

INTOXICACIONES POR HIPNÓTICO/SEDANTES Y ANTIDEPRESIVOS

D. Alberto Moreno Fernández
Hospital Doce de Octubre

GENERALIDADES

- Las intoxicaciones suponen un 2% de las Urgencias hospitalarias.
- Los fármacos son fuente frecuente de intoxicaciones, considerando solo estos productos, los psicofármacos son los comúnmente más usados:
 - Benzodiacepinas, antidepresivos, paracetamol...
- Aumento de consumo hipno-sedantes.





HIPNÓTICOS Y SEDANTES

CLASIFICACIÓN DE HIPNÓTICOS

○ Benzodiacepinas:

- Intoxicación medicamentosa más frecuente.
- Depresión de SNC.
- Efecto sinérgico asociados a alcohol y otros psicofármacos.

○ Barbitúricos

- Efecto sinérgico asociados a alcohol y otros psicofármacos.

○ Otros hipnóticos:

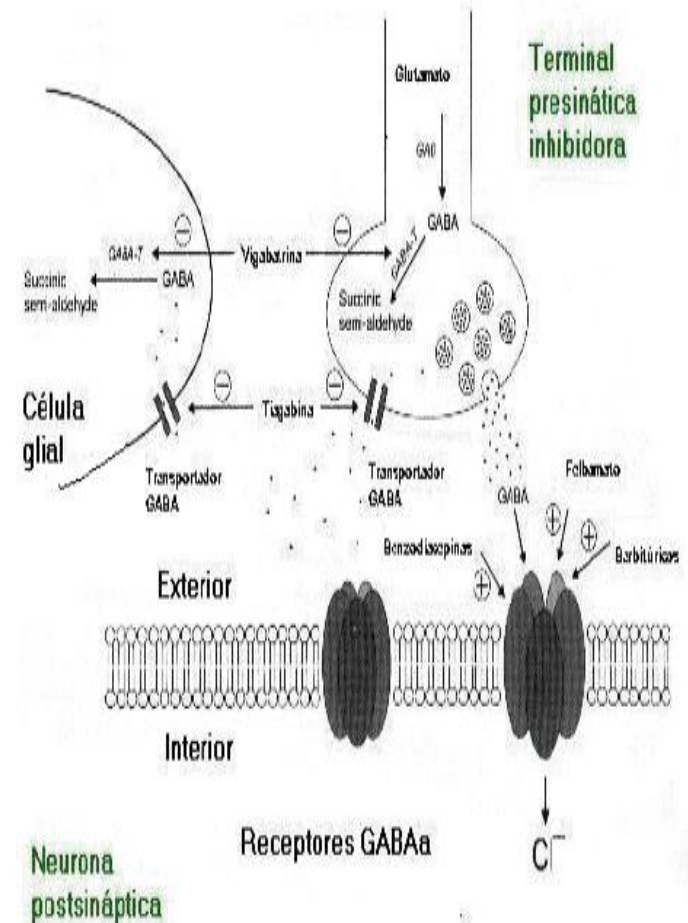
- Meprobamato, buspinona, doxilamina, zolpidem, zoplicona.



BENZODIACEPINAS

- Receptores específicos que forman parte del complejo macromolecular del receptor del GABA en el SNC.
- GABA (ácido gamma-aminobutírico)- neurotransmisor inhibitorio en SNC, produce hiperpolarización neurona postsináptica.
- Existen 3 tipos de receptores:
 - Gaba a: cortex sensorial y motor (sedante).
 - Gaba b: área límbica (ansiolítica, anticonvulsivante)
 - Gaba c: función desconocida.

Esquema de una sinapsis inhibitoria en el sistema nervioso central. Zonas de acción de varios fármacos antiepilépticos. GABA (ácido gamma-aminobutírico); GABA-T (GABA transaminasa); GAD (Descarboxilasa del ácido glutámico).



BENZODIACEPINAS

- Indicaciones:
 - Trastorno por ansiedad.
 - Hipnóticos.
 - Anticonvulsivantes.
 - Relajantes musculares.



FARMACOLOGÍA

- Absorción oral alta (pico a las 3 horas), absorción intramuscular irregular.
- Fármacos de alta unión a proteínas de casi 99%, con metabolismo hepático con producción de metabolitos activos.
 - Fase I: Oxidación a través de citocromo P 450, con producción metabolitos activos.
 - Fase II: Conjugación, en elementos inactivos y eliminación urinaria.
 - Algunas tiene componente de eliminación renal: midazolam, loracepam y triazolam.
- Clasificación en función de su vida media.



FARMACOLOGÍA

- Clasificación por vida media, que depende de liposolubilidad:
 - Vida ultracorta (menor 5 horas): midazolam, triazolam.
 - Vida corta (5-20 horas): alprazolam, bromacepam, loracepm, oxacepam.
 - Vida intermedia (20-40 horas): cloracepam, cloracepato, ketazolam (Sedotime®), loprazolam (Somnovit®).
 - Vida larga (mayor de 40 horas): diazepam (Valium®), flunitracepam (Rohipnol®), floracepam (Dormodor®).



CLÍNICA

- Efecto sistema nervioso central:
 - Somnolencia, que puede progresar hasta coma.
 - Disartria, diplopía, ataxia.
 - Hiporreflexia.
- Efectos cardiológicos:
 - Hipotensión, en dosis altas de fármacos.
- Depresión centro respiratorio, hipoventilación.
 - Riesgo de acidosis respiratoria y aspiración.
 - Efecto menos potente que otros fármacos, si aumenta esta manifestación en combinación con etanol.
- Reacciones paradójicas.



DIAGNÓSTICO

- Determinación en plasma de niveles de benzodiacepinas, no utilidad para manejo de intoxicación, utilidad diagnóstica.
- Determinación de niveles en orina, cualitativa.
 - Puede aparecer días después del consumo.
- Estudio de uso de otros tóxicos o fármacos, en especial alcohol y otros depresores del sistema nervioso central.



TRATAMIENTO

- Mantenimiento funciones básicas:
 - Manejo básico A-B-C:
 - Vía aérea permeable -> respiración espontánea.
 - Circulación: Pulso y frecuencia cardiaca.
- Estabilización de constantes:
 - Oxigenoterapia, si depresión respiratoria.
 - Hidratación e incluso drogas vasoactivas si hipotensión.
- Disminución de absorción:
 - **Lavado gástrico:** se realizará de 1- 2horas tras la ingesta, con control de nivel de conciencia y manejo asegurado de vía aérea.
 - **Carbón activado** (1g/kg peso).



TRATAMIENTO II

- Antídoto: **FLUMACENILO**.
 - Antagonista selectivo en el receptor GABA.
 - Revierte el efecto del fármaco.
 - VIDA MEDIA CORTA: 20-45 min.
 - USO INTOXICACIONES GRAVES.
- Dosis: 0.5 mg/min a pasar IV en bolo.
 - Pudiendo repetir dosis hasta 2-3 mg en bolus.
 - Se puede emplear en perfusión con dosis estándar de 0.25 mg/hora, para efecto “*resedación*”.
- La falta de respuesta debe hacer considerar el diagnóstico de esta intoxicación o la presencia de otros tóxicos.



TRATAMIENTO III



○ Efectos secundarios:

- Ansiedad, palpitaciones.
- Náuseas, vómitos.
- **Convulsiones:**
 - Persona con epilepsia previa.
 - Consumo de por otros fármacos (antidepresivos tricíclicos).
 - Insuficiencia hepática.
- **Síndrome de abstinencia**, en consumidores crónicos de benzodiazepinas.



- La diálisis y diuresis forzada **NO** tiene utilidad en esta intoxicación. La hemoperfusión podría usarse, pero se trata de intoxicaciones con tratamiento y antídoto específico que requerirían este tratamiento.



BARBITÚRICOS

- Derivados sintéticos del ácido barbitúrico, se usan desde principios del siglo XX.
- Intoxicaciones graves, cada vez menos frecuentes.
- Mecanismo de acción: Unión a receptor GABA, pero en un lugar de unión diferente a las benzodiazepinas.

- Indicaciones:
 - Sedantes.
 - Anticomiciales.
 - Hipnóticos.
 - Anestésicos.



BARBITÚRICOS

- Buena absorción oral.
- Rápido inicio de acción: 30 min.
- Efecto máximo en 4 horas.
- Metabolismo hepático con eliminación final renal.
 - En función de vida media, tiene más o menos influencia la eliminación renal (alcalinización) o hepática.
- Baja unión a proteínas.
- Liposolubilidad:
 - Vida media corta son más liposolubles y alcanzan antes niveles en SNC.



BARBITÚRICOS

- Clasificación en función de vida media, liposolubilidad-velocidad de acción.
 - Acción larga(>6 horas): barbital, fenobarbital, primidona.
 - Acción media: amobarbital, butabarbital.
 - Acción corta: pentobarbital, secobarbital.
 - Acción ultracorta (<3 horas): tiopental, metohexital.



CLÍNICA

- Depresión en SNC: pupilas en cualquier situación, deterioro del sensorio hasta coma e hiporreflexia.
- Depresión respiratoria, que puede llegar a la apnea.
- Depresión miocárdica.
- Disminución movilidad intestinal.
- Hipotermia.
- Epidermolisis (lesiones cutáneas bullosas) y rabiomolisis, por inmovilidad.



CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

- Periodo prodrómico: embriaguez barbitúrica.
 - Excitación, desinhibición, incoherencia, vértigo, ataxia, letargia, vómitos.
- Periodo comatoso: Estado de coma, con reflejos abolidos.
- Periodo terminal: fallecimiento por shock cardiogénico (precedido de edema agudo de pulmón; depresión respiratoria; aspiración).
- Diagnóstico:
 - **Barbituremia**, además de diagnóstico de conformación también permite orientar tratamiento.
 - Determinación en orina.
 - Disminución de actividad eléctrica en encefalograma.



TRATAMIENTO

- Mantenimiento funciones básicas:
 - Manejo básico:
 - Vía aérea permeable -> respiración espontánea.
 - Circulación: Pulso y frecuencia cardiaca.
- Estabilización de constantes:
 - Oxigenoterapia, si depresión respiratoria.
 - Hidratación e incluso drogas vasoactivas si hipotensión.
 - Hipotermia: recalentamiento.
- Disminución de absorción:
 - Lavado gástrico.
 - Uso de **carbón activado** (1g/kg peso).



TRATAMIENTO

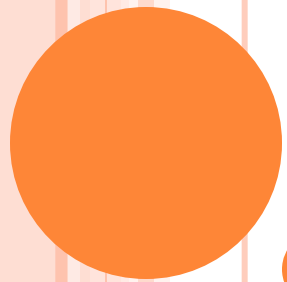
- Aumento de eliminación:
 - **Diuresis forzada alcalina**, en caso de vida media larga como fenobarbital (más hidrosolubles), aumenta varias veces la eliminación.
- Depuración extrarrenal:
 - **Hemodiálisis**, en caso de vida media larga - barbital, fenobarbital.
 - **Hemoperfusión**, en los de acción más corta.
 - Indicación:
 - Coma profundo.
 - Inestabilidad hemodinámica.
 - Niveles: >100 mg/L para fenobarbital; >50 g/L, resto de fármacos.



OTROS SEDANTES

- Meprobamato:
 - Relajante muscular.
 - Dosis letal muy alta (>12g).
 - Hipotensión marcada.
 - Tratamiento: Hemoperfusión.
- Buspirona:
 - Efecto serotoninérgico y dopaminérgico (acción ansiolítica y sedante).
 - Sin respuesta a flumazenilo.
- Doxilamina (Dormidina)
 - Efecto antihistamínico.
- Zolpidem.
- Zoplicona: efecto similar a benzodiazepinas.





ANTIDEPRESIVOS

ANTIDEPRESIVOS

○ INDICACIONES

- Tratamiento en trastornos depresivos, solos o en combinación.
- Tratamiento de ansiedad generalizada.
- Fobia social y trastornos por control de impulsos.

○ Otras indicaciones:

- Analgésicos, con especial indicación en dolor neuropático, dolor crónico.
- Deshabitación tabáquica.
- Enuresis nocturna, eyaculación precoz.
- Migraña, síndromes reumatológicos (fibromialgia...)



ANTIDEPRESIVOS

- Disponibilidad, alta prescripción por enfermedades crónicas y prevalentes.
- Importante morbilidad.



CLASIFICACIÓN ANTIDEPRESIVOS

- Antidepresivos no selectivos de receptación aminas:
 - Antidepresivos tricíclicos.
 - Antidepresivos heterocíclicos.
- Inhibidores de la receptación de serotonina
- Inhibidores de la selectivos y reversibles mono-amino-oxidasa.
- Inhibidores irreversibles y no selectivos de la monoamino oxidasa (IMAO).



CLASIFICACIÓN ANTIDEPRESIVOS

- Antidepresivos tricíclicos:
 - Amitriptilina: efecto sedante asociado.
 - Imipramina: estimulante psicomotor leve.
 - Desimipramina: efecto estimulante psicomotor intenso.
- Antidepresivos heterocíclicos: mianserina, mirtazapina, trazodona.

Principio Activo	Preparado Comercial
Amitriptilina	Tryptizol® Nobritol®
Amoxapina Loxapina	Demolox®
Clomipramina	Anafranil®
Doxepina	Sinequan®
Imipramina	Tofranil®
Mianserina	Lantanon®
Nortriptilina	Norfenazin®
Trimipramina	Surmontil®
...	



FARMACOLOGÍA

- Tras su absorción gastrointestinal alcanzan concentraciones plasmáticas máximo en 2-8 horas, más rápido vía intramuscular.
- Son lipofílicos, con un amplio volumen de distribución y alta tasa de unión a proteínas por lo que la diuresis forzada y diálisis no son eficaces en la eliminación.
- Metabolismo hepático-renal, con circulación enterohepática.
- Vida media variable según producto, entre 7- 58 horas (se prolonga en sobredosis), además en algunos tiene metabolitos activos.



FARMACOLOGÍA

- En caso de sobredosis de los efectos muscarínicos hay retraso de vaciamiento gástrico con lo que se que prolonga el tiempo de concentración plasmática pico.
 - Los efectos de una sobredosis comienzan antes, alcanzan su punto máximo más tarde y tienen una duración más prolongada que los de una dosis terapéutica. El perfil farmacocinético de un fármaco publicado en referencias estándar, como el *Physician's Desk Reference*(PDR), suele ser diferente de su perfil toxicocinético en caso de sobredosis
- Dosis tóxicas:
 - Dosis terapéutica 2-4 mg/kg.
 - Dosis >10 (10-20)mg/kg, dosis tóxicas con efecto visceral.
 - Dosis letal >20 mg/kg, muy tóxica con riesgo vital mayor de 35 mg/kg.



CLÍNICA

- Efectos anticolinérgicos
- Efecto sobre SNC, efecto mixto.
- Toxicidad cardiaca- estabilizantes de membrana:
 - Acción sobre canales de sodio, un efecto similar a antiarrítmicos clase I.
 - Disminuyen velocidad de despolarización.
 - Prolongan repolarización.
 - Aumenta periodo refractario
 - PRIMERA CAUSA DE MUERTE por intoxicación por estos fármacos.
- Efectos antihistamínicos antireceptor H1, H2.



CLÍNICA II

- Efectos anticolinérgicos:
 - Midriasis.
 - Taquicardia
 - Visión borrosa.
 - Sequedad de mucosas.
 - Estreñimiento, íleo.
 - Retención urinaria.



CLÍNICA III

- Efectos sistema nervioso central:
 - Somnolencia que puede progresar hasta coma, en ocasiones puede ser más recortado en tiempo si la intoxicación sólo se produce por estos fármacos.
 - Delirium, alucinaciones.
 - Temblor.
 - Crisis comiciales.



CLÍNICA IV

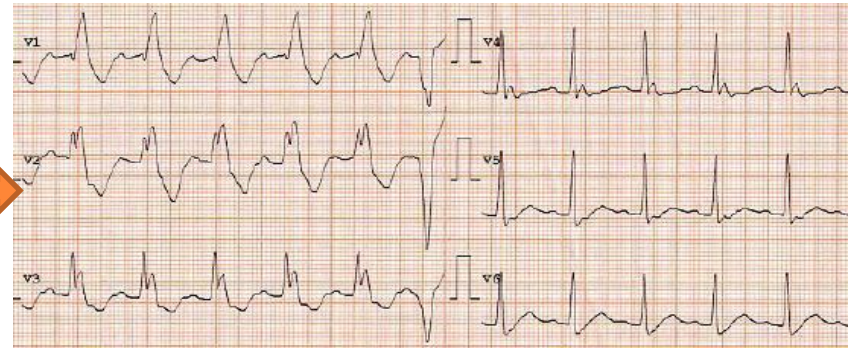
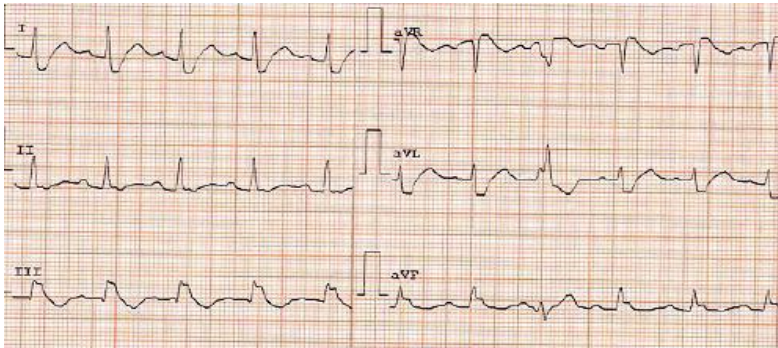
○ Manifestaciones cardiacas:

- Prolongación de tiempos de conducción: PR, QRS, ST y depresión onda T.
- Arritmias auriculares, nodales y ventriculares, normalmente suelen producirse en las **primeras 12 horas** tras la ingesta.
- Prolongación de QRS: QRS >de 0.10 s (riesgo de arritmias 26%); mayor si QRS > 160 mseg (riesgo de 50%), correlación con arritmias y convulsiones.
 - Taquicardia sinusal.
 - Taquicardia ventricular, más rara *torsade de pointes*
- Hipotensión (bloqueo periférico)
- Taquicardia

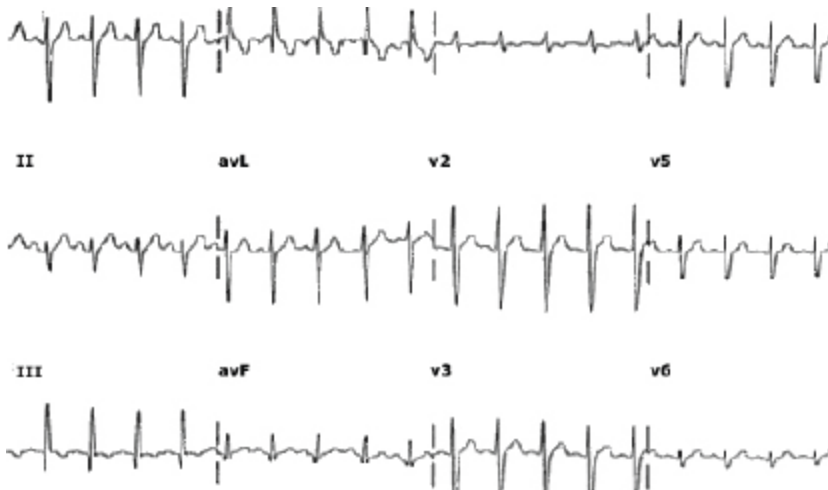


REGISTROS ELECTROCARDIOGRÁFICOS

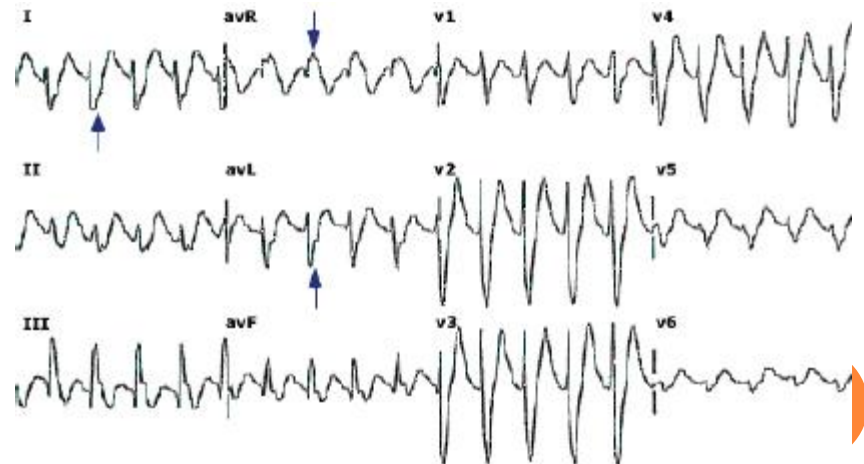
Prolongación QRS



Taquicardia sinusal



Taquicardia ventricular



DIAGNÓSTICO

○ Laboratorio:

- Determinación niveles en sangre, no implica correlación con manifestaciones electrocardiográficas, ni influye en tratamiento.
 - En situación de acidosis aumento de la fracción libre y aumento de efecto.
- Determinación niveles en orina, determinación cualitativa.
- **ECG y MONITORIZACIÓN CARDIACA.**
- Estudio de glucemia capilar, gasometría arterial, calcio, bioquímica general.
- Estudio de otros tóxicas, test de embarazo en mujeres en edad fértil.



TRATAMIENTO

- Mantenimiento funciones básicas:
 - Manejo básico:
 - Vía aérea permeable -> respiración espontánea.
 - Circulación: Pulso y frecuencia cardíaca.
 - En caso de parada respiratoria, la reanimación puede ser **prolongada**.
- Estabilización de constantes:
 - Oxigenoterapia, si depresión respiratoria.
 - Hidratación e incluso drogas vasoactivas si hipotensión.
- Disminución de absorción:
 - **Lavado gástrico**, se puede prolongar la duración de la indicación hasta **6 horas** tras la ingesta.
 - Uso de **carbón activado** (1g/kg peso), incluso se puede **repetir varias veces**.
- BICARBONATO SÓDICO: 1-2 mEq/kg en bolo, normalmente hasta 50 mEq.
 - Si prolongación de QRS mayor de 100 msec o presencia de arritmias ventriculares.
 - Otras indicaciones: Hipotensión, acidosis metabólica, crisis comiciales.
 - Objetivo pH 7.45-7.55
 - Si no control perfusión bicarbonato intravenoso.



TRATAMIENTO II

○ Arritmias:

- Bicarbonato.
- EVITAR antiarrítmicos clase Ia.
- Evitar betabloqueantes.

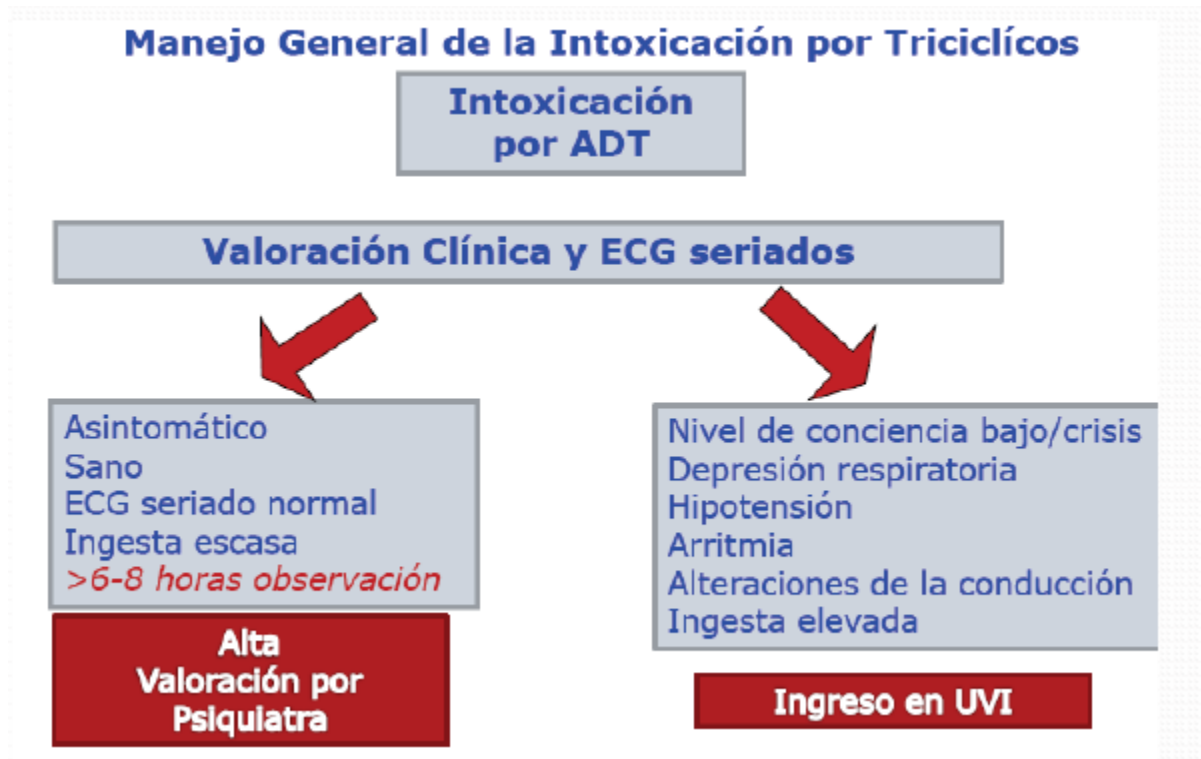
○ Coadyuvantes:

- Benzodiacepinas: tratamiento crisis comiciales.
- Fisostigmina: infusión 2 mg IV en 2 min, contra efectos anticolinérgicos, debe ser bajo monitorización cardiaca.
 - Uso en : Alteración nivel de conciencia, delirio, alucinaciones.

○ Diuresis forzada, hemoperfusión y diálisis **no** son eficaces.



RESUMEN ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS



Nunca fiarse de benignidad en intoxicaciones por estos fármacos.



INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

- Son antidepresivos con efecto selectivo en recaptación de aminas, en algunos casos además mantiene recaptación de noradrenalina o dopamina.
- Son antidepresivos más modernos y menos efectos secundarios y menor toxicidad en sobredosis.

SSRI*	NDRI*	SNRI*
Fluoxetina	Bupropion	Venlafaxina
Sertralina		Duloxetina
Paroxetina		
Citalopram		
Escitalopram		
Fluvoxamina		

SSRI. Inhibidores selectivos recaptación serotonina.
NDRI. Inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina.
SNRI. Inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina.



INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

- Grupo heterogéneo, globalmente mucho más seguros que antidepresivos tricíclicos.
 - **No** actúan sobre canales de Na⁺.
 - **No** afinidad por receptor muscarínico, ni gabaérgico, ni histamínico.
 - **Sin** afectar a mono-amino-oxidasa.
 - Alta unión a proteínas y volumen de distribución.
 - Algunos pueden producir además alteración en QRS.
- Dosis tóxicas según fármacos:
 - Fluoxetina >900 mg (convulsiones).
 - Paroxetina > 3600 mg (síndrome serotoninérgico)
 - Sertralina > 2g (síndrome serotoninérgico)
 - Fluvoxamin >1.5g (coma,)
 - Citalopram >600 mg, (convulsiones, alteraciones en ECG)
 - Bupropion, margen estrecho.

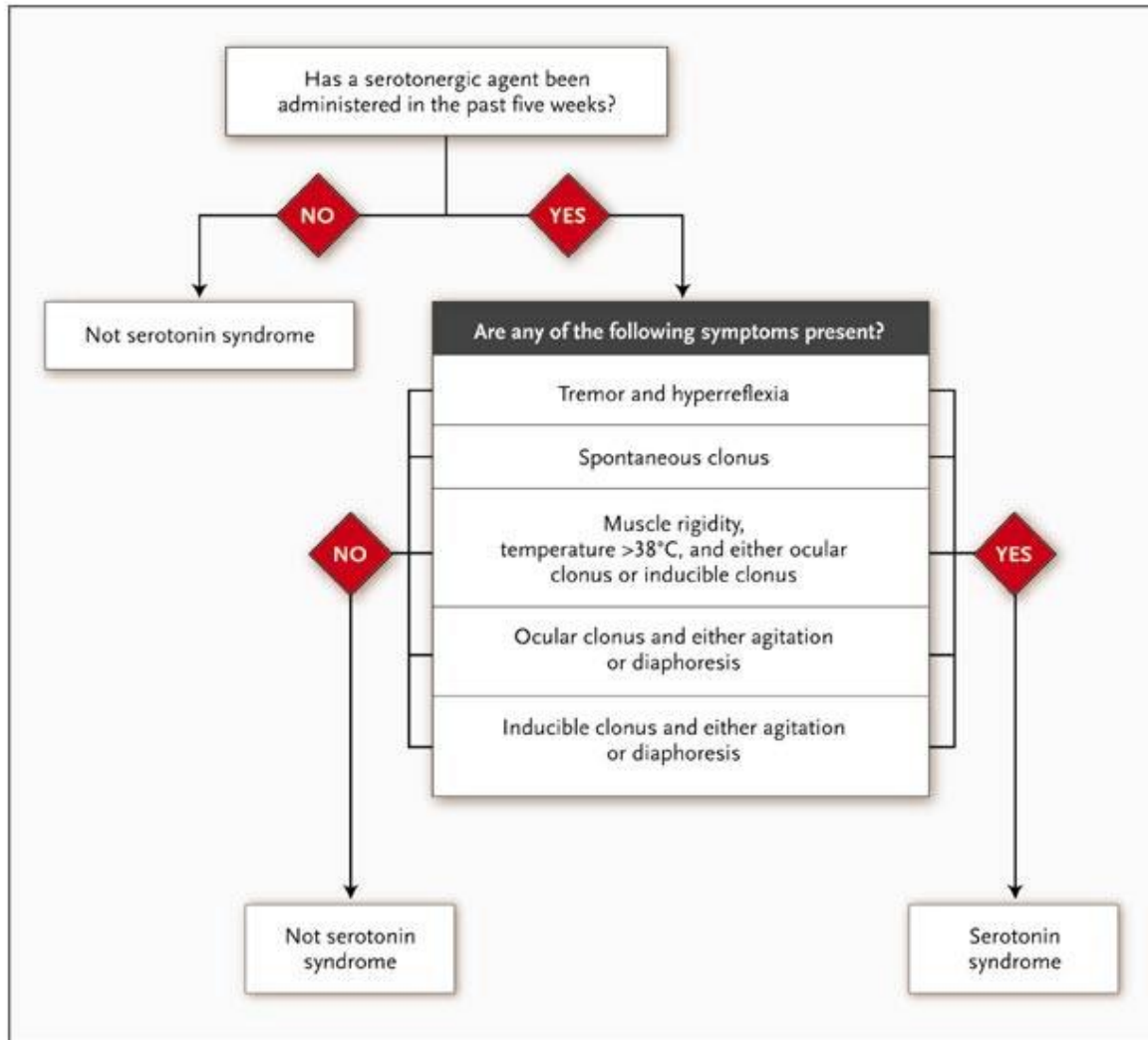


CLÍNICA

- Síntomas digestivos: náuseas, vómitos.
- Hipertensión, temblor.
- Síndrome serotoninérgico.
 - Ver tema de síndromes toxicológicos.



ALGORITMO



TRATAMIENTO

- Mantenimiento funciones básicas:
 - Manejo básico:
 - Vía aérea permeable -> respiración espontánea.
 - Circulación: Pulso y frecuencia cardiaca.
- Estabilización de constantes:
 - Oxigenoterapia, si depresión respiratoria.
 - Hidratación e incluso drogas vasoactivas si hipotensión.
- Disminución de absorción:
 - Lavado gástrico.
 - Uso de **carbón activado** (1g/kg peso).
- NO HAY ANTÍDOTO ESPECÍFICO.
 - Uso de **Ciproheptadina** : 12 mg, seguido 2 mg (MÁX 32mg) vía oral o por sonda nasogástrica.
 - Clorpromazina (**Largactil®**): 50-100 mg IM.
 - Olanzapina (**Zyprexa®**): 5-10 mg vo, sl.
- Crisis: Uso de benzodiazepinas.



TRATAMIENTO II

- Tratamiento síndrome serotoninérgico.
- Son intoxicaciones que generalmente son graves.
- En casos graves **BUSCAR** otros **TÓXICOS CONCOMITANTES**.



INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA

○ Farmacología:

- Inhiben una enzima implicada en la desaminación de aminas biógenas en cerebro (noradrenalina, serotonina y dopamina).
- Rápida absorción oral, sin embargo sus efectos biológicos pueden permanecer semanas.
- Metabolismo hepático.

○ Riesgos:

- Estrecho margen terapéutico.
- Dos mecanismos de toxicidad:
 - Sobredosis, en general ingestas mayores 2mg/kg.
 - Asociación con tiramina, o simpaticomiméticos, otros fármacos.



INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA

- Existen dos tipos de inhibidores:
 - Inhibidores selectivos: moclobemida.
 - Inhibidores no selectivos: fenelecina, nialamida, tranilcipromina.
 - Selegilina: uso antiparkinsoniano.

Principio Activo	Preparado Comercial	Comentarios
Tranilcipromina	Parnate®	IMAO-A y B
Iproniazida		
Isocarboxazida	Marplan®	IMAO-A y B
Fenelzina	Nardyl®	IMAO-A y B
Nialamida		
Pargilina		
Selegilina	Plurimen®	IMAO-B



CLÍNICA

- Efectos:
 - Temblor, ansiedad, enrojecimiento facial.
 - Palpitaciones, taquicardia y taquipnea.
- Progresión a síndrome serotoninérgico.
- Retraso entre ingesta e inicio de síntomas de 6-18 horas (normalmente 6-12 horas).

- Destaca la **crisis hipertensiva** por asociación a antidepresivos cíclicos, ISRS, metildopa, guanetidina, o tiramina (amina en productos alimenticios como quesos, vino tinto, cerveza, embutidos).
- Diagnóstico: **CLÍNICO**.



TRATAMIENTO

- Mantenimiento funciones básicas:
 - Manejo básico:
 - Vía aérea permeable -> respiración espontánea.
 - Circulación: Pulso y frecuencia cardiaca.
- Estabilización de constantes:
 - Oxigenoterapia, si depresión respiratoria.
 - Hidratación e incluso drogas vasoactivas (evitar dopamina) si hipotensión.
- Disminución de absorción:
 - **Lavado gástrico.**
 - Uso de **carbón activado** (1g/kg peso).
- **NO HAY ANTÍDOTO ESPECÍFICO.**



TRATAMIENTO II

- Crisis hipertensiva:
 - En caso de hipertensión se usarán nitroprusiato o fentolamina. (3-5 mg e.v.).
- Crisis y agitación: benzodiacepinas.



