

DELIRIO ANTICOLINÉRGICO o SÍNDROME ANTICOLINÉRGICO CENTRAL¹

Miguel Ángel Pinillos Echeverría

INTRODUCCIÓN

El **síndrome anticolinérgico o antimuscarínico** es un conjunto de signos y síntomas resultantes del bloqueo competitivo de la acetilcolina (ACh) en las sinapsis parasimpáticas².

El **Delirio** se caracteriza por perturbaciones fluctuantes en la atención, la memoria, orientación, percepción, comportamiento psicomotor y sueño³.

CRITERIOS PARA DELIRIO³.

(A) Alteración de la conciencia con capacidad reducida de enfocar, sostener o desviar la atención.

(B) Un cambio en la cognición (memoria, lenguaje u orientación) o el desarrollo de un trastorno perceptivo que no se explica mejor por demencia.

(C) El trastorno se desarrolla en un corto período de tiempo y tiende a fluctuar durante el transcurso del día.

(D) Hay evidencia de la historia, examen físico o hallazgos de laboratorio de que la alteración es causada por consecuencias fisiológicas de una condición médica general.

TÓXICOS ANTICOLINÉRGICOS^{1,2}

Fármacos:

- Antihistamínicos
- Antidepresivos tricíclicos (ATC) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
- Antipsicóticos
- Antiparkinsonianos: Artane®
- Antiespasmódicos
- Antimuscarínicos (atropina)
- Neurolepticos (droperidol)
- Otros: doxilamida+piridoxina (Cariban®), carbamacepina, ipatropio, ciproheptadina, biperidino (akineton®). hamatropina (colirio), cimetidina y ranitidina y algunas terapias actuales para la vejiga hiperactiva.
- Otros fármacos utilizados en la anestesia perioperatoria: atropina, escopolamina, glycopyrrolato, meperidina, fentanilo, propofol, benzodiacepinas, anestésicos volátiles y óxido nítrico.

Drogas:

- Cannabis
- Cocaína,
- Opiáceos.

Plantas Solanáceas:

- Datura stramonium (estramonio). Su principal alcaloide es la hiosciamina, pero también tiene atropina y escopolamina.
- Atropa belladonna (belladona)
- Hyosciamus niger (beleño negro o hierba loca)
- Burundanga-Escopolamina (Trompeta de Ángel, Floripondio, flor del diablo, flor de campana)

Mecanismos que contribuyen al delirio Anticolinérgico⁴:

Mecanismo	Ejemplo
Antagonista de predominio muscarínico	Atropina, escopolamina, hioscina, benzotropina, incluidas muchas plantas
Antagonistas muscarínicos con otros efectos mixtos	Antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos (ADT)
Liberación disminuida de Acetilcolinesterasa (ACh)	Carbamazepina, opiáceos, cannabinoides, etanol, clonidina
Disminución de la síntesis de ACh	Deficiencia de Tiamina

CLINICA ANTICOLINÉRGICA^{1,2}:**- Periférica (bloqueo muscarínico):**

- Taquicardia y disritmias cardíacas
- Piel caliente y colorada (predominio facial).
- Sequedad de piel y mucosas (boca...).
- Midriasis.
- Hipertermia.
- Retención urinaria.
- Ruidos intestinales disminuidos.
- HTA con evolución a hipotensión.

- Síndrome anticolinérgico central:

- Confusión, desorientación, delirio
- Amnesia, ataxia, nistagmus
- Agitación, mioclonias, temblor ("picoteo" y "grasping").
- Reacción extrapiramidal.
- Alucinaciones y psicosis.
- Somnolencia, estupor, coma
- Convulsiones
- Colapso cardiopulmonar y muerte.

Escala usada para evaluar le severidad de la estimulación del Sistema nervioso central (SNC)⁴:

Escala de severidad	Clínica
0	Relajado, cooperativo
1	Ansioso, irritable, tembloroso
2	Desorientación leve o intermitentemente, confuso y alucinaciones, agitación moderada e hiperactividad motora
3	Habla incomprensible, marcada agitación e hiperactividad motora (necesidad de contención física)
4	Convulsiones, coma (no responde a la voz ni al dolor)

TRATAMIENTO¹ es sintomático:

- Soporte vital avanzado si es preciso
- Ubicación en una habitación con pocos estímulos (luminosos y sonoros)
- **Benzodiacepinas** para las convulsiones y agitación sin alucinaciones
- **Droperidol** (10 a 20 mg) si la agitación es severa y/o con alucinaciones, que no prolonga el intervalo QT (no tiene dicha indicación en nuestro hospital), como medida inicial.
- Nota: cuidado con el Haloperidol que si prolonga intervalo QT.
- Si rabdomiolísis, se utilizará el tratamiento habitual, **con sueros, manitol** (diuresis horaria en torno a 100-200 ml/h) y **alcalinización de la orina** con bicarbonato (pH >7,5)
- En caso de cardiotoxicidad (QRS ancho), se administrará **Bicarbonato**
- Si aparecen alucinaciones, agitación severa, delirio, convulsiones, coma, o sea en grados severos, inicialmente se aplicarán los tratamientos sintomáticos habituales, si no funcionan, se usará **FISOSTIGMINA**, su administración requiere monitorización del paciente y se debe disponer de atropina y equipo de reanimación junto a la cama. Es necesario control ECG (puede provocar bradicardia y bloqueos de conducción cardíacos, además de ensanchamiento del QRS y prolongación del QT) y de la tensión arterial por posible hipotensión..
Nota: Está contraindicada en casos de bradicardia o alteración de la conducción cardiaca.

FISOSTIGMINA, **antídoto**:

Dosis:

- Adultos: 0,5-1 mg en 100 ml de suero fisiológico iv según la gravedad de la clínica, durante al menos 5 minutos, produce una respuesta rápida y puede repetirse una segunda dosis a los 10-15 minutos, si no mejora o reaparecen los síntomas, siempre y cuando el efecto tóxico persista y no hay signos de efectos colinérgicos..

- Niños : 0,01-0.02 mg/kg IV lenta (máximo 0.5 mg), por lo menos durante 5 minutos, se puede repetir la dosis.

- Dosis máxima hasta un máximo de 2 mg.

No administre fisostigmina por vía intramuscular.

Contraindicaciones⁶

A. La fisostigmina **no debe utilizarse como antídoto para la sobredosis antidepresivo tricíclicos (ADT)** porque puede empeorar trastornos de la conducción, causar bradi-arritmias o asistolia, y agravar o precipitar las convulsiones.

B. **No use fisostigmina al mismo tiempo que los bloqueadores neuromusculares despolarizantes** (succinilcolina).

C. **Hipersensibilidad** conocida al agente o conservante (por ejemplo, alcohol bencílico, bisulfito).

D. Las **contraindicaciones relativas** pueden incluir enfermedad broncoespástica o asma, enfermedad vascular, bloqueo intestinal y de la vejiga, síndrome parkinsoniano, y defectos de conducción cardíaca (bloqueo AV).

Efectos adversos⁶

A. Cardiovasculares: Bradicardia, bloqueo cardíaco y asistolia. Disminuye la contractilidad miocárdica empeorando la hipotensión. Prolongación del QT y QRS.

B. Neurológicas: Convulsiones (particularmente con administración rápida o dosis excesiva de fisostigmina).

C. Digestivas: Náuseas, vómitos, hipersalivación y diarrea.

D. Pulmonares: Broncorrea y broncoespasmo (precaución requerida en pacientes con asma).

E. **Musculares**: Fasciculaciones y debilidad muscular.

F. **Uso durante el embarazo**. La debilidad transitoria ha sido observado en neonatos cuyas madres fueron tratadas con fisostigmina por miastenia gravis.

Las **dosis excesivas** causan exceso de actividad colinérgica, que incluye: bradicardia/asistolia, náuseas/vómitos, sudoración, hipersalivación, broncoespasmo, convulsiones o edema pulmonar, además de miosis. La muerte puede ocurrir debido a insuficiencia respiratoria.

El envenenamiento es infrecuente y raramente severo⁴.

Después de la administración intravenosa, la fisostigmina hay una distribución muy rápida y eliminación de plasma (semivida de distribución de 2,3 min y semivida de eliminación de 22 min). La vida media de la mayoría agentes anticolinérgicos causantes es más larga. Sin embargo, existen evidencia de que tanto el inicio como la compensación de los efectos son mucho más lentos de lo que cabría esperar de estos parámetros cinéticos⁴.

La Fisostigmina se aisló en 1864, es un inhibidor de la acetilcolinesterasa (AChE) por lo que reduce la descomposición sináptica de la acetilcolina.

Es una anticolinesterasa reversible que incrementa las concentraciones de acetilcolina en los neuroreceptores superando así el antagonismo de las sustancias anticolinérgicos.

La fisostigmina es una amina terciaria que atraviesa la barrera hematoencefálica e invierte tanto los efectos centrales y periféricos de los agentes con propiedades anticolinérgicas.

En casos de sobredosis anticolinérgica, el uso de fisostigmina es claramente beneficioso. Un estudio de 52 pacientes demostró que la fisostigmina controlada la agitación en el 96% y el 87% revierte el delirio, mientras que las benzodiazepinas controlaron la agitación en el 24% de los pacientes, pero eran ineficaces para revertir el delirio. La recuperación de la agitación fue mas rápida en los tratados con Fisostigmina. No hay diferencias significativas entre estos grupos con respecto a los efectos secundarios y la duración de la estancia⁷.

La diferencia en la tasa de respuesta de la fisostigmina en cuanto a la reversión del delirio, es debida al tipo de sustancia y la explicación de esta tasa de respuesta variable es probablemente multifactorial. La diferencia en el número de pacientes que comprenden estos grupos pueden explicar las diferencias en la respuesta a la fisostigmina⁸.

Terapia antidotal con fisostigmina: la mayoría de los pacientes con toxicidad anticolinérgica se desenvuelven bien con la atención de apoyo sola, pero algunos pueden beneficiarse de la terapia antidotal con fisostigmina. Creemos que la fisostigmina está indicada cuando los pacientes manifiestan toxicidad anticolinérgica central periférica y moderada (agitación/delirio moderados a severos). No se debe administrar fisostigmina si se sospecha una condición que no sea una intoxicación puramente anticolinérgica (p. Ej., Sobredosis de antidepresivos tricíclicos). Como regla general, NO usamos fisostigmina cuando se sabe o se sospecha envenenamiento por ADT, o cuando la duración del intervalo QRS es igual o superior a 100 msec. [UPTUDATE](#).⁹

PRECAUCIÓN:

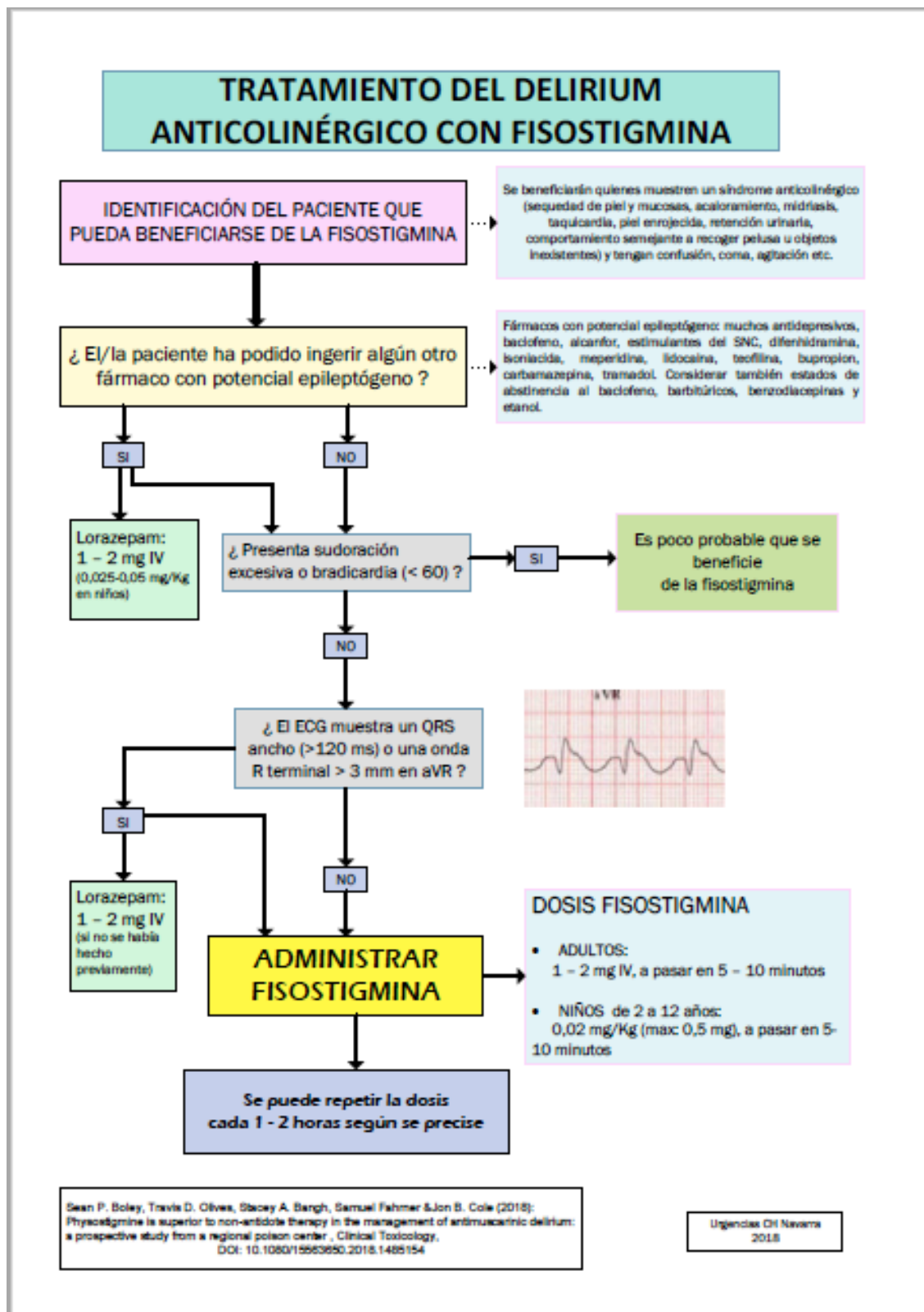
- También la rápida administración intravenosa de fisostigmina puede producir bradicardia, hipersalivación lo que provoca dificultades respiratorias y convulsiones.
- Si se ingieren antidepresivos tricíclicos, la fisostigmina puede precipitar convulsiones y disritmias. [MICROMEDEX. ToxPoints](#)^{®11}

FORMULACIONES:

- Parenteral. Salicilato de fisostigmina (**Anticholium**[®]), ampollas de **5 ml con 2 mg** (contiene alcohol bencílico y bisulfito)

También nos podemos encontrar con el síndrome anticolinérgico central y sin síntomas periféricos o pueda ser la afectación periférica incompleta, si el paciente toma varias medicaciones (polifarmacia)¹².

ALGORITMO del tratamiento con Fisostigmina usado en los POISON CENTER¹⁰



Nota: PROPOFOL³

Ciertas clases de medicamentos están implicadas en el delirio. Por ejemplo, los medicamentos dirigidos a receptores muscarínicos de acetilcolina son bien conocidos por estar asociados con delirio y alteración mental. Propofol es un medicamento comúnmente utilizado en Medicina Intensiva, emergencias y anestesia. Los estudios *in vitro* demostraron que el propofol interacciona activamente con receptores muscarínicos de acetilcolina. Además, algunos, pero no todos los estudios clínicos demostraron que el propofol conducía al delirio. En nuestro servicio hemos utilizado este medicamento en un caso de delirio anticolinérgico que fue bien, pero se han descrito varios casos que han provocado delirio que se ha solucionado con fisostigmina. Aunque estudios actuales creen que la interacción propofol-delirio es incompleta y controvertida, pero habrá que tener en cuenta ya que se ha informado que dicho fármaco puede bloquear los receptores muscarínicos.

CONCLUSIONES:

- La fisostigmina es un agente eficaz y relativamente seguro para usar en el delirio anticolinérgico. Debe ser evitado en aquellos con un riesgo muy alto de convulsiones o con evidencia de toxicidad cardíaca (ensanchamiento de QRS, prolongación de QT, bradicardia) y/o patología cardíaca previa (bradicardia, alteraciones de la conducción/bloqueos AV).⁴
- **La fisostigmina es para el manejo de pacientes con Síndrome anticolinérgico, en particular aquellos sin compromiso cardiovascular que tienen agitación y delirio con una TA normal y ECG sin alteraciones. En esta población, la fisostigmina tiene un excelente perfil riesgo-beneficio⁷.**
- En este estudio retrospectivo, la administración de fisostigmina revierte el delirio anticolinérgico con un buen perfil de seguridad, administrado dosis inferiores a 2 mg⁸.
- La fisostigmina tiene mala reputación, debemos dejar de temer miedo y usarla en casos de intoxicación con anticolinérgicos (siempre que los ATC no sean la causa y no haya defectos de conducción intraventricular o bloqueo AV en el ECG), puede provocar hipotensión, por lo que hay que monitorizar ECG y TA mientras la administramos¹³.

ESCALA DE ESTADO MENTAL ALTERADO. <i>ACAD EMERG MED. 2005; 12 (2):1167-72</i>				
ESCALA	RESPUESTA	HABLA	EXPRESIÓN FACIAL	OJOS
4	Combativo, violento o fuera de control	Gritos y palabras malsonantes, exabruptos	Agitado	Normal
3	Muy ansioso, agitado	Gritos y palabras malsonantes, exabruptos	Agitado	Normal
2	Ansioso, agitado	Gritos y palabras malsonantes, exabruptos	Normal	Normal
1	Ansioso, inquieto	Normal	Normal	Normal
0	Responde fácilmente al nombre	Normal	Normal	Claro, sin ptosis palpebral
-1	Respuesta letárgica a su nombre	Leve lentitud o espeso	Leve relajación	Vidriosos con leve ptosis (menos de medio ojo)
-2	Solo responde a su nombre si es llamado a voz alta	Voz mal articulada o prominentemente lenta	Marcada relajación (mandíbula relajada)	Vidriosos con marcada ptosis (más de medio ojo)
-3	Solo responde después de un estímulo moderado	Escaso reconocimiento de las palabras	Marcada relajación (mandíbula relajada)	Vidriosos con marcada ptosis (más de medio ojo)
-4	No responde a estímulo o sacudida moderada	Escaso reconocimiento de las palabras	Marcada relajación (mandíbula relajada)	Vidriosos con marcada ptosis (más de medio ojo)

BIBLIOGRAFIA:

1. Moos DD et al. Central anticholinergic syndrome: a case report. J Perianesth Nurs. (2007): 309-21
2. Nogué. Intoxicaciones agudas. 2010
3. Brown KE, Mirrakhimov AE, Yeddula K, Kwatra MM. Propofol and the risk of delirium: exploring the anticholinergic properties of propofol. Med Hypotheses. 2013 Oct;81(4):536-9.
4. Dawson AH, Buckley NA. Pharmacological management of anticholinergic delirium - theory, evidence and practice. Br J Clin Pharmacol. 2016 Mar;81(3):516-24.
5. http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/4B745B/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/0BEBBE/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.PrintLandingPageDocument
6. Olson KR, editor. Poisoning & drug overdose. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies Inc; 2007.
7. Howland MA. Physostigmine salicylate. ANTIDOTES IN DEPTH (A 12). En: Goldfrank's .Toxicologic Emergencies. 9ª Ed. 2011. Pags: 758-62
8. Arens AM, Shah K, Al-Abri S, Olson KR, Kearney T.. Safety and effectiveness of physostigmine: a 10-year retrospective review. Clin Toxicol (Phila). 2018; 56 (2): 101-7. PMID 28703024
9. <https://www.uptodate-com.na-cdib.a17.csinet.es/contents/anticholinergic-poisoning?source=machineLearning&search=delirio%20anticolinergico&selectedTitle=1~150§ionRank=2&anchor=H15#H11>
10. Boley SP, Olives TD, Bangh SA, Fahrner S, Cole JB. Physostigmine is superior to non-antidote therapy in the management of antimuscarinic delirium: a prospective study from a regional poison center CLINICAL TOXICOLOGY 2018: 1-6, Jun 29 <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1485154>
11. http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/3BE71C/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/D2D2BB/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=680&contentSetId=134&title=ANTIHTAMINES&servicesTitle=ANTIHTAMINES#
12. Zhang, Xiao Chi; Farrell, Natalija; Haronian, Thomas; Hack, Jason; Postoperative Anticholinergic Poisoning: Concealed Complications of a Commonly Used Medication. 2017: 1-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.05.003>
13. Hayes Bryan D. https://pharmertoxguy.com/2017/07/21/dont-be-afraid-of-physostigmine/amp/?_twitter_impression=true