

**XVIII Curso de Actualización
para Médicos Generales
La Visión del Residente**

TOXICIDAD POR ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

**ALEJANDRO MARTINEZ PEREZ
RESIDENTE TOXICOLOGÍA CLÍNICA
PRESIDENTE ANIR ANTIOQUIA**



Regional Antioquia

Antidepresivo cíclico

- Grupo de xenobióticos relacionados farmacológicamente
- Tratamiento de la depresión, dolor neurálgico, migrañas, enuresis, entre otros
- La mayoría de las antideresivos ciclicos tienen al menos tres anillos en su estructura química

HISTORIA

Antidepresivos tricíclicos

- Imipramina
- Desipramina
- Amitriptilina
- Nortriptilina
- Doxepina
- Trimipramina
- Protriptilina
- Clomipramina

Otros compuestos cíclicos

- Maprotilina
- Amoxapina

Imipramina

- Descripción de características químicas
 - Datan de 1889
- Síntesis de iminodibencilo
 - Núcleo "tricíclico"
- Se desarrolló como hipnótico para agitados o psicóticos
- Primer tricíclico utilizado para la depresión
 - Finales de la década de 1950.

Imipramina

- Siendo desde la década de los 60' a 80' primera elección en depresión
- Desde década de 1960
 - Toxicidad cardiovascular
 - Toxicidad sistema nervioso central
 - Principales complicaciones de las sobredosis

HISTORIA

En los años 80' y 90'

- Se diseñaron nuevos antidepresivos tricíclicos
 - Disminuir algunos de los efectos adversos
 - Mejorar el índice terapéutico
 - Reducir la incidencia de toxicidad grave

EPIDEMIOLOGÍA

Disminución del uso en los últimos 20 a 30 años

- Principalmente por surgimiento de ISRS
- Han surgido otras indicaciones médicas
 - Resulta en su uso frecuente
 - Alto riesgo de sobredosis
- A pesar del aumento en el uso de ISRS
 - Continúa teniendo tasas más altas de hospitalización y mortalidad

EPIDEMIOLOGÍA

Disminución del uso en los últimos 20 a 30 años

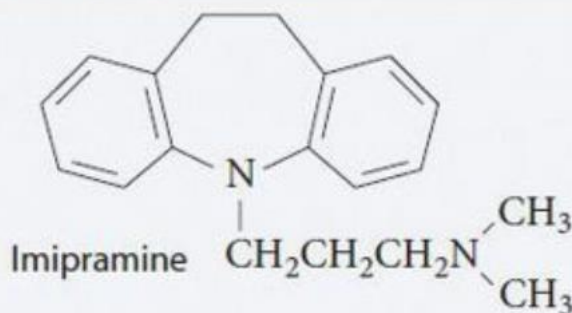
- En 2005
 - AAPCC informó 11,062 exposiciones
 - Exclusivamente a ADT
 - 101 (1%) murieron
- En 2017
 - AAPCC informó 10103 exposiciones por ADT
 - 380 secuelas mayores
 - 22 muertes

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMICA

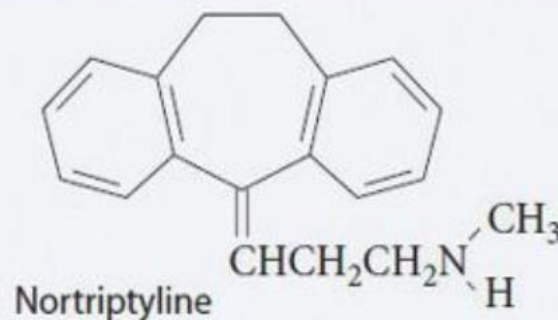
ADT se pueden clasificar

- Aminas terciarias y secundarias
- Presencia de un grupo metilo en la cadena lateral de propilamina

Tertiary Amines



Secondary Amines



FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMICA

Antidepresivos tricíclicos

- Aminas terciarias
 - Amitriptilina
 - Imipramina
- Se metabolizan a aminas secundarias
 - Nortriptilina
 - Desipramina
- Producen efectos farmacológicos similares SNC y cardiovascular
- Pueden distinguirse por sus potencias

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMICA

Antidepresivos tricíclicos

- Absorción rápida en tracto gastrointestinal.
- En sobredosis por efectos anticolinérgicos inherentes
 - Ionización en el ácido gástrico retrasa la absorción
 - Disminuir la motilidad gastrointestinal
 - Causar una absorción y toxicidad retardadas.
 - Ingestión simultánea de otros anticolinérgicos

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMICA

Antidepresivos tricíclicos

- Concentraciones máximas de 2 a 8 horas.
- Volúmenes de distribución grandes y variables (15-40 L / kg)
 - Son altamente lipofílicas
 - corazón, cerebro, hígado y riñón
 - Proporción de tejido a plasma excede 10:1

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMICA

Antidepresivos tricíclicos

- Metabolismo hepático significativo de primer paso
 - Biodisponibilidad oral es baja y variable
 - Metabolismo puede saturarse por sobredosis
 - Aumenta la biodisponibilidad.
- Se metabolizan principalmente por CYP2D6 y 2C19
 - Desmetilación
 - Desipramina y Nortriptilina
 - Hidroxilación aromática
 - Hidroximetabolitos farmacológicamente activos
 - Conjugación glucurónida
 - Metabolitos glucuronidos son inactivos

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMICA

Antidepresivos tricíclicos

- Tienen una vida media de eliminación prolongada
 - 7-58h y 54-92h para protriptilina
 - Unión a proteína plasmática
 - Volumen de distribución
 - Recirculación enterohepática y enterogástrica
- Sobredosis aun mas prolongada por saturación.
- Eliminación secreción biliar y gástrica (15-30%).
- Excreción renal sin cambios <5%

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMICA

Antidepresivos tricíclicos

- A dosis terapéuticas
 - Inhiben la recaptación presináptica de norepinefrina y/o serotonina
 - Las aminas terciarias son inhibidores más potentes de la recaptación de serotonina
 - Clomipramina
 - Las aminas secundarias son inhibidores más potentes de la recaptación de norepinefrina

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMICA

Antidepresivos tricíclicos

- Mecanismos farmacológicos adicionales
 - Efectos secundarios
 - Dosificación terapéutica y sobredosis.
 - Antagonistas competitivos de los receptores muscarínicos de acetilcolina
 - Antagonismo de receptores periféricos α 1-adrenérgicos.
 - Unión a los canales cardíacos de sodio
 - Inhibición potente de los receptores de histamina postsinápticos periféricos y centrales

FISIOPATOLOGIA

Bloqueo del receptor muscarínico M1

- Reducción de la acetilcolina central
- Implicado en el delirio

Los receptores M1 periféricos, M2, M3 y M4

- Síntomas anticolinérgicos como estreñimiento, visión borrosa, sequedad de boca y retención urinaria.

Bloquean la recaptación de norepinefrina y serotonina

- Mejorando la depresión

H1-histamina

- Aumento de peso y somnolencia

FISIOPATOLOGIA

α 1-adrenérgico

- Mareos, somnolencia, disminución de la presión arterial

Canales de sodio sensibles al voltaje

- Arritmias

Antagonismo receptores de serotonina 2A y 2C

- Depresión y sueño

Bloqueo GABA-cloruro

- Convulsiones

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Bajo índice terapéutico

- Dosis terapéutica: 2-4 mg/kg/d

Aumento en la concentración sérica puede resultar en toxicidad

Ingestión aguda de 10 a 20 mg/kg

- Manifestaciones cardiovasculares y del SNC

Ingestas de más de 1gr

- Efectos potencialmente mortales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Toxicidad cardiovascular aguda.

- Principal responsable de la morbimortalidad por ADT
- Hipotensión refractaria
 - Depresión miocárdica
 - Hipoxia, acidosis, hipovolemia, convulsiones
 - Otros fármacos cardiodepresores o vasodilatadores

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Arritmias

- Más común es la taquicardia sinusal
 - Presente en la mayoría de los pacientes con intoxicación
- Taquicardia de complejo ancho
 - Hipoxia, acidosis, hipertermia, convulsiones y los agonistas β -adrenérgicos
 - Potencialmente mortal
- Taquicardia ventricular y fibrilación (4% de los casos)
- Brugada tipo I y Torsade de pointes son poco comunes en ADT.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Toxicidad aguda del sistema nervioso central.

Alteraciones del estado mental

- Seguidas por letargo y coma.
- Duración indeterminada

Convulsiones

- Generalizadas y breves
- Dentro de 1 a 2 horas de la ingestión
- 4% de los pacientes con sobredosis
- 13% de los casos fatales

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Toxicidad aguda del sistema nervioso central.

Delirium, agitación y psicosis

Mioclónicas y síntomas extrapiramidales

Síndrome de discontinuación

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Otros efectos clínicos

- Efectos anticolinérgicos
 - Temprano o tarde
 - Midriasis con poca reactividad a la luz
 - Xerostomía
 - Piel enrojecida
 - Retención urinaria
 - Íleo.
- SDRA
- Isquemia intestinal
- Pseudoobstrucción
- Pancreatitis

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Causas de muerte

- Primeras horas después de la presentación
 - Hipotensión refractaria
- Tardías (> 1-2 días después de la presentación)
 - Neumonitis por aspiración
 - SDRA
 - Hipotensión refractaria
 - Infección

Electrocardiografía

- Proporcionar información de importancia médica
- Puede predecir la toxicidad clínica
- Cambios ECG distintivos
- Diagnóstico temprano y dirigir la terapia

AYUDAS DIAGNOSTICAS

Electrocardiograma

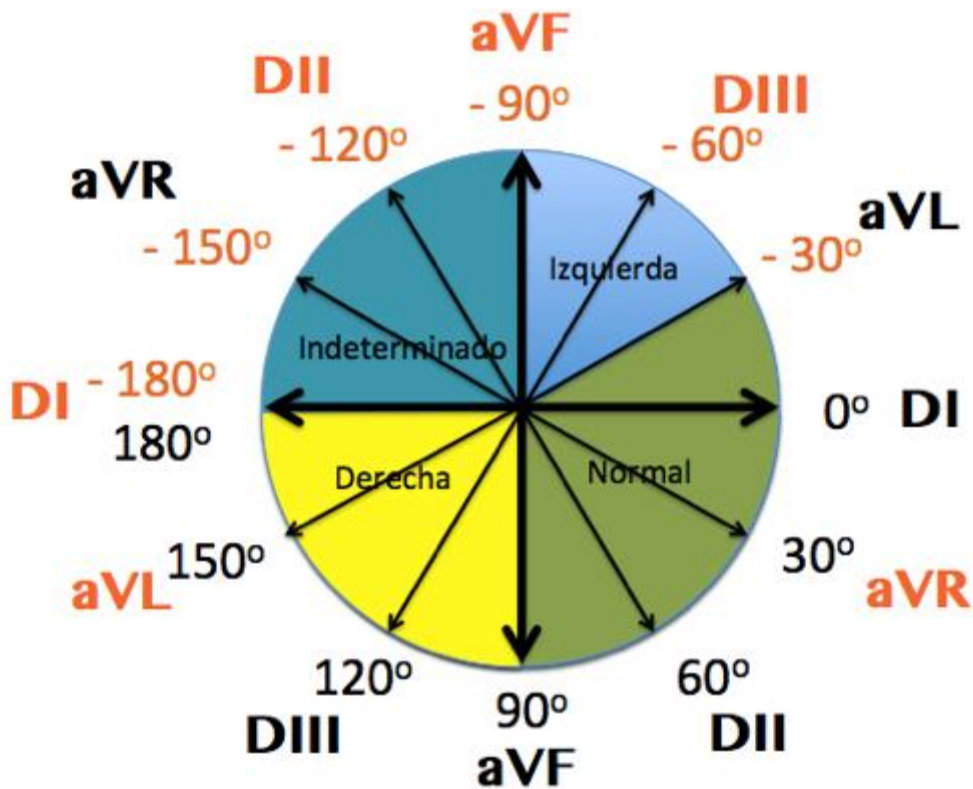
Retraso en

Desplazamiento

- -120° y $+90^\circ$
- VPP del 66

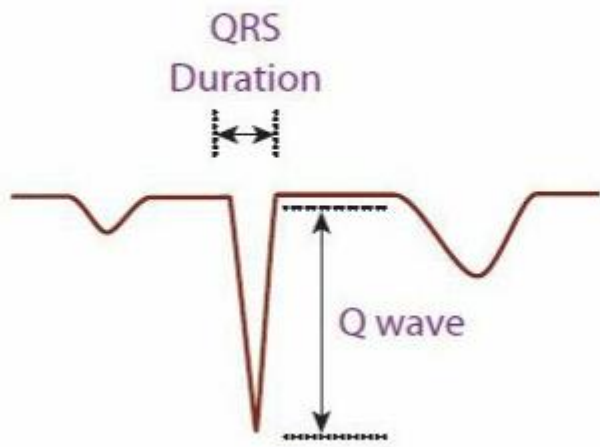
Prolongación

- $<100\text{mseg}$
- $>100\text{mseg}$
- $>100\text{mseg}$
- $<160\text{mseg}$ No arritmias ventriculares
- $>160\text{mseg}$ arritmias ventriculares 50%



AYUDAS DIAGNOSTICAS

A. Normal aV_R



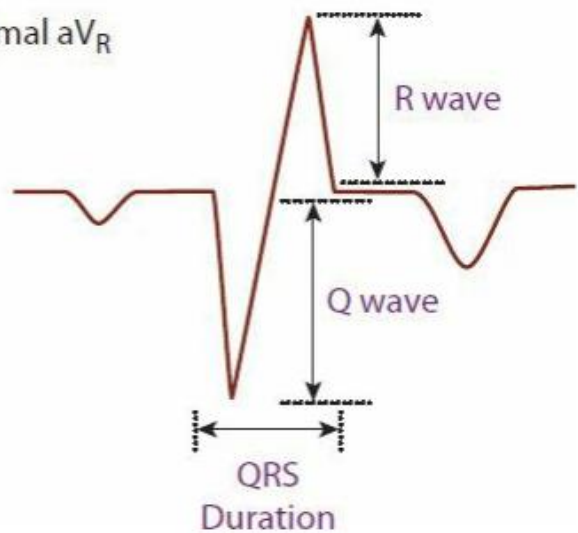
Prolongación del intervalo PR y QT

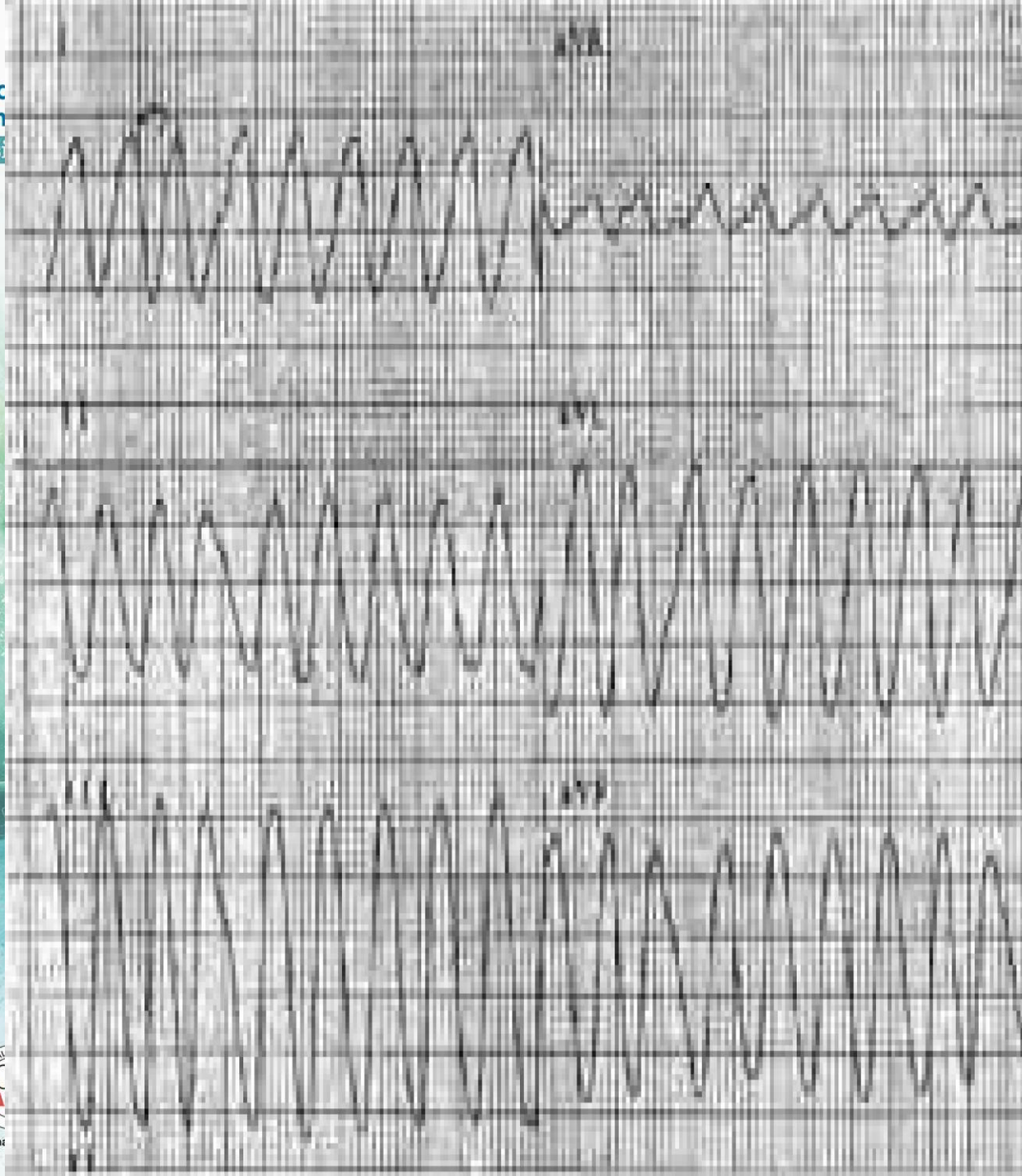
- Torsade de pointes poco frecuente

Brugada tipo I

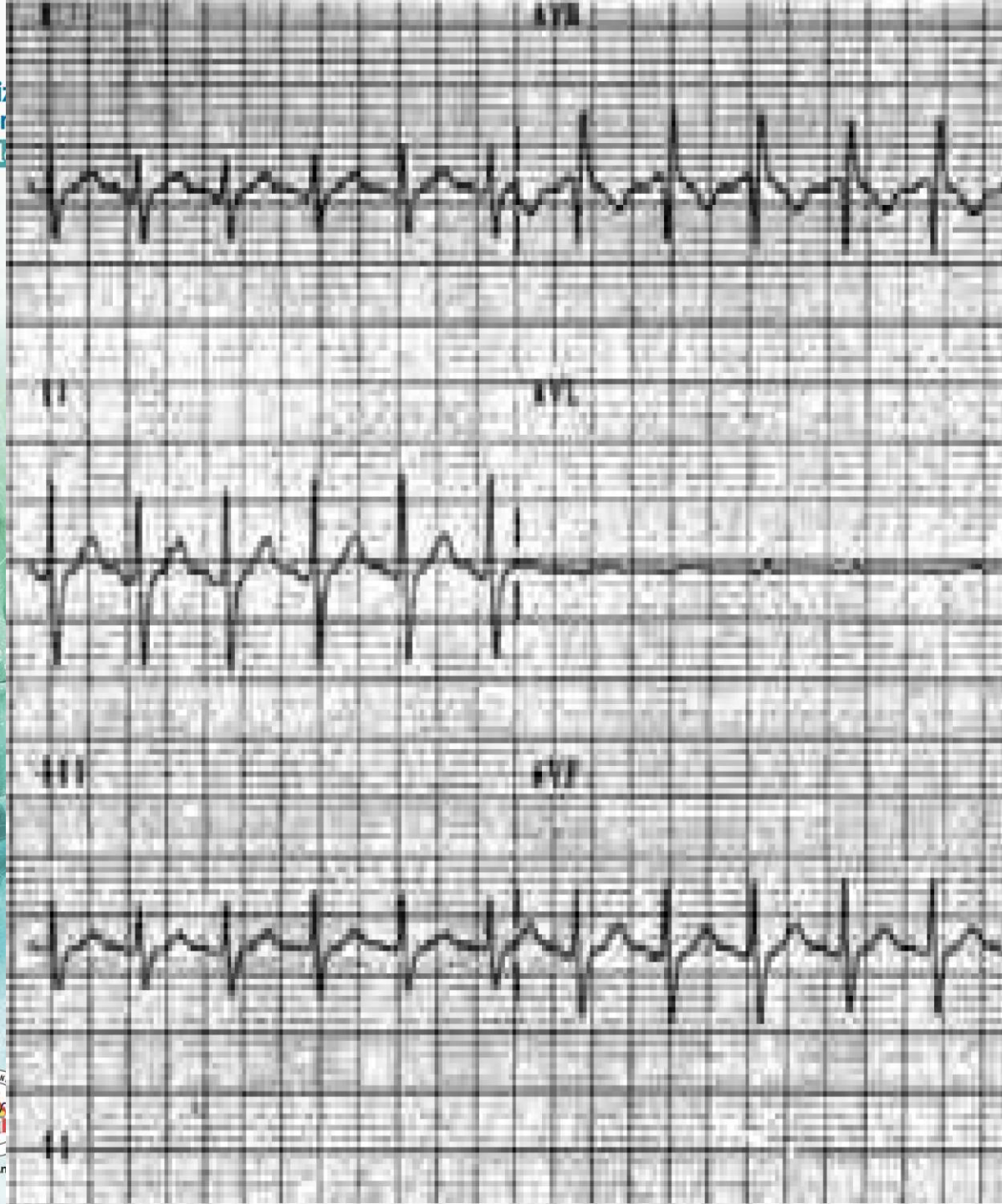
- Poco frecuente
- Sospechar toxicidad por cocaína o fenacetina

B. Abnormal aV_R

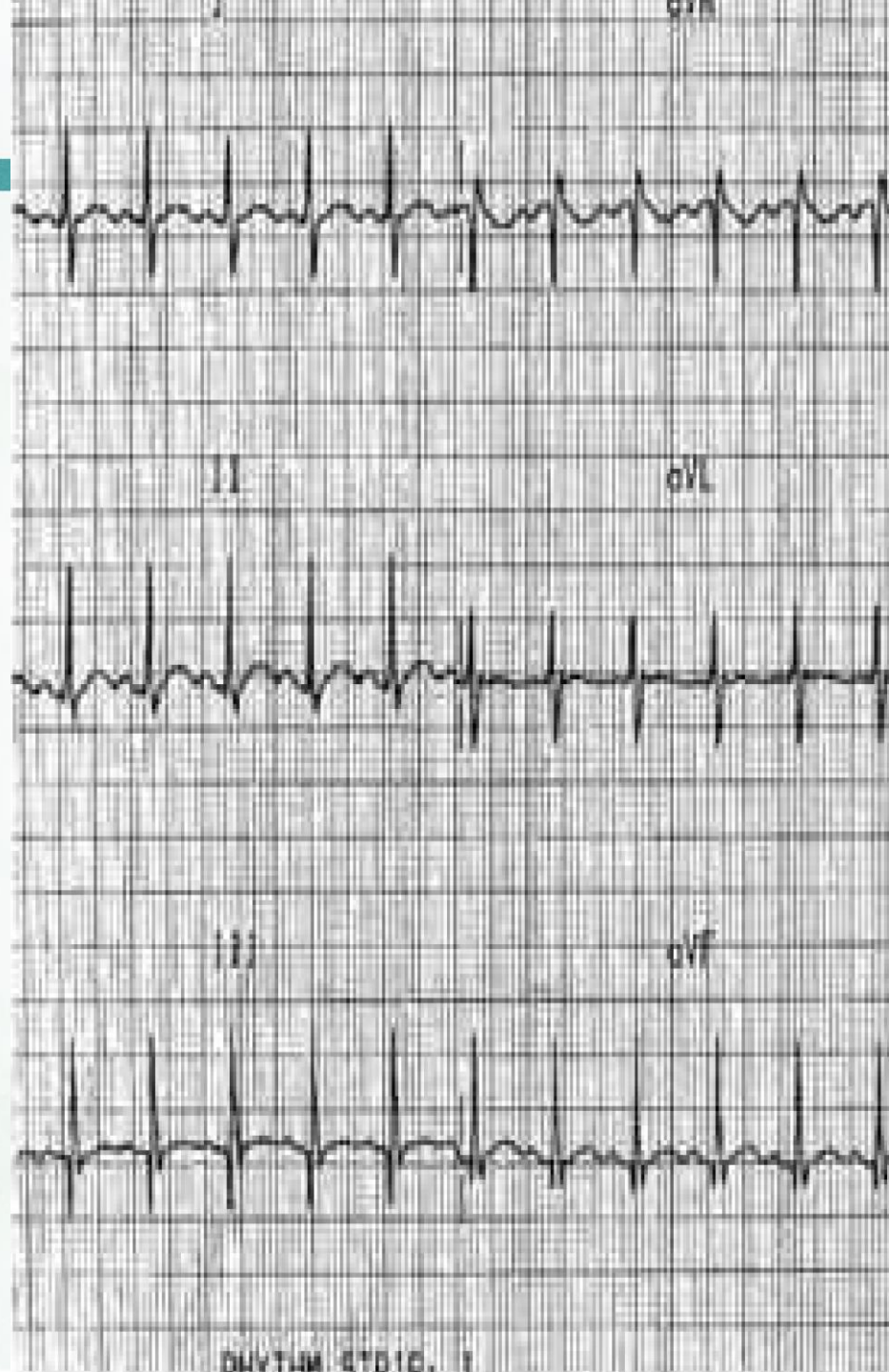




Liebelt EL: Targeted management strategies for cardiovascular toxicity from tricyclic antidepressant overdose: the pivotal role for alkalinization and sodium loading. *Pediatr Emerg Care.* 1998;14:293–298.



Liebelt EL: Targeted management strategies for cardiovascular toxicity from tricyclic antidepressant overdose: the pivotal role for alkalinization and sodium loading. *Pediatr Emerg Care.* 1998;14:293–298.



Liebelt EL: Targeted management strategies for cardiovascular toxicity from tricyclic antidepressant overdose: the pivotal role for alkalinization and sodium loading. *Pediatr Emerg Care.* 1998;14:293–298.

AYUDAS DIAGNOSTICAS

Pruebas de laboratorio

Niveles séricos de ADT

- Utilidad limitada en la evaluación
- Tratamiento inmediato
- No predicen convulsiones o arritmias

Concentración mayores del rango terapéutico (50-300 ng/mL)

- Asociado con efectos adversos
- Indicación para disminuir o discontinuar la medicación

Concentraciones mayores a 1000 ng/mL

- Asocian con toxicidad clínica significativa
- Coma, convulsiones, arritmias
- Toxicidad potencialmente mortal

AYUDAS DIAGNOSTICAS

Pruebas de laboratorio

Niveles séricos de ADT

Resultados falsos positivos

- Carbamazepina, Ciclobenzaprina, Tioridazina, Difenhidramina, Quetiapina y Ciproheptadina

Paraclínicos post-mortem

- Concentraciones letales entre 1100-21,800 ng/mL
- Concentración de ADT hepática
- Relación de fármaco de progenitor a metabolito

Requiere evaluación y tratamiento inmediato

- Monitor cardíaco
- Acceso intravenoso
- Intubación temprana en depresión del SNC y/o inestabilidad hemodinámica
- ECG de 12 derivaciones.
- Pruebas de laboratorio
 - Glucosa
 - Electrolitos
 - Gases en sangre
- Mantenimiento de PA y perfusión periférica

Soporte respiratorio y cardiovascular

- Absorbido
- Metabolizado
- Eliminado por completo.

Ingreso: Clasificar

- Pacientes asintomáticos de 6 o más horas
 - Intoxicación accidental
 - Alta
- Todos los demás en el hospital.
- Pacientes con estado mental normal y ECG solo con taquicardia sinusal sin QRS ancho
 - Evaluación psiquiátrica
 - Observación mínima de 6 horas
 - Alta

Ingreso: Clasificar

- Factores de riesgo para complicaciones mayores:
 - Frecuencia cardíaca 120 o mayor
 - Glasgow Coma Scale <14
 - Duración del QRS > 100 ms
 - Arritmias cardíacas o defectos de conducción
 - Convulsiones
 - Frecuencia respiratoria <8 respiraciones / minuto
 - Presión arterial sistólica <90 mmHg.

Descontaminación gástrica y procedimientos

Ingreso temprano

- <2 horas después de la ingestión
- Carbón activado
- Proteger la vía aérea. ´
- Lavado gástrico sin evidencia y puede complicar

Procedimientos extracorpóreos

- Hemoperfusión, hemofiltración o hemodiálisis
- Poco beneficiosos
- Gran volumen de distribución
- Alta fijación a proteínas

Bicarbonato de sodio

- Cambios del ECG y la acidosis
- La alcalinización del sistema y la carga de sodio mejoran la cardiotoxicidad.
 - pH bajo en la sangre puede aumentar la cantidad de medicamento libre
 - Al alcalinizar se ionizan menos medicamento a medida que aumenta el pH
 - Alterar la afinidad del ADT por el canal de sodio.
 - Facilita el movimiento del ADT fuera del canal de sodio hidrófilo y dentro de la membrana lipídica.

MANEJO

Bicarbonato de sodio

Como administrar:

- Bolos de bicarbonato de sodio (1-2 meq/kg)
- Bolos adicionales cada 3 a 5 minutos hasta estrecha QRS
- Seguido de una infusión continua para reducir el QRS a <100ms
- pH objetivo de 7.5 y no mayor de 7.55
- Alcalemia grave usar solución salina hipertónica (3%) sin bicarbonato
- Ligera hipercapnia

Manejo de la hipotensión

- Corrección de hipoxia
- Líquidos intravenosos
- Bicarbonato de sodio.
- Hipotensión refractaria
 - Altas dosis de glucagón IV
 - Efectos inotrópicos y cronotrópicos
 - Vasopresina y terlipresina
 - Resistentes a catecolamina

Manejo de la hipotensión

- Inotrópicos y vasopresores de acción directa
 - Norepinefrina
 - Controvertido
 - Hipoperfusión y aumento de la acidosis
 - Empeorar la toxicidad
 - Aumento de la afinidad del ADT por el canal de sodio
 - Aumenta el grado de bloqueo del canal de sodio
 - Ritmos complejos anchos
 - Disminución del gasto cardíaco.

Manejo de arritmias

- Corregir hipoxia, acidosis
- Alteraciones electrolíticas
- Bolos de bicarbonato sódico
- Primera línea de tratamiento
- Evitar fármacos antiarrítmicos
- Pueden exacerbar las arritmias

Antiarrítmicos

- Clase IA Contraindicado
- Clase IB Controvertido
- Clase IC Contraindicado
- Clase II Contraindicado
- Clase III Probablemente contraindicado
- Clase IV Probablemente contraindicado

MANEJO

Manejo de arritmias

Taquiarritmias

- Sulfato de magnesio
- Taquicardia ventricular
- Fibrilación ventricular
- No respondieron a otro tratamiento.

Bradiarritmias

- Bicarbonato de sodio
- Bradicardia o el bloqueo cardíaco.
- Atropina ineficaz
- Distales al nodo AV
- Isoproterenol
- Marcapasos temporales

Manejo SNC

- Cambios en el nivel de conciencia y coma
- Riesgo de desarrollar más complicaciones por toxicidad.
- Soporte ventilatorio

** Toxicidad mixta con BZD

- NO administrar Flumazenil
- Precipitación de convulsiones.

Manejo SNC

Convulsiones

- Ocurren tempranamente
- Poco probable >12 horas
- Son breves y autodestructivas.
- Empeoramiento de la acidosis.
- Aumento de cardiotoxicidad
- Primera línea de tratamiento benzodiazepinas
- Seguido por barbitúricos o propofol

Manejo SNC

Convulsiones

- Fenitoína contraindicada
 - NO mejora las convulsiones
 - Empeorar la toxicidad cardíaca
- Fisostigmina NO se recomienda
 - Toxicidad cardíaca
 - Bradicardia y asistolia
 - Precipitar convulsiones

Emulsión de lípidos

- Estudios en animales
- Arritmias potencialmente mortales
- No corrigen con bicarbonato de sodio
- Funciona proporcionando un compartimento de lípidos intravasculares
- Secuestrados medicamento libre
- Mejorando la disponibilidad de ácidos grasos libres para el metabolismo cardíaco
- Aumentar el calcio intracelular.
- Evidencia de su eficacia limitada

Patient group	Tx line	Treatment
suspected or confirmed TCA overdose	1st	supportive care and monitoring
..... ■ with ingestion within 2 hours	plus	GI decontamination
..... ■ with QRS >100 ms or pH <7.45	plus	sodium bicarbonate bolus followed by infusion
..... ■ with arrhythmias	plus	sodium bicarbonate plus anti-arrhythmic therapy
..... ■ with hypotension	plus	IV fluids plus sodium bicarbonate
..... ■ with hypotension	adjunct	vasopressor or glucagon or extracorporeal membrane oxygenation
..... ■ with cardiac arrest	plus	hyperventilation plus sodium bicarbonate
..... ■ with seizures	plus	sodium bicarbonate plus benzodiazepine or barbiturate or propofol

MUCHAS GRACIAS

Preguntas y comentarios:

Correo: Alejandro.martinezp@udea.edu.co

Alejo95@Gmail.com