiperreflexia y por tanto dificultar el diagnóstico. La hipertermia y hipertonicidad constituyen una amenaza para la vida. 17, 20,23

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

El diagnóstico diferencial deberá hacerse con diversas entidades que se presentan con disfunción autonómica, fiebre, delirio y manifestaciones neuromusculares dentro de las que destacan: Infecciones de Sistema Nervioso Central, sepsis, enfermedades metabólicas, delirium tremens, síndromes de abstinencia, pero sobre todo con entidades mediadas por medicamentos como el "toxindrome" anticolinérgico, síndrome neuroléptico maligno e hipertermia maligna (Cuadro III y IV) 15,20,23. Dentro de los principales diagnósticos diferenciales deben considerarse la intoxicación por anticolinérgicos que suele ser de inicio repentino (<12 hrs.) caracterizada por reflejos y tono muscular normales, mucosas secas, piel eritematosa, caliente y seca, retención urinaria. Los ruidos hidroaéreos aumentados, hiperreflexia, sudoración, y el color de piel normal, distinguen al SS de la intoxicación por anticolinérgicos. 15,17,19

El Síndrome Neuroléptico Maligno se caracteriza por su inicio lento, bradiquinesia o aquinesia, rigidez, fluctuaciones en el nivel de conciencia e inestabilidad autonómica, piel pálida y sudorosa, sialorrea, pupilas y ruidos

gastrointestinales normales. El SS presenta hiperquinesia de comienzo súbito lo que lo diferencia del síndrome neuroléptico. 15,17,19

La hipertermia maligna es una alteración farmacogenética caracterizada por hipertonicidad marcada, hiperreflexia y acidosis metabólica. La piel puede verse moteada con áreas cianóticas que contrastan con áreas rojizas. También presentan hipertensión arterial, taquicardia, taquipnea e hipertermia. Habitualmente ocurre de minutos a horas luego de la exposición a agentes anestésicos inhalatorios. La rigidez extrema y la hiperreflexia la distinguen del SS. 17,19

La evolución de este cuadro puede ser fatal, pero en la mayoría de los casos tiene buen pronóstico con la interrupción inmediata de la droga.

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en retirar el fármaco precipitante, medidas de soporte vital, control de la agitación, de la hipertermia y de la inestabilidad autonómica.

Los pacientes con síntomas serotoninérgicos moderados a severos deben ser admitidos al hospital y aquellos con hipertermia a una Unidad de Cuidados intensivos (5).

En algunos casos sólo con suspender el fármaco precipitante y con medidas generales los síntomas se resuelven en 24 horas. En otros casos, a las medidas previas es necesario añadir el uso de benzodiazepinas, para controlar las crisis convulsivas y la hiperactividad muscular. Las medidas de sujeción física deben evitarse. Hay que estar alerta porque pueden producirse empeoramiento clínico rápido. En casos moderadamente graves es necesario administrar fármacos de acción antagonista 5-HT_{2A} como la ciproheptadina a dosis inicial de 4-8 mg oral o por sonda que puede ser repetido cada 2 horas (5), seguido de una dosis de mantenimiento de 8 mg cada 6 horas; si no hay respuesta con una dosis de 16 mg, debe suspenderse su administración. Si hay respuesta se puede continuar en dosis divididas hasta 32 mg al día (8 mg 4 veces al día).

Cuando la hipertermia está por encima de 41° C puede ser necesaria la parálisis neuromuscular con agentes no despolarizantes y la intubación orotraqueal. Los antipiréticos no tienen papel en el manejo de la hipertermia en la que no interviene el hipotálamo sino la actividad muscular. La succinilcolina debe evitarse por el riesgo de arritmias que pueden producir la

asociación con hipercalcemia que se produce con la rabdomiolisis. Fármacos como la bromocriptina, el propranolol o el dantrolene no se recomiendan (27). Existen casos aislados de respuesta adecuada con mirtazapine (29) La clorpromacina también ha mostrado beneficio, que puede causar hipotensión y distonias. Se deben administrar soluciones intravenosas para mantener una uresis de 50 a 100 ml/h y disminuir el riesgo de mioglobinuria. Es recomendable agregar bicarbonato de sodio a estas soluciones. (1)

BIBLIOGRAFIA.

- Philippe Birmes, Dominique Coppin. Serotonin syndrome: a brief review. Canadian Medical Association. 2003 May 27; 168(11)
- Bettina C. Pretor (2006) Serotonin Síndrome. J Neurosci Nurs, 38 (2): 102-105
- Weiner AL. Meperidine as a potential cause of serotonin syndrome in the emergency department. Acad Emerg Med 1999;6:156-8.
- Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, et al. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. J Toxicol Clin Toxicol 2004;42:277-85.
- Engbersen, et al. The serotonin síndrome. Oct 2004; 62 (9).
- (Philippe Birmes, Dominique Coppin, Laurent Schmitt, Dominique Lauque. Serotonin syndrome: a brief review CMAJ • MAY 27, 2003; 168 (11): 1439-1442).
- (The Serotonin Syndrome Edward W. Boyer, M.D., Ph.D., and Michael Shannon, M.D., M.P.H. N Engl J Med 2005;352:1112-20.)
- (Michael Ganetsky, D. Eric Brush D. Clinical pediatric emergency Serotonin Syndrome – What Have We Learned? p 104-108)
- (Carrillo Esper R et al. Síndrome serotoninérgico en la Unidad de Terapia Intensiva. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 2008;22(2):93-98)
- (CMAJ • MAY 27, 2003; 168 (11): 1439-1442
- Serotonin síndrome: a brief review Philippe Birmes, Dominique Coppin, Laurent Schmitt, Dominique Lauque).
- Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. Lancet 2000;355:134-8.
- Mason PJ, Morris VA, BalcezaK TJ. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. Medicine 2000;79:201-9.
- Jaunay E, Gaillac V, Guelfi JD. Syndrome sérotoninergique. Quel traitement et quand? Presse Med 2001;30:1695-700.
- Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. J Psychopharmacol. 1999;13:100-9.
- Boyer EW, M.D. The Serotonin Syndrome. N Engl J Med 2005; 352:1112-20
- Bijl D. The serotonin syndrome. Netherlands Drugs Bulletin 2003;37:82-85
- Atilla RE; Meglathery SB. Serotonin Syndrome and Other Serotonergic Disorders. Pain Medicine 2003;4:63-74.
- Young P, Finn B.C. Síndrome serotoninérgico. Presentación de cuatro casos y revisión de la literatura. An. Med Interna 2008;25(3):125-130.
- Bonetto N, Santelli L. Serotonin síndrome and rhabdomyolysis induced by concomitant use of triptans, fluoxetine and hypericum. Cephalalgia 2007;27:1421-1423.
- Serotonin syndrome associated with triptan monotherapy; N Eng J Med 358;20
- Frank Christopher. Recognition and treatment of serotonin síndrome. Can Fam Physician 2008;54:988-92.
- Ailawadhi S, Sung KW. Serotonin syndrome caused by interaction between citalopram and fentanyl. J of Clin Pharmacy and Therapeutics 2007;32:199-202.
- Hegerl U, Bottlender R. The Serotonin síndrome scale: first results on validity. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1998;248:96-103.
- Dvir Y., Smalwood P. . Serotonin syndrome: a complex but easily avoidable condition. General Hospital Psychiatry 2008; 30 :284-287.
- M.E. Erro1, I. Gastón2, M.C. Navarro. Los trastornos del movimiento en urgencias. An. Sist. Sanit. Navar. 2008 Vol. 31, Suplemento 1.
- Hoes MJAJM, Zeijpveld JHB. Mirtazapine as treatment for serotonin syndrome. Pharmacopsychiatry. 1996;29;81.