

INTOXICACIÓN GRAVE POR PSICOFÁRMACOS

PSYCHOTROPIC DRUGS POISONING

DR. JUAN PABLO ACUÑA B. (1)

1. DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA. CLÍNICA LAS CONDES.

Email: jacuna@clinicalascondes.cl

RESUMEN

La intoxicación por psicofármacos es motivo frecuente de consulta a centros de información toxicológica y servicios de urgencia. Habitualmente son por ingestión accidental en niños y por sobredosis intencional en adultos, pero también puede suceder por interacciones con otras sustancias o medicamentos que potencien la toxicidad del psicofármaco.

Las maniobras básicas de soporte vital son el pilar de tratamiento del intoxicado grave y las acciones que buscan disminuir la absorción sistémica de la sustancia aminoran la progresión y duración de sus efectos. El uso de antidotos no está recomendado en todos los casos, estos pueden aumentar el riesgo de complicaciones graves.

Los objetivos de este artículo son entregar nociones de las manifestaciones clínicas, del manejo inicial y de las complicaciones más frecuentes y graves del intoxicado por ingesta de psicofármacos. Serán agrupados por familia de acuerdo a su clase y uso terapéutico, describiendo los mecanismos de toxicidad. En algunos de ellos hay recomendaciones de consenso respecto del manejo prehospitalario y la derivación a centros de alta complejidad.

Palabras clave: Psicofármacos, intoxicación, sobredosis.

SUMMARY

The psychotropic drugs poisoning is a frequent cause of calls to Toxicology Centers and consults to emergency departments. Accidental ingestion is frequent in children; otherwise intentional overdose happens in adults. However, interactions with other substances may increase the drug's toxicity. Basics manoeuvres of vital support are the most important facts in the treatment of the severely poisoned patient. The reduction of drug's absorption decreases the progression and time effect of the drug. The antidotes are not recommended for all cases

because they may increase the risk of severe complications.

The objective of this article is to provide information about clinical manifestations, basic management and frequent complications in the severely poisoned patient. We will describe the mechanism of drug's toxicity by type and therapeutic use. For some of them, there are evidence - based consensus guidelines for out-of-hospital management and emergency department refer.

Key words: Psychotropic, poisoning, toxicity, overdose.

INTRODUCCIÓN

El Centro de Información Toxicológica de la Universidad Católica de Chile realizó un estudio que mostró que el 49% de los llamados telefónicos por consultas toxicológicas fueron debidos a ingesta de medicamentos y de ellos el 40% fue por medicamentos con efecto en el sistema nervioso central (SNC). Las benzodiazepinas fue el tipo de fármacos más frecuente (1). Estas cifras son coincidentes con publicaciones internacionales (2, 3). El año 2009 en EE.UU. se registraron 1.158 muertes por todo tipo de tóxicos y exposiciones. El 15% de ellas fue por ingesta de medicamentos antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, benzodiazepinas, antipsicóticos y analgésicos opiáceos (3).

La historia habitual en niños es la consulta al servicio de urgencia por ingesta accidental de alguna de estas sustancias presentes en el hogar. En el adulto lo más frecuente es la sobredosis con intención suicida, pero también, por errores en la prescripción o ingesta. Las interacciones entre psicofármacos o con otra sustancia también pueden potenciar los mecanismos causantes de la toxicidad y dar cuenta de una forma accidental de intoxicación (3, 4, 5).

El grado de compromiso variará desde un paciente asintomático y estable, al grave, comprometido de conciencia (deprimido o agitado), con compromiso de otros sistemas y en riesgo vital. Esto dependerá del tipo de

fármaco, dosis/Kg., edad, vía de administración, lapso de tiempo desde la ingesta y concomitancia e interacción con otras sustancias.

El manejo inicial consiste en medidas generales básicas y estandarizadas para una sobredosis de cualquier clase de sustancia sicotrópica. Con ellas se evitará, la mayoría de las veces, la progresión hacia una intoxicación grave en cuyo caso, las medidas generales de soporte vital evitarán poner en riesgo la vida o exponer a complicaciones mayores que dejen secuelas (6).

El diagnóstico etiológico del paciente gravemente intoxicado muchas veces es difícil porque no aportan datos del fármaco o tóxico responsable, de la hora y dosis ingerida. Por otro lado los test toxicológicos de orina y sangre están disponibles en muy pocos centros y poseen limitaciones importantes que no hacen seguros sus resultados cuando son negativos (7). Es por ello que la evaluación clínica debe ser minuciosa y debe incluir el interrogatorio a familiares por antecedentes médicos, terapias permanentes, uso o disponibilidad de sicotrópicos en domicilio, cambios en el comportamiento y síntomas de aparición reciente relacionados con fármacos recetados. La clínica de intoxicación de una determinada clase de sustancia conforma un conjunto de signos y síntomas característicos denominado Toxidrome, que es producido por los efectos directos de la sustancia o indirectos por liberación, inhibición y/o metabolismo de sustancias endógenas (7, 8).

Las estrategias de manejo básico inicial serán descritas para todos los fármacos y sustancias sicotrópicas. Luego describiremos para cada grupo de psicofármacos la presentación clínica de intoxicación, complicaciones más graves, el manejo inicial que es posible y recomendable realizar en centros de atención primaria, y la selección de pacientes que requieren derivación a centros de mayor complejidad.

MANEJO INICIAL

Todo paciente debe ser evaluado para detectar situaciones de riesgo vital o complicaciones secundarias a su compromiso sistémico (Tabla 1). Cualquiera sea la sustancia, cantidad, tiempo de ingesta y edad del paciente siempre se realiza esta evaluación. Los riesgos y complicaciones más graves pueden ser prevenidos y tratados con las medidas básicas de reanimación (2, 6).

Evaluación Clínica

Luego de asegurados los 4 puntos básicos, vía aérea, circulación, respiración y estado de conciencia, se realiza la evaluación general que incluye la historia clínica y el examen físico. En la anamnesis indagar el fármaco o sustancia, la dosis y hora, y si fue ingesta accidental o intencional. Si hay psicomorbilidad, conocer el tratamiento y disponibilidad de fármacos en domicilio. Se debe preguntar si hay uso concomitante de estimulantes (co-caina, metildioxi anfetamina) o depresores del SNC u otros medicamentos que interactúan con el tóxico principal. Detallar síntomas, tiempo de inicio de estos y presencia de fiebre.

En el examen físico buscar dirigidamente signos de toxicidad por psicotrópicos:

1. Hemodinamia: Hipertensión arterial, Taquicardia, Arritmias.

TABLA 1. RECOMENDACIONES BÁSICAS DE EVALUACIÓN Y MANEJO

1. VÍA AÉREA.

- a. Adecuada Permeabilidad
- b. Riesgo de Aspiración

**Maniobras de despeje → cánula orofaríngea
→ Intubación Endotraqueal**

2. RESPIRACIÓN

- a. Frecuencia respiratoria, Cianosis
- b. Oximetría de pulso

**Respira adecuadamente → Administrar Oxígeno
Apnea → Iniciar RCP**

3. CIRCULACIÓN

- a. Presión Arterial
- b. Frecuencia de pulso/ Arritmias
- c. Llame capilar

Instalar vía venosa → Cristaloides

4. ESTADO DE CONCIENCIA

- a. Score Glasgow
- b. Respuesta Pupilar
- c. Tono Muscular
- d. Hemoglucotest

2. Bradipnea o Taquipnea.

3. Fiebre.

4. Compromiso neurológico: sedación, sopor, estupor, delirio, agitación, coma, convulsiones; miosis o midriasis.

5. Piel con eritema generalizado, palidez o diaforesis, mucosas secas o sialorrea.

6. Clonus, temblor generalizado, hipotonía o rigidez muscular, hiperreflexia.

7. Motilidad intestinal: Íleo o peristaltismo aumentado.

Medidas de Manejo Inicial

Una vez realizada la evaluación clínica inicial y las medidas básicas de soporte es necesario realizar acciones estandarizadas:

1. Mantener medidas de soporte (Tabla 1) y reevaluar constantemente permeabilidad vía aérea, frecuencia respiratoria, oximetría, presión arterial, frecuencia y regularidad del pulso y estado de conciencia.
2. Establecer vía venosa periférica para fluido terapia, administrar fármacos o aportar glucosa.
3. Hemoglucotest para descartar hipoglicemia que puede ser efecto del tóxico, causal o agravante del efecto depresor del fármaco.
4. Electrocardiograma y mantener monitoreo durante el traslado.
5. Tratamiento convulsiones con benzodiacepinas.
6. La inducción del vómito y el lavado gástrico están contraindicados en intoxicación por psicofármacos porque aumentan el riesgo de aspiración

y no han demostrado reducir la absorción.

7. El Carbón Activado es adsorbente efectivo dentro de las primeras 6 horas de ingestión de la mayoría de los psicofármacos, salvo el Lítio. Su uso pre-hospitalario es controversial, porque requiere tiempo de administración y puede retardar el traslado o si hay compromiso inesperado de conciencia aumenta el riesgo de aspiración. La dosis en niños es 0.5-1gr/kg y 50-100g en adultos (2). Se recomienda su uso en pacientes hospitalizados, considerando el tiempo de la ingesta y el riesgo de aspiración.

8. El uso rutinario de antidotos no es recomendable en el manejo inicial ya que la mayoría de los intoxicados, con severo compromiso de conciencia, han ingerido más de un fármaco (3). La antagonización también puede desencadenar convulsiones, síndromes de privación y complicaciones cardiovasculares (8).

9. Se debe llevar registro escrito de: fármaco ingerido, dosis y hora de ingesta, signos vitales. Esto es importante para evaluar su evolución especialmente cuando el paciente será derivado.

I. INTOXICACIÓN POR BENZODIACEPINAS (BZD)

Las benzodiazepinas tienen efecto agonista en el receptor GABA abriendo canales de Cloro que hiperpolarizan la membrana y enlentecen la conducción del impulso nervioso. Este mecanismo tiene un efecto depresor difuso (sedante-hipnótico-ansiolítico) en el SNC, pero con amplio rango terapéutico y poco efecto depresor respiratorio y cardiovascular (5, 8). Debido a su amplia prescripción las BZD son los agentes más frecuentemente presentes en intoxicaciones por psicofármacos en todas las edades. No obstante esto, rara vez como agente único generan complicaciones graves. Cuando la sobredosis está asociada a otras sustancias con efecto depresor (opiáceos, alcohol, antidepresivos, antipsicóticos) su efecto hipnótico se potencia y puede producirse depresión respiratoria y cardiovascular. Los reportes de intoxicación por BZD y co-ingestión muestran complicaciones graves y muerte (2, 3).

Si la dosis es baja, no hay co-ingestión y no se presenta clínica de intoxicación, se recomienda sólo estrecha observación y evitar la ingesta de alimentos. En los mismos casos, pero con menos de dos horas desde la ingesta y en condiciones controladas (recintos de atención de urgencia pre-hospitalaria), se podría realizar un lavado gástrico y dejar en observación. Inducir el vómito no ha demostrado utilidad y está contraindicado en pacientes con algún grado de deterioro neurológico.

Siempre se debe derivar a un centro hospitalario a todo paciente con cualquier grado de compromiso de conciencia en que se desconozca la dosis y tiempo de ingesta, cuando hay co-ingestión de otro depresor, cuando hay intención suicida aunque esté asintomático o si presenta compromiso de conciencia que requiera maniobras de reanimación.

El carbón activado es efectivo como adsorbente de BZD, pero debe ser realizado dentro de las primeras 6 horas post ingesta y sin riesgo de aspiración bronquial.

El uso de antagonista es restringido sólo a casos de intoxicación o sobre dosificación iatrogénica grave o cuando se conoce claramente la dosis de

benzodiazepina y en ausencia de otros sicotrópicos. El Flumazenil (Lanexate®) es un antagonista benzodiazepínico competitivo del receptor GABA a nivel central. El flumazenil está contraindicado cuando hay co-ingestión de otras sustancias por que se pueden desencadenar convulsiones o agitación secundarias al fármaco y que están siendo evitadas por la propia BZD. Tampoco se debe usar en paciente con consumo crónico de BZD, para no desencadenar síndrome de privación severo (7, 8). La dosis inicial de Flumazenil 0.2 mg IV (ampolla 0.5mg/5ml) en 15 segundos y esperar respuesta, repetir dosis cada 1 minuto hasta completar 1 mg. Si no hay efecto deseado repetir 1 mg cada 20 minutos (3 mg hora). La duración de su efecto antagónico (hasta 1 hora) es inferior a la duración de acción de todas las BZD y por esto razón debe considerarse el riesgo de re-sedación.

II INTOXICACIÓN POR ANTIDEPRESIVOS

Los antidepresivos constituyen un grupo importante de las causas de intoxicación medicamentosa grave. En menores de 6 años son responsables frecuentes, como agente único, de muerte por intoxicación (3). En adultos son fármacos de amplio uso y fácil acceso. En este grupo etéreo la intoxicación grave es generalmente intencional y en menor grado accidental por interacción con otras sustancias (3, 9, 10). La mayoría de los antidepresivos tienen efecto en el metabolismo de neurotransmisores amínicos, noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT), y sus receptores poseen efectos no sólo en el Sistema Nervioso Central (SNC) sino que también en el Cardiovascular y Neurovegetativo (5, 6). Las diferencias o similitudes en la manifestación clínica de intoxicación dependerán de como afecten estos sistemas.

Nos referiremos a los Antidepresivos Tricíclicos (ATC) y a los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) por su mayor frecuencia como causales de intoxicación y de los cuales hay suficientes datos y evidencia para generar recomendaciones.

a) Antidepresivos Tricíclicos (ATC)

Los ATC (amitriptilina, imipramina, clomipramina, nortriptilina, desipramina), como agentes únicos de intoxicación medicamentosa, son la 2ª causa de muerte en menores de 6 años y la 3ª en adultos (3). Actúan por depleción de las vesículas presinápticas de noradrenalina (NA) y bloquean su recaptación (5). Este mecanismo de acción da cuenta de los efectos terapéuticos en el SNC, pero también, de la toxicidad neurológica que se manifiesta como estupor, coma y convulsiones. Un efecto menor de estos fármacos es la inhibición de la recaptación de serotonina (5-HT) aumentando su disponibilidad y efecto en estos receptores (5, 11). Los ATC tienen estrecho rango terapéutico efectivo sobre el cual hay efectos colaterales neurovegetativos que pueden exacerbarse y conformar un síndrome anticolinérgico (Tabla 2). Con menos frecuencia, en casos de co-ingestión con ISRS, puede desarrollarse un síndrome serotoninérgico descrito más adelante.

En las primeras horas desde la ingesta puede no haber compromiso de conciencia, cuando aparecen agitación y/o convulsiones se recomienda sólo el uso de benzodiazepinas y se contraindica el uso de bloqueadores neuromusculares que oculten esta complicación. En el paciente deprimido con sospecha de consumo concomitante de BZD no se recomienda el uso de flumazenil ya que esto puede desencadenar la aparición de convulsiones por ATC (7, 9). La presencia de letargia y palpitations, pulso irregular e

hipotensión arterial, pueden ser causadas por acción de los ATC en el aparato excito conductor cardíaco. En dosis tóxicas, su efecto en las corrientes de entrada de sodio y salida de potasio producen retardo de la conducción y riesgo de aparición de arritmias de reentrada (7, 12). Esto explica la variedad de anomalías que pueden ser observadas en el electrocardiograma (ECG), ensanchamiento del QRS, prolongación de segmentos, bloqueo de rama o aurículo-ventricular, extrasistolías y taquiarritmias ventriculares. Por esto, aunque no exista clínica de intoxicación, siempre se debe realizar un ECG. Si hay alteraciones de la conducción, incluso en el manejo pre-hospitalario, se recomienda usar bicarbonato de sodio 1 mEq/Kg lo que disminuye fracción libre del fármaco. Las arritmias ventriculares se tratan con lidocaína o cardioversión eléctrica de acuerdo a protocolo Advanced Cardiac Life Support (ACLS) (9, 11). Los ATC tienen efecto bloqueador α -adrenérgico postsináptico en la vasculatura periférica pudiendo producir hipotensión arterial, en estos casos está indicado el aporte de fluidos y el uso de inótrópos se restringe a unidades de cuidado intensivo. El carbón activado es útil y se indica cuando no hay riesgo de aspiración o el paciente está intubado. La inducción de vómitos y lavado gástrico no se recomiendan ya que retardan el uso de carbón activado (6, 9, 11).

TABLA 2. TOXIDROMES

TOXÍDROME	STATUS MENTAL SIGNOS FÍSICOS Y SÍNTOMAS
ANTICOLINÉRGICO	Agitación, Delirio → Coma, Midriasis Taquicardia, Hipertermia, Eritema generalizado, Piel y mucosas secas, Íleo, Retención de orina
COLINÉRGICO	Sedación → Sopor, Miosis Sialorrea, Epífora, Incontinencia de Orina, Diarrea, Bronco espasmo, Broncorrea, Vómitos, Fasciculaciones Bradycardia o Taquicardia, Hipertensión Arterial
SIMPATICOMIMÉTICO	Agitación, Delirio, Convulsiones, Coma, Midriasis Taquicardia, Hipertensión Arterial, Hipertermia Taquipnea
SEROTONINÉRGICO	Agitación ↔ Coma, Midriasis Hipertonía, Temblor, Clonus e Hiperreflexia EEII Temperatura >38- 40°C, Sialorrea, Diaforesis, Clonus ocular Hipertensión, Taquicardia, Taquipnea

La presencia de al menos 1 de los siguientes hechos: QRS > 100 mseg, compromiso de conciencia, convulsiones o depresión respiratoria, obliga a hospitalización para tratamiento y observación por al menos 24 horas (2, 11). Por otra parte, después de 6 horas de ingesta, un paciente asintomático y sin ningún signo de toxicidad, es poco probable que la desarrolle y puede ser dado de alta y observado en casa (11). Para el manejo prehospitalario de intoxicación por ATC un consenso de expertos de la American Association of Poison Control Centers, evaluaron la evidencia publicada y elaboraron guías de manejo con recomendaciones (Tabla 3).

b) Antidepresivos Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS)

Los antidepresivos ISRS (fluoxetina, citalopram, fluvoxamina, paroxetina, sertralina) son cada vez más usados en el tratamiento de la depresión desplazando de la primera línea a los ATC, no sólo por su efecto terapéutico sino además por su seguridad. Actúan inhibiendo, a nivel presináptico, la recaptación de serotonina (5-HT) lo que aumenta su disponibilidad y duración para estimular las vías serotoninérgicas (5).

En EE.UU. es causa frecuente de sobredosis intencional en adultos pero, como agente único, la mayoría de los síntomas son leves y rara vez son causales de intoxicación grave y muerte (3). Sin embargo, reviste riesgo cuando hay co-ingestión de otros serotoninérgicos por ejemplo inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), ATC, ganistrón, sumatriptán, sibutramina, cocaína, éxtasis y otros (4, 7). Los síntomas se relacionan al aumento de serotonina en las sinapsis y en casos severos se puede producir un cuadro denominado síndrome serotoninérgico (4).

No está determinada la dosis tóxica como agente único. Existen recomendaciones de expertos que aconsejan concurrir a servicio de urgencia aún en ausencia de síntomas cuando la cantidad excede 5 veces la dosis horaria en pacientes con tratamiento crónico o cinco veces la dosis de inicio de tratamiento (13). En menores de 6 años siempre debe ser enviado a un servicio de urgencia para evaluación ya que no son fármacos de uso en pediatría lo que hace imposible estimar dosis con riesgo de toxicidad. Los casos sintomáticos generalmente son leves y pueden presentar náuseas, vómitos e íleo. En casos graves hay síntomas neurológicos como agitación, temblores, compromiso de conciencia y convulsiones (13). A diferencia de los ATC no hay evidencia clara de cardiotoxicidad en humanos, sólo casos reportados con citalopram (12).

Para la mayoría los ISRS el peak plasmático, luego de la ingesta, es a las 8 horas por lo que el período de observación en paciente asintomático debiera ser 8 a 16 hrs y cuando se trata de fluvoxamina, por su farmacocinética, necesita al menos 24 horas (2, 9). El carbón activado es útil hasta 6 horas después de la ingestión y ha demostrado disminuir la absorción de los ISRS, pero no que esto sea relevante en el resultado (13). Por lo tanto su uso no debe retardar la derivación a un servicio de urgencia de mayor complejidad. La American Association of Poison Control Centers también elaboró recomendaciones de manejo prehospitalario basadas en la evidencia publicada (Tabla 4).

TABLA 3. RECOMENDACIONES DE MANEJO PRE-HOSPITALARIO Y DERIVACIÓN A SERVICIO DE URGENCIA EN INTOXICACIÓN POR ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

- 1) Derivar todo paciente:
 - Menor de 6 años.
 - Ingestión con intención suicida,
 - sospecha de uso de otros psicotrópicos o sustancias depresoras, desconocimiento de dosis ingerida o falta de cuidados en su hogar,
 - con síntomas neurológicos o de alteraciones cardiovasculares.
- 2) Derivar a pacientes asintomáticos con alteraciones de la conducción o arritmias en el ECG.
- 3) Derivar si las dosis son potencialmente tóxicas incluso pacientes asintomáticos:
 - Amitriptilina, Imipramina, Doxepina, Clomipramina >5 mg/kg ;
 - Desipramina, Nortriptilina y Trimipramina >2.5 mg/kg.
- 4) El uso de carbón activado no debe retrasar el traslado y se recomienda en pacientes sin riesgo de aspiración y hasta de 6 horas desde la ingestión.
- 5) No inducir el vómito, ni realizar lavado gástrico.
- 6) Tratar agitación o convulsiones con benzodiazepinas.
- 7) En presencia de arritmias, trastornos de la conducción serio compromiso cardiovascular administrar previo o durante el traslado bicarbonato de sodio.
- 8) Trasladar con personal entrenado en protocolos de ACLS.

Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management; Clinical Toxicology (2007) 45, 203-233

Síndrome Serotoninérgico

El Síndrome Serotoninérgico (SS) está asociado al uso de fármacos o sustancias que favorecen, a nivel central y periférico, la neurotransmisión serotoninérgica por inhibición en la recaptación o metabolización, o por estimulación de los receptores postsinápticos de serotonina (4). La hiperestimulación de receptores de 5-HT provoca alteraciones del sensorio, neurovegetativas y neuromusculares como manifestaciones características. Es una complicación que puede progresar desde síntomas leves, interpretados como efectos colaterales del tratamiento, hasta un cuadro catastrófico de brusca aparición que puede conducir a falla orgánica múltiple y muerte (4, 7). La sintomatología se describe en base al status mental, alteraciones neurovegetativas y distonías neuromusculares (Tabla 5).

Se puede presentar en tratamiento prolongado con antidepresivos ISRS, una sobredosis de estos o consumo concomitante de otro gatillante (IMAO, ATC u otros ISRS). También se ha descrito al agregar a un tratamiento crónico con ISRS otro fármaco que aumente la fracción libre o disminuya la metabolización del ISRS. En los casos graves es característica la aparición de síntomas severos con agitación, estupor o coma, midriasis, diaforesis, fiebre, clonus temblor e hiperreflexia de extremidades inferiores. Se ha

TABLA 4. RECOMENDACIONES DE MANEJO PRE- HOSPITALARIO Y DERIVACIÓN A SERVICIO DE URGENCIA EN INTOXICACIÓN POR ANTIDEPRESIVOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

- 1) Derivar todo paciente:
 - menor de 6 años.
 - intención suicida.
 - sospecha de uso de otros psicotrópicos o sustancias depresoras, desconocimiento de dosis ingerida o falta de cuidados en su hogar.
 - síntomas moderados de agitación, sopor, temblor, diaforesis, convulsiones.
- 2) Derivar aún sin síntomas si la cantidad ingerida es 5 veces la dosis horaria en pacientes con tto. crónico o 5 veces la dosis terapéutica inicial, dosis iguales o mayores a:
 - Citalopram 100 mg
 - Escitalopram 50 mg
 - Fluoxetina y paroxetina 100 mg
 - Sertralina y fluvoxamina 250 mg
- 3) El uso de carbón activado se recomienda en pacientes sin riesgo de aspiración y hasta de 6 horas desde la ingestión, no debe retrasar el traslado. No inducir el vómito
- 4) Derivar si se sospecha Síndrome Serotoninérgico o ingestión concomitante de otros medicamentos o sustancias que interactúen y aumenten el riesgo de aparición de este síndrome (IMAO, Éxtasis).
- 5) No inducir el vómito.
- 6) Tratar agitación o convulsiones con benzodiazepinas.
- 7) Trasladar con personal entrenado en protocolos de ACLS .

Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management Lewis Nelson; Clinical Toxicology 2007, 45, 315-332

propuesto un algoritmo (4) que simplifican la conducta a seguir y que ha aumentado la sensibilidad para detectarlo (Figura 1). El diagnóstico diferencial es con el Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) el cual presenta hiporeflexia y pupilas normales y con el Síndrome Anticolinérgico (SAC) que tiene eritema generalizado, hiporeflexia y no hay hipertonia muscular.

La agitación o hiperactividad se tratan con diazepam IV como primera elección ya que la sedación favorecerá su manejo y el efecto relajante disminuirá el tono muscular. También han sido recomendadas para este objetivo la Clorpromazina y Olanzapina (7, 14). Los antipiréticos no son útiles por que la fiebre es de origen periférico por hipertonia muscular. El manejo en los casos severos de SS es el que se ha propuesto para cada sustancia gatillante, debiendo siempre ser intrahospitalario y en unidades de cuidado intensivo (4, 7, 14).

TABLA 5. SÍNDROME SEROTONINÉRGICO, SIGNOS Y SÍNTOMAS

ALTERACIÓN	MAYORES	MENORES
STATUS MENTAL	Confusión Coma	Hiperactividad Agitación Insomnio
NEUROVEGETATIVA	Hipertermia Diaforesis (sudoración)	Taquicardia Taquipnea Disnea Hipo/Hipertensión Diarrea
NEUROMUSCULAR	Mioclonus e Hipertonía (espontáneo, inducible, ocular) Hiperreflexia Temblor	Incoordinación Midriasis Acatisia Ataxia

c) Intoxicación por litio

El litio es un psicofármaco de indicación terapéutica restringida pero, por el tipo de trastornos en los que está indicado, es un fármaco presente dentro de las causas de intoxicación medicamentosa por ingesta intencional (3).

Su mecanismo de acción como estabilizador del ánimo está poco claro. Se postula que son sus interacciones con neurotransmisores, sus efectos subcelulares (fosforilación, proteinkininas, adenilciclasas) y de transcripción genética, los responsables del efecto terapéutico.

En tratamiento crónico con litio, si no hay un estrecho control de los niveles plasmáticos (0,6-1,2 mEq/l), las complicaciones son más frecuentes y hay riesgo de insuficiencia renal, hipotiroidismo y diabetes insípida nefrogénica (15).

En intoxicación aguda hay poca correlación de la toxicidad con los niveles plasmáticos, no así en la intoxicación crónica en que niveles mayores de 3 mEq/l pueden ser fatales. Se describe como dosis tóxica aguda 50 - 100mg/Kg. En adultos la intoxicación aguda puede ser grave en los casos de co-ingestión de otros depresores. Habitualmente una sobredosis aguda de litio con manejo inicial correcto, derivación y tratamiento tiene pocas consecuencias.

En niños la ingestión accidental siempre puede ser grave debido a su toxicidad neurológica y cardiovascular. La clínica puede manifestarse con variados síntomas neurológicos, cuadros cerebelosos, síntomas extrapiramidales, letargia, sopor, convulsiones y coma (2).

Puede haber depresión cardiovascular manifestada como hipotensión arterial y enlentecimiento del sistema excito conductor pudiendo producirse bloqueos o aparición de arritmias (10,15).

El manejo definitivo de estos pacientes siempre es intrahospitalario. No está demostrado que realizar lavado gástrico tenga efecto en disminuir la toxicidad puede agregar el riesgo de aspiración (15). El carbón activado no se une al litio por lo que carece de efecto. La irrigación intestinal, el uso de Kayexalate y la diálisis extracorpórea han demostrado disminuir los niveles plasmáticos rápidamente (15).

III. INTOXICACIÓN POR ANTIPSICÓTICOS

Tradicional o de uso habitual (haloperidol, droperidol, tioridazina, clorpromazina, flufenazina, perdenazina).

Son fármacos disímiles en su estructura química, pero con el mismo mecanismo de acción, antagonistas competitivos de receptores dopaminérgicos D2. Por esto tienen la misma toxicidad en el SNC, extrapiramidal, neurovegetativo y en el sistema excito conductor cardíaco. La manifestación de toxicidad neurológica, neurovegetativa y cardiovascular es dosis dependiente y los efectos extrapiramidales dosis independiente.

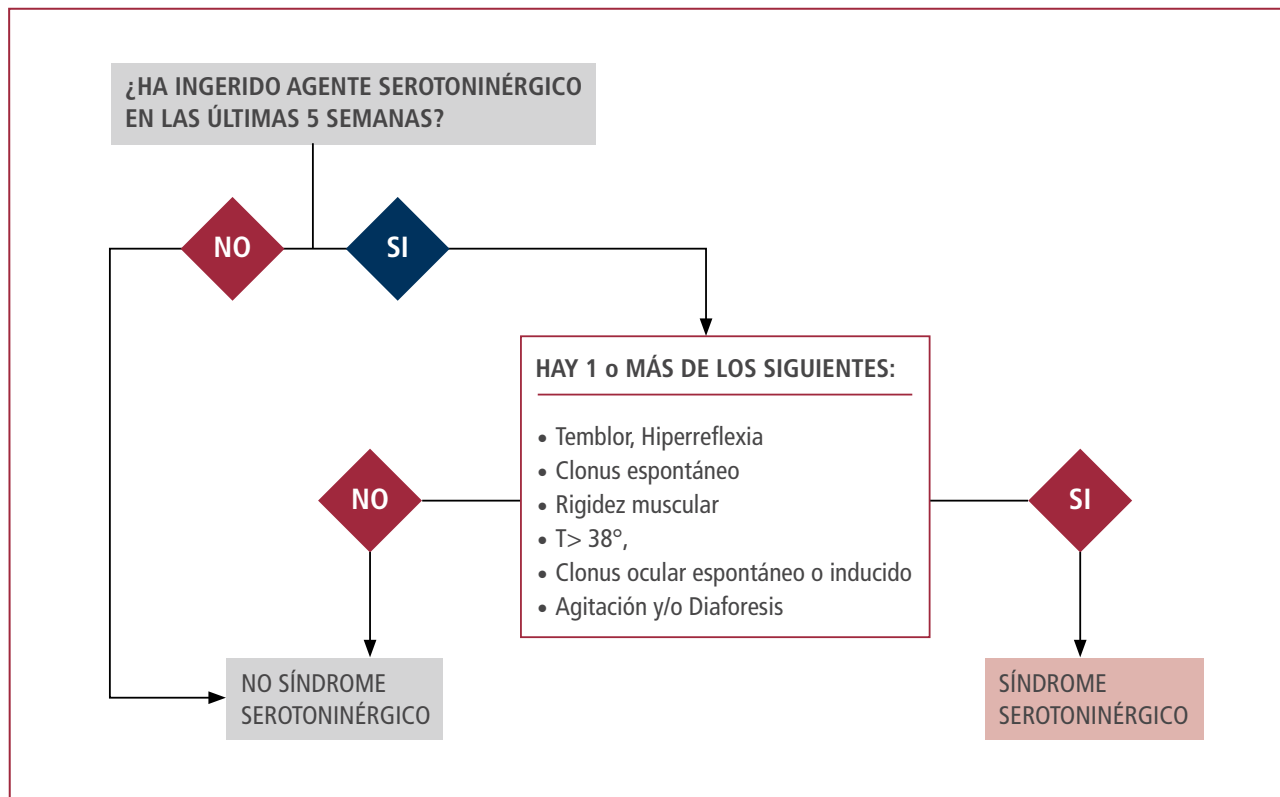
Los síntomas neurológicos van desde sedación hasta un grado mayor de compromiso de conciencia, con depresión respiratoria y coma. Menos frecuentemente puede presentarse como un toxídrome anticolinérgico característico (Tabla 2). El síndrome extrapiramidal se manifiesta por la aparición de movimientos involuntarios de cabeza, cuello y extremidades, espasmos de torsión, opistótonos e hiperreflexia osteotendínea. Cede en 24 horas y sólo cuadros severos deben ser hospitalizados.

La toxicidad en el aparato excito conductor cardíaco es por bloqueo de las corrientes entrada de sodio y salida de potasio, lo que enlentece la conducción y repolarización (12). En el ECG hay prolongación del intervalo QT (> 440 msec) que en casos graves, asociada al uso de haloperidol, droperidol o tioridazina, puede causar síncope o muerte súbita por taquicardia ventricular polimorfa (*torsades de pointes*).

Una complicación poco frecuente, propia del uso de antipsicóticos, es el Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) cuya aparición es dosis independiente y normalmente en rango terapéutico. Se puede iniciar el 2° a 3° día desde la ingesta o en cualquier momento del uso crónico. Es un cuadro grave que se presenta siempre con fiebre, compromiso de conciencia variable desde delirio, agitación y estupor hasta sedación o coma. Hay taquicardia e hipertensión, síntomas neurovegetativos, anticolinérgicos, síntomas extrapiramidales severos, hipertonía muscular, trismus, mioclonías o movimientos coreiformes. La progresión genera severo compromiso de la homeostasis producto del hipermetabolismo muscular (rabdomiolisis), del compromiso cardiovascular, neurológico y renal. Todos estos pacientes requieren derivación a centros de alta complejidad y los casos graves deben ser tratados en unidades de cuidado intensivo.

Las complicaciones, por intoxicación con estos antipsicóticos, en la población pediátrica son poco frecuentes pero pueden tener severas consecuencias. Una revisión de casos en menores de 6 años con ingestión accidental demostró que los antipsicóticos como agentes únicos, incluso

FIGURA 1. ALGORITMO DE SOSPECHA DE SÍNDROME SEROTONINÉRGICO



The Serotonin Syndrome; Boyer Ed; N Eng J Med 352;11; March , 2005.

en dosis unitaria, pueden ser causantes de cardiotoxicidad (16).

Se recomiendan maniobras de soporte vital y realizar ECG a todo paciente independiente de la dosis y síntomas. No está indicado inducir el vómito ni el lavado gástrico, por que los neurolépticos tienen efecto antiemético y retardan el vaciamiento con lo que aumenta el riesgo de aspiración. El carbón activado puede servir antes de las 6 horas de ingestión en pacientes asintomáticos, pero requiere hospitalización. Las convulsiones y agitación es necesario tratarlas inmediatamente con benzodiacepinas en dosis habitual.

Derivar para evaluación y observación hospitalaria a todo paciente con intención suicida, desconocimiento de dosis ingerida, menor de 12 años, co-ingestión de otras sustancias psicotrópicas y ECG con arritmias, bloqueos o QT > 440 mseg aún en ausencia de síntomas. Ante compromiso de conciencia, agitación, convulsiones o sospecha de síndrome neuroléptico maligno derivar para hospitalización. Las arritmias deben ser tratadas según ACLS y el traslado con personal entrenado y monitoreo.

Antipsicóticos Atípicos (Clozapina, Olanzapina, Quetiapina; Risperidona, Ziprazidona).

Son también antagonistas de receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos. Su toxicidad se manifiesta por compromiso de conciencia, sínto-

mas anticolinérgicos (Tabla 2), cuadros convulsivos, arritmias y bloqueos de la conducción e hipotensión arterial. No hay síntomas extrapiramidales y no se describe el síndrome neuroléptico maligno. En EE.UU. ha habido una creciente ocurrencia de casos de intoxicación, intencional o accidental, en niños y adultos, con casos leves y severos con resultado de muerte (3). Basados en la revisión de los casos reportados un consenso de expertos elaboró recomendaciones de manejo en intoxicación por este tipo de antipsicóticos que son similares al manejo recomendado para el antipsicótico tradicional (17). Por consenso esta guía recomienda hospitalización de todo paciente que, independiente de su estado de compromiso y en ausencia de otro depresor, haya ingerido una dosis mínima consensuada para cada fármaco y grupo de pacientes sobre la cual hay riesgo complicaciones graves (Tabla 6).

Han aparecido casos reportados de tratamiento con soluciones lipídicas intravenosas que pudieran ser una línea futura de tratamiento en el intoxicado agudo por estos antipsicóticos (18).

CONCLUSIÓN

Conocer los mecanismos de acción, metabolismo, toxicidad e interacciones de los psicofármacos permite entender la fisiopatología de la intoxicación por estas sustancias. La evaluación clínica detallada

TABLA 6. DOSIS MÍNIMA DE ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS EN QUE SE RECOMIENDA DERIVACIÓN A SERVICIO URGENCIA

FÁRMACO	DOSIS MÍNIMA RECOMENDADA PARA HOSPITALIZACIÓN		
	< 12 años	> 12 años	Tto. crónico con antipsicótico
CLOZAPINA	50 mg	62.5 mg	5 veces dosis horaria de su tratamiento
OLANZAPINA	10 mg	25 mg	
QUETIAPINA	100 mg	125 mg	
RISPERIDONA	1 mg	5 mg	

Atypical antipsychotic medication poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management; Daniel J. Cobaugh; Clinical Toxicology 2007, 45, 918-942

facilita detectar síntomas y signos que conforman el tipo de toxídrome, reconocerlo ayudará a sospechar cual clase de fármaco es el causante y la severidad de la intoxicación, para tratarla precozmente o determinar a quiénes se debe observar o derivar a centros de alta complejidad.

Un esquema de manejo inicial básico, para todo tipo de intoxicación medicamentosa, es la principal forma de evitar las complicaciones graves. Este debe ser conocido y aplicado por el médico que realiza

la primera atención. Además es necesario decidir cuáles pacientes requerirán hospitalización, en quiénes será necesario aplicar medidas específicas antes de la derivación y en qué condiciones se realizará el traslado.

Las recomendaciones de manejo entregadas están basadas en la información y guías prácticas que se encuentran publicadas en textos y revistas extranjeras por lo que su aplicación debe ser contextualizada a las condiciones locales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Epidemiología de las intoxicaciones en Chile: una década de registros. Cristián Mena Hade. Rev Méd Chile 2004; 132: 493-499.
2. Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Manual de Intoxicaciones en Pediatría 2ª Edición 2005.
3. 2009 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 27th Annual Report. Clinical Toxicology 2010; 48: 979-1178.
4. Boyer Ed. The Serotonin Syndrome. N Eng J Med 2005; 352:1112-20.
5. Manual de Farmacología y Terapéutica de Goodman & Gilman 2008.
6. Goldfrank's Toxicologic Emergencies 8th Edition 2006.
7. Christopher P. Holstege. Critical Care Toxicology. Emerg Med Clin N Am 2008; 25:715-739.
8. Meehan TJ. Drugs of Abuse: The Highs and Lows of Altered Mental States in the Emergency Department. Emerg Med Clin N Am 2010; 28: 663-682.
9. Philip M. Toxicology in the Critical Care Unit. Chest 2008; 133: 1006-1013.
10. Mokhlesi B. Adult Toxicology in Critical Care: Part II. Chest 2003; 123:897-922.
11. D. Woolf, M.D. American Association of Poison Control Centers. Tricyclic Antidepressant Poisoning: An Evidence-Based Consensus Guideline for Out-Of-Hospital Management. Clinical Toxicology 2007; 45: 203-233.
12. Pacher P. Cardiovascular Side Effects of New Antidepressants and Antipsychotics: New Drugs, old Concerns? Curr Pharm Des 2004; 10(20): 2463-2475.
13. Lewis N. Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clinical Toxicology 2007; 45: 315-332.
14. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. B J An 2005; 95 (4): 434-41.
15. Waring S. Management of Lithium Toxicity. Toxicol Rev 2006; 25 (4): 221-230.
16. Isbister G. Antipsychotic Poisoning in Young Children A Systematic Review. Drug Safety 2005; 28 (11):1029 - 44.
17. Cobaugh DJ. Atypical antipsychotic medication poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clinical Toxicology 2007; 45: 918-942.
18. Finn SDH, Uncles DR, Willers J, Sable N. Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid®. Anaesthesia 2009; 64: 191-4.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.