

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Consideraciones para el uso de anestesia en pacientes que se encuentren bajo tratamiento con antidepresivos tricíclicos**Considerations for the use of anesthesia in patients undergoing tricyclic antidepressant treatment**Iván Hamyd Salazar Carrera¹¹ Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba, CP: 55100**Cómo citar este artículo:****Resumen**

Los pacientes bajo tratamiento con antidepresivos tricíclicos a los que se les ha suministrado anestesia han padecido los efectos hipotensores de ambos fármacos. Tradicionalmente se recomendaba la suspensión de estos medicamentos hasta dos semanas antes de la cirugía, sin embargo, en la actualidad se plantea que los mismos no deberían suspenderse, ya que a pesar de los efectos secundarios y las posibles interacciones con los agentes anestésicos, se han descrito casos de suicidio tras su suspensión. Por tales razones se realizó esta revisión bibliográfica con el objetivo de actualizar sobre consideraciones para el uso de anestesia en pacientes que se encuentren bajo tratamiento con antidepresivos tricíclicos. Se pudo constatar que en los estudios realizados al respecto se plantea que la individualización de la técnica quirúrgica, el uso de medicación preanestésica, la disminución de la estimulación simpática y un adecuado control del dolor posoperatorio, resultará en una disminución de los efectos deletéreos de la asociación entre antidepresivos tricíclicos y agentes anestésicos.

Palabras clave: antidepresivos tricíclicos, anestesia, usos terapéuticos

Abstract

Patients undergoing tricyclic antidepressant treatment given anesthesia have experienced the hypotensive effects of both drugs. Traditionally it was recommended to suspend these drugs until two weeks before surgery; however, it is currently proposed that they should not be discontinued, since despite the side effects and possible interactions with anesthetic agents, cases of suicide have been described after its suspension. For these reasons, this bibliographic review was carried out aimed at updating considerations for the use of anesthesia in patients undergoing treatment with tricyclic antidepressants. It was observed that in the developed studies it is suggested that surgical technique individualization, use of pre-anesthetic medication, reduction of sympathetic stimulation and an adequate control of postoperative pain, will result in a decrease in the deleterious effects produced by the association of tricyclic antidepressants and anesthetic agents.

Key words: antidepressive agents, tricyclic, anesthesia, therapeutic uses

Aprobado: 2017-04-25 11:03:38

Correspondencia: Iván Hamyd Salazar Carrera. Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. ivanhamiydsc@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Cada vez resulta más frecuente comprobar que los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas lleven tratamiento con medicamentos que no tienen relación con el problema que motiva la cirugía. Los avances en los procedimientos quirúrgicos y anestésicos, que los hacen disponibles a pacientes con afecciones complejas y anteriormente no candidatos y el envejecimiento de la población, favorecen esta situación.^{1,2}

Por otra parte, la ansiedad y la depresión son los desórdenes psiquiátricos que con mayor frecuencia se asocian con enfermedades orgánicas.³ Idealmente, pacientes en fase preoperatoria, no deberían tener mayores preocupaciones que las relacionadas con su propia enfermedad. Sin embargo, la anticipación del dolor, el no despertar después de la cirugía, la colocación de drenajes y agujas, el miedo a convertirse en personas con discapacidad y a la cirugía, la anestesia y a la propia muerte, con frecuencia conducen a los síntomas de ansiedad y depresión en este periodo (hasta en el 81 % de los pacientes adultos).⁴

Actualmente el tratamiento farmacológico es el factor más importante en el tratamiento de la depresión,⁵ y a pesar de que en los últimos 20 años se han introducido diversos y excelentes antidepresivos que son notablemente mejores en cuanto a tolerabilidad, seguridad y eficacia, los antidepresivos tricíclicos (ADT) siguen siendo una piedra angular en el tratamiento de estos pacientes.

Desde el surgimiento de la matroptilina (ludomil), el primer ADT empleado en la práctica diaria para el tratamiento de la depresión, estos han tenido mala reputación con el uso de anestésicos, ya que es posible que se sumen los efectos hipotensores de ambos fármacos.⁶ Los ADT no inhiben la monoaminoxidasa, enzima que interviene en el metabolismo de las catecolaminas, neurotransmisores de las terminaciones nerviosas posganglionares simpáticas, pero evitan que las terminaciones nerviosas capten las monoaminas, produciendo un bloqueo simpático; por lo que los pacientes pueden presentar una potenciación de los efectos cardiovasculares de la adrenalina y noradrenalina produciendo disritmias graves, entre ellas bradicardia sinusal con paro respiratorio largo. Pueden aparecer bloqueos auriculoventriculares de diferentes grados, que

son acentuados si el paciente ingiere otros fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial, que empeoran el pronóstico al asociarse a la vasoplejía de los fármacos anestésicos.⁷

Constituye el objetivo de este artículo, hacer una actualización sobre las consideraciones anestésicas en pacientes que se encuentren bajo tratamiento con antidepresivos tricíclicos.

DESARROLLO

Las drogas dentro de los antidepresivos tricíclicos son todas derivadas de la dibenzoacepina o iminodibencilo, núcleo heterocíclico con dos anillos bencénicos, semejantes a la fenotiazina en el que se reemplaza el átomo de azufre de esta por un puente de etileno en la estructura cíclica central. Los ADT son fármacos de gran utilidad y de prescripción aún frecuente en diversas situaciones clínicas, a pesar de la aparición de otros grupos de antidepresivos, como son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y/o de noradrenalina.⁸

1.-Farmacocinética y farmacodinámica de los antidepresivos tricíclicos

Los ADT son absorbidos con avidez por la mucosa intestinal, aunque solo alcanza la circulación sistémica un 50-60 % de la dosis administrada, debido al metabolismo de primer paso hepático.⁹ Seguidamente se produce una biotransformación hepática a metabolitos más polares a través de tres vías: la desmetilación y la hidroxilación, que dependen en gran medida del citocromo P450 y del sistema monooxigenasa, seguidas por la glucoronconjugación que depende del sistema UDP-glucoroniltransferasa. La biotransformación mediada por la isoenzima P4502D6, catalizadora de la hidroxilación de la mayoría de ADT, configura el paso más importante para la eliminación del fármaco. Su actividad viene determinada genéticamente, pero puede ser modificada por factores ambientales o por la interacción con otros fármacos, lo que hace que sea la mayor determinante de la concentración plasmática final.

Los polimorfismos en CYP2D6 y CYP2C19 afectan la eficacia y seguridad de tricíclicos, algunos fármacos que son afectados por CYP2D6 solamente, y otros por ambas enzimas polimórficas. Amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina son

desmetilados por CYP2C19 a metabolitos farmacológicamente activos. Estos fármacos y sus metabolitos, junto con desipramina y nortriptilina, sufren hidroxilación por CYP2D6 a metabolitos menos activos.^{10,11}

Los ADT (amitriptilina, nortriptilina, protriptilina, imipramina, clomipramina, disipramina, doxepina, maprotilina) inhiben la bomba de recaptación presináptica de monoaminas. Algunos son más potentes en la inhibición de la bomba de recaptación de serotonina (clomipramina) y otros más selectivos para la noradrenalina (desimipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina). La mayoría bloquean la recaptación tanto de serotonina como de noradrenalina. Además, estos fármacos tienen al menos otras tres acciones: bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos, bloqueo de los receptores de histamina H1 y bloqueo de los receptores adrenérgicos alfa 1. Bloquean también los canales de Na⁺ en el corazón y el cerebro, lo que puede causar arritmias cardíacas, así como disminución del umbral convulsivo.¹²

Los siguientes efectos sobre los receptores a monoaminas se desarrollan por la acción de los agentes antidepresivos tricíclicos y por los inhibidores de la recaptación de 5-HT.¹³

Bloqueo de la captación axonal de noradrenalina (NA) y de 5-HT, lo que produce aumento de la concentración y mayor disponibilidad de los neurotransmisores en la sinapsis. Como consecuencia, se produce un estímulo desencadenado por la NA y 5-HT sobre los autorreceptores presinápticos alfa 2 y de 5-HT. Como el tratamiento es continuado, la actividad de las neuronas sufre una progresiva adaptación, que incluye una desensibilización de los receptores presinápticos, continuamente activados, ello da lugar a un retorno progresivo al estado previo y un aumento de la respuesta a los agonistas alfa 1 y posiblemente a una aumentada sensibilidad a la 5-HT. En la administración crónica, por la mayor disponibilidad de NA, se reduce el número y la sensibilidad de los receptores beta adrenérgicos, por regulación en descenso, también se observa un aumento de la respuesta de los receptores alfa 1, por aumento del número y sensibilidad de los mismos. Ello ocurre porque los antidepresivos tricíclicos son también bloqueadores alfa 1, lo que origina una regulación en ascenso de estos receptores, situación opuesta a lo que ocurre con los receptores beta.

En tratamientos prolongados, la inhibición de la recaptación de 5-HT, sobre todo por los agentes inhibidores específicos, se traduce por un aumento de la disponibilidad de 5-HT y potenciación de la transmisión serotoninérgica postsináptica. También disminuye la sensibilidad de los autorreceptores presinápticos de 5-HT. Los antidepresivos tricíclicos producen efectos similares sobre la transmisión serotoninérgica y los inhibidores de MAO disminuyen la sensibilidad de los receptores presinápticos de la 5-HT y en consecuencia, también incrementan la actividad de 5-HT postsináptica. En resumen, el efecto neto de los agentes mencionados, es incrementar la transmisión serotoninérgica.

Los efectos producidos por los ADT de mayor interés para el anestesiólogo son los cardiovasculares, pues pueden producir hipotensión ortostática, efecto relacionado con sus acciones bloqueadoras alfa 1 y taquicardia sinusal por bloqueo muscarínico. Estas acciones son frecuentes (5 al 20 %). También pueden producir algunos trastornos del ritmo cardíaco, particularmente en pacientes con afecciones preexistentes como un bloqueo de rama, por ejemplo, y desencadenar un bloqueo A-V completo. Los tricíclicos son además cardiodepresores, efecto tipo quinidina, que es potencialmente peligroso por las interacciones con otras drogas, de acción similar. El ECG de los pacientes tratados con tricíclicos puede demostrar prolongación de los tiempos de conducción (P-R, QRS y Q-T), e inversión o aplanamiento de la onda T. La mayor disponibilidad de catecolaminas a nivel miocárdico puede resultar en varias formas de cardiotoxicidad. Por las razones aludidas, el estado funcional cardiovascular de los pacientes tratados crónicamente con antidepresivos tricíclicos debe ser periódicamente evaluado.¹³

Teniendo además en cuenta que existe una variación interindividual sustancial en respuesta a los antidepresivos.¹⁴

2.-Consideraciones anestésicas en los pacientes tratados con ADT

Los anestesiólogos se enfrentan en su práctica clínica habitual a pacientes con alteraciones psiquiátricas o con dolor crónico, que vienen siendo tratados antes de la cirugía con este tipo de medicación. Esto obliga a considerar las siguientes interrogantes:

- ¿Se deben continuar estos medicamentos, se los suspende, o se

modifica el patrón de administración?

- ¿Repercutirá esta decisión de una manera específica sobre el paciente que se está tratando?

En caso de continuar con la medicación que el paciente estaba consumiendo debemos entonces:

- Predecir las interacciones que podrían surgir durante el acto anestésico-quirúrgico con el medicamento que no será suspendido y
- Actuar en consecuencia

Para dar respuesta a estas interrogantes se debe tener en cuenta que la interrupción perioperatoria del tratamiento con ADT, puede inducir exacerbación de la afección subyacente o síndrome agudo de retirada, en unas condiciones especialmente críticas en las que el estrés quirúrgico hace al paciente más vulnerable. Por otra parte, el uso habitual de esta medicación puede agravar los riesgos propios de la anestesia o la intervención.^{2,15}

Dada la vida media larga de los ADT, habría que suspenderlos con dos semanas de antelación a la intervención.¹⁶ Sin embargo, la retirada del tratamiento con ADT aumenta el riesgo de recaída psicopatológica, así como la posibilidad de que se presenten síndromes clínicos, en general dentro de los 1-3 días tras la retirada brusca y que mejoran restaurando dicho tratamiento dentro de las primeras 24 horas. Sin tratamiento, dicha sintomatología puede durar de una a tres semanas. Los síntomas generales de retirada que pueden aparecer son, en la esfera psiquiátrica (ansiedad, inquietud, insomnio, irritabilidad, labilidad afectiva), gastrointestinal (náuseas y vómitos), neurológica (cefalea, parestesias, temblor, mareos, vértigo) y somática (fatiga, mialgias, escalofríos y rinorrea); los cuales ocurren con mayor frecuencia con los fármacos de vida media más corta.¹⁷

Es necesario conocer que desde el punto de vista anestésico, los ADT presentan interacciones que pueden producir efectos deletéreos sobre la presión arterial y en el sistema nervioso central (SNC). En el primer caso, producen interacciones con agentes simpaticomiméticos indirectos (efedrina), dando lugar a crisis hipertensivas. Los agentes simpaticomiméticos directos (noradrenalina, adrenalina) son considerados más seguros. La reacción en el sistema nervioso central tiene dos mecanismos: una reacción tipo I, que es una forma excitatoria atribuible a un

centro de hiperactividad serotoninérgica (síndrome serotoninérgico). Por lo tanto, en estos pacientes habrá que evitar administrar fármacos que potencien el desarrollo de este síndrome (meperidina, tramadol, dextrometorfano). La reacción tipo II es una forma depresiva, y se supone que debe estar relacionada con la inhibición de las enzimas microsomales hepáticas, lo que lleva a la acumulación de derivados opioides.¹⁸ Además, la mayoría de los agentes anestésicos inhalatorios y endovenosos producen hipotensión por vasodilatación y disminuyen la contractilidad miocárdica que puede ser transitoria, pero si durante la anestesia son frecuentes las situaciones que estimulan al sistema nervioso autónomo y están inhibidos por los ADT, la capacidad homeostática del organismo está disminuida y estas situaciones se verán empeoradas.¹⁹⁻²² También hay que tener en cuenta que el consumo de drogas es un problema creciente en la sociedad actual²³ y aquellos pacientes que ingieren drogas psicotrópicas, requieren mayor dosis de fármacos anestésicos para lograr una hipnosis adecuada durante la inducción anestésica, pues existe relación directa entre la dosis que consume el paciente y los posibles efectos farmacológicos de la interacción medicamentosa.²⁴

Actualmente predominan criterios que en los que la suspensión o no del fármaco está en dependencia de otros factores como la gravedad de la enfermedad por la que se indicó y el grado de control alcanzado con el tratamiento, la presencia de afecciones concomitantes, el procedimiento quirúrgico o la técnica anestésica. Por ello, resulta imprescindible disponer de información clínica y farmacológica exhaustiva que permita realizar una valoración individualizada de la relación beneficio-riesgo,²⁵⁻²⁷ aunque en la actualidad, la mayoría de los autores abogan por mantener la terapia con ADT incluso hasta el día de la cirugía, ya que se conoce que evitando el uso de drogas que interactúen con los agentes anestésicos, se puede reducir la frecuencia de complicaciones.²⁸⁻³⁰

CONCLUSIONES

Como la información existente en la literatura con respecto a ADT y anestesia, en su mayoría, no procede de ensayos clínicos sino de opiniones de expertos, casos clínicos aislados o consideraciones teóricas a partir de la experiencia con fármacos similares, este autor considera que tomando todas las medidas necesarias se debe adaptar la técnica anestésica

a cada paciente, teniendo en cuenta además que todas las cirugías no son programadas y que muchas veces el paciente que es intervenido de urgencia no puede esperar el tiempo suficiente para regenerar las enzimas bloqueadas por dichos fármacos; por lo que además de dirigir la técnica anestésica, se debe realizar una buena medicación preanestésica con benzodiacepinas para evitar la estimulación simpática y finalmente garantizar un adecuado control del dolor posoperatorio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castanheira L, Fresco P, Macedo AF. Guidelines for the management of chronic medication in the perioperative period: systematic review and formal consensus. *J Clin Pharm Ther.* 2011 ; 36 (4): 446-67.
2. Roure Nuez C, González Navarro M, González Valdivieso J, Fuster Barrera M, Broto Sumalla A, Sarlé Rubí J, et al. Effectiveness of a perioperative chronic medication reconciliation program in patients scheduled for elective surgery. *Med Clin (Barc).* 2012 ; 139 (15): 662-7.
3. Costas M, Prado V, Crespo J. Ansiedad y depresión entre los pacientes hospitalizados en el complejo hospitalario de Ferrol. *Cuadernos Med Psicosomática.* 2013 ; 107: 3.
4. Mavridou P, Dimitriou V, Manataki A, Arnaoutoglou E, Papadopoulos G. Patient's anxiety and fear of anesthesia: effect of gender, age, education, and previous experience of anesthesia. A survey of 400 patients. *J Anesth.* 2013 ; 27 (1): 104-8.
5. Gómez Restrepo C, Behórquez Peñaranda A, García Valencia J, Rodríguez Guarín M, Bravo Narváez E, Eduardo Jaramillo L, et al. Integral Care Guide for Early Detection and Diagnosis of Depressive Episodes and Recurrent Depressive Disorder in Adults. *Integral Attention of Adults with a Diagnosis of Depressive Episodes and Recurrent Depressive Disorder: Part I: Risk Factors, Screening, Suicide Risk Diagnosis and Assessment in Patients with a Depression Diagnosis. Rev Colomb Psiquiatr.* 2012 ; 41 (4): 719-39.
6. De Baerdemaeker L, Audenaert K, Peremans K. Anaesthesia for patients with mood disorders. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2005 ; 18 (3): 333-8.
7. RTM-IV. Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales. Madrid: Editorial Ceysa; 2014.
8. Tolosa Vilella C, Duñó Ambròs R, Escoté Llobet S. Antidepresivos tricíclicos: efectos adversos y ventajas de la monitorización terapéutica. *Med Clin (Barc).* 2002 ; 119 (16): 620-6.
9. Brose K, Gram LF, Sindrup S, Skjelbo E, Nielsen KK. Pharmacogenetics of tricyclic and novel antidepressants: recent developments. *Clin Neuropharmacol.* 1992 ; 15 Suppl 1: S80A-1A.
10. Preskorn SH. Tricyclic antidepressants: the whys and hows of therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychiatry.* 1989 ; 50 Suppl 7: S34-42.
11. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Tricyclic Antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2013 ; 93 (5): 402-8.
12. Bulbena Vilarrasa A, Castaño Asins J. Enfermedades psiquiátricas y evaluación anestésica preoperatoria [Internet]. Catalunya: Scartd; 2012. [cited 23 Feb 2015] Available from: <http://www.scartd.org/sap/gpc/neurologia/PreoperatorioEnfermedadesPsiquiatricas.pdf>.
13. Malgor LA, Valsecia ME. Farmacología de las drogas antidepresivas [Internet]. Chaco: UNNE; 2014. [cited 23 Feb 2016] Available from: http://www.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/6_depresiv.pdf.
14. Keers R, Aitchison K. Pharmacogenetics of antidepressant response. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2014 ; 9: 101-25.
15. Noble DW, Webster J. Interrupting drug therapy in the perioperative period. *Drug Safety.* 2002 ; 25: 489-95.
16. López Álvarez A, Román Fernández A, Fernández Vieitez MB, Fossati Puertas S. Medicación crónica durante el preoperatorio: ¿suspender o no suspender?. *Semergen.* 2014 ; 40 (2): 89-96.
17. Fava GA, Gatti A, Belaise C, Guidi J, Offidani E. Psychother Psychosom. Withdrawal Symptoms after Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation: A Systematic Review.

Psychother Psychosom. 2015 ; 84: 72-81.

18. Dawson J, Karalliedde L. Drug interactions and the clinical anaesthetist. *Eur J Anaesthesiol*. 1998 ; 15 (2): 172-89.

19. Álvarez Sintés R. Hipertensión en el anciano. In: Álvarez Sintés R. *Temas de Medicina General Integral*. Vol. 2. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009. p. 533-7.

20. Bigger Thomas J, Kantor Shepard J, Glessman HA, Perel MJ. Efectos cardiovasculares de los antidepresivos tricíclicos. In: Lipton MA, A Di Mascio, Killam KF, PF Salvans. *Psicofarmacología a los treinta años de progreso*. Tegucigalpa: UNAH; 1982. p. 1159-72.

21. Beers MB. *Manual Merck de Geriátría*. Madrid: Harcourt; 2011.

22. Pal Attri J, Bala N, Chatrath V. Psychiatric patient and anaesthesia. *Indian J Anaesth*. 2012 ; 56 (1): 8-13.

23. Vázquez Moyano M, Uña Orejón R. Tratamiento anestésico del paciente con adicción a drogas. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2011 ; 58: 97-109.

24. Kudoh A, Katagai H, Takase H, Takazawa T. Effect of preoperative discontinuation of antipsychotics in schizophrenic patients on outcome during and after anaesthesia. *Eur J Anaesth*. 2004 ; 21 (4): 414-6.

25. Drugs in the peri-operative period: 1-Stopping or continuing drugs around surgery. *Drug Ther Bull*. 1999 ; 37 (8): 62-4.

26. Campos González M, Cruz Diéguez S, Acosta Isidor S, González Prats I, Aguilera Aguilera T, Rojas Serrano Y. Antidepresivo tricíclico y anestesia. *Rev Cub Med Mil [revista en Internet]*. 2014 [cited 23 Ene 2016] ; 43 (1): [aprox. 6p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572014000100015.

27. Apfelbaum JL, Connis RT, Nickinovich DG; Committee on Standards and Practice Parameters. American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. Practice advisory for the preanesthesia evaluation. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiology*. 2012 ; 116: 522-38.

28. Allegrotti H, Cacheiro F. Interacciones farmacológicas de los antidepresivos y anestesia. *Rev Neurocir*. 2000 ; III (4): 130-2.

29. López-Álvarez A, Román Fernández A, Fernández Vieitez MB, Fossati-Puertas S. Chronic medications in the preoperative period: Should they be stopped?. *Semergen*. 2014 ; 40 (2): 89-96.

30. Sakamoto S, Hasegawa Y, Takata K, Ueno M, Takazawa T, Saito S. Abnormal Low Blood Pressure after Induction of General Anesthesia in a Patient on Medication for Depression. *Masui*. 2015 ; 64 (11): 198-202.