

¿Cuál es el manejo pre hospitalario adecuado para los pacientes adultos intoxicados por antidepresivos tricíclicos? revisión de la literatura.

Investigadores:

Patricia Caro Uribe
Natalia Mahecha Ruiz
Bryan Alonso Ríos Suarez
German Darío Orjuela

Facultad De Medicina

Tecnología En Atención Pre- Hospitalaria

Noviembre 2019

Bogotá D.C

¿Cuál es el manejo pre hospitalario adecuado para los pacientes adultos intoxicados por antidepresivos tricíclicos? revisión de la literatura.

Patricia Caro Uribe
Natalia Mahecha Ruiz
Bryan Alonso Ríos Suarez
German Darío Orjuela

Autor De Contacto:
Patricia Caro Uribe
pcaro@fucsalud.edu.co

Medica especialista en toxicología y docencia universitaria
Fundación Universitaria De Ciencias De La Salud

Proyecto de investigación para obtener el título de Tecnólogo En Atención Pre hospitalaria
Noviembre 2019
Bogotá D.C

| | |
|-------------------------------------|-----------|
| CONTENIDO | |
| RESUMEN | 6 |
| SUMMARY | 7 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 8 |
| OBJETIVOS | 9 |
| OBJETIVO GENERAL | 9 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 9 |
| METODOLOGÍA PROPUESTA | 9 |
| CRITERIOS DE SELECCIÓN O INCLUSIÓN. | 10 |
| CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | 11 |
| RESULTADOS OBTENIDOS | 11 |
| EPIDEMIOLOGÍA: | 13 |
| CAUSAS Y FACTORES DE RIESGO | 15 |
| FISIOPATOLOGÍA | 15 |
| MANEJO | 17 |
| DISCUSIÓN | 18 |
| CONCLUSIONES | 20 |
| BIBLIOGRAFÍA | 21 |

RESUMEN

Introducción: La intoxicación por Antidepresivos Tricíclicos (ADT) es en la actualidad una de los principales causales de mortalidad y morbilidad a nivel mundial. En Colombia, la mayor causa de intoxicación son los medicamentos y entre estos resaltan los ADT a razón de su alta toxicidad en contrapuesta con sus patrones de prescripción en el país. En el contexto prehospitalario, la intoxicación por ADT, es desde hace algunos años una de las principales patologías a la que se enfrentan el personal de atención primaria y es una problemática de salud pública a razón de tener altos porcentajes de muertes accidentales e intencionales en población productiva, así como de años perdidos por discapacidad. Pese a esto, la información de actuación en el campo es muy limitada, por lo cual se hace relevante la creación de una revisión de la literatura con el fin de que el personal prehospitalario esté capacitado para brindar el soporte vital más conveniente en el manejo de las intoxicaciones por sobre-ingesta de antidepresivos tricíclicos orales en el paciente adulto.

Objetivo: Describir el manejo de la intoxicación por antidepresivos tricíclicos del paciente adulto en el contexto prehospitalario de acuerdo a la evidencia disponible en la literatura.

Metodología: Se llevó a cabo una revisión de la literatura basada en la evidencia con el fin de describir las acciones prehospitalarias en relación al manejo adecuado de la intoxicación por ADT en adultos que estén entre los 18 y los 65 años en el contexto prehospitalario, a través de la base de datos de MEDLINE (vía Pubmed).

Resultados: Se analizó la literatura disponible encontrando que todos los artículos proponen un abordaje con el método ABCD, el tratamiento común con lavado gástrico, carbón activado lo más pronto posible es una recomendación frecuente. Se ha demostrado que el bicarbonato de sodio es un antídoto efectivo para el ensanchamiento del QRS secundario a la intoxicación por ADT. Las benzodiazepinas deben ser usadas para el manejo de las convulsiones secundarias a la intoxicación por ADR. La fenitoína debe evitarse en este tipo de pacientes.

Palabras clave: Antidepresivos Tricíclicos, Intoxicación, Atención prehospitalaria, Amitriptilina, Imipramina

SUMMARY

Introduction: The Tricyclic Antidepressants intoxication (ADT) is currently one of the worldwide main causes of mortality and morbidity. In Colombia, the greatest cause of poisoning are medications and among these, the ADT stand out due to their high toxicity in contrast with their prescription patterns in the country. In the prehospital context, the ADT poisoning has been one of the main pathologies for some years, while at the same time treating primary health care and public health problems as a reason for having high percentages of accidental deaths and intentional in the productive population, as well as years lost due to disability. Despite this, the information on action in the field is very limited, which is why is important the creation of a literature review in order for the prehospital staff to be trained to provide the most convenient life support in the management of intoxications due to over-ingestion of oral tricyclic antidepressants in the adult patient.

Objective: Describe the management of the tricyclic antidepressant intoxication of the adult patient in the prehospital context according to evidence available on the literature

Methodology: A literature review of evidence based literature was carried out with the purpose of describe the prehospital actions related to the right management of tricyclic antidepressant poisoning (ADT) in adults between 18 and 65 years in the prehospital context through the MEDLINE (PubMed).

Results: The available literature was analyzed finding that all the articles propose an approach using the ABCD method. The common treatment includes gastric lavage and the administration of activated charcoal. Sodium bicarbonate has been shown to be an effective antidote for widening QRS secondary to TCA poisoning. Benzodiazepines should be used for the management of seizures secondary to TCA poisoning. Phenytoin should be avoided in these types of patients.

Keywords: Tricyclic Antidepressants, Poisoning, Prehospital Care, Amitriptyline, Imipramine

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las intoxicaciones y las muertes por intoxicaciones son hoy en día una problemática de salud pública a nivel internacional debido a sus altos índices de mortalidad y discapacidad. Desde el año 2004, la Organización Mundial de la Salud (OMS) registró un aproximado de 346.000 muertes por intoxicación no intencional y hasta 7.4 millones de años de vida perdidos por discapacidad. En Colombia, en el año 2017 el Instituto Nacional de Vigilancia en Salud Pública, SIVIGILA reportó que de los 900.000 suicidios anuales reportados en el país, gran parte obedecen al consumo de sustancias químicas como los plaguicidas, medicamentos y sustancias delictivas, a causa, en su mayoría, por estrés (1) adicionalmente, el Informe Quincenal Epidemiológico Nacional catalogó en el año 2017 a los medicamentos como la principal causa de intoxicación en Colombia con 13.372 casos reportados(2), y una incidencia nacional de 80,6 casos por cada 100.000 habitantes, siendo, la mayoría, intoxicaciones con intencionalidad suicida, seguido de la ingesta accidental y la automedicación en mujeres y jóvenes entre los 15 y 24 años. Cabe resaltar que un gran porcentaje de los casos (32,6%), fueron diagnosticados clínicamente y no acorde a un perfil toxicológico.

En Colombia, los únicos antidepresivos tricíclicos (ADT) validados en el país por parte del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA son la Amitriptilina y la Imipramina (3), de acuerdo al documento(4), dichos medicamentos ocupan el tercer y cuarto lugar de los antidepresivos más usados en el territorio colombiano, y se estima que el porcentaje de formulación oscila entre el 24,4% y el 6,1% respectivamente (5) Ésta clasificación de antidepresivos se caracteriza por presentar una amplia biodisponibilidad, un alto volumen de distribución y una alta liposolubilidad, lo cual le permite al medicamento atravesar la barrera hematoencefálica con mayor facilidad, alcanzando mayores niveles de concentración y representando un alto riesgo de intoxicación para el consumidor: de igual manera, por su mecanismo de acción, intervienen con la onda de despolarización del miocardio al bloquear los canales de sodio, prolongando el QRS y aumentando exponencialmente la probabilidad de padecer arritmias que desencadenan la muerte; pese a esto, la información disponible en la literatura con relación al registro y la notificación de casos de intoxicación por ADT, la caracterización de dichos, las herramientas diagnósticas, el manejo y el tratamiento adecuado de los pacientes bajo estas características es limitada.

Esto evidencia el impacto que tienen las intoxicaciones por sustancias químicas en la salud pública del país, específicamente los ADT al ser causales potenciales de mortalidad, morbilidad y discapacidad debidos a su alta toxicidad. En el caso de la atención prehospitalaria, la información acorde a su identificación, diagnóstico, manejo y tratamiento es limitada, por lo cual la revisión de la literatura pertinente se hace relevante con el fin de que el personal que otorgue la atención de primera línea esté capacitado para brindar el soporte vital más conveniente en el manejo de las intoxicaciones por sobre-ingesta de antidepresivos tricíclicos ADT orales en el paciente adulto. Por lo anterior, el objetivo del presente proyecto de investigación es describir las actividades pre hospitalarias que se deben realizar en adultos intoxicados por antidepresivos tricíclicos ADT de acuerdo a la evidencia

disponible en la literatura. Por lo tanto, se planteó la siguiente pregunta: ¿Cuál es el manejo prehospitalario adecuado para los pacientes adultos intoxicados por antidepresivos tricíclicos?

OBJETIVOS

Objetivo General

Describir las actividades pre hospitalarias que se deben realizar en adultos intoxicados por antidepresivos tricíclicos de acuerdo a la evidencia disponible en la literatura.

Objetivos específicos

- Identificar los estudios nacionales e internacionales, que describen el manejo del paciente adulto intoxicado por antidepresivos tricíclicos ADT en la atención prehospitalaria y el servicio de urgencias.
- Identificar y describir las intervenciones que mejoren adecuadas para la intoxicación por antidepresivos tricíclicos.

METODOLOGÍA PROPUESTA

Se llevó a cabo una búsqueda y selección de bibliografía que describa el manejo del paciente adulto intoxicado por antidepresivos tricíclicos orales en el contexto prehospitalario y/o en el servicio de urgencias, haciendo uso de la base de datos MEDLINE (Pubmed); se hizo uso de los términos “Decs”, “MeSH” y términos naturales (**tabla 1**) se adaptó de acuerdo los motores de búsqueda de cada base de datos que figuran en la estrategia (**Tabla 2**)

| DECS | MESH | TÉRMINO NATURAL |
|--|--|-----------------|
| Antidepresivos tricíclicos, Sobredosis de fármacos, Torsade de pointes, Síndrome anticolinérgico | Antidepressants, Tricyclic, Drug Overdoses, Torsade de Pointes, Anticholinergic Syndrome | Toxidrome |

-Tabla 1 Terminos Decs, Mesh, Terminos Naturales

| Base de datos | Estrategia de búsqueda |
|---------------|--|
| PUBMED | “Antidepressive Agents” OR (“Antidepressive Agents” [Mesh]) AND “Tricyclic” |
| | (“Prehospital services” OR “Prehospital services”[Mesh]), “Prehospital Care”, “Emergency Medical Services” |
| | “Poisoning” OR “Poisoning”[Mesh] |
| | “Amitriptyline” OR “Amitriptyline”[Mesh] |
| | “Imipramine” OR “Imipramine”[Mesh] |
| | “Torsade de Pointes” |
| | (“Prehospital services” OR (“prehospital services” [Mesh])) AND (poisoning OR (“poisoning”[Mesh])) AND patients OR (“Antidepressive Agents” OR (“Antidepressive Agents” [Mesh])) AND “tricyclic” AND (“Amitriptyline” OR (“Amitriptyline”[Mesh])) AND (“Imipramine” OR “Imipramine”[Mesh])) AND “Torsade de Pointes” |
| LIBROS: | <p>Poison & Drug Overdose</p> <ul style="list-style-type: none"> - Faculty, Staff, and Associates of the California Poison Control System <p>Toxicología Clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indalecio Morán Chorro, Jaume Baldira Martínez de Irujo, Luís Marruecos – Sant Santiago Nogué Xarau <p>Guías de Atención Medica Prehospitalaria</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ministerio de Salud y Proteccion Social, Cooperacion 323 de 2012 |

-Tabla 2: Estrategia de búsqueda

Criterios de Selección o Inclusión.

Para la selección de los artículos a incluir en la revisión se establecieron los criterios que se describen a continuación.

- Estudios que incluyen todos los pacientes que presentan intoxicación por antidepresivos tricíclicos ADT.
- Estudios que incluyen pacientes que estén en el rango de edad de 18 a 65 años de edad.
- Estudios que incluyen la descripción farmacológica y clínica de los antidepresivos tricíclicos
- Artículos que describan el manejo dado en el ámbito prehospitalario y el servicio de urgencia.
- Estudios de pacientes expuestos a la intoxicación por la excesiva ingesta de antidepresivos tricíclicos ADT orales, bajo el enfoque del manejo en el ambiente prehospitalario o en el servicio de urgencias.

- Estudios que incluyan adultos de ambos sexos en el rango de edad de 18 a 65 años expuestos a la intoxicación por la excesiva ingesta de antidepresivos tricíclicos orales.

Criterios de Exclusión

Como criterios de exclusión tenemos artículos escritos en idiomas que no sean español e inglés; artículos duplicados, editoriales u opiniones de expertos, así como artículos a los que se les aplique las siguientes características:

- Estudios que incluyen pacientes intoxicados por ingesta de alimentos
- Estudios que incluyen pacientes intoxicados por poli-ingesta de medicamentos
- Estudios que incluyen pacientes intoxicados por ingesta o inhalación de sustancias psicoactivas.
- Estudios que incluyen pacientes intoxicados por químicos laborales
- Estudios que incluyen pacientes menores de 18 años de edad y mayores a 65 años de edad

RESULTADOS OBTENIDOS

Se realizó una búsqueda en bases de datos con las palabras clave “Antidepresivos Tricíclicos, Intoxicación, Atención prehospitalaria, Amitriptilina, Imipramina”. En esta búsqueda se encontraron 40 artículos de los cuales 19 son relevantes para el presente estudio, (TABLA 3) los artículos seleccionados se describen a continuación bajo las características de autor, origen, año de publicación, título y resultados relevantes para la revisión en cuestión:

| Autoría | Título, Tipo de Estudio | Resultados |
|--|--|---|
| B. E. Benson, K. Hoppu, W. G. Troutman, R. Bedry, A. Erdman, J. | Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination | De acuerdo a los estudios que han examinado la utilidad del lavado gástrico en tipos específicos de sobredosis. La recuperación media de los antidepresivos tricíclicos fue de 94 mg (rango 6 - 342 mg) a una media de 2.5 horas después de la ingestión. |
| Alan D. Woolf , M.P.H. , M.D., Andrew R. Erdman , M.D., Lewis S. | Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management | La descontaminación fuera del hospital ofreció un beneficio potencial, pero la magnitud de dicho beneficio versus los riesgos para el paciente fueron difíciles de determinar. |

| | | |
|--|---|--|
| Esra Ozayar, Semih Degerli, and Handan Gulec | Hemodiafiltration: A Novel Approach for Treating Severe Amitriptyline Intoxication | El tratamiento común con lavado gástrico, carbón activado, alcalinización y cuidados de apoyo es el enfoque común; este no es suficiente para pacientes en coma profundo. |
| George M. Bosse, MD,* Jennifer A. Barefoot, MD,* Mark P. Pfeifer, MD,* and George C. Rodgers, MD* | Comparison of three methods of gut decontamination in tricyclic antidepressant overdose | No se observaron diferencias clínicas importantes en el resultado en pacientes con sobredosis de antidepressivos tricíclicos tratados con tres modalidades diferentes de descontaminación intestinal. |
| Paul I. Dargan, Mark G. Colbridge and Alison L. Jones | The Management of Tricyclic Antidepressant Poisoning | Los estudios de voluntarios han demostrado en general que el carbón activado es más probable que reduzca la absorción de drogas si es administrado dentro de 1 hora de la ingestión de droga |
| Ministerio de Salud y Protección Social | Guías Básicas de Atención Médica Prehospitalaria | El Bicarbonato de Sodio solo se debe usar si hay ensanchamiento del QRS superior a 100 msec en intoxicación por antidepressivos tricíclicos, a dosis de 1 mEq/kg intravenoso, directo, rápido y sin diluir |
| Dimitrios Velissaris, Vassilios Karamouzosa, Charalampos Pierrakosb, | Use of Sodium Bicarbonate in Cardiac Arrest: Current, Guidelines and Literature Review | Las pautas actuales de ACLS recomiendan la administración de bicarbonato solo en casos de paro cardíaco relacionado con hipercalcemia o sobredosis de antidepressivos tricíclicos. |
| Rebecca E. Bruccoleri & Michele M. Burns | A Literature Review of the Use of Sodium Bicarbonate for the Treatment of QRS Widening | Se ha demostrado que el bicarbonato de sodio es un antídoto efectivo para el ensanchamiento del QRS secundario a la intoxicación por ADT |
| D. Nicholas Bateman | Tricyclic Antidepressant Poisoning Central Nervous System Effects and Management | Patients who become rapidly unconscious are obviously more likely to experience convulsiones in TCA poisoning would use a benzodiazepine as first line therapy. |
| Paul I. Dargan, Mark G. Colbridge and Alison L. Jones | The Management of Tricyclic Antidepressant Poisoning | No han habido estudios clínicos que hayan demostrado que el lavado gástrico tenga algún impacto en la mejora de pacientes con envenenamiento por ADT |

| | | |
|---|--|---|
| Rick Body; Tom Bartram; Fawad Azam; | Guideline for Management of Tricyclic Antidepressant Poisoning | Las benzodiacepinas deben ser usadas para el manejo de las convulsiones secundarias a la intoxicación por ADR. La fenitoína debe evitarse en este tipo de pacientes.. |
|---|--|---|

-Tabla 3: Artículos seleccionados a destacar.

Esperamos que con los resultados obtenidos en este estudio sean de gran utilidad para los prestadores de salud del campo extra e intrahospitalario, y que cada uno de los documentos relacionados anteriormente sean tenidos en cuenta para la atención médica en un contexto prehospitalario, desde el campo de acción, como las áreas de investigación y promoción y prevención en salud.

Epidemiología

La primera causa de intoxicación en Colombia son los medicamentos: los mayores índices de intoxicación en el país corresponden al exceso de consumo de fármacos, con un total de 12.933 casos reportados en el año 2017. (2)., y una incidencia nacional de 80,6 casos por cada 100.000 habitantes, con mayor prevalencia en mujeres por un 67,9%, y en los jóvenes entre los 15 y 24 años; en la vía de exposición prevalece la oral con 12.880 casos; en cuanto al tipo de exposición, prevalece la intención suicida con un total de 9.681, es decir el 24,4% seguido del tipo accidental y por automedicación con porcentajes menores al 10% del total de las intoxicaciones por sustancias químicas; en los casos de hospitalización por intoxicación por medicamentos se reportó que el 39,7% corresponde a la intoxicación por medicamentos, con un total de 8.074 casos que requirieron de atención intrahospitalaria, mientras que el 11,11% corresponde a las muertes por intoxicación por medicamentos, con un total de 29 reportadas en el año 2017; estas cifras sólo son superadas por el 57,47% de las muertes por intoxicación por plaguicidas y el 12,64% de sustancias psicoactivas. (2) El perfil epidemiológico que realiza el SIVIGILA sobre las intoxicaciones por sustancias químicas en Colombia en el 2017, revela que los medicamentos representan un 33,7% de los casos de intoxicación reportados en el país en dicho año, siendo el grupo de sustancia de mayor proporción, y, por ende, relevancia para este estudio. (2)

| <i>Grupo de sustancias</i> | Clasificación de Caso | | | | | | | |
|----------------------------|-----------------------|------|-------------|-----|---------------------|------|-------|------|
| | Clínica | | Laboratorio | | Nexo Epidemiológico | | Total | |
| | Casos | % | Casos | % | Casos | % | Casos | % |
| <i>Medicamentos</i> | 12933 | 32,6 | 427 | 1,1 | 12 | 0,03 | 13372 | 33,7 |
| <i>Plaguicidas</i> | 82933 | 20,9 | 105 | 0,3 | 25 | 0,06 | 8423 | 21,2 |

| | | | | | | | | |
|-------------------------|-------|------|------|-----|-----|------|-------|------|
| <i>Metanol</i> | 257 | 0,6 | 10 | 0 | 0 | 0 | 267 | 0,7 |
| <i>Metales</i> | 113 | 0,3 | 62 | 0,2 | 12 | 0,03 | 187 | 0,5 |
| <i>Solventes</i> | 1311 | 3,3 | 18 | 0 | 3 | 0,01 | 1332 | 3,4 |
| <i>Otras Sustancias</i> | 5235 | 13,2 | 74 | 0,2 | 11 | 0,03 | 5320 | 13,4 |
| <i>Gases</i> | 1131 | 2,8 | 16 | 0 | 21 | 0,05 | 1168 | 2,9 |
| <i>Psicoactivas</i> | 8676 | 21,8 | 944 | 2,4 | 20 | 0,05 | 9640 | 24,3 |
| <i>Total</i> | 37949 | 95,6 | 1656 | 4,2 | 104 | 0,26 | 39700 | 100 |

-Tabla 4: Perfil Epidemiológico, Clasificación de Intoxicaciones a Nivel Nacional Según Tipo de Sustancia.

La OMS reconoce al trastorno de la depresión como una problemática de salud pública que representó una morbilidad de 4,5% a nivel mundial en el año 2002 y entre 12,1% y 19,6% en Colombia, siendo más común en mujeres. (4) De los antidepresivos (ATD), una de las familias a resaltar es la de los ATD Tricíclicos, perteneciente a las primeras generaciones del medicamento y, en la actualidad, de los principales usados para el manejo de los trastornos de ánimo. Estos medicamentos tienen como mecanismo de acción el bloqueo de receptores colinérgicos muscarínicos, de histamina H1, adrenérgicos alfa-1 y de los encargados de la receptación de serotonina y de noradrenalina, siendo estos dos últimos los responsables del efecto antidepresivo al aumentar la concentración de los neurotransmisores en los espacios sinápticos, ocasionando un efecto anticolinérgico a nivel sistémico.(3). En Colombia, la venta de medicamentos orales está liderada por los analgésicos de venta libre, seguido por los medicamentos de venta con fórmula médica como analgésicos prescritos, narcóticos o antidepresivos, (2) estos últimos resaltan debido a sus patrones de formulación en relación a su nivel de alta toxicidad.

Patrones de Prescripción de Antidepresivos del Listado de Medicamentos Esenciales en Colombia, 2010

| <i>Medicamento</i> | Prescripciones / Usuarios | | Dosis prescritas (mg/día) | | Relación según el sexo M-F | Edad (media +- DE) |
|--------------------|---------------------------|------|---------------------------|------|----------------------------|--------------------|
| | No. | % | Moda | Moda | | |
| <i>Fluoxetina</i> | 12933 | 32,6 | 427 | 1,1 | 12 | 33,7 |
| <i>Trazodona</i> | 82933 | 20,9 | 105 | 0,3 | 25 | 21,2 |

| | | | | | | |
|----------------------------|------|------|----|-----|----|------|
| <i>Amitriptilina</i> | 257 | 0,6 | 10 | 0 | 0 | 0,7 |
| <i>Imipramina</i> | 113 | 0,3 | 62 | 0,2 | 12 | 0,5 |
| <i>Fluoxetina(Jarabe)</i> | 1311 | 3,3 | 18 | 0 | 3 | 3,4 |
| <i>Otras Sustancias</i> | 5235 | 13,2 | 74 | 0,2 | 11 | 13,4 |

-Tabla 5: Perfil Epidemiológico, Patrones de Prescripción de Antidepresivos en Colombia

Causas y factores de riesgo

En Colombia, los ADT Tricíclicos habilitados por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, son la Amitriptilina y la Imipramina, y se estima que el porcentaje de formulación de dichos medicamentos oscila entre el 24,4% para el primero y el 6,1% para el segundo, acorde a los registros publicados en el año 2010. En el Resumen de Características de Producto (RCP) de estos medicamentos, se les clasifica una condición de venta con formula facultativa, es decir, bajo prescripción de medicina general o de cualquier especialidad(3) y su uso no se restringe a trastorno depresivos, sino que se amplía a trastornos de ansiedad, trastornos de la personalidad, procesos de rehabilitación alcohólica o alcoholismo crónico y tratamiento alternativo para patologías como dolores crónicos, terrores nocturnos y enuresis nocturna(3) las contraindicaciones de ambos medicamentos incluyen embarazo, patologías cardiovasculares, hipertiroidismo, insuficiencia hepática y antecedentes de epilepsia(3); resalta la advertencia de riesgo de suicidio tanto en adultos como en infantes, haciendo énfasis en la identificación de la no mejora o el empeoramiento de la depresión y/u otros trastornos psiquiátricos.(3) Aunque en el país no existen bases de datos específicas para la intoxicación por ADT tricíclicos, si se encuentran estimaciones de su distribución comercial en relación a sus patrones de formulación.

En lo que respecta a la sobreingesta de antidepresivos tricíclicos, se considera la dosis toxica de 10-20 mg/ Kg (700-1400 mg para un adulto) y la dosis potencialmente letal a partir 25 mg/ Kg (>1500 mg para un adulto), los medicamentos tienen altos volúmenes de distribución, una vida media larga, aproximadamente 15 horas, altos niveles de liposolubilidad y pueden alcanzar niveles plasmáticos por encima de los 1000 ng/ml(14), representando un factor importante de neurotoxicidad y cardiotoxicidad para el consumidor.

Fisiopatología

Los ADT generan un bloqueo de la receptación de serotonina y norepinefrina en la hendidura sináptica del sistema nervioso central (SNC), aumentando la excitabilidad neuronal y

disminuyendo el umbral convulsivo, lo que predispone a la aparición de convulsiones.(6) Su principal acción es el bloqueo de la receptación neuronal de norepinefrina, serotonina y en menor medida de dopamina. Además, todos los antidepresivos tricíclicos tienen al menos otras tres acciones: el bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos, el bloqueo de los receptores de histamina H1 y el bloqueo de los receptores adrenérgicos alfa-1. Los antidepresivos tricíclicos bloquean también los canales de sodio en el corazón, lo que puede causar arritmias cardíacas y parada cardíaca por sobredosis.(7)

Las características cardinales de la intoxicación grave incluyen arritmias cardíacas y otras afecciones cardíacas como lo son, extrasístoles aisladas, extrasístoles frecuentes, bradicardia severa, Bradicardia sinusal, taquicardia sinusal severa, arritmias ventriculares de riesgo vital, bloqueo AV tipo III; asistolia, infarto de miocardio, shock, crisis hipertensiva, fibrilación/flutter auricular; bloqueo AV tipo I-II, QRS y QTc prolongado, anomalías de la repolarización, proteinuria/hematuria mínimas o masivas a nivel renal, disfunción renal, insuficiencia renal, el hígado suele producir un incremento en enzimas séricas que puede ser leve o terminar en falla hepática, a nivel gastrointestinal abarcan vómito, diarrea, dolor agudo, irritación, quemaduras que pueden ir desde primer grado hasta tercer grado, disfagia severa, ulceraciones mínimas en la boca, eritema, edema, lesiones ulceradas transmurales lesiones circulares, perforación; algunos signos y síntomas en la sangre suelen ser hemólisis leve, moderada o masiva, alteraciones en la coagulación con o sin sangrado, anemia, leucopenia, trombocitopenia severas; en el sistema nervioso se puede evidenciar, somnolencia, vértigo, tinnitus, ataxia, agitación extrapiramidales leves, síntomas colinérgicos/anticolinérgicos leves, parestesias, trastornos visuales o auditivos que van desde leve hasta grave, inconsciencia, con respuesta, apnea breve, alucinaciones, delirio, convulsiones focales o generalizadas, síntomas colinérgicos/anticolinérgicos pronunciados, parálisis localizada que no afecta funciones vitales, coma profundo con baja o ninguna respuesta al dolor, depresión respiratoria con insuficiencia, convulsiones generalizadas frecuentes, estado epiléptico, opistótonos, parálisis generalizada o parálisis que afecta funciones vitales, pérdida de la visión, sordera, algunos trastornos de la conducción potencialmente mortales, cambios bruscos en el nivel de conciencia, coma, convulsiones, hipotensión y muerte súbita. Las complicaciones pulmonares (p. Ej., Depresión respiratoria, apnea repentina, neumonía por aspiración, síndrome de dificultad respiratoria de tipo adulto y edema pulmonar) adicionalmente puede presentarse tos prolongada, broncoespasmo, disnea, estridor, hipoxemia, edema de glotis, SDRA, neumonitis, neumonía, neumotórax), dichos signos y síntomas pueden ser potencialmente mortales.(8)

Los efectos secundarios típicos observados en pacientes que reciben dosis terapéuticas de ATC incluyen síntomas anticolinérgicos, como taquicardia, midriasis, boca seca, piel seca y enrojecida, vaciamiento gástrico retardado, peristaltismo intestinal lento o incluso íleo, retención urinaria y confusión o agitación. El dolor de cabeza, la fatiga, la ansiedad, el aumento de la presión intraocular, la visión borrosa, la somnolencia, la debilidad, el mareo y la inquietud también son comunes, al igual que las afecciones gastrointestinales que incluyen estreñimiento, anorexia, náuseas y angustia epigástrica (19). Otros efectos adversos incluyen oftalmoplejía o parálisis de la mirada (20 , 21) y pancreatitis aguda (22). Otros signos de

intoxicación por TCA incluyen palpitaciones, taquicardia, hipertensión, temblores, mioclono, confusión, delirio y letargo.(9)

Manejo

En la literatura actual no se ha encontrado ningún documento que describa un protocolo de manejo para el paciente adulto intoxicado por ADT en el contexto prehospitalario, sin embargo, existen documentos que detallan el manejo de las intoxicaciones bajo el esquema de la evaluación inicial ABCD, anamnesis (Pese a que no es tan relevante como la atención inmediata del paciente en términos clínicos, se recomienda indagar bajo qué circunstancias fue la ingesta del fármaco, determinar si fue generado por autolesión, administración maliciosa del fármaco, ingestas agudas sin evidencia de autolesión, sobredosis), y examen físico exhaustivos y la identificación del toxidrome, o si es posible, el factor de intoxicación específico, tanto en el contexto extrahospitalario como intrahospitalario.(10) Definir de forma oportuna la intervención en un servicio de urgencias teniendo en cuenta signos clínicos como exacerbación de patologías de origen neurológico o cardiogénico.(9) Las Guías Básicas de Atención Médica Prehospitalaria recomiendan, textualmente, orientar la atención de paciente intoxicado bajo el esquema de evaluación inicial ABCDE, haciendo énfasis en el “Manejo de la vía aérea, ventilación adecuada, control circulatorio, evaluación neurológica y exposición del paciente, para realizar posteriormente un diagnóstico sindromático (Síndrome Tóxico) y adoptar las medidas encaminadas a prevenir la absorción y favorecer la eliminación del tóxico, además de la utilización de antidotos”(10). Las Guías Médicas de Atención Prehospitalarias del Ministerio recomiendan hacer una anamnesis exhaustiva que permita identificar el toxidrome o el vector de intoxicación específico de cada paciente, en relación a los antidepresivos tricíclicos se hace mención del toxidrome anticolinérgico: hipertensión, taquicardia, taquipnea, hipertermia, visión borrosa, sequedad en él y mucosas, rubor parcial, peristaltismo disminuido, retención urinaria, midriasis, delirios, psicosis y convulsiones. En el EKG se observan alteraciones en el QTc y una taquicardia con posible ensanchamiento del complejo QRS.

Existen varios estudios que han examinado la utilidad del lavado gástrico en tipos específicos de sobredosis utilizando la cantidad de fármaco recuperado como marcador sustituto para la efectividad del tratamiento. La recuperación media de los antidepresivos tricíclicos fue de 94 mg (rango 6 - 342 mg) a una media de 2.5 horas después de la ingestión.(11) El lavado gástrico y el carbón activado pueden considerarse como medidas de descontaminación dentro de la primera hora posterior a la ingestión (6). También existe la posibilidad de que el lavado aumente la absorción del fármaco empujando las tabletas hacia el intestino delgado. Además, el lavado gástrico en pacientes con intoxicación por TCA puede inducir hipoxia y una taquicardia, lo que puede aumentar el riesgo de complicaciones graves, como arritmias y convulsiones. En vista de la escasez de evidencia de que el lavado gástrico elimina una cantidad significativa de fármaco y el riesgo de complicaciones asociadas con el

procedimiento, el uso rutinario del lavado gástrico en el tratamiento de pacientes con intoxicación por TCA no es apropiado (12)

La literatura encontrada respecto al manejo específico de la intoxicación por ADT en el contexto prehospitalario fue limitada, los documentos encontrados no corresponden a investigaciones recientes y por ende no fueron tomados en cuenta para la discusión del presente artículo; sin embargo, si existen documentos que especifican el manejo de la intoxicación por ADT en el servicio de urgencias o el contexto intrahospitalario, de estos, un número considerable resaltan la importancia de realizar monitoreo de EKG en busca de indicativos del efecto cardiotóxico de los ADT, como lo son el ensanchamiento del QRS y la prolongación del segmento QT o taquicardia ventricular, con el fin de realizar la administración del bicarbonato de sodio en una dosis pertinente, la dosis recomendada es de 50-100ml y se considera el antídoto para el ensanchamiento del QRS, es decir, puede ser administrado previo a que se presente la arritmia Torsade de Points PANTALLAZO De igual manera es importante evaluar el estado de conciencia del paciente mediante escalas de conciencia como lo son la Escala Coma de Glasgow, ya que los pacientes con altos grados de toxicidad son propensos a perder el estado de la conciencia y presentar convulsiones, el tratamiento adecuado para dicho es el uso de benzodicepinas debido a la falta de reportes de interacciones que descompensan el estado clínico de los pacientes. No se indica el uso de flumazenil debido a su acción antagonista del GABA.(9)

En esta búsqueda también se encontró literatura relacionada al manejo específico de la intoxicación por sobre ingesta de antidepresivos tricíclicos en el servicio de urgencias, algunas de dichas indicaciones se pueden adaptar al contexto prehospitalario, aunque cabe resaltar la importancia de considerar el alcance de la atención prehospitalaria de cada país, en especial en los países latinoamericanos. La Guía para el manejo de Urgencias Toxicológicas publicada en el 2008 por la Universidad Nacional de Colombia Facultad de medicina - departamento de toxicología en Convenio el ministerio de proteccion social,(13) establece un protocolo para los pacientes intoxicados por ADT estructurado en el esquema de la evaluación enfocado en el manejo de un paciente intoxicado ingresado a urgencias, dicha guía hace referencia a la estabilización clínica, enfoque diagnóstico, descontaminación y Métodos de Disminución del Tóxico Circulante; de la misma forma dicha guía contiene manejo en paciente pediátrico y en mujeres embarazadas.

DISCUSIÓN

En Colombia la intoxicación por antidepresivos tricíclicos con imipramina y amitriptilina son un reto para los tecnólogos en atención prehospitalaria y para los toxicólogos en sus respectivas áreas de atención. Pese a que se cuenta con guías de atención a pacientes bajo intoxicación, es evidente que la información para el manejo de este tipo de incidentes es muy escasa, por ende, no hay información específica que permita brindar un soporte vital adecuado.

En un estudio de la universidad javeriana se determinó que el uso del electrocardiograma de 12 derivados es el paraclínico más rápido para determinar cambios electrocardiográficos, se hizo la monitorización de electrocardiográfica en pacientes en la sala de urgencias por intoxicación por antidepresivos y se encontraron cambios en las ondas QRS ensanchamiento y prolongación del QT basados en el mecanismo de acción de los antidepresivos. (6) En estos pacientes el deterioro clínico es rápido por lo que tiene que haber una monitorización continua, la toxicidad del SNC (convulsiones 5% de los casos) y el toxidrome anticolinérgico típicamente son las más comunes (14), el bloqueo auriculoventricular de primer grado, intervalo QTc prolongado, hipotensión ortostática en pacientes tratados con ISRS.(15), y los cambios de las ondas QT marcadas en el trazo electrocardiográfico.

En relación al uso de carbón activado o lavado gástrico como proceso de extracción de los medicamentos los artículos encontrados determinan: Estudios con voluntarios: La vida media de eliminación de amitriptilina, pero no de doxepina o imipramina, también se redujo con el carbón activado de dosis múltiples en estudios voluntarios, por farmacocinética de los antidepresivos tricíclicos, es improbable que se produzca un aumento clínicamente significativo en el aclaramiento, a pesar de que la vida media de este medicamento aparente puede acortarse. - Estudios clínicos: el carbón activado en dosis múltiples no parece aumentar el aclaramiento de antidepresivos tricíclicos en pacientes que han ingerido o recibido estos medicamentos.(16). 5.4% de complicaciones (bronca aspiración) en el grupo de ipecacuana y carbón activado en cuatro pacientes que habían ingerido un antidepresivo tricíclico. 0,9% en el grupo de carbón activado que no estaba relacionado con la administración de carbón activado.(17). lavado gástrico y carbón activado en ambas discusiones son puntos totalmente diferentes y de contradicción sin embargo se recomienda tener en cuenta que en las primeras horas es bueno hacer el lavado en estos pacientes.

El uso del bicarbonato de sodio es muy variable en literatura sin embargo su uso en paradas cardíacas por esta intoxicación puede beneficiar al paciente, como en general los siguientes artículos de terminaron, que el Bicarbonato de sodio: se ha propuesto que el bicarbonato de sodio puede presentar efectos benéficos en los pacientes con intoxicación por ADT debido a que produce un pH alcalino y proporciona una carga de sodio que permite aumentar la conductancia eléctrica a través de los canales rápidos de sodio miocárdicos (6) La administración de bicarbonato de sodio (SB) solo se recomienda para el paro cardíaco relacionado con hipocalcemia o sobredosis de antidepresivos tricíclicos(18).

Por último, frente al manejo de la neurotoxicidad, se recomienda el uso de diazepam 5 a 10 mg IV como antídoto para las convulsiones en el paciente con intoxicación con ADT (niños dosis 0.2-0.5 mg/kg) De igual manera, existen estudios que recomiendan acciones alternativas que, al incluirse en las acciones descritas previamente, pueden mejorar la supervivencia de los pacientes, una de estas es el uso de la hipotermia terapéutica en el manejo de la parada cardíaca por intoxicación por antidepresivos, considera en el estudio Physician And Nonphysician Health-Care Provider Perspectives On Resuscitation Of Suspected Drug-Related Out-Of-Hospital Cardiac Arrest, donde se encontró que el 98% del personal prehospitalario encuestado consideraba dicha práctica como un tratamiento adecuado, en especial en pacientes que presentaban fibrilación ventricular inicial y/o se encontraban en un

estado comatoso (6), sin embargo, no se encontró literatura basada en la evidencia respecto a estas intervenciones.

CONCLUSIONES

No está establecido un manejo específico prehospitalario para el paciente adulto intoxicado por sobreingesta de antidepresivos tricíclicos. Acorde a lo encontrado en la literatura las acciones acertadas para el manejo del paciente intoxicado por ADT son la monitorización electrocardiográfica continua o periódicamente de 12 derivaciones; el uso de carbón activado y/o lavado gástrico para la extracción del medicamento y el uso de benzodiazepinas para el manejo de las convulsiones en caso de presentarse. El deterioro clínico del paciente adulto intoxicado con antidepresivos tricíclicos es rápido, por lo cual el personal prehospitalario debe enfocarse en realizar una correcta evaluación ABCDE y una anamnesis exhaustiva que le permitan identificar el toxidrome o el vector de intoxicación. Se requieren de más estudios en el ámbito prehospitalario para concluir en un mejor tratamiento en la intoxicación por antidepresivos tricíclicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz Gómez A del P. INFORME DE EVENTO INTOXICACIONES POR SUSTANCIAS QUÍMICAS. 2017;
2. Muñoz. M. Perfil epidemiológico de las intoxicaciones por sustancias químicas en Colombia, 2008-2015. *Inf Quinc Epidemiol Nac* [Internet]. 2017;22(2):26–48. Available from: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/IQEN/IQEN_vol_22_2017_num_2.pdf
3. INVIMA. Ministerio de Salud y de la Protección Social Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos Invima. 2010;(43):10.
4. Morales-Plaza CD, Machado-Alba JE. Patrones de prescripción de antiepilépticos en pacientes colombianos afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud. *Neurología*. 2017;32(1):6–14.
5. Ximena M, Ludy R, Parada A, Bohorquez A, María P, Rodríguez N, et al. Tratamiento farmacológico de primera línea para la depresión en la población económica para Colombia. *Coyunt económica*. 2013;185–212.
6. Andrés Á. Intoxicación por antidepresivos tricíclicos. *Urgent Int Med Emergencias*. 2015;(October 2015).
7. Nogue S. *Toxicología Clínica*. Vol. 7, *Revista de Toxicología*. 1990. 97–98 p.
8. Severity P, Pss S. Escala De Severidad De Las Intoxicaciones-Ipcs/Eapcct (Poisoning Severity Score = Pss). 1998;(1). Available from: https://www.who.int/ipcs/poisons/pss_es.pdf?ua=1
9. Woolf AD, Erdman AR, Nelson LS, Caravati EM, Cobaugh DJ, Booze LL, et al. Tricyclic antidepressant poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol*. 2007;45(3):203–33.
10. Correa A. guías básicas de atención médica pre hospitalaria [Internet]. 2nd ed. 1385. Available from: http://www.ghbook.ir/index.php?name=فهرنگ و رسانه های رسانه و نذ و ن&option=com_dbook&task=readonline&book_id=13650&page=73&chckhashk=ED9C9491B4&Itemid=218&lang=fa&tmpl=component
11. Benson BE, Hoppu K, Troutman WG, Bedry R, Erdman A, Höjer J, et al. Position paper update: Gastric lavage for gastrointestinal decontamination. *Clin Toxicol*. 2013;51(3):140–6.
12. Dargan PI, Colbridge MG, Jones AL. The management of tricyclic antidepressant poisoning: The role of gut decontamination, extracorporeal procedures and Fab antibody fragments. *Toxicol Rev*. 2005;24(3):187–94.
13. MD CLAH. Guías para el manejo de Urgencias Toxicológicas. 1385; Available from: http://www.ghbook.ir/index.php?name=فهرنگ و رسانه های رسانه و نذ و ن&option=com_dbook&task=readonline&book_id=13650&page=73&chckhashk=ED9C9491B4&Itemid=218&lang=fa&tmpl=component
14. Chan YC. *Toxicología clínica y sobredosis de medicamentos psiquiátricos*. 2019; Available from: <https://search.informit.com.au/documentSummary;dn=479320257462523;res=IELIAC>
15. De La Torre BR, Dreher J, Malevany I, Bagli M, Kolbinger M, Omran H, et al. Serum

- levels and cardiovascular effects of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors in depressed patients. *Ther Drug Monit.* 2001;23(4):435–40.
16. Brent J, Jaeger A, McGuigan M, Meulenbelt J, Tenenbein M, Bradberry S, et al. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *J Toxicol - Clin Toxicol.* 1999;37(6):731–51.
 17. Toxicologists C. American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position Paper: Single-Dose Activated Charcoal. *Clin Toxicol.* 2005;43(2):61–87.
 18. Velissaris D, Karamouzos V, Pierrakos C, Koniari I, Apostolopoulou C, Karanikolas M. Use of Sodium Bicarbonate in Cardiac Arrest: Current Guidelines and Literature Review. *J Clin Med Res.* 2016;8(4):277–83.