

CASO CLÍNICO

Síndrome anticolinérgico

Raúl Carrillo-Esper,* Francisco Javier Ramírez-Rosillo,†
Marco Antonio Garnica-Escamilla,† Juan Andrés Méndez-García,§ Sergio Esquivel-Méndez,||
María Guadalupe Rocha-Rodríguez,¶ Carlos Alberto Carrillo-Córdova**

RESUMEN

El síndrome anticolinérgico (SA) es una complicación secundaria al empleo de fármacos anticolinérgicos con efecto antimuscarínico. Se caracteriza por midriasis, incoordinación motora, náusea, vómito, alucinaciones, escalofríos, fiebre, sequedad de boca y piel, taquicardia, fotofobia, retención de orina, íleo paralítico, delirio, confusión y coma. Su diagnóstico es clínico. El tratamiento es a base de medidas de apoyo y fisostigmina. El objetivo de este trabajo es reportar un caso de SA secundario a intoxicación con difenhidramina y revisar la literatura.

Palabras clave. Difenhidramina. Fisostigmina.

ABSTRACT

Anticholinergic syndrome is a complication of many drugs with antimuscarinic effects. It is characterized by midriasis, motor incoordination, nausea, vomiting, hallucinations, shivering, fever, dry mouth and skin, tachycardia, photophobia, retention of urine, paralytic ileus, delirium, confusion and coma. Because of multiplicity of factors its diagnosis is clinical. The treatment is based on supportive measurements and physostigmine. The aim of this paper is to report a case of anticholinergic syndrome secondary to intoxication with diphenhydramine and review the literature.

Key words. Diphenhydramine. Physostigmine.

INTRODUCCIÓN

El síndrome anticolinérgico (SA) es una entidad frecuente a la que se enfrenta el intensivista. Se considera un síndrome secundario a medicamentos con efecto anticolinérgico, de los que destacan antihistamínicos, atropina, escopolamina, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, etc. Se caracteriza clínicamente por inquietud, confusión, delirium, alucinaciones, visión borrosa, midriasis, retención urinaria, fiebre, taquicardia, hipertensión, arritmias, colapso cardiorrespiratorio, coma y muerte. El diagnóstico es clínico y deben involucrarse otras entidades como hipoxia cerebral, hipercapnia, hipoglucemia, alteraciones neurológicas, insuficiencia hepática, renal y toxicomanías.¹⁻³

El objetivo de este trabajo es presentar el caso de un enfermo que desarrolló SA por la ingestión de dosis elevadas de difenhidramina, describir el manejo que se siguió en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) y revisar la literatura relacionada con este síndrome, cada vez más frecuente.

CASO CLÍNICO

Enfermo de 29 años, previamente sano, que ingresó a la UTI por intento de suicidio. Ocho horas previas a su ingreso ingirió dos cajas de 16 tabletas de difenhidramina, que equivale a una dosis de 1,600 mg.

A su ingreso los datos relevantes fueron: frecuencia cardiaca de 120/m, temperatura de 39 °C, presión arterial

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. UTI Fundación Clínica Médica Sur. Ciudad de México, México.

† Medicina del Enfermo en Estado Crítico. Fundación Clínica Médica Sur. Ciudad de México, México.

‡ Medicina Interna. Hospital General Dr. Manuel Gea González. Ciudad de México, México.

§ Anestesiología. Hospital Universitario de Monterrey. Ciudad de México, México.

|| Hospital Juárez de México. Ciudad de México, México.

¶ Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur.

** Escuela de Medicina. Universidad Panamericana. Ciudad de México, México.

Correspondencia:

Marco Antonio Garnica-Escamilla

Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Clínica Médica Sur. Puente de Piedra, Núm. 150, Col. Toriello Guerra, México, D.F. C.P. 14050
Correo electrónico: teranestmarco@yahoo.com.mx

de 155/90 mmHg, Sat O₂ a 95% con máscara facial con FiO₂ a 40%. A la exploración física se observó agitación psicomotriz, midriasis (Figura 1), visión borrosa, diplopía, mucosa oral y piel seca con hiperemia e hipertermia, no diaforesis, íleo y distensión abdominal y movimientos mioclónicos. Los niveles de benzodiazepinas, alcohol, anfetaminas y cocaína fueron negativos. En el electrocardiograma se observó taquicardia sinusal.

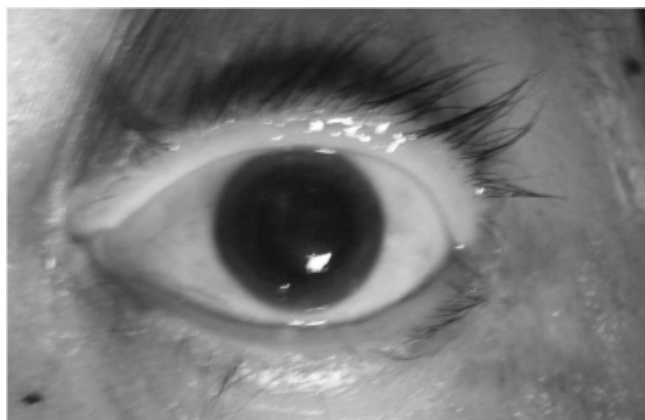


Figura 1. Midriasis característica del síndrome anticolinérgico.

Los exámenes de laboratorio mostraron: hemoglobina 14.9, leucocitosis $46 \times 10^6/\mu\text{L}$, creatinina 1.0 mg/dL, BUN 17 mg/dL, mioglobina 94 ng/mL y CPK 84 ng/mL, DHL 80 U/L gasometría pH 7.42, PCO₂ 30 mmHg, PO₂ 92 mmHg, lactato 3.6 mmol/L.

Se instituyó manejo a base de lavado gástrico, soluciones parenterales, sedación con dexmedetomidina y antagonismo de los efectos anticolinérgicos con neostigmina inicial de 2 mg y posterior 12 mg en infusión para 6 h, con lo cual los síntomas remitieron (Tabla 1).

DISCUSIÓN

El SA es una condición poco observada en la actualidad, su incidencia se estima en 1.9 a 9.4% de los pacientes sometidos a anestesia general y en 3.3% después de la anestesia regional.^{4,5}

Existen reportes desde 1958, cuando dosis altas de atropina fueron administradas para inducir coma en el trata-

Tabla 1. Evolución del síndrome anticolinérgico.

	Pretratamiento	Postratamiento
Estado de conciencia	Agitado	Alerta
PAM	105 ± 5 mmHg	80 ± 5 mmHg
FC	120 ± 5 mmHg	80 ± 5 mmHg
Temperatura	38.5 ± 5 °C	36.5 ± 5 °C
pH	7.32	7.43
Lactato	3.6 mmol/L	1.4 mmol/L
Mucosas	Secas	Hidratadas
CPK	584 ng/L	83 ng/L
Leucocitos	$46 \times 10^6/\mu\text{L}$	$12.6 \times 10^6/\mu\text{L}$

PAM: tensión arterial media. FC: frecuencia cardiaca. CPK: creatinfosfoquinasa. mmHg: milímetros de mercurio. °C: grados Celsius. mmol/L: milimoles por litro. mg/dL: miligramos por decilitro. ng/L: nanogramos por litro.

Tabla 2. Medicamentos con actividad anticolinérgica.

Anestésicos	Ketamina, propofol y etomidato
Anticolinérgicos	Atropina, escopolamina
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina, imipramina y desipramina
Antiparkinsonianos	Benzotropina, trihexfenidilo, biperiden, etopropacina y prociclidina
Antipsicóticos	Clorpromazina, tioriacina, haloperidol, droperidol y prometacina
Benzodiazepinas	Diazepam, midazolam y lorazepam
Bloqueadores H ₂	Cimetidina y ranitidina
Ciclopentolato antihistamínicos	Clorfeniramina y difenhidramina
Compuestos sintéticos y naturales de aminas terciarias	Diciclomina, tifenamilo, procaína y cocaína
Halogenados	Sevoflurano y óxido nitroso
Opioides sintéticos	Meperidina, metadona, fentanil y buprenorfina
Plantas	Belladona, dulcamara, hojas de patata y estramonio

miento de desórdenes psiquiátricos;⁶ Longo, en 1966, fue el primero en describir el síndrome como tal.^{6,7} Existen tres principales áreas en las que el SA se presenta: secundarias a la anestesia, a tratamientos psiquiátricos o a la intoxicación por fármacos con propiedades anticolinérgicas.

La acetilcolina y sus receptores se encuentran distribuidos ampliamente en el sistema nervioso central y periférico. La acetilcolina es un regulador importante de muchas actividades del sistema nervioso central: ciclo sueño-vigilia, memoria, estado de alerta, orientación y analgesia.⁸ Una deficiencia absoluta o relativa de la actividad colinérgica a nivel de los receptores muscarínicos centrales o periféricos puede resultar en SA.⁹ Los medicamentos con actividad anticolinérgica que pueden precipitar un SA son: alcaloides de la belladona, tales como la atropina y la escopolamina, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, antihistamínicos (H1 y H2), antiparkinsonianos, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, antiespasmódicos y antagonistas de los receptores beta adrenérgicos (Tabla 2).

Los mecanismos por los que estos medicamentos producen SA son:

- Al antagonizar de manera competitiva a la acetilcolina a nivel de los receptores muscarínicos colinérgicos, como en el caso de la atropina y la escopolamina.
- Disminuir la síntesis o liberación de la acetilcolina.
- Disminuir la actividad de la acetilcolina.⁹ En una serie de 52 pacientes admitidos en el Servicio de Urgencias por SA, la causa más común fue intoxicación por difenidramina.¹⁰

Fisiopatología

El SA se produce por la inhibición de la neurotransmisión colinérgica. Los receptores muscarínicos pertenecen a la denominada superfamilia de receptores acoplados a proteínas G; éstos son receptores de membrana con una estructura común que presenta siete dominios transmembranales.¹⁰ Hasta el momento se conocen cinco tipos de receptores de importancia clínica ubicados en diversas partes del cuerpo:

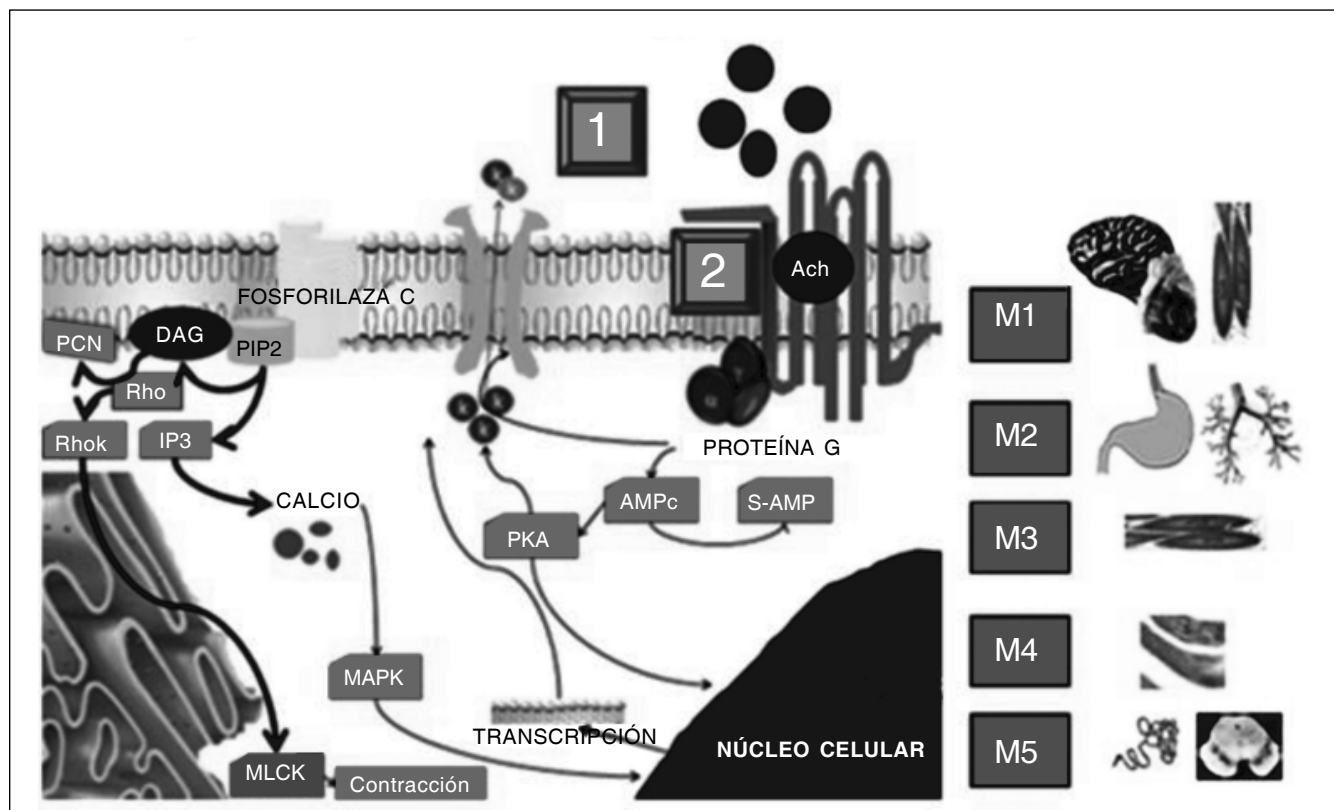


Figura 2. Receptor colinérgico y fisiopatología del síndrome anticolinérgico. PKA: proteincinasa A. PCN: proteincinasa. MLCK: myosin light chain kinase. MAPK: mitogen activated protein kinase. DAG: diacilglicerol. PIP2: fosfatidilinositol. IP3: trifosfato de inositol.

- **Receptores M1:**
 - a) Localizados en el SNC y ganglios autónomos, modulan efectos excitatorios.
 - b) Células parietales del estómago y en plexo mientérico, donde incrementan la secreción del jugo gástrico y el peristaltismo. También se encuentran en tejidos neuronales, incluyendo la corteza cerebral e hipocampo, en donde median el proceso de la memoria y el aprendizaje.
- **Receptores M2.** Median los efectos cardíacos por inhibición del nodo senoauricular y disminución de la contractibilidad. Este receptor al parecer no está involucrado en respuestas contráctiles.
- **Receptores M3.** Responsables de todos los efectos de estimulación parasimpático, es decir, responsables de la contracción colinérgica del músculo liso; estos receptores excitatorios colinérgicos se localizan en glándulas (aumento de secreciones), ojo (miosis por contracción del músculo ciliar y circular del iris), músculo liso asociado con el endotelio vascular (vasodilatación), bronquial (broncoconstricción), gastrointestinal (aumento de motilidad y tono) y urinario (contracción vesical con relajación de esfínteres).
- **Receptores M4.** Son similares a los M2 en función, se encuentran en cuerpo estriado y pulmón.
- **Receptores M5.** Son similares a los M1 y M3 en sus efectos. Se encuentran en una variedad de sitios, desde sustancia negra, área tegmental ventral de cerebro hasta glándulas salivales.

La activación de los receptores M1, M2 y M5 conduce a la activación de proteínas Gs, con la consecuente producción del segundo mensajero AMPc por

estimulación de una o varias isoformas de la enzima adenilciclasa, la cual se localiza en la membrana celular; ésta a su vez activa la proteincinasa C, proteincinasa A y otras cinasas sobre proteínas (MLCK y MAPK), las cuales pueden activar canales iónicos (de K⁺), iniciar la contracción del músculo liso (MLCK), o bien, iniciar la transcripción de genes (MAPK). Estos receptores tienen varias localizaciones en el cuerpo; dependiendo del tipo de clasificación, ejercerán una acción en el órgano efector. Un fármaco anticolinérgico no sólo logra este efecto al competir con el receptor muscarínico,² también puede lograr esta acción al interferir en la síntesis o liberación de acetilcolina.¹ Actualmente se conocen hasta 500 fármacos con acción anticolinérgica (Figura 2).

Las manifestaciones clínicas del SA se pueden dividir en centrales y periféricas (Tabla 3). El diagnóstico se realiza con la sospecha clínica, el antecedente a exposición reciente a medicamentos anticolinérgicos, la exclusión de otras condiciones que puedan mimetizar la sintomatología y una respuesta positiva al tratamiento con fisostigmina.¹¹ El diagnóstico diferencial se debe realizar con el síndrome serotoninérgico, el síndrome neuroléptico maligno y la hipertermia maligna (Tabla 4).

El abordaje terapéutico es a base de paquetes de manejo, dentro de los que destacan: protección de la vía aérea, apoyo hemodinámico y pulmonar avanzado, monitorización cardiorrespiratoria y electrocardiográfica, y lavado gástrico. Se recomienda el empleo de carbón activado con la finalidad de bloquear la absorción del medicamento ingerido y benzodiazepinas para el manejo de la agitación y las crisis convulsivas. El salicilato de fisostigmina es el agente de elección para el tratamiento del SA, es una amina terciaria que cruza la barrera

Tabla 3. Manifestaciones clínicas del síndrome anticolinérgico.

Sistema nervioso central	Delirium, psicosis, convulsiones, alucinaciones, desorientación, intranquilidad, alteraciones en la memoria, somnolencia, fatiga y coma
Oftálmicas	Midriasis, visión borrosa, fotofobia, aumento de la presión intraocular
Oticas	Sordera o tinnitus
Cardiovasculares	Taquicardia, hipertensión, angor, fibrilación o flutter auricular, bloqueos AV, taquicardia supraventricular, prolongación del QT
Respiratorias	Taquipnea, hipoventilación y xerosis nasal
Gastrointestinales	Íleo, xerostomía y disfagia
Genitourinarias	Retención urinaria, incontinencia e impotencia, neuromusculares
Dermatológicas	Eccema, piel seca, hiperemia, anhidrosis
Neuromusculares	Temblor, clonus o rabdomiólisis

AV: auriculoventriculares. QT: onda Q y onda T.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial del síndrome anticolinérgico.

Enfermedad	Medicamento	Tiempo	Signos vitales	Pupilas	Mucosa	Piel	Peristalsis	Tono muscular	Reflejos	Estado mental
Síndrome serotoninérgico	Fármacos serotoninérgicos	< 12 h	Hipertensión, taquicardia, taquipnea, fiebre hasta 41 °C	Midriasis	Sialorrea	Diaforesis	Hiperactiva	Aumentado, predominantemente en extremidades inferiores	Clonus, hiperreflexia	Agitación, coma
Síndrome anticolinérgico	Agente anticolinérgico	< 12 h	Hipertensión, taquicardia, taquipnea, fiebre 38 °C o menor	Midriasis	Seca	Eritema, caliente al tacto	Disminuida o ausente	Normal	Normal	Delirio, agitado
Síndrome neuroléptico maligno	Antagonista de la dopamina	Uno a tres días	Hipertensión, taquicardia, taquipnea, fiebre menor de 41 °C	Normal	Sialorrea	Rubor y diaforesis	Normal o disminuida	Rigidez en todos los grupos musculares	Hiporreflexia	Estupor, mutismo, coma
Hipertemia maligna	Anestésicos inhalados succinilcolina	30 min a 24 h después de administración de anestesia o succinilcolina	Hipertensión, taquicardia, taquipnea, fiebre mayor de 42 °C	Normal	Normal	Diaforesis, manchas en la piel	Decreciente	Rigidez extrema	Hiporreflexia	Agitación

hematoencefálica y revierte las manifestaciones centrales y periféricas del SA. La fisostigmina inhibe de manera competitiva la acción de la acetilcolinesterasa que normalmente degrada la acetilcolina, las dosis recomendadas por lo general son de 0.04 mg/kg/h o 2-3 mgs/h en adultos y una infusión continua de 1-2 mg/h que pudiera ser necesaria.¹²

CONCLUSIONES

El SA es una entidad frecuente, secundaria al empleo de medicamentos con efecto antimuscarínico que habitualmente es infradiagnosticada. Su diagnóstico es clínico y se basa fundamentalmente en la presencia de manifestaciones anticolinérgicas, dentro de las que destacan midriasis, taquicardia, piel y mucosas secas, fiebre y alteraciones cognitivas. El caso reportado ilustra claramente el patrón clínico, evolutivo y de respuesta al tratamiento del SA, en el cual es importante enfatizar que fue secundario a una sobredosis de difenhidramina.

ABREVIATURAS

- **AMPc:** adenosín monofosfato cíclico.
- **BUN:** nitrógeno ureico sanguíneo (siglas en inglés).
- **CPK:** creatinfosfoquinasa.
- **DHL:** deshidrogenasa láctica.
- **FiO₂:** fracción de oxígeno aspirada (siglas en inglés).
- **Gs:** proteínas G estimuladoras.
- **MAPK:** proteínas kinasas activadas por mitógenos.
- **MLCK:** inhibidores de la quinasa de cadena ligera de miosina.
- **PCO₂:** presión parcial de gas carbónico.
- **PO₂:** presión parcial de oxígeno.
- **SA:** síndrome anticolinérgico.
- **UTI:** Unidad de Terapia Intensiva.

REFERENCIAS

1. Gómez PJ, Gutiérrez MB, Colunga SA, Santoyo MD. Síndrome anticolinérgico central: reporte de 2 casos. *Rev Mex Anest* 2003; 26: 25-7.
2. Parisi P, Francia A. A female with central anticholinergic syndrome responsive to neostigmine. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 185-7.
3. Mandelli GR, Maiorana S, Terni P, Lamperti G, Colibretti ML, Imbimbo BP. Synthesis of new cardioselective M2 muscarinic receptor antagonists. *Chem Pharm Bull* 2000; 48: 1611-22.
4. Link J. Distinct central anticholinergic syndrome following general anesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14: 15-23.
5. Ruprecht J. The central muscarinic transmission during anaesthesia and recovery- the central anticholinergic syndrome. *Anaesthesiol* 1991; 16: 250-8.
6. Forrer G, Miller J. Atropine coma: asomatic therapy in psychiatry. *Am J Psychiatry* 1958; 115: 455-45.

7. Longo VG, Baldessarini R. Behavioral and electroencephalographic effects of atropine and related compounds. *Pharmacol Rev* 1966; 18: 965-96.
8. Brown DV, Heller F. Anticholinergic syndrome after anesthesia: a case report and review. *Am J Ther* 2004; 11: 144-53.
9. Frampton A, Spinks J. Hyperthermia associated with central anticholinergic syndrome caused by a transdermal hyoscine patch in a child with cerebral palsy. *Emerg Med J* 2005; 22: 678-9.
10. Burns MJ, Linden CH, Gaudins A. A comparison of physostigmine and benzodiazepines for the treatment of anticholinergic poisoning. *Ann Emerg Med* 2000; 35: 374-81.
11. Boyer EW. The Serotonin Syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1112-20.
12. Keulenaer BL. Central anticholinergic syndrome in the intensive care unit. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 496-503.