

Intoxicación por Psicofármacos

Un nuevo enfoque terapéutico

DR. GERMAN NARANJO CASCANTE *

DR. GERMAN VOLIO HERNANDEZ **

Introducción:

En los últimos años la incidencia de intoxicaciones por psicofármacos ha aumentado considerablemente. De estos, hay un gran número que poseen actividad anticolinérgica (tabla 1). También han aumentado en forma importante las intoxicaciones con benzodiazepinas, sean intencionales o accidentales. También se han presentado intoxicaciones por plantas que poseen actividad anticolinérgica.

Por muchos años el tratamiento fue sintomático, limitándose las acciones terapéuticas a mantener los signos vitales y ocasionalmente con diálisis peritoneal para aquellas drogas dializables (tabla 3). (18).

Las drogas que poseen propiedades anticolinérgicas actúan como antagonistas competitivas a nivel receptor colinérgico. Los efectos clínicos más evidentes son tipo atropínico, tales como: taquicardia, hipotensión, midriasis, retención urinaria. Además, síntomas centrales cuales: como, delirio, agitación, movimientos coreoatetósicos, cióclonos, etc.

Consideraciones farmacológicas:

Las drogas que poseen propiedades anticolinérgicas (también llamadas antiparasimpáticas, colinolíticas, parasimpaticocólicas,

antiespasmódicas o espasmolíticas) actúan básicamente compitiendo la acción de la acetilcolina en los efectores autonómicos de fibras postgangliónicas (receptores muscarínicos). Los derivados cuaternarios de la atropina poseen también actividad contra los receptores nicotínicos. En el sistema nervioso central, la transmisión sináptica parece ser nicotínica en la médula espinal y muscarínica en los niveles centrales y subcorticales: por lo tanto las acciones anticolinérgicas de estas drogas han de atribuirse a las acciones antimuscarínicas. Ya que los derivados cuaternarios penetran pobremente la barrera hemato-encefálica, estos tienen efectos centrales muy escasos.

Los receptores parasimpáticos muestran sensibilidad diferente a las drogas anticolinérgicas, y en general, hay poca variación en su respuesta a las distintas drogas. A dosis bajas se inhiben la secreción bronquial, salival y sudorípara. Con dosis mayores los efectos del vago sobre el corazón son inhibidos, resultando en taquicardia; la pupila se dilata y la acomodación del ojo se inhibe; con dosis aún mayores se bloquea la motilidad del aparato urinario y la motilidad intestinal; sólo con dosis muy grandes se inhibe la secreción gástrica.

Como se mencionó anteriormente, las drogas anticolinérgicas son antagonistas competitivos de la acetilcolina y otras drogas muscarínicas, es decir que su efecto puede ser anulado, aumentando la concentración de acetilcolina a nivel del receptor, por ejemplo usando una droga anticolinesterasa. Al bloquear la enzima que degrada la acetilcolina (en colina y ácido acético), habrá mayor

* Departamento de Farmacología Sección de Medicina, Hospital México, C.C.S.S.

** Departamento de Calificaciones Terapéuticas, C.C.S.S.

cantidad de esta a nivel del receptor, contrarrestando el efecto de la droga anticolinérgica.

Mientras que el efecto anticolinérgico de las drogas tipo atropínico es bastante fácil de demostrar experimental y clínicamente, la acción anticolinérgica de los antidepressivos tricíclicos es más difícil de demostrar.

Los efectos neuro-farmacológicos de los antidepressivos tricíclicos son complejos, y consisten básicamente en la inhibición de la reabsorción de las aminas biógenas a nivel de la sinapsis (dopamina, norepinefrina y serotonina) el resultado final es el acúmulo de esta a nivel del receptor post-sináptico; los efectos tóxicos de los antidepressivos tricíclicos son claramente anticolinérgicos e incluyen: sequedad de mucosas, taquicardia, midriasis, retención urinaria, agitación psicomotora, alucinaciones, delirio, coma. Entre los más severos efectos tóxicos de los antidepressivos tricíclicos son claramente anticolinérgicos e incluyen: sequedad de mucosas, taquicardia, midriasis, retención urinaria, agitación psicomotora, alucinaciones, delirio, coma. Entre los más severos efectos tóxicos de este tipo de intoxicación están la corea y los mioclonos. La evidencia de la relación entre la corea y un estado anticolinérgico ha sido obtenido por el modelo neuro-farmacológico ofrecido por la corea de Huntington. Los autores Klawans y Rubovits (1) (17), Aquilonius y Sjöström, R. (2) encontraron que la droga mesilato de benzotropina (congentin), un anticolinérgico muy activo, aumentaba la corea, mientras que la fisostigmina o eserina era capaz de reducir los movimientos coreicos de esta corea de la dopamina, se demostró ser enfermedad. Por otro lado, levodopa, un precursores de la dopamina, se demostró ser capaz de empeorar la corea en algunos pacientes con enfermedad de Huntington. Como recordamos anteriormente, los antidepressivos tricíclicos, poseen ambas acciones (anticolinérgicas y prodopaminérgicas) que nos ayudan a entender sus efectos clínicos y tóxicos.

Los mioclonos observados en pacientes intoxicados con antidepressivos tricíclicos también ameritan comentario. Klawans (16) encontró que grandes dosis de hidroxitriptofano aumentaron los niveles de serotonina cerebral y produjeron movimientos mioclónicos, estos fueron abolidos por Metiser-gide, un antiserotonínico.

Las fenotiazinas tienen también una acción muy marcada sobre el sistema neurológico: posee acción anticolinérgica, acción bloqueo alfa adrenérgico y actividad adrenérgica (secundaria al bloqueo de reabsorción de aminas biógenas en las sinapsis). Estas manifestaciones son esperables ya que la estructura química de las fenotiazinas es muy parecida a las de los antidepressivos tricíclicos. Desde el punto de vista clínico la clorpromazina produce visión borrosa, debido a bloqueo de acomodación, pero produce miosis que puede ser debido al bloqueo alfa. Otras fenotiazinas como perfenazina y trifluoperazina pueden producir midriasis. Se ha observado disminución de la secreción gástrica y de la motilidad intestinal, que resulta en estreñimiento. También se manifiesta disminución de la sudoración y salivación, mientras que la retención urinaria ha sido raramente vista.

La intoxicación por benzodiazepinas, accidental o intencional ha aumentado en forma importante en los últimos tiempos; los signos y síntomas más frecuentes en dicha intoxicación consisten principalmente en depresión del S.N.C., hiporreflexia, hipotensión, depresión respiratoria, etc., puede también presentar ataxia e incoordinación y progresar hasta un estado de coma profundo. Se ha reportado ocasionalmente aumento de la salivación y de la secreción bronquial en niños. Desde el punto de vista farmacológico este cuadro de intoxicación ha sido revertido con el uso de la fisostigmina (3, 4) habría que admitir en este caso, que las acciones depresivas centrales de las benzodiazepinas son en parte anticolinérgicas a este nivel.

De lo mencionado anteriormente, se desprende que la acción principal de este gran grupo de psicofármacos consiste principalmente en una acción anticolinérgica (anti-acetilcolina). Una manera de contrarrestar los efectos de esas drogas sería la de administrar drogas masearínicas, o de inhibir la enzima acetilcolinesterasa, que destruye la acetilcolina. Este grupo de drogas es conocido como drogas anticolinesterasas.

Drogas anticolinesterasas:

El papel de la acetilcolina como neurotransmisor en las terminales colinérgicas en los órganos efectores y las terminales post-sinápticas ha sido revisado en forma exhaustiva.

tiva y la acetilcolina es la responsable final de las acciones del sistema colinérgico. La enzima acetilcolinesterasa es la responsable de la degradación o destrucción de la acetilcolina en la sinápsis. Hay un gran número de drogas capaces de inhibir o destruir la enzima, estos agentes son conocidos como drogas anticolinesterasas.

El resultado final es el acúmulo de acetilcolina en mayores cantidades en la terminal colinérgica sea a nivel central o periférico. Estas drogas anticolinesterasas se clasifican a su vez en "resersibles" e "irreversibles". Entre las drogas "reversibles" encontramos principalmente la Fisostigmina o Eserina, la Neostigmina, el Edrofonium, la Piridostigmina, el Demecadium y el Ambenonium. De las drogas "irreversibles" las más conocidas y más usadas son los organofosforados. De estas drogas las que más nos interesan son las reversibles y de estas la Fisostigmina o Eserina. La Fisostigmina o Eserina es una droga conocida en la terapéutica médica desde 1840, y su uso en el Glaucoma fue en el año 1877. Es una amina terciaria que tiene la capacidad de penetrar al sistema nervioso central, esta característica es única en esta sustancia, ya que las otras sustancias mencionadas son derivados cuaternarios de amonio, por lo tanto no son capaces de penetrar al sistema nervioso central en cantidades significativas.

Uso terapéutico de la fisostigmina:

Por muchos años el tratamiento de los pacientes intoxicados por psicofármacos con acción anticolinérgica fue sintomático.

Los autores Forrer y Miller (5) describieron en 1958 el tratamiento de un caso de coma por atropina tratada con Fisostigmina. Desde entonces se han publicado varios reportes sobre casos de intoxicación por psicofármacos y su posibilidad de revertir estos con el uso de fisostigmina.

Es muy importante por ejemplo la publicación por parte de Di Liberti (4) de un caso de intoxicación accidental con diazepam de una niña de 23 meses. El cuadro clínico-tóxico fue progresivo hasta el estado de coma, la aplicación de fisostigmina I.M. fue capaz de regresar a la paciente a un estado, casi normal de conciencia en 20 minutos. Cabe aquí hacer notar que la vía usada fue intramuscular, lo que puede ex-

plicar el largo período que se necesitó para el inicio de la acción de la droga y su más prolongado tiempo de acción, pero no se puede negar que su efecto fue dramático.

En un caso anterior Bernads (6) describe un caso de una intoxicación mixta por tioridazina y diazepam, en un tentativo de suicidio. En este caso el paciente fue encontrado varias horas después en estado comatoso, respondiendo sólo levemente a estímulos dolorosos. Al paciente le fue administrada Fisostigmina I.V.; e ncuatro minutos el paciente estaba consciente admitiendo la ingesta de 1670 mgs. de tioridazina y 100 mgs. de diazepam. Cuatro horas después el paciente cayó de nuevo en coma. Una nueva aplicación de Fisostigmina I.V. fue efectiva en recuperar el estado de conciencia. Este episodio se repitió por cinco veces más en un lapso de 24 horas.

Otros reportes sobre los efectos en la intoxicación por antidepresivos tricíclicos han sido también publicados. Una extensa revisión de este tipo de intoxicaciones fue hecha por varios autores (7, 8, 3, 12, 13).

Beneficios se han reportado en el tratamiento de sobresedación con Hydroxyzina y Droperidol.

Aspectos prácticos de la intoxicación por psicofármacos:

En 1977 la Caja Costarricense de Seguro Social importó la cantidad de 47.000.000 (cuarenta y siete millones) de unidades de Psicofármacos de los cuales 27.000.000 (veintisiete millones) fueron Benzodiazepinas, el resto se dividió entre antidepresivos y tranquilizantes mayores.

Como es obvio estas cantidades de Psicofármacos per se, nos indican la potencialidad de las intoxicaciones de los mismos. En efecto, en ese mismo lapso se registraron 102 hospitalizaciones en los Hospitales que pertenecen a la Caja, de los cuales el 52% fue en niños, gran parte de estas intoxicaciones fue accidental (tabla 2). En una sociedad consumidora de psicofármacos como la nuestra es de esperarse un aumento progresivo de las intoxicaciones por estos agentes.

De un estudio presentado por la Universidad de Costa Rica y la Caja Costarricense de Seguro Social (9) se desprende que sólo un 43% de los pacientes toman más del

75% de los fármacos. Esto nos lleva a concluir que probablemente se esté desperdiciando gran cantidad de los mismos.

El pronto reconocimiento de la intoxicación por estas drogas es de primordial importancia, como lo demuestra el segundo caso reportado por Burks (7). En este caso la paciente que había ingerido 10 g. de amitriptilina, además del cuadro de letargia que tenía presentó también contracturas mioclónicas y movimientos coreoatetósicos que fueron interpretados equivocadamente como convulsiones. Además presentaba arreflexia pupilar y corneal, y ausencia de reflejos oculo-vestibulares, además no respondió a las pruebas vestibulares con agua fría. El Babinsky era positivo bilateralmente. Este cuadro es compatible con lesión orgánica del Sistema Nervioso Central. En este caso también se corrió el riesgo de tratar las "convulsiones" con diazepam o barbitúricos que podían además empeorar el estado de conciencia. La presencia de movimientos coreoatetósicos y mioclonos sugirió la posibilidad de intoxicación por drogas. El tratamiento con Fisostigmina también evitó a la paciente el riesgo de intubación endotraqueal y la posibilidad de neumonía por aspiración. (Se han presentado también arritmias que ponen en peligro la vida de los enfermos y que responden a la administración de fisostigmina).

Presentación, dosis y administración:

La Fisostigmina o Eserina (Salicilato de Fisostigmina-Antilirium, 1 mg/ml), para uso parenteral. Las dosis usadas son:

Dosis pediátricas de la Fisostigmina:

Prueba terapéutica:

0.5 mg I.V. lentamente. Si los efectos de la intoxicación persisten y no se notan signos y síntomas colinérgicos, la droga se continúa administrando hasta alcanzar 2 mgs.

Dosis terapéutica:

En la dosis mínima efectiva de la prueba terapéutica. Debe repetirse cuando los síntomas de intoxicación reaparezcan.

Dosis para adolescentes y adultos:

Prueba Terapéutica:

2 mg I.V. lentamente. Una segunda dosis de 1 o 2 mgs. se puede repetir en 20 minutos, si no hay efecto.

Dosis terapéutica:

De 1 a 4 mg. I.V. lentamente al reaparecer síntomas de la intoxicación.

Nota:

El uso intravenoso de Salicilato de Fisostigmina ha sido aprobado sólo recientemente por F.D.A. Como la experiencia en niños es limitada se recomienda que su uso sea reservado sólo para situaciones que pongan en peligro su vida.

Los síntomas tóxicos secundarios a la Fisostigmina son colinérgicos e incluyen: salivación, emesis, incontinencia urinaria y anal; la droga deberá ser discontinuada si estos síntomas se presentaren. Sulfato de atropina puede ser administrado para contrarrestar estos síntomas, en una dosis que es la mitad (en mg.) de la Fisostigmina administrada.

Conclusiones:

Las intoxicaciones por psicofármacos han aumentado considerablemente en los últimos años. Muchos de estos poseen actividad anticolinérgica muy importante que es generalmente responsable de la signología y sintomatología clínica del paciente. Disponemos en la actualidad en la Institución (C.C.S.S.) de la droga Fisostigmina o Eserina (Antilirium) como "antídoto" para esta clase de intoxicaciones. Su uso está reservado a los cuadros más graves y debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica y en un ambiente hospitalario. Se debe iniciar con la dosis más baja posible. Es imprescindible también usar todas las medidas terapéuticas habituales, cuales mantener signos vitales, permeabilidad de vías aéreas, equilibrio hidroelectrolítico, lavado gástrico con carbón activado cuando la ingestión sea reciente, etc.

La adquisición de la Fisostigmina es un paso más en el tratamiento de la intoxicación por estas drogas.

TABLA I
DROGAS Y QUIMICOS CAPACES DE
PRODUCIR EL SINDROME
ANTICOLINERGICO*

MEDICAMENTOS
Amitriptyline (Triptanol)
Atropina
Belladona
Clorfeniramina (Ornade, Teldrin, etc.)
Cyclopentolato (Cyclogel)
Desipramina (Norpramin, Pertofrane)
Dicyclomina (Bentyl)
Difenhydramina (Benadryl)
Doxepina (Sinequan)
Homatropina
Imipramina (Tofranil, Presamina)
Methanhelina (Banthina)
Methapyrilene (Sominex, Compoz, Cope)
Nortriptylina (Avantyl)
Pipenzolato (Piptal)
Propanthelina (Probanthine)
Scopolamina
Stramonium (Asthmador)

* Muchos otros antihistamínicos, antiespasmódicos, hipnóticos, descongestionantes nasales y pulmonares, analgésicos, antiparkinsonianos y plantas pueden producir un síndrome anticolinérgico.

TABLA II
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE
INTOXICACION POR PSICOFARMA-
COS QUE FUERON ADMITIDOS EN
HOSPITALES DE LA C.C.S.S.*

1977	
Casos según edad	TOTAL
Menos de 1 año	1
De 1 a 4 años	28
	12
De 10 a 14 años	11
De 15 a 44 años	46
De 45 a 59 años	2
De 60 a 64 años	0
De 65 a 84 años	1
85 y más	0
TOTAL:	101

* Aparecen sólo datos posteriores al traspaso de los Hospitales San Juan de Dios y Nacional de Niños en 1977.

TABLA III
EFECTO DE LA DIALISIS EN EL ACLARAMIENTO DE ALGUNAS DROGAS
COMUNMENTE ENCONTRADAS EN INTOXICACIONES

AUMENTO IMPORTANTE	AUMENTA POCO	CASI NULO
Acetaminofén H	Barbitúricos (vida media intermedia) H.P.	Barbitúricos (corta vida media)
Acido acetil salicílico H.P.	Hidrato de cloral	Clordiazepóxido
Anfetaminas	Difenhidramina H	Disipramina
Barbitúricos (larga vida media) H.P.	Heroína	Diazepán
Litio H.P.	Meprobamato H.P.	Imipramina
	Metacualona	Nortriptilina
	Difenilhidantofna H	Fenotiazinas
	Primidona H.P.	d-Propoxifeno
	Amitriptilina	Tioridazina

H: HEMODIALISIS

P: PERITONEAL

BIBLIOGRAFIA

- 1.—KLAWANS, H.L. JR.; RUBOVITS R.:
Central Cholinergic-Anticholinergic Antagonism in Huntington's Chorea. *Neurology* 22: 107, 1972.
- 2.—AQUILONIUS, S.M.; SJÖSTRÖM, R.:
Cholinergic and Dopaminergic Mechanisms in Huntington's, Chorea. *Life Sci.* (1) 10: 206, 1971.
- 3.—RUMACK, B.H.:
Anticholinergic Poisoning: Treatment with Flisostigmine. *Pediatrics* 52: 449, 1973.
- 4.—DI LIBERTI, J.; O' BRIEN, M.L.; TURNER, T.:
The use of Physostigmine as antidote in accidental Diazepam intoxication. *The Journal of Pediatrics.* 86: 106, 1975.
- 5.—FORRER, G.R.; MILLER, J.J.:
Atropine coma: A somatic Therapy on Psychiatry. *Amer. Jour. Psychiat.* 115: 455, 1958.
- 6.—BERNADRS, N.:
Case History number 74: Resersal of Phenothiazine Induced coma with Physostigmine. *Anesthesia and Analgesia... current Researches.* 52: 978, 1973.
- 7.—BURKS, J.S.; WALKER, J.E.; RUMACK, B.H.; OTT, J.E.:
Tricyclic Antidepressant Poisoning. *J.A.M.A.* 230: 1405, 1974.
- 8.—SNYDER, B.D.; BLONDE, L.; McWHIRTER, W.R.:
Reversal of Amitriptiline intoxication by Physostigmine *J.A.M.A.* 230: 14333, 1974.
- 9.—VARGAS, M.H.; GUTIERREZ, S.R.; FALLAS, C.O.; GAINZA, E.J.:
Estudio sobre el consumo de Medicamentos por parte de la población asegurada. Publicaciones: Universidad de Costa Rica, Facultad de Medicina, Caja Costarricense de Seguro Social, 1977.
- 10.—CROWELL, E.B. JR.; KETCHUM, J.S.:
The treatment of Scopolamine - Induced Delirium with Physostigmine. *Clin. Phar. Ther.* 8: 409, 1967.
- 11.—ULLMAN, K.C.; GROH, R.H.; WOLF, F.W.:
Treatment of Scopolamine - Induced Delirium. *Lancet* 1: 252, 1970.
- 12.—ULLMAN K.C.; GROH, R.H.:
The Identification and Tretment of Acute Toxic Psychoses secondary to the usage of over the counter sleeping preparations. *Amer J. Psychiat* 128: 1244, 1972.
- 13.—INVOISEN R.C.; KATZ, R.:
Reversal of Central Anticolinergeric Syndrome in man by Physostigmine *Jama* 206: 1963, 1968.
- 14.—HEISER, J.F.; GILLIN, J.C.:
The reversal of Anticholinergic Drug induced delirium and coma with Physostigmine. *Jama* 206: 1963, 1968.
- 14.—HEISER, J.F.; GILLIN, J.C.:
The reversal of Anticholinergic Drug induced delirium and coma with Physostigmine. *Amer J. Psychiat* 127: 1040, 1971.
- 15.—GREENE, LT.:
Physostigmine Treatment of Anticholinergic drug depression *Anest & Analog.* 50: 222, 1971.
- 16.—KLAWANS, H.L.; GOETZ, C.; WEINER, W.J.:
5-Hydroxytryptophan induced miolonus in guinea pigs and the possible role of serotonin in Infantile Mioclonus. *Neurologu* 23: 1234, 1973.
- 17.—KLAWANS, H.A.;
Pharmacologic Analysis of Huntington's Chorea *Eur. Neurolog* 4: 148, 1970.
- 18.—BENNETT ET AL.:
Guide to Drug Usage. *Jamma*, 223: 992, 1973.