

ANTIDEPRESIVOS

Rebeca Labeaga Sierra,

Los antidepresivos son la 2ª causa más frecuente de intoxicación farmacológica en nuestro medio tras las benzodicepinas.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) ampliamente utilizados presentan un margen terapéutico muy amplio.

Sin embargo, los antidepresivos tricíclicos (ADT) y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) a pesar de que han pasado a un segundo plano en el tratamiento de la depresión, aún se siguen prescribiendo y comportan un riesgo grave de intoxicación.

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS¹

Son fármacos que se utilizan no solo en el tratamiento de la depresión, sino también en dolores neuropáticos, migrañas, enuresis y déficit de atención.

Actúan a nivel del SNC inhibiendo la recaptación de catecolaminas (norepinefrina, serotonina y menos dopamina) y bloqueando los receptores colinérgicos muscarínicos de la acetilcolina y los de histamina H1.

A nivel cardiovascular inhiben los canales rápidos de sodio (efecto quinidina-like) y tienen un efecto alfabloqueante periférico.

Tienen por tanto un efecto antidepresivo al inhibir la recaptación de serotonina y noradrenalina, pero también otros efectos no deseados como son el estreñimiento, visión borrosa, sequedad de boca, mareo, hipotensión...

Son la **amitriptilina**, **clomipramina**, doxepina, **imipramina**, trimipramina, amoxamina, desipramina, nortriptilina y protriptilina.

Tienen un bajo umbral de toxicidad, con dosis terapéuticas de 2.4 mg/kg.

Dosis de 10-20 mg/kg producen manifestaciones graves clínicas y electrocardiográficas.

Dosis superiores a 25 mg/kg son potencialmente letales.

Su absorción es lenta debido al efecto anticolinérgico, circulan unidos a proteínas plasmáticas, con un amplio volumen de distribución y presentan recirculación enterohepática. Su vida media es de unas 15 horas.

CLÍNICA

La mortalidad en nuestro medio por intoxicación por ADT es inferior al 1%, asociada a las complicaciones cardiovasculares.

A nivel del SNC producen desorientación, agitación y alucinaciones seguidas de letargia, ataxia progresiva y coma; puede haber mioclonías, temblores y piramidalismo.

Las convulsiones son más frecuentes en adolescentes y niños, generalizadas, breves y en las 2 primeras horas postingesta. La acidosis metabólica que inducen exacerba la toxicidad cardiovascular pudiendo producir un rápido deterioro hemodinámico con hipotensión y arritmias.

A nivel cardiovascular produce hipotensión arterial potencialmente grave por efecto inotrópico negativo, vasoplejia y trastornos severos del ritmo. Esta hipotensión puede ser refractaria en intoxicaciones graves. La hipertensión es rara y transitoria.

Arritmias; taquicardia sinusal, prolongación del PR, ensanchamiento del QRS, alargamiento del QT, aplanamiento/inversión onda T, depresión del ST, bloqueos de rama, bloqueos auriculo-ventriculares, extrasistolia, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, asistolia.

Un QRS ancho es un signo pronóstico y de toxicidad: >100mseg indica riesgo de convulsiones y arritmias ventriculares, >160 mseg riesgo de arritmias ventriculares graves.

Una onda R o R' en aVR con altura igual o superior a 3 mm predice crisis comiciales o arritmias.

Las extrasístoles ventriculares son poco frecuentes pero pueden asociarse a fibrilación ventricular.

Las bradiarritmias con QT largo y QRS ancho pueden desencadenar fibrilación ventricular o torsades.

Es poco frecuente la depresión respiratoria, neumonía aspirativa, sobreinfección bacteriana, atelectasias y excepcionalmente edema pulmonar y distress.

Como efectos anticolinérgicos puede observarse de forma precoz o tardía retraso del vaciado gástrico, retención urinaria, visión borrosa, pupilas dilatadas poco reactivas, enrojecimiento facial, sequedad de piel y de boca...

LABORATORIO

Se realiza determinación plasmática y urinaria de anátidopresivos.

Niveles plasmáticos mayores de 1000 mg/ml se asocian a signos clínicos y electrocardiográficos de gravedad.

TRATAMIENTO²

En todos los casos se monitorizarán las constantes vitales especialmente ECG y tensión arterial, hasta 12-24 horas después de la desaparición de los trastornos eléctricos y síntomas.

Se realizará tratamiento de soporte y si es preciso intubación precoz para ventilar adecuadamente y proteger la vía aérea.

Para reducir la absorción del fármaco se administrará carbón activado por vía oral hasta 6 horas postingesta, o lavado gástrico asociado a carbón hasta 12 horas después en paciente en coma con vía aérea aislada.

En los casos graves se darán dosis repetidas de carbón activado para prevenir la recirculación enterohepática, en cuyo caso se asociará una dosis de catártico.

El objetivo del tratamiento es corregir la acidosis manteniendo un pH por encima de 7.40, agravada si además hay depresión respiratoria, convulsiones e hipotensión.

Se utilizará bicarbonato sódico 1/6 molar (500 ml/ 6-12 horas), intentando no sobrepasar los 250 mEq cada 6 horas. Aportar además glucosa 5% 500 ml/ 6 horas y ClK 10-20 mEq/ 6 horas. Todo ello aumenta el riesgo de edema pulmonar y cerebral, hipopotasemia, alcalosis metabólica e hipoventilación.

Las convulsiones se tratarán con diazepam 10 mg iv que se puede repetir a los 15 minutos si no cede y posteriormente fenitoína +/- fenobarbital.

Las alteraciones de la conducción cardiaca y la repercusión hemodinámica pueden precisar la colocación de un marcapasos y el uso de noradrenalina (preferible a dopamina) e incluso un balón de contrapulsación aórtico.

Los antiarrítmicos clase IA (procaïn amida, quinidina, disopriamida), IC (flecainida, encainida y propafenona) y digoxina están contraindicados.

En caso de arritmias ventriculares se utilizará lidocaína 50 mg en bolo que se puede repetir hasta 200 mg.

Está contraindicado el uso de flumazenilo por el riesgo de convulsión.

La fisostigmina no se recomienda porque puede aumentar la cardiotoxicidad y las convulsiones.

La diuresis forzada y depuración extrarrenal son ineficaces.

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

Los ISRS realizan una potente y selectiva inhibición de la recaptación de serotonina.

Su acción sobre los receptores de serotonina es similar a la de los ADT, con mayor recaptación de norepinefrina, menor bloqueo de receptores alfa-1, histamina H1 y colinérgicos y sin bloqueo de los canales de sodio.

Son la fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram...

Venlafaxina y duloxetina son inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRNS).

FARMACOCINÉTICA

Tienen una vida media de 15-24 horas, alcanzando hasta 96 horas la fluoxetina, y hasta 7-15 días su metabolito la norfluoxetina.

Se unen a proteínas plasmáticas entre el 50-95% con un volumen de distribución elevado y metabolización hepática.

Fluoxetina y fluvoxamina se eliminan vía urinaria, escitalopram y setralina por las deposiciones.

Los IRNS alcanzan el pico plasmático a las 6 horas con una vida media de 8.17 horas, se unen a proteínas plasmáticas en un 96%, tienen metabolización hepática y eliminación renal.

CLÍNICA

Tienen un amplio margen terapéutico, siendo asintomáticas dosis inferiores a 150 mg.

Producen hiponatremia sobre todo en ancianos.

A nivel cardiovascular: HTA leve, taquicardia sinusal y cambios inespecíficos en el ST y onda T sin cambios en el QT, PR ni QRS.

Otros efectos: somnolencia, temblores, náuseas, vómitos...

Fluoxetina: crisis convulsivas al cabo de 9-16 horas, mioclonias, alteraciones del ECG como prolongación del QRS y del intervalo QT.

Sertralina: mareo, midriasis sequedad de boca y parestesias.

Venlafaxina: Estupor, náuseas, vómitos, diarrea, convulsiones, taquicardia, HTA y rabdomiolisis severa.

Tanto los ISRS como los IRNS pueden producir un síndrome serotoninérgico: taquicardia, escalofríos, hipertermia, agitación, mioclonias, hiperreflexia, rigidez muscular, diaforesis, diarrea y alucinaciones. Menos frecuentemente rabdomiolisis, convulsiones, hipotensión y coma.

Se produce cuando se asocian con fármacos serotoninérgicos como el litio, buspirona, bromocriptina, dextrometorfano, codeína, clorimipramina, levodopa, cocaína...

Comparando citalopram con escitalopram en un estudio de 100.754 casos encuentran que los eventos cardiovasculares y neurológicos ocurrieron en casos de sobredosis con citalopram o escitalopram. Que las convulsiones ocurren con mayor frecuencia en el grupo citalopram y que los eventos cardiacos (trastornos de conducción o disritmia) fueron más comunes en el grupo de citalopram. La sobredosis con citalopram también era más probable que se asociara con la muerte. [Sara K. Lookabill, Michael S. Runyon and Michael C. Beuhler. 240. Cardiovascular and neurologic effects following overdose of citalopram versus escitalopram: an NPDS study. Pag 138. North American Congress of Clinical Toxicology \(NACCT\) Abstracts 2017, Clinical Toxicology, DOI: 10.1080/15563650.2017.1348043](#)

Comparando exposiciones a venlafaxina y desvenlafaxina (DVF) el riesgo de resultados adversos fue significativamente menor para DVF y hubo una mayor incidencia de enfermedades neurológicas y cardiovasculares en los casos de VLF (ver tabla).

Table 1. DFN vs VLN symptom comparisons (>1% incidence).

	DFN (%) n = 1548	VLN (%) n = 9884	P values	RR (95% CI)
Clinical Effects				
Agitated/irritable	67 (4.3)	732 (7.4)	0.000004033	0.58 (0.46-0.75)
Conduction disturbance	19 (1.2)	237 (2.4)	0.002794	0.51 (0.32-0.81)
Confusion	4 (0.3)	291 (2.9)	<0.0000001	0.09 (0.03-0.23)
Dizziness/vertigo	39 (2.5)	411 (4.2)	0.001542	0.61 (0.44-0.84)
Drowsiness/lethargy	171 (11.1)	1612 (16.3)	<0.0000001	0.68 (0.58-0.79)
Hallucinations/delusions	8 (0.5)	111 (1.1)	0.02873	0.46 (0.23-0.94)
Hypertension	70 (4.5)	706 (7.1)	0.00008298	0.63 (0.50-0.80)
Hypotension	10 (0.7)	146 (1.5)	0.006926	0.44 (0.23-0.83)
Mydriasis	26 (1.7)	386 (3.9)	0.000002804	0.43(0.29-0.64)
Seizure (single)	8 (0.5)	309 (3.1)	<0.0000001	0.17 (0.08-0.33)
Seizures (multi/discrete)	3 (0.2)	147 (1.5)	0.000001434	0.13 (0.04-0.41)
Tachycardia	179 (11.6)	2169 (21.9)	<0.0000001	0.53 (0.46-0.61)
Tremor	31 (2.0)	474 (4.8)	<0.0000001	0.42 (0.29-0.60)

Anita Ma, Ben Tsutaoka and Raymond Ho. 242. Desvenlafaxine versus venlafaxine: comparative toxicity utilizing data reported to the National Poison Data System pag 140.

North American Congress of Clinical Toxicology (NACCT) Abstracts 2017, Clinical Toxicology. DOI: [10.1080/15563650.2017.1348043](https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1348043)

TRATAMIENTO

En todos los casos se monitorizarán las constantes vitales y se aplicarán las medidas de soporte oportunas.

En las primera horas tras la ingesta se administrará carbón activado por vía oral.

Si dosis <1000 mg y paciente asintomático alta.

Si dosis >1000 mg o síntomas observación hospitalaria, y tras 6 horas asintomático alta.

El síndrome serotoninérgico se tratará con medidas sintomáticas, diazepam y prevención de la rabdomiolisis.

INHIBIDORES LA MONOAMINOOXIDASA³

Se utilizan para el tratamiento de la depresión, ansiedad, pánico y fobia social; especialmente en pacientes que responden mal a ADT o ISRS.

Aumentan las concentraciones cerebrales de noradrenalina, serotonina y dopamina.

Se unen de forma no reversible a la MAO inutilizándola.

Se clasifican en IMAO no selectivos, IMAO-A, IMAO-B e IMAO reversibles.

Una característica peculiar de los IMAOs no selectivos e irreversibles es que aún después de haber sido suspendidos pueden desencadenar elevaciones de la tensión arterial tras la ingesta de alimentos que contengan tiramina.

FARMACOCINÉTICA

Su absorción gastrointestinal es rápida, metabolizándose en el hígado y eliminándose por vía urinaria.

Su vida media es 3.5 horas.

Son graves las ingestas superiores a 2 mg/kg y potencialmente mortales las superiores a 4 mg/kg.

Pueden interactuar con alimentos y fármacos hasta 2 semanas después de haberse suspendido:

- Alimentos: Cerveza, vino, algunos licores, plátanos, queso, salchichas, salsa de soja y carne o pescado no frescos.

- Fármacos: Meperidina, barbitúricos, antidepresivos tricíclicos, fluoxetina, carbamacepina, neurolépticos, anestésicos, bloqueantes musculares, clonidina, hidralacina, alfametildopa, beta-bloqueantes, alfa-antagonistas y antidiabéticos.

CLÍNICA

Los síntomas pueden aparecer hasta 12-18 horas tras la ingesta.

Ansiedad, temblores, sudoración, palpitaciones, dolor torácico, taquicardia, taquipnea.

A nivel neurológico somnolencia, vértigo, irritabilidad, cefalea, agitación, hiperreflexia, hiperpirexia, alucinaciones, temblores, convulsiones y coma.

Pueden producir taquipnea, edema pulmonar y depresión respiratoria, así como náuseas, vómitos y dolor abdominal.

En los casos graves hipertensión, shock, bradicardia y asistolia.

Crisis hipertensivas si se asocian con simpaticomiméticos, ADT, metildopa o guanetidina.

TRATAMIENTO

Se realizará monitorización de las constantes vitales y tratamiento de soporte.

Si la ingesta ha sido reciente se administrará carbón activado, asociado a lavado gástrico si hay alteración del nivel de conciencia.

La hipotensión arterial se tratará con líquidos, expansores del plasma trendelemburg y si es preciso norepinefrina o dopamina.

La hipertensión arterial con nitroprusiato sódico o nifedipino.

La hipertermia con medidas físicas y paracetamol.

Las convulsiones, mioclonías, temblores... con diazepam y si es preciso bloqueantes neuromusculares.

La diuresis forzada y depuración extrarrenal no son eficaces.

REFERENCIAS GENERALES:

Nogué S et Al. Intoxicaciones agudas: bases para el tratamiento en un servicio de Urgencias.

Morán I, Baldirá J, Marruecos L, Nogué S. Toxicología clínica. 2011 13, 177-188

Burillo G, Dueñas A, Puiguriguer J, Avilés J, Bajo A, Chánovas M; Pinillos MA, Munné P. Mas. Guía de actuación en intoxicaciones específica. 2008.

Baldessarini. Fármacos y tratamiento de los trastornos psiquiátricos. En: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. McGraw-Hill Interamericana, México, 1996; 459-490.

Nogué S, Sanz P, Munné P, Nadal P. Utilidad de la fisostigmina en el tratamiento de las intoxicaciones por anticolinérgicos. Med Clin (Barc) 1988; 90: 756-757.

Palomar M. Antidepresivos Cíclicos e Inhibidores de la Monoaminoxidasa. Toxicología.net.

Nogué S. Inhibidores de la recaptación de serotonina. Toxicología.net.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Callaham M, Kassel D. Epidemiology of fatal tricyclic antidepressant ingestion: Implications for management. Ann Emerg Med 1985; 14:1-9.
2. Pentel PR, Benowitz NL. Tricyclic antidepressant poisoning. Management of arrhythmias. Med Toxicol 1986; 1:101-5
3. Linden CH, Rumack BH, Strehlke. Monoamine oxidase inhibitor overdose. Ann Emerg Med 1984; 13: 1137-9.