



GOBIERNO DEL ESTADO DE
VERACRUZ
2024 - 2030

SS
SECRETARÍA
DE SALUD

SESVER
SERVICIOS DE SALUD
DE VERACRUZ

GUÍA CLÍNICA DE MANEJO EN CASO DE INTOXICACIÓN POR ANTIDEPRESIVOS





MEDICAMENTOS ANTIDEPRESIVOS

GENERALIDADES

Los antidepresivos policíclicos son el grupo farmacológico más utilizado en los intentos de suicidio y, por lo tanto, con el que se observa mayor número de muerte en los pacientes expuestos a sobredosis.

CLASIFICACIÓN SEGÚN LA ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS ANTIDEPRESIVOS CÍCLICOS

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS	ANTIDEPRESIVOS HETEROCÍCLICOS
Amitriptilina	Amoxapina
Doxepina	Maprotilina
Clomipramina	Mianserina
Imipramina	Trazodona
Lofepramina	Viloxazina
Nortriptilina	
Trimipramina	

Los antidepresivos tricíclicos pueden ser clasificados en aminas terciarias y secundarias. Las aminas terciarias son desmetiladas in vivo a su correspondiente amina secundaria, y varios de estos metabolitos (desipramina, nortriptilina) también están disponibles para uso clínico. A dosis terapéutica, los antidepresivos cíclicos distinguen unos de otros por su capacidad para inhibir la recaptación de neurotransmisores (norepinefrina, dopamina, serotonina), sus efectos

Anticolinérgicos. Antihistamínicos, así como sus efectos sedantes. Por el contrario, en dosis tóxicas estas diferencias no son importantes, y la toxicidad de la mayoría de ellos es cualitativa y cuantitativamente similares, por lo que desde el punto de vista toxicológico pueden ser descritos conjuntamente.





Los efectos terapéuticos de los antidepresivos cíclicos son muy similares, pero su farmacología difiere considerablemente. Los mecanismos de acción que explica sus efectos farmacológicos se pueden resumir en dos fundamentales:

- Bloqueo de receptores de histamina, dopamina, serotonina y noradrenalina.
- Inhibición de la recaptación de estos neurotransmisores.
- La concentración sérica pico de los antidepresivos cíclicos se produce de 2 a 8 horas después de la administración de una dosis terapéutica.
- En caso de sobredosis, y debido al efecto anticolinérgico de estas sustancias, se produce un retardo del vaciamiento gástrico y, por lo tanto, un 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 de presentación.
- Los antidepresivos cíclicos tienen un volumen de distribución grande (10 a 20 L/ kg), y en algunos tejidos la concentración del fármaco es de 10 a 10 veces la concentración de la sangre.
- La distribución de estos fármacos a los tejidos es rápida, y menos de 1 a un 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 a 30 horas, siendo algo mayor en los pacientes ancianos. En caso de intoxicación, la vida media es algo más prolongada debido a que su metabolismo es saturable, pero generalmente se encuentra dentro de los valores descritos para las dosis terapéuticas.
- La biotransformación de estos fármacos se realiza casi por completo a nivel hepático. En primer lugar, se obtienen metabolitos desmetilados o metabolito hidroxilados que tienen cualitativa y cuantitativamente igual toxicidad que sus compuestos de origen, y en una segunda fase estos metabolitos son





conjugados para ser eliminados en forma inactiva por orina; la excreción renal de estos fármacos, los cuales son bases débiles, es insignificante aun cuando se acidifique la orina.

- Después de una sobredosis, durante las primeras horas, la concentración de metabolitos activos es baja, pero estos pueden aumentar la toxicidad pasada las primeras 12 a 24 horas. Una pequeña cantidad tanto de compuestos originales como de metabolitos activos son excretados por la bilis.
- **Los antidepresivos policíclicos** se unen de forma importante a las proteínas séricas, fundamentalmente a la alfa -1 glicoproteína ácida. Cambios en la concentración plasmática de esta proteína o del Ph puede alterar la fracción de antidepresivos policíclicos unida a estas proteínas, pero sin afectar su toxicidad en caso de intoxicación.

MECANISMO DE ACCIÓN

- **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 autonómico. La hipertermia se debe al aumento de la actividad muscular y del tono anticolinérgico.
- La afectación del Sistema Nervioso Central no se conoce bien, pero parece que se debe a los efectos anticolinérgicos y antihistamínicos.





- **EFFECTO SOBRE EL POTENCIAL DE ACCIÓN DE LA CÉLULA CARDIACA:**

El efecto electrofisiológico más importante es la inhibición de los canales rápidos de sodio, retardando la fase 0 de despolarización de las fibras del haz de Purkinje y del miocardio ventricular. En el electrocardiograma esto se traduce por una prolongación del intervalo QRS, lo cual es característico de la sobredosis por antidepresivos policíclicos. El retraso desigual de la conducción daría lugar a un bloqueo unidireccional favoreciendo el desarrollo de reentradas, que es uno de los mecanismos de producción de las arritmias ventriculares. El movimiento intracelular de sodio durante la fase 0 de la potencia de acción, está estrechamente acoplado con la liberación de calcio intracelular almacenado.

Por lo tanto, la alteración de la entrada de sodio dentro de la célula miocárdica puede alterar la contractilidad celular originando el efecto inotrópico negativo. La inhibición de los canales de sodio es sensible in vitro a las modificaciones del pH. El incremento del pH disminuye el retraso de la fase 0 de potencial de acción. El aumento del Ph en diversos modelos animales tiene un efecto beneficioso, mejorando el retraso de la conducción, la hipotensión y las arritmias ventriculares.

Por el contrario, la acidosis puede aumentar la cardiotoxicidad inducida por estas sustancias. El incremento del Ph sanguíneo, junto con el aumento de la concentración sérica de sodio, explicaría el efecto beneficioso de la administración de bicarbonato sódico en la intoxicación por estos medicamentos.

Otros efectos de los antidepresivos policíclicos sobre el potencial de acción de las células cardiacas incluyen un retardo de la fase 4 de la despolarización de la repolarización, así como una inhibición de los canales de calcio. La prolongación de la repolarización, así como 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 de pointes descritas incluso a dosis terapéuticas.





Recaptación de los neurotransmisores:

A nivel neuronal estas sustancias producen una inhibición de la recaptación y un aumento de los niveles de determinados neurotransmisores (norepinefrina, dopamina, serotonina).

- **Bloqueo colinérgico:** El efecto anticolinérgico de los antidepresivos policíclicos contribuye al desarrollo de taquicardia sinusal, hipertermia, íleo, retención urinaria, dilatación pupilar y probablemente coma. De estos, el efecto más importante es la hipertermia, la cual se produce por una alteración de la sudoración que se observa más a menudo en pacientes con una producción excesiva de calor debido a convulsiones repetidas, mioclonías o agitación. Diversos estudios in vitro han sugerido que la capacidad para inducir convulsiones se encuentra relacionada con la inhibición de los receptores-GABA por parte de estos medicamentos.
- **Bloqueo alfa:** A dosis terapéuticas se produce un bloqueo alfa que da lugar a vasodilatación e hipotensión ortostática. A dosis tóxicas, la vasodilatación arterial y venosa contribuye a la hipotensión.

Dosis tóxica:

La dosis tóxica se considera alrededor de 10 veces la dosis terapéutica.

Manifestaciones clínicas:

El cuadro de intoxicación se caracteriza por tener manifestaciones a nivel de:

A. Sistema cardiovascular:

Alteraciones electrocardiográficas:

1. La prolongación del intervalo QRS es una de las alteraciones más características de la intoxicación grave por ADCs.





GOBIERNO DEL ESTADO DE
VERACRUZ
2024 - 2030



VERACRUZ
GOBIERNO
DEL ESTADO



SS
Secretaría
de Salud

SESVER
Servicios de Salud
de Veracruz



2. La morfología del complejo QRS muestra un retraso inespecífico de la conducción intraventricular; el bloqueo de rama derecha es menos frecuente.
3. El Intervalo QT: el intervalo QT está ligeramente prolongado a las dosis terapéuticas de los ADCs, siendo más prolongado en los casos de intoxicación.
4. Taquicardia sinusal: esta alteración del ritmo cardíaco está presente en más del 50% de los pacientes intoxicados con antidepresivos policíclicos.
5. La taquicardia sinusal puede estar agravada por la hipoxia, hipotensión, hipertermia o el uso de agonistas beta-1-adrenérgicos.
6. 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 la hipoxia, hipotermia, acidosis y el uso de agonistas beta-1- adrenérgicos. La mortalidad en los pacientes con taquicardia ventricular es alta.
7. La fibrilación ventricular generalmente es una arritmia terminal que se produce como complicación de la taquicardia ventricular y la hipotensión.
8. Las torsades de pointes son poco frecuentes y pueden producirse aun en las dosis terapéuticas de algunos antidepresivos policíclicos.
9. Arritmias tardías: la toxicidad de los antidepresivos policíclicos generalmente desaparece una vez han transcurrido las primeras 24- 48 horas, teniendo su mayor toxicidad dentro de las primeras 24 horas. Sin embargo, se han descrito una serie de casos de arritmias o de muerte súbita que se producen d2 a 5 días después de la ingestión.
10. Hipotensión: la hipotensión se produce por una disminución de la contractilidad miocárdica y vasodilatación. Otros factores que pueden contribuir la hipotensión serían los ritmos cardíacos muy rápidos o muy lentos, la depleción de volumen intravascular, la hipoxia, la hipertermia, la acidosis, la convulsiones y la ingestión conjunta de otras sustancias cardio depresoras o vasodilatadoras.





GOBIERNO DEL ESTADO DE
VERACRUZ
2024 - 2030



VERACRUZ
GOBIERNO
DEL ESTADO



SS
Secretaría
de Salud

SESVER
Servicios de Salud
de Veracruz



B.Sistema Nervioso Central:

- 1-** Delirio: el mecanismo parece que es debido al bloqueo colinérgico a nivel del Sistema Nervioso Central, por lo que puede acompañarse de otros signos anticolinérgicos tales como hipertermia, sequedad de piel, midriasis, taquicardia sinusal, íleo y retención urinaria.
- 2-** Convulsiones y mioclonias: las convulsiones se producen con mayor frecuencia en las primeras horas tras la ingestión y suelen ser generalizadas, breve y remitir antes de que se pueda administrar algún anticonvulsivante.
- 3-** Las convulsiones pueden conducir a una severa hipertermia, rabdomiolisis o falla multisistémica. Las mioclonias son menos frecuentes que la convulsiones, y aunque las complicaciones son las mismas, es menos probable que estas ocurran.
- 4-** Hipertermia: la hipertermia es debida a la producción excesiva de calor (convulsiones, mioclonias o agitación) junto con una alteración de los mecanismos de disipación de ese calor por acción anticolinérgica (disminución de la sudoración). La muerte o las secuelas neurológicas se producen en lo pacientes intoxicados cuando la temperatura corporal supera los 41°C durante varias horas.

C.Sistema colinérgico:

- 1-** La retención urinaria y el íleo intestinal son frecuentes en la intoxicación por bloqueo de los receptores colinérgicos.





- 2- 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.
- 3- Se disminuye la sudoración por lo que contribuye a la hipertermia. En casos severos causa depresión del Sistema Nervioso Central y coma por efecto depresor colinérgico.

DIAGNOSTICO

Determinación de los niveles séricos de antidepresivos:

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

TRATAMIENTO

Las consideraciones especiales que se deben tener en cuenta en este tipo de intoxicación son:

1- MANEJO SINTOMATICO

- Controlar la temperatura cada media hora con medios físicos, aplicación externa de hielo o lavado gástrico con agua helada.
- Administrar Lidocaína si las arritmias no ceden a la alcalinización. No usar procainamida por el riesgo de aumento de cardiotoxicidad.





2- DISMINUCIÓN DE LA ABSORCIÓN

- Lavado gástrico.
- Administración de carbón activado 1 gramo/ kg cada 4 horas hasta que despierte el paciente.
- Administración de catártico tipo sulfato de magnesio.

1. MEDIDAS QUE INCREMENTAN LA ELIMINACION:

La hemodiálisis y hemoperfusión no son útiles por tener una alta unión a proteínas plasmáticas con un amplio volumen de distribución, por lo cual se asume que se fija a nivel tisular de manera transitoria.

2. MANEJO ESPECÍFICO:

La alcalinización mejora las alteraciones en la conducción. Si se aprecian alteraciones al ECG se administrará Bicarbonato de sodio 1 – 2 mEq/kg IV, y repetir si es necesario hasta mantener el pH arterial entre 7.45 y 7.55. El bicarbonato de sodio puede revertir los efectos depresores de membrana por incremento de la concentración extracelular de sodio y por efecto directo del pH en los canales rápidos de sodio.

En casos severos se debe colocar marcapaso temporal en la Unidad de Cuidado Intensivo, mientras se consigue el metabolismo y eliminación del tóxico.

ELABORADO POR MÉDICO CITVER



**POR AMOR A
VERACRUZ**