

# Intoxicación por Imipramina

Drs. Alberto Toso =, Rolando Filippa\*, Jaime Cordero\* y Patricio Olivos\*

La Imipramina sintetizada, en 1948, por Hafliger<sup>4</sup>, fue resultado de la búsqueda de sustancias que tuvieran propiedades sedantes, analgésicas o antiparkinsonianas. Una de éstas fue la Imipramina, un compuesto de tipo Benzazepina y que difiere de las fenotiazinas por reemplazo del sulfuro por un enlace etileno. Sorpresivamente, al ensayarse (Kuhn 1958)<sup>4</sup> mostró tener actividad antidepressiva. Hoy, profusamente usada en adultos en ciertas formas de depresión y especialmente en niños en tratamiento de enuresis.

*Absorción.* La Imipramina se absorbe en el tubo gastrointestinal, pasa a la sangre, donde se une a proteínas plasmáticas, y se deposita rápidamente en los tejidos.

Una inyección de 100 mg por vía intramuscular produce niveles plasmáticos moderados y por lapso breve de 30 minutos<sup>16</sup>.

*Distribución.* Se concentra especialmente en cerebro, corazón y pulmones. Hay referencias que señalan que las concentraciones en tejidos son del orden de 10 a 30 veces mayores que las del plasma<sup>13</sup>.

*Metabolismo.* A nivel hepático, la droga se glucoroniza, demetila y se hidroxila<sup>13</sup>. Este fenómeno es rápido, y en dosis terapéuticas a

las 24 horas no hay droga detectable en los tejidos<sup>13</sup>.

*Eliminación.* La eliminación por la orina es escasa\* Experiencias en animales (conejo) con dosis de 50 mg por kg y forzando diuresis con Manitol, sólo se elimina por orina el 2 % de lo administrado. En el hombre, la excreción renal, aun forzando la diuresis, no llega más allá del 5%.

Hay informes que la Imipramina se excretaría por la mucosa gástrica. Una comunicación verbal de E.W. Flint, en 1967, sugiere tal posibilidad<sup>10</sup>. Esto motivó en casos de intoxicación, el uso del lavado gástrico continuo con aspiración posterior.

Los resultados fueron desalentadores. Un niño ingiere 425 mg de Imipramina, le efectúan lavado gástrico y aspiración durante 24 horas y sólo recuperan 13,4 mg, o sea, el 3,2% de lo ingerido<sup>10</sup>. En otro paciente intoxicado realizan lavado gástrico durante 5 1/2 horas, y re-

\*Para reconocer Imipramina en orina se ocupa:

—Solución de Dicromato de potasio (K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>), 3,7 grs.

—Acido sulfúrico concentrado, 280 ml.

—Agua destilada, 500 ml.

Disolver el Dicromato de potasio en 150 ml de agua destilada, revolviendo constantemente. Diluir a 500 ml con agua destilada. Se usan cantidades iguales de orina y reactivo. La positividad se evidencia por coloración azul.

\*Hospital Luis Calvo Mackenna.

cuperan 2,2 mg. Un tercer paciente intoxicado, que había ingerido 2.500 mg, verifican que en el contenido gástrico existían 1,4 mgs de la droga.

*Intoxicación.* Los síntomas aparecen muy luego<sup>10</sup>, entre 1/2 y hasta 3 horas de la ingestión, con una media de 1 1/2 hora. Un niño que ingiere 2.500 mg, tiene síntomas de intoxicación a la 1/2 hora.

Los signos de intoxicación duran entre 24 horas y 10 días.

En relación a las dosis ingeridas y capaces de producir intoxicación no hay acuerdos definitivos. Vayan algunas cifras. En una revisión de 10 casos, ya con 100 mgs hay signos de compromiso tóxico en S.N.C. y miocardio<sup>12</sup>. Howard y col.<sup>6</sup> indica la siguiente tabla: 10 mg × kg, no producen síntomas de intoxicación. Sobre esta cantidad y hasta 20 mg × kg aparecen síntomas y sobre 40 mg × kg llevan a la muerte. Fournon y col. señalaron 25 mg × kg o superiores, como dosis capaces de intoxicación.

La intoxicación por Imipramina produce un cuadro de características propias en que se conjugan principalmente manifestaciones de tipo neurológico y cardíaco.

Las manifestaciones neurológicas se evidencian por compromiso de consciencia, en que se alternan la excitación y el sopor, llegando al coma.

También ocurren convulsiones, pudiendo llegar al *status* epiléptico. Es frecuente la Hipertensión<sup>7</sup>. A nivel cardiovascular se describe hipo o hipertensión arterial. Lo grave, y que lleva a la muerte, es la alteración cardíaca, con defecto de conducción interventricular, alteración A.V., alteración de Q.R.S. y T.<sup>3</sup>, arritmias auriculares y ventriculares, llegando a la fibrilación ventricular y períodos de asistolia<sup>15-17-18-19</sup>.

Estas alteraciones cardíacas podrían ser consecuencia del bloqueo colinérgico de las terminaciones vagales cardíacas, o tal vez a la acción directa de la droga sobre el miocardio, que actuaría inhibiendo la A.T.P. fosfohidrolasa, responsable del transporte de Na y K a través de la membrana celular, produciendo un desbalance de K intra y extracelular<sup>3 14</sup>. En este caso la salida sería del K intracelular, con aumento secundario del mismo en plasma y orina.

Como respuesta a su acción anticolinérgica se observa midriasis, hipotonía vesical y mucosas secas.

a) *Remoción de la droga.* Antes de su absorción, siempre que el lavado gástrico o la aspiración se efectúen en forma muy precoz. Parecería también de utilidad la administración de carbón activado<sup>2-11</sup>.

b) *Eliminación de la droga ya absorbida.* Ya se mencionó que aumentar diuresis, o utilizar lavado gástrico continuo y aspiración no representan medidas útiles, por la escasa eliminación de Imipramina por estas vías<sup>10</sup>. La diálisis peritoneal es recomendada solamente por excepción, siendo la mayoría escépticos a su uso. Más adeptos tiene la Hemodiálisis<sup>20</sup>, y en una carta-comunicación se habla de remoción de 60 a 70% de la Imipramina después de 3 horas de diálisis<sup>1</sup>. En cambio, Penny relata el caso de un sujeto que ingiere 5 gr de Imipramina, quien después de 5 horas de diálisis obtuvo sólo 30 mg en el líquido de diálisis.

El recambio sanguíneo remueve cantidades insignificantes, explicable, ya que las concentraciones sanguíneas son muy bajas y la droga tiene rápido pasaje a los tejidos.

c) *Tratamiento de la intoxicación.* Sin duda, que las manifestaciones tóxicas sobre el miocardio son las de mayor riesgo, y son las que en primer término merecen una terapéutica de urgencia.

La acción tóxica de la Imipramina sobre el músculo cardíaco es por la disminución del umbral de excitabilidad (badmótopo -) y que se traduce por aumento de esta excitabilidad. Además exalta el automatismo cardíaco. En esta situación la terapéutica se hará usando las drogas de acción antifibrilatoria o antiarrítmicas cardíacas, medicamentos con efecto badmótopo +, alargan el período refractario y disminuyen el automatismo:

1. Quinidina: Su administración es exclusiva por vía oral, y frente a la gran emergencia de estos niños resulta difícil su suministro.
2. Lidocaína<sup>9-22</sup>: Se recomienda endovenosa lenta en solución de glucosa a razón de 0,5 a 1,0 mg × kg cada 20 a 60 minutos. El efecto se obtiene a los 15 a 90 seg<sup>9</sup>.
3. Procaina: 2 mg × kg diluida en solución de Glucosa E.V. en la misma forma que Lidocaína<sup>6</sup>.

4. Procainamida: 3 a 8 mg × kg Endovenosa en sol. de glucosa pero que no supere los 0,5 a 1 mg kg × minuto<sup>6</sup>.
5. Propranolol:<sup>8-21</sup> Es un bloqueador beta adrenérgico con gran actividad antiarrítmica. Dosis: 1 a 3 mg en fleboclisis en 24 horas. No más de 0,5 mg × hora.
6. KCl: Ya se mencionó que la Imipramina produce un desbalance de K intra y extracelular, con disminución del K intracelular.

En preparación de corazón aislado o de aurícula aislada la disminución de la cantidad de K en el medio, ocasiona una prolongación del tiempo de conducción A-V y, en algunos casos diversas formas de arritmia.

En esta concepción, Penny<sup>10</sup> utiliza cloruro de K 40 mEq por l en solución glucosada y en fleboclisis, con mejoría del E.C.G. en 10 minutos. Interrumpe el tratamiento con KCl y a los 10 minutos aparece taquicardia y un E.C.G. muy alterado. Instala nuevamente cloruro de K, y a los 5 minutos baja taquicardia y mejora trazado E.C.G.

El KCl se utiliza E.V. en fleboclisis en concentración no superior a 40 mEq/l de solución y en cantidad de 2 mEq × kg de peso.

## CASUÍSTICA

Presentamos tres casos de intoxicación por Imipramina ingresados al servicio de cuidados intensivos del Hospital Calvo Mackenna:

### CASO N° 1

Niña de 8 años y 26 kg de peso, ingresa con antecedentes de ingestión de 400 mg de Imipramina 2 horas antes (15,4 mg × kg).

Se observa excitada, desconectada, pulso 132 × min reg., FR 52 × min reg., P.A. 120/80, isocoria, corazón: ritmo en 3 tiempos reflejos, osteotendinosos ausentes. Babinsky (+). E.C.G.: discreta alteración de repolarización inespecífica, onda T aplanada. P.H. 7,40 CO<sub>2</sub>. 23,9 mEq/l. N.A. 147 mEq/l. K 4,2 mEq/l. Cl 100 mEq/l. Se le indica gastroclisis con sol. glucosada 10% 1.000 ml, y Secobarbital 100 mg en enema.

A las 4 horas de evolución se ve menos excitada, aún desconectada, diuresis escasa, globo vesical palpable, isocoria, reflejos osteotendinosos ausentes, F.R.: 24 min reg., F.C. sube a 160 × min, P.A. 110/70. E.C.G.: sin variaciones. Aspiración gástrica 500 ml.

Se indica nueva gastroclisis con solución glucosada al 5% 1.500 ml y fleboclisis con sol. glucosalina 500 ml.

A las 8 horas permanece aun sin grandes variaciones y se palpa globo vesical a 8 cm del pubis.

A las 12 horas F.C.: 120 × min reg. ritmo en 3 tiempos.

E.C.G.: buena conducción eléctrica. Orina abundantemente. Aún desconectada.

A las 14 horas abre los ojos, responde a preguntas simples.

A las 24 horas consciente, lúcida, isocoria, reflejos osteotendinosos (+), lengua húmeda, corazón n/e, P.A. 110/70. Pulso 120 × min reg. F.R.: 20 × min reg. Se da de alta.

### CASO N° 2

Niño de 2 años 10 meses y 13 kg de peso. Ingres a con antecedentes de haber ingerido 1 hora antes 875 mg de Imipramina (67 mg × kg). Se ve obnubilado, marcha tambaleante, obedece órdenes simples, isocoria, reflejo fotomotor (+), P.A. 120/90, pulso 136 × min reg. Se le practica lavado gástrico con carbón activado.

A las 2½ horas presenta gran excitación, seguida de convulsiones tónico-clónicas generalizadas y paro cardiorrespiratorio. Sale de la emergencia con masaje cardiaco externo, intubación endotraqueal y conexión a respirador automático. Además Lidocaina 4 mg en 10 cc de solución glucosada al 10% E.V. lento.

A los 15 minutos se repite paro, se practica nuevamente masaje externo, Lidocaina 16 mg en 10 cc de solución glucosada al 10% E.V. lento y 20 cc de Bicarbonato de NA al 5% E.V. lento. A los 40 minutos se aprecia inconsciente, pulso 92 × min reg. Midriasis P.A. máx. 80 mmHg. Convulsiones aisladas, no se palpa globo vesical, no ha orinado.

A las 6 horas de evolución, sigue inconsciente, pulso 40 × min débil, se palpa globo vesical a nivel del ombligo que por compresión da salida a 150 ml de orina.

Se administra nuevamente Lidocaina 20 mg E.V. lento en 10 cc de sol. glucosada 10% y además 300 ml de sol. glucosalina + 1 mg de Isoproterenol a pasar en 2 horas. Rápidamente mejora el pulso. Se determinan gases en sangre: P.H.: 7,26 PCO<sub>2</sub> 63 mmHg. B.E. - 1,8 mEq/l CO<sub>2</sub> tot. 29,8 mEq/l, K 4 mEq/l.

A las 8 horas persiste comprometido, pulso 120 × min irregular, más lleno. Se palpa nuevamente globo vesical que por compresión da salida a 350 ml de orina. Se indica Lidocaina 20 mg en sol. glucosalina 500 ml a pasar en 10 horas.

A las 17 horas está conectado con el medio, tiene estímulo respiratorio propio, se desconecta del respirador y presenta diuresis espontánea de 400 ml, pulso 132 × min reg. F.R.: 32 × min reg. El corazón con tonos bien timbrados y ritmo regular. Como continúa con crisis de excitación se administran 100 mg de Secobarbital en enema.

Ya a las 18 horas se aprecia excitado sólo por momento, pulso 136 × min reg., P.A. 120/50 F.R. 28 × min midriasis, sigue con la mirada, hipotonía de extremidades, reflejos osteotendinosos presentes, se palpa globo vesical. Corazón: ritmo regular en 2 tiempos. E.C.G.: alargamiento de Q.R.S. y onda U. Interpretado como probable hipopotasemia. Ionograma: K 3,2 mEq/l; resto normal. Se indica administración KCl 20 mEq en 500 ml de sol. glucosalina a pasar en 12 horas.

A las 24 horas se observa el enfermo aún excitado pero contesta preguntas, controla esfínteres, orina espontáneamente, facies vultuosa, edema palpebral, no se palpa globo vesical.

A las 48 horas: pulso 84  $\times$  min reg., P.A. 100/70 F.R. 24  $\times$  min reg. K: 4,9 mEq/l.

A las 60 horas E.C.G.: F.C. 90  $\times$  min reg., y prácticamente normalizado.

Se da de alta a los 10 días con E.C.G. normal. P.A. 100/50 en muy buenas condiciones.

Después del primer paro cardíaco se instaló tratamiento de edema cerebral, con sol. de manitol 15% 150 ml c/4 horas E.V. rápido que se mantiene por 48 horas. Además, Betametasona 1 mg  $\times$  kg c/6 h. I.M. durante 48 horas para continuar por 8 días más con Prednisona 10 mg  $\times$  kg en 1 dosis diaria vía oral.

### CASO N° 3

Niño de 1 año 6 meses y 13 kg de peso, que 2 1/2 horas antes ingiere Imipramina en dosis no precisada.

Se ve pálido, inconsciente, cianosis perioral y distal moderada, llanto débil, hiperreflexia generalizada y por momentos crisis hipertónicas en extensión. Isocoria, reflejo fotomotor (+), P.A. máx. 45 mmHg, TAX 37,5°C, pulso 200  $\times$  min débil, arritmico F.R. 40  $\times$  min superficial.

Al momento del ingreso y después del lavado gástrico con agua bicarbonatada, se produce paro cardiorrespiratorio que se recupera en 1 minuto con las medidas: masaje cardíaco externo, procaina 20 mg en 10 cc de sol. glucosada 5% E.V. lento y conexión al respirador automático.

Se aprecia taquicardia con extrasístoles.

Se indica fleboclisis de solución glucosada 10% 100 ml con 20 mg de Procaina a pasar en 1 1/2 hora.

A las 4 horas de evolución la F.C. es de 180  $\times$  min irreg. P.A. 80/60 e ionograma P.H. 7,28 CO<sub>2</sub> 21,2 mEq/l N.A. 139 mEq/l K 4,3 mEq/l. Cl 104,3 mEq/l. Se indica nueva fleboclisis de sol. glucosada 10%. 500 ml + 40 mg de Procaina a pasar en 12 horas.

A las 4 1/2 horas de evolución, aún inconsciente, pulso 200  $\times$  min reg., F.R. 36  $\times$  min reg. Hiperreflexia generalizada, midriasis. No hay diuresis. No se palpa globo vesical.

A las 7 horas conectado a monitor cardíaco se detecta taquicardia paroxística ventricular y se indica suspensión de la solución con procaina que se reemplaza por Lidocaína 15 mg c/5 min por 3 veces. Se suspende su administración por hipotensión de 30 mmHg de máxima, colocándose 2 mg de isoproterenol en 100 cc de sol. gl. 10% a pasar en 2 horas. A la hora se obtiene P.A. 120/60 y F.C. 170  $\times$  min reg.

A las 11 horas conectado, tranquilo, rosado, pulso 164  $\times$  min reg., P.A. 100/50. Diuresis espontánea de 200 ml. Se indica nueva fleboclisis de solución glucosada 5% 400 ml + sol. fisiológica 100 ml + 1 mg de isoproterenol a pasar en 12 horas.

A las 19 horas lúcido, F.C. 108  $\times$  min reg. F.R.: 28  $\times$  min reg., P.A. 85/50. Diuresis espontánea de 40 ml. E.C.G.: discretas alteraciones de repolarización. Se deja con régimen normal.

A las 34 horas se da de alta en condiciones normales.

### COMENTARIO

La absorción de la droga es muy rápida. Nuestros casos presentaron signos evidentes de intoxicación entre 1 y 2 1/2 horas de la ingestión.

El uso del lavado gástrico, después de la ingestión, debe ser precoz. Uno de nuestros pacientes ingirió una dosis de Imipramina de 67 mgs  $\times$  kg. De acuerdo a la información bibliográfica con esta dosis debió morir, y sin embargo, sobrevivió. Es posible que el lavado gástrico efectuado precozmente (1 hora después de la ingestión) permitió la remoción de parte de la droga, antes de su pasaje al intestino.

La idea de usar gastroclisis y aspiración una vez que la droga es absorbida, ha demostrado ser poco efectiva. En el primero de nuestros casos, se efectuó esta técnica. No pudimos cuantificar la droga que pudo recuperarse con el procedimiento, por no tener los reactivos necesarios. Fue el paciente que hizo la evolución más benigna, lo que se explicaría por la dosis pequeña que ingirió: sólo 15 mg  $\times$  kg.

También parece inútil forzar la excreción renal de la droga, ya que su eliminación por esta vía es escasa.

La peritoneo diálisis, tampoco parece ser eficaz. Con estos antecedentes, no se usó la diálisis peritoneal, única técnica de diálisis que estamos en condiciones de manejar.

El riesgo más serio está en los efectos cardíacos al inducir arritmias que pueden llegar a fibrilación ventricular. Dos de nuestros pacientes tuvieron esta manifestación, evidenciada por paro cardíaco y que respondió exitosamente con el uso E.V. de Lidocaína en un caso y Lidocaína o Procaina en el otro.

Los antiarrítmicos tienen efecto inótropo (-) y cronótrope (-). Nuestros dos pacientes en algún momento del uso de Lidocaína o Procaina tuvieron pulso lento o hipotensión. En esta situación se utilizó Isoproterenol, sustancia beta adrenérgica de acción inótropa (+) y cronótropa (+). Su uso debe ser muy controlado, ya que es capaz de inducir arritmias.

Los síntomas de acción atropínica de la Imipramina fueron leves y cedieron espontáneamente.

Superadas las emergencias, la recuperación de los pacientes fue rápida, entre 24 y 48 horas de iniciados los síntomas y sin dejar ninguna secuela.

### RESUMEN

La Imipramina a dosis elevadas produce esencialmente alteraciones neurológicas y cardíacas, siendo estas últimas las más graves y cuya acción sería directamente en la

fibra miocárdica, a través de un mecanismo no bien precisado, produciendo exageración de la excitabilidad y aumento del automatismo.

La absorción de la droga es rápida, habiendo fracasado todos los procedimientos para aumentar su eliminación.

El empleo de antifibrilatorios cardíacos constituye la base de la terapéutica.

Se presentan tres niños intoxicados con Imipramina, uno de ellos con una dosis posiblemente letal. Los tres casos sobreviven.

## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> *Arbach, H.W.* Br. Med. J. 3, 524, 1974.
- <sup>2</sup> *Conby et. al.* Clínicas Pediátricas de Norteamérica, 545-556, 1970.
- <sup>3</sup> *Fouron, J.C.* Pediatrics 48, 777, 1971.
- <sup>4</sup> *Goodman, L. Gilman A.* The Pharmacological Basis of Therapeutics. 186-192, 1970.
- <sup>5</sup> *Haward, D.* et al, Letter. Am. Jour, Dis. Chil. Vol. 123, 181, 1973.
- <sup>6</sup> *Keith, R.* Heart Disease in Infancy and Childhood 1211, 1967.
- <sup>7</sup> *Lee, F.* Br. Med. J. Vol. 5, 338, 1961.
- <sup>8</sup> *Marshall L.J.* et al. Lancet 2, 1249, 1968.
- <sup>9</sup> *Moss A.J.* Heart Diseases in Infants Childrens and Adolescents, 1117, 1968.
- <sup>10</sup> *Penny, R.* Am. J. Dis. Chil. 116, 181-186, 1968.
- <sup>11</sup> *Pichioni, A.* Clínicas Pediátricas de Norteamérica, 535-543, 1973.
- <sup>12</sup> *Prout, B.J.* et al. Br. Med. J. Vol. 1, 972, 1965.
- <sup>13</sup> *Rasmussen J.* Lancet, 2, 850, 1965.
- <sup>14</sup> *Roberts, R.J.* et al. Jour. of Ped. 82, 65-67, 1973.
- <sup>15</sup> *Sachs, B.* et al. Jama 205, 588, 1968.
- <sup>16</sup> *Sesso, A.* et al. Am. J. Dis. Child. 126, 847, 849, 1973.
- <sup>17</sup> *Steel, C.M.* et al. Br. Med. Jour. Vol. 3, 663, 1967.
- <sup>18</sup> *Suebtinwong V.* et al. Myocardial Damage Due to Imipramine Intoxication. J. Pediatr. 74, 475-478, 1969.
- <sup>19</sup> *Teitelbaum, D.* Br. Med. Jour. 75, 523, 1969.
- <sup>20</sup> *Teitelbaum, D.* Clínicas Pediátricas de Norteamérica, 557-567, 1970.
- <sup>21</sup> *Virojna, S.* Col. Journal of Ped. 74, 475, 1969.
- <sup>22</sup> *Young, G.* Arch. Dis. of Child., 46, 247-353, 1961.