

CAPÍTULO IX

Intoxicación por antidepresivos tricíclicos

María Luisa Cárdenas, MD, MSc
Profesor Asistente de Farmacología
Universidad Nacional de Colombia

GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGÍA

Por el frecuente antecedente de depresión en los suicidas, los antidepresivos tricíclicos (ATC) son el grupo farmacológico más utilizado en los intentos de suicidio y, por tanto, con el que se observa un mayor número de muertes por sobredosis.

En la revisión de protocolos de autopsia del Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses, sede Bogotá, realizada por el Departamento de Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, entre 1996-2001 se reportaron seis casos de muerte causada por antidepresivos tricíclicos.

CLASIFICACIÓN

TRICÍCLICOS	HETEROCÍCLICOS	INHIBIDORES DE SEROTONINA (ISRS)
Amitriptilina	Alprazolam	Fluoxetina
Clomipramina	Amoxapina	Fluvoxamina
Doxepina	Maprotilina	Paroxetina
Imipramina	Mianserina	Sertralina
Lofepramina	Trazodona	Venlafaxina
Nortriptilina	Viloxazina	Tianeptina
Trimipramina		Ritanserina

FARMACODINAMIA

Los efectos terapéuticos de los ATC son muy similares, pero su farmacología difiere considerablemente. Los mecanismos de acción que explican sus efectos farmacológicos son dos:

- Bloqueo de receptores de histamina, dopamina, serotonina y noradrenalina.

- Inhibición de la recaptación de estos neurotransmisores.

La concentración sérica pico de los ATC se produce de dos a ocho horas después de la administración de una dosis terapéutica. En caso de sobredosis, y debido al efecto anticolinérgico de estas sustancias, se produce retardo del vaciamiento gástrico y, por lo tanto,

retraso en la absorción del fármaco. Sin embargo, en la mayoría de los casos de intoxicación, el cuadro clínico aparece rápidamente y la mayoría de las muertes se produce en las primeras horas.

FARMACOCINÉTICA

Los antidepresivos cíclicos tienen un volumen de distribución grande (10-20 L/kg), y en algunos tejidos la concentración del fármaco es de 10-100 veces la concentración sanguínea. La distribución hacia los tejidos es rápida y menos de un 1-2% de la dosis ingerida está presente en la sangre en las primeras horas tras la intoxicación. La vida media para las dosis terapéuticas es de 8-30 horas, siendo algo mayor en los pacientes ancianos.

La biotransformación de estos fármacos se realiza casi por completo en el hígado. Después de una sobredosis, durante las primeras horas, la concentración de metabolitos activos es baja, pero estos metabolitos pueden aumentar la toxicidad pasadas las primeras 12-24 horas.

Una pequeña cantidad, tanto de compuestos originales como de metabolitos activos, es excretada por la bilis.

MECANISMO DE TOXICIDAD DE LOS ANTIDEPRESIVOS

Los efectos tóxicos más importantes son hipotensión, arritmias, coma, convulsiones e hipertermia. La cardiotoxicidad se debe al efecto sobre el potencial de acción de la célula cardíaca, al efecto directo sobre el tono vascular y a un efecto indirecto mediado por el sistema nervioso autónomo. La hipertermia se debe al aumento de la actividad muscular y del tono anticolinérgico.

El mecanismo de afectación del sistema nervioso central no se conoce bien, pero parece que se debe a los efectos anticolinérgicos y antihistamínicos

EFECTO SOBRE EL POTENCIAL DE ACCIÓN DE LA CÉLULA CARDIACA

El efecto electrofisiológico más importante es la inhibición de los canales rápidos de sodio que retarda la fase 0 de despolarización de las fibras del haz de His, del haz de Purkinje y del miocardio ventricular. En el electrocardiograma, esto se traduce en prolongación del intervalo QRS, lo cual es característico de la sobredosis por antidepresivos policíclicos (ADP).

El movimiento intracelular de sodio durante la fase 0 del potencial de acción está estrechamente acoplado con la liberación del calcio intracelular almacenado. Por lo tanto, la alteración de la entrada de sodio dentro de la célula miocárdica puede alterar la contractilidad celular, lo que origina el efecto inotrópico negativo.

Otros efectos de los antidepresivos policíclicos sobre el potencial de acción de las células cardíacas incluyen retardo de la fase 4 de la despolarización y de la repolarización, así como una inhibición de los canales de calcio. La prolongación de la repolarización, y también del intervalo QT, es característica tanto de las dosis terapéuticas como de la intoxicación por este grupo farmacológico, predisponiendo la prolongación del QT al desarrollo de *torsades des pointes*, descritas incluso en dosis terapéuticas.

RECAPTACIÓN DE LOS NEUROTRANSMISORES

A nivel neuronal estas sustancias producen inhibición de la recaptación y aumento de los

niveles de determinados neurotransmisores (norepinefrina, dopamina, serotonina).

BLOQUEO COLINÉRGICO

El efecto anticolinérgico de los ADP contribuye al desarrollo de taquicardia sinusal, hipertermia, íleo, retención urinaria, dilatación pupilar y posiblemente coma. De éstos, el efecto más importante es la hipertermia.

BLOQUEO ALFA ADRENÉRGICO

A dosis terapéuticas se produce bloqueo de los receptores alfa que da lugar a vasodilatación e hipotensión ortostática. En dosis tóxica, la vasodilatación arterial y venosa contribuyen a la hipotensión.

CUADRO CLÍNICO

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Alteraciones Electrocardiográficas. La prolongación del intervalo QRS es una de las alteraciones más características de la intoxicación grave por ADP. La morfología del complejo QRS muestra un retraso inespecífico de la conducción intraventricular. El bloqueo de rama derecha es menos frecuente.

Intervalo QT. El intervalo QT está ligeramente prolongado a las dosis terapéuticas de los ADP, siendo más prolongado en los casos de intoxicación.

Taquicardia sinusal. Está presente en más de 50% de los pacientes intoxicados con ADP. La taquicardia sinusal puede estar agravada por hipoxia, hipotensión, hipertermia o el uso de agonistas beta-1-adrenérgicos.

Arritmias ventriculares. La taquicardia ventricular es probablemente la arritmia ventricular

más frecuente en este tipo de intoxicación. Sin embargo, puede ser difícil de distinguir de una taquicardia sinusal con complejo QRS ancho cuando las ondas P no son visibles. La taquicardia ventricular se produce en pacientes con una marcada prolongación del complejo QRS e hipotensión y puede ser precipitada por la aparición de convulsiones. Otros factores precipitantes pueden ser hipoxia, hipotermia, acidosis y el uso de agonistas beta-1-adrenérgicos. La mortalidad en los pacientes con taquicardia ventricular es alta, ya que la fibrilación se produce como complicación de la taquicardia ventricular y la hipotensión. La *torsade des pointes* es poco frecuente y puede producirse aún a dosis terapéuticas de algunos ADP.

Arritmias tardías. La toxicidad de los antidepresivos policíclicos generalmente desaparece una vez transcurridas las primeras 24-48 horas, siendo mayor dentro de las primeras 24. Sin embargo, se han descrito casos de arritmias o de muerte súbita que se producen de dos a cinco días después de la ingestión.

Hipotensión. La hipotensión se produce por disminución de la contractilidad miocárdica y vasodilatación.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

Delirio. El mecanismo parece que es debido al bloqueo colinérgico a nivel del SNC, por lo que puede acompañarse de otros signos anticolinérgicos como hipertermia, sequedad de piel, midriasis, taquicardia sinusal, íleo y retención urinaria.

Convulsiones y mioclonias. Las convulsiones se producen con mayor frecuencia en las primeras horas tras la ingestión y suelen ser generalizadas, breves y remitir antes de que se pueda administrar algún anticonvulsivante. Las convulsiones pueden conducir a hiperter-

mia severa, rabdomiólisis o falla multisistémica. Las mioclonias son menos frecuentes que las convulsiones.

Hipertermia. La hipertermia es debida a la producción excesiva de calor junto con alteración de la disipación del mismo por acción anticolinérgica (disminución de la sudoración). La muerte o las secuelas neurológicas ocurren en los pacientes intoxicados cuando la temperatura corporal supera los 41°C durante varias horas.

Otras manifestaciones. La retención urinaria y el íleo intestinal son frecuentes en la intoxicación por bloqueo de los receptores colinérgicos. El tamaño pupilar es variable, debido a la doble influencia del bloqueo colinérgico y de los receptores alfa. Las pupilas no reactivas a la luz han sido descritas en raras ocasiones.

AYUDAS DIAGNÓSTICAS

Son útiles los siguientes estudios y determinaciones:

- Electrocardiograma.
- Gases arteriales.
- Electrolitos.
- Glicemia.
- Creatinina.
- Creatinfosfoquinasa (CPK).
- Niveles séricos de antidepresivos.
- Determinación cualitativa de antidepresivos tricíclicos en orina.

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO INICIAL

Debe dirigirse a disminuir la absorción con lavado gástrico y administración de carbón

activado, 1 g/kg cada cuatro horas hasta que despierte el paciente. No inducir el vómito por el riesgo de broncoaspiración y de desencadenar convulsiones.

La hemodiálisis y la hemoperfusión no son útiles para incrementar la eliminación, por tener estos fármacos una alta unión a proteínas plasmáticas y un amplio volumen de distribución.

MANEJO DE COMPLICACIONES ESPECÍFICAS

El paciente debe ser monitorizado permanentemente ante el riesgo de convulsiones, arritmias y edema pulmonar no cardiogénico. Una vez superado el episodio de la intoxicación, debe ser valorado por psiquiatría.

En pacientes con prolongación del QRS o hipotensión, administrar bicarbonato de sodio en dosis de 1–2 mEq/kg IV; repetir si es necesario para mantener el pH en 7,45 – 7,55.

La hiperventilación ayuda a mantener un medio alcalino en pacientes que no toleran la carga de bicarbonato de sodio. Es conveniente inducirla concomitantemente con la administración del bicarbonato y no utilizarla en forma prolongada porque puede inducir convulsiones.

MANEJO SINTOMÁTICO

Controlar la temperatura cada media hora con medios físicos, aplicación externa de hielo o lavado gástrico con agua helada.

PRONÓSTICO

Superadas las primeras 24 horas sin que se presenten complicaciones, el paciente muy seguramente evolucionará favorablemente.

Tan pronto cedan los cambios electrocardiográficos se puede suspender la alcalinización, manteniendo la monitorización cardíaca por 24 horas más. La muerte puede ocurrir pocas horas después de la admisión y ocurre por fibrilación ventricular, shock cardiogénico o por status epiléptico con hipertermia. La muerte súbita, varios días después de la intoxicación, se produce ocasionalmente por tratamiento inadecuado y persistencia del efecto cardiotoxic de los antidepresivos.

PROMOCIÓN Y PREVENCIÓN

Evitar el uso combinado con otros depresores del SNC.

No administrar simultáneamente con inhibidores de la mono-amino-oxidasa por potenciar

el efecto farmacológico e incrementar la cardiotoxicidad.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Ash SR. Treatment of severe tricyclic antidepressant overdose with extracorporeal sorbent detoxification. *Adv Ren Replace Ther* 2002; 9:31-41.
2. Delva NJ, Hawken ER. Preventing lithium intoxication. Guide for physicians. *Can Fam Physician* 2001; 47:595-600.
3. Glauser J. Tricyclic antidepressant poisoning. *Cleve Clin J Med* 2000; 67:704-706.
4. Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine* 2000; 79:201-209.
5. Singh N. Serial electrocardiographic changes as a predictor of cardiovascular toxicity in acute tricyclic antidepressant overdose. *Am J Ther* 2002; 9:75-79.
6. Teece C. Gastric lavage in tricyclic antidepressant overdose. *Emerg Med J* 2003; 20:64.