

INTOXICACIÓN POR FARMACOS ANTIARRÍTMICOS

Teresa Caldito Ascargorta y Jara Moncayola Vicén
Servicio de Medicina Intensiva. Complejo Hospitalario de Navarra (CHN)

LIDOCAÍNA:

Se trata de un antiarrítmico clase Ib que presenta una alta afinidad por el estado inactivo del canal de Na⁺, siendo en la actualidad el fármaco de elección en el tratamiento de las taquiarritmias ventriculares graves en el medio hospitalario. Suprime el automatismo del sistema de His-Purkinje, el automatismo anormal y la actividad desencadenada por pospotenciales tempranos y tardíos. A nivel ventricular acorta la duración del potencial de acción (intervalo QT y JT) y del período refractario ventricular ⁽¹⁾.

La administración intravenosa, generalmente es bien tolerada por los pacientes, los mayores efectos secundarios se producen a nivel del SNC ⁽²⁾, sistema cardiovascular y tracto gastrointestinal.

- **Toxicidad neurológica:** dosis dependiente, generalmente se resuelve descendiendo la dosis o interrumpiendo la infusión.

Es particularmente frecuente en ancianos o en pacientes con insuficiencia cardíaca, volúmenes de distribución disminuidos, insuficiencia hepática significativa reduciéndose así el metabolismo de la lidocaína.

- Signos: temblor, insomnio o somnolencia, aturdimiento, disartria, ataxia, depresión, agitación, nistagmus, alucinaciones, labilidad emocional.
- Convulsiones generalizadas.

- **Toxicidad cardiovascular:** Es una complicación infrecuente. Los ancianos y los que presentar cardiopatía preexistente son los que tienen mayor riesgo ⁽³⁾.

- Signos: Bradicardia sinusal, asistolia, hipotensión y shock. Por sobredosificación o administración rápida.

Tratamiento:

- ✓ No hay antídoto: detener la administración
- ✓ Tratamiento sintomático y de soporte:
 - Si convulsiones: diazepam
 - Si hipotensión: infusión de líquidos y si no hay respuesta se iniciará perfusión de vasoactivos.

PROPAFENONA:

Forma parte del grupo de fármacos antiarrítmicos del grupo IC. Presenta una elevada afinidad por el estado activo del canal de Na⁺ y prolonga marcadamente su reactivación, siendo los fármacos que producen mayor depresión de la excitabilidad y conducción intracardiaca, así como mayor incidencia de efectos arritmogénicos.

Produce cierto efecto depresor sobre los canales del calcio. Tiene una discreta actividad simpaticolítica.

Disminuye la frecuencia sinusal y suprime el automatismo del sistema de His-Purkinje, ensancha el QRS, el automatismo anormal y la actividad desencadenada por pospotenciales tempranos o tardíos.

Aproximadamente del 15-20% de los pacientes con propafenona tendrán efectos secundarios que requieren la interrupción del medicamento ⁽⁴⁾.

- Toxicidad cardíaca:

- Efecto inotrópico negativo. Puede producir disminución de la fracción de eyección. En disfunciones previas puede producir insuficiencia cardíaca ⁽⁵⁾.
- Efecto cronotrópico: Puede producir bradicardia.
- Alteraciones de la conducción: Ralentiza la conducción auriculoventricular y causa la prolongación de los intervalos PR y QRS. En raras ocasiones se asocia a bloqueo auriculoventricular.
También puede producir bloqueo de rama izquierda y derecha, que generalmente se da en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente y parece ser dosis- dependiente.
- Efecto proarrítmico: puede desencadenar una taquicardia ventricular sostenida aproximadamente en un 5% de los pacientes, siendo el riesgo mayor en pacientes con cardiopatía estructural.

- Toxicidad SNC: mareos, náuseas y visión borrosa. Cuando aparecen debe disminuirse la dosis o suspenderla si no ceden los síntomas.

- El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede ser parcialmente responsable, porque esta acción puede en sí misma causar síntomas del SNC, incluyendo trastornos del sueño, depresión, somnolencia, fatiga, letargo, alucinaciones, delirio, paranoia y amnesia.
- El bloqueo de los canales de sodio rápidos también puede contribuir a sus efectos adversos en el sistema nervioso central.

- Efectos secundarios pulmonares: Debe usarse con precaución en los pacientes con reactividad de las vías respiratorias.

→ **Intoxicación por propafenona:** Así como los efectos adversos son relativamente frecuentes, la mortalidad por intoxicación es muy rara ⁽⁶⁾.

Síntomas:

- Taquiarritmias ventriculares hemodinámicamente inestables y/o bradiarritmias.

- Insuficiencia cardíaca congestiva e hipotensión secundarios a efectos inotrópicos negativos.
- Convulsiones: la etiología exacta de la actividad convulsiva no está clara, la neurotoxicidad directa o la hipoperfusión cerebral relacionada con arritmias y/o trastornos de la conducción son posibles mecanismos.

La intoxicación se asocia a dosis ingeridas de 1800 a 9000 mg y se han notificado concentraciones séricas de hasta 12.000 ng/ml.

Tratamiento:

- ✓ Glucagón IV
- ✓ Bicarbonato de sodio
- ✓ Suero salino hipertónico
- ✓ Inotrópicos
- ✓ Marcapasos temporal en bloqueos de auriculoventriculares.

FLECAINIDA

Antiarrítmico clase Ic que actúa bloqueando los canales de sodio durante la fase 0 del potencial de acción, retrasando la conducción cardíaca y reduciendo la contractilidad.

La intoxicación es muy infrecuente, con un inicio de acción muy rápido produciendo hipotensión y arritmias cardíacas y una alta mortalidad.

Su aclaramiento se encuentra reducido en los pacientes con insuficiencia renal mientras que su semivida se prolonga en los pacientes con insuficiencia hepática. No existe antídoto y su tratamiento está basado en la experiencia de escasos casos descritos ⁽⁷⁾.

- **Toxicidad cardíaca:**
 - Proarritmia: 5-30%
 - Anomalías de la conducción: debido a su acción sobre los canales del sodio, la flecainida prolonga la despolarización y puede ralentizar la conducción en el nodo AV y el sistema His- Purkinje
 - Incremento PR
 - Aumento de duración del QRS
 - BAV 1º-2º grado
 - Hemodinámico: Efecto inotrópico negativo que puede causar o empeorar la insuficiencia cardíaca (hasta en un 25 %)
 - Síndrome QT largo

Tratamiento de apoyo:

- ✓ Fármacos inotrópicos
- ✓ Colocación de marcapasos transitorio
- ✓ Ventilación mecánica

- ✓ Las TCRR poseen escasa efectividad
 - ✓ El by-pass cardiopulmonar ha sido usado en casos con grave compromiso hemodinámico (8)
 - ✓ El bicarbonato sódico hipertónico ha sido utilizado siendo eficaz en la reducción del tamaño del QRS y en la mejora transitoria de la presión arterial ⁽⁹⁾.
- **Neurotoxicidad asociada a disfunción renal e inhibición de la CYP2D6:** alteraciones visuales, disartria, convulsiones generalizadas.
- Flecainida se acumula en pacientes con insuficiencia renal por la prolongación de la eliminación plasmática. No se elimina de manera eficiente mediante diálisis.
 - Inhibidores de la CYP2D6: inhibidores de la recaptación de la serotonina, fluoxetina y paroxetina.

BETABLOQUEANTES

Los betabloqueantes antagonizan los receptores que activan las protein quinasas responsables de la fosforilación de las proteínas.

Son intoxicaciones poco frecuentes, pero pueden ser especialmente severas, con una mortalidad de hasta el 4-5%.

Son más frecuentes en mayores de 50 años, en tratamiento con propanolol ⁽¹⁰⁾.

Clínica:

- Bradicardia
- Hipotensión
- Shock cardiogénico
- Parada cardíaca por disociación electromecánica
- Bloqueo auriculoventricular tercer grado
- Asistolia
- Torsade de pointes

En el ECG pueden aparecer signos de intoxicación entre 20 minutos y 3 horas tras la ingesta. El alargamiento del QRS > 0.12 segundos o del QT son signos de gravedad ⁽¹¹⁾

Otros síntomas: Los betabloqueantes son lipofílicos y tienden a acumularse en tejidos ricos en lípidos como el SNC produciendo somnolencia, convulsiones y coma.

También puede producir acidosis láctica, hiperpotasemia por insuficiencia renal, hipocalcemia e hipoglucemia.

A nivel respiratorio puede producir broncoconstricción.

Tratamiento:

- Descontaminación digestiva antes de 2 horas postingesta o administración de carbón activado.

- Sueroterapia con cristaloides.
- Bradicardia aislada: atropina 0.5 mg IV, repetir hasta 3 mg. Si QT largo o no respuesta se puede administrar isoprenalina a dosis elevadas de 2-4 mcg/kg/min. Si no hay respuesta será preciso la colocación de marcapasos transitorio.
- Shock refractario:
 - Inicio de perfusión de noradrenalina (2 mcg/min).
 - Insulina + glucosa iv.
 - Emulsión lipídica.
 - En situaciones de shock cardiogénico refractario a tratamiento médico a dosis plenas podría considerarse el inicio de ECMO (ver capítulo uso de soporte vital extracorpóreo en intoxicaciones).
 - Índice cardíaco $<2 \text{ L/min/m}^2$) e hipotensión (PAS $< 90\text{mmHg}$) a pesar de adecuada reposición hídrica, inotrópicos a dosis altas y balón de contrapulsación intraaórtico.

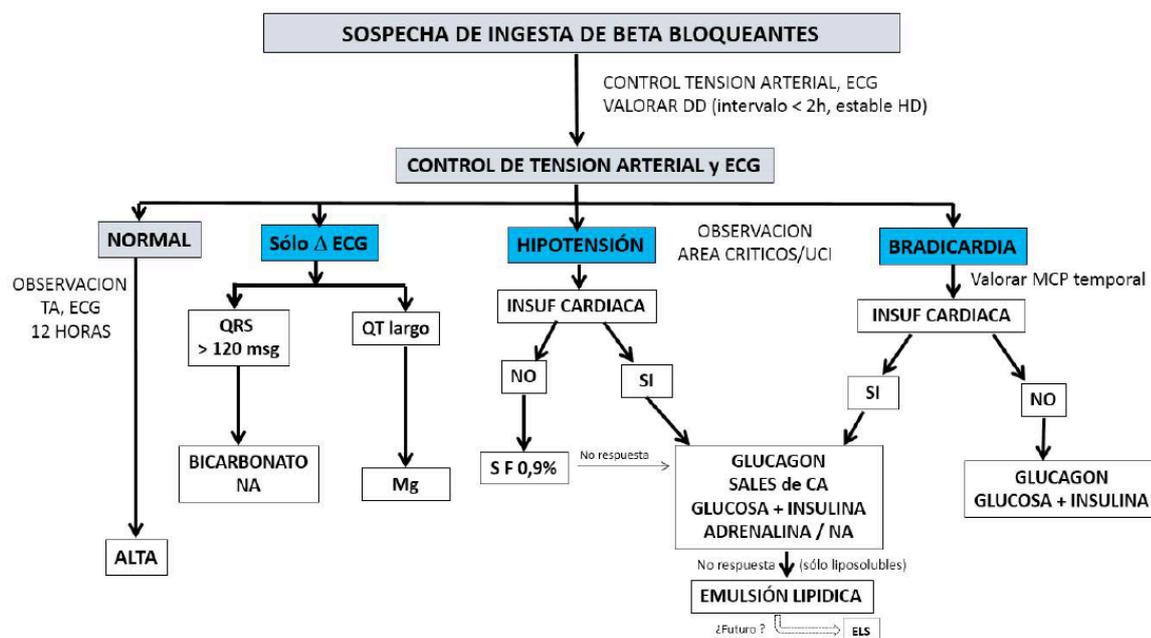
- Antídotos específicos:
 - Glucagón: activa la membrana permitiendo la entrada de calcio por un receptor diferente. 3 mg (0.05 mg/kg) en un minuto y luego si es necesario 5 mg y perfusión continua a 5 mg/h. Control de equilibrio ácido- básico, potasio y glucemias. Se mantiene en nevera.
 - Sales de Calcio IV.
- Bicarbonato iv 1M.
- Arritmias ventriculares: Magnesio 2g iv en bolo o perfusión según magnesio en sangre.
- Tratamiento sintomático:
 - Broncoespasmo: beta2agonistas
 - Convulsiones: diazepam y fenitoína

Si no es capaz de defender la vía aérea será preciso proceder a la intubación orotraqueal en ingreso en Unidad de Cuidados intensivos (cuidado estimulación vagal).

Si la dosis ha sido elevada y se encuentra en situación grave se realiza intubación y lavado gástrico con carbón activado o incluso lavado intestinal total con polietilenglicol.

(ver algoritmo de Antagonistas del calcio)

Algoritmo. Experto Toxicología. Con permiso del autor, Jordi Puiguriguer.



DESTINO

Observación 12 horas si esta asintomático y 24 horas en caso de comprimidos retard

En pacientes sintomáticos vigilancia durante 48-72 horas, mejor en Unidades de Cuidados Intensivos.

AMIODARONA

Bloquea los canales de potasio es un fármaco antiarrítmico altamente efectivo. Su efecto principal consiste en el bloqueo de los canales de potasio, aunque también puede bloquear los canales de sodio y calcio y los receptores adrenérgicos alfa y beta.

Se trata de un fármaco con alta incidencia de efectos adversos, a pesar de administrar dosis bajas del mismo. Algunos de los efectos se deben a la acumulación de amiodarona en los tejidos en tratamiento de larga duración, y no se observan en tratamientos intravenosos de corta duración.

Es un fármaco con una vida media larga (25 a 100 días), con potenciales efectos adversos, por lo que hacen necesaria una monitorización adecuada.

EFFECTOS ADVERSOS DE LA AMIODARONA ORAL

- **Pulmonares:** el efecto tóxico pulmonar es el responsable de la mayor parte de las muertes causadas por el tratamiento con amiodarona.

El efecto tóxico pulmonar está relacionado con el efecto acumulativo total, más que con los niveles de fármaco de manera puntual. Por lo tanto es más probable observarlo en pacientes que lleven varios meses o años bajo tratamiento.

La forma de afectación pulmonar es diversa: neumonitis intersticial crónica, neumonía organizada, SDRA, masa pulmonar.

Clínicamente se manifiesta como tos y disnea, a veces acompañados de dolor pleurítico, pérdida de peso y fiebre.

Los estudios de función pulmonar no predicen la toxicidad pulmonar. Se trata de un diagnóstico de exclusión.

Tratamiento: suspender el tratamiento con amiodarona. Considerar la terapia con corticoesteroides: 40-60 mg de prednisona/día; con una duración de entre dos y seis meses.

- **Afectación tiroidea:** tanto el hipo como el hipertiroidismo se asocian con la toma de amiodarona, aunque el riesgo es bajo cuando se usan dosis menores a 400 mg/día.
- **Cardiotoxicidad:**
 - o Por su actividad sobre los canales de calcio, puede provocar bradicardia sinusal o BAV.
 - o Por su actividad sobre los canales de potasio, puede ser proarrítmico, prolongando el QT, e incluso provocar torsión de puntas; aunque la incidencia es baja.

Se recomienda disminuir la dosis o incluso interrumpir su administración.

- **Hepatotoxicidad:** puede provocar elevación de transaminasas. A pesar de cursar de manera asintomática, la elevación de las cifras de ALT o AST por encima de dos veces su valor normal, obliga a reducir la dosis de amiodarona o incluso a interrumpir su administración.

En menos del 3% de los pacientes puede provocar hepatitis o cirrosis.

La incidencia de hepatotoxicidad se reduce de manera significativa utilizando dosis de amiodarona entre 150 y 300 mg/día.

- **Oculares:** Microdepósitos corneales: en los que la han recibido amiodarona durante periodos largos. Se producen por la secreción de amiodarona por la glándula lacrimal, acumulándose en la superficie de la córnea. La formación de microdepósitos es dosis dependiente, y es reversible tras siete meses de suspensión del tratamiento. No reduce la agudeza visual. La presencia de microdepósitos no es contraindicación para continuar el tratamiento.
- **Neuropatía óptica:** puede ser uni o bilateral, y en este caso sí produce pérdida de la agudeza visual. Parece que la prevalencia aumenta con el tiempo de toma del fármaco, aunque hoy en día son necesarios más estudios para establecer esta relación.

Otras:

Fotosensibilidad; alteraciones gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento; clínica neurológica como temblor, ataxia o parestesias o alteraciones del sueño.

Estos efectos son más comunes al principio del tratamiento o en pacientes que requieren dosis mayores de antiarrítmico.

En un pequeño número de pacientes se han descrito también alteraciones genitourinarias como epididimitis estéril o disfunción sexual. En estos casos suele ser suficiente con reducir la dosis de amiodarona, evitando así procedimientos más invasivos.

AMIODARONA INTRAVENOSA

El perfil farmacológico y electrofisiológico de la amiodarona oral y la intravenosa es diferente. Muchos de los efectos adversos observados con la amiodarona oral se deben al acúmulo de fármaco en los tejidos tras terapias prolongadas, y no se observan en los tratamientos con amiodarona intravenosa, ya que son más recortados en el tiempo ⁽¹²⁾.

Uno de los efectos adversos más frecuentes con la administración de amiodarona intravenosa es la hipotensión, que ocurre en aproximadamente el 26% de los pacientes.

También se relaciona, aunque en un bajo porcentaje, con aparición de otras arritmias como torsade de pointes o incluso en algún caso puede conducir a la fibrilación ventricular.

Otros efectos como bradicardia, asistolia, shock; náuseas y vómitos o alteraciones de la función hepática, ocurren en un bajo porcentaje de los pacientes. El SDRA es una complicación rara ⁽¹³⁾.

INTERACCIÓN CON OTROS FÁRMACOS

Hay que tener en cuenta que la amiodarona es un fármaco de unión a proteínas plasmáticas en un alto porcentaje, por lo que puede alterar la concentración plasmática de otras drogas. Además, también puede interferir en el metabolismo hepático de otros fármacos antiarrítmicos. Este hecho debe tenerse en cuenta ya que puede persistir hasta tres meses después de la suspensión del tratamiento con amiodarona, dada la vida media prolongada del fármaco (entre 25 y 100 días).

- Digoxina: pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina, produciendo toxicidad. Se recomienda medir los niveles de la misma dentro de los tres primeros días de inicio del tratamiento con amiodarona.
- Warfarina: normalmente es preciso reducir la dosis de warfarina en un 25% para prevenir la elevación del INR, con el potencial riesgo de sangrado.

SOTALOL

Es un antiarrítmico de clase III, utilizado en el tratamiento de arritmias tanto auriculares como ventriculares.

Existen dos isómeros del fármaco, responsables de sus propiedades antiarrítmicas:

- La forma d-isómero, es responsable de prolongar la repolarización.
- La forma l-isómero prolonga la repolarización y tiene actividad betabloqueante.

La actividad antiarrítmica del sotalol se lleva a cabo principalmente por su propiedad como fármaco del grupo III: prolongar la repolarización, actuando sobre los canales de potasio en la fase 3 del potencial de acción.

El efecto del sotalol en la duración del potencial de acción muestra dependencia de uso reverso, lo que significa que hay una relación inversa entre la frecuencia cardíaca y el intervalo QT. El intervalo QT se va prolongando según la frecuencia cardíaca enlentece.

Cambios en el ECG:

- Disminuye la FC y prolonga el intervalo PR
- El QT se prolonga de manera dosis dependiente

El tratamiento con sotalol debe iniciarse bajo monitorización ya que puede producir bradicardia y es proarrítmico, más probables al inicio del tratamiento, sobre todo en las primeras 24h.

La dosis inicial oral recomendada es de 80 mg dos veces al día tanto para el tratamiento de las arritmias ventriculares como la fibrilación auricular, pudiendo aumentarse hasta 240 ó 320 mg/día. El ajuste de dosis debe realizarse en intervalos de tres días.

- **Insuficiencia renal**

La eliminación del fármaco es por vía renal, por lo que la vida media se prolonga en pacientes con insuficiencia renal, debiendo ajustar la dosis administrada. Los pacientes con insuficiencia renal severa están en riesgo de arritmias ventriculares potencialmente fatales a pesar de utilizar dosis bajas del fármaco.

Cuando se utiliza para el tratamiento de la FA, está contraindicado si el aclaramiento de Creatinina está por debajo de 40 ml/min.

El sotalol debe evitarse en pacientes con síndrome del **QT largo** (congénito o adquirido), por riesgo de mayor aumento del QT y proarritmia, especialmente Torsade de Pointes. También la hipomagnesemia e hipokalemia son factores de riesgo para la provocación de arritmias.

La relación entre la dosis de sotalol y la prolongación del QT es lineal.

EFFECTOS ADVERSOS PRINCIPALES

Generalmente es bien tolerado, aunque entre sus principales efectos adversos están la fatiga, disnea, mareo y astenia. La toxicidad cardíaca manifestada como bradicardia y proarritmia (Torsade de Pointes) son las más preocupantes. Como se ha dicho anteriormente, son más frecuentes al inicio (sobre todo los 3 primeros días) y al aumentar la dosis, por lo que debe realizarse bajo monitorización.

Además, tiene el potencial de producir todos los efectos inducidos por el betabloqueo, incluyendo la bradicardia sinusal y bloqueos auriculoventriculares (bloqueos de 2º y 3º grado en menos del 1%).

Puede provocar fallo cardíaco en pacientes con historia previa, especialmente en aquellos con fracción de eyección < del 30% ⁽¹⁴⁾.

CONTRAINDICACIONES

No debe administrarse en pacientes con asma no controlado, bradicardia sinusal, BAV de 2º y 3º grado, síndrome de QT largo, shock cardiogénico o fallo cardíaco no controlado.

La interrupción brusca de sotalol puede precipitar arritmias y, posiblemente, un infarto de miocardio. Si el fármaco debe interrumpirse abruptamente, debe ser considerado el uso temporal de un betabloqueante alternativo. Se recomienda reducir la dosis gradualmente durante 1 ó 2 semanas.

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Son fármacos utilizados ampliamente en la clínica, para el tratamiento de la angina y arritmias cardíacas entre otros.

Hay dos tipos de preparados: liberación inmediata y liberación prolongada.

Se dividen en dos grupos principalmente, que se diferencian por su efecto predominante:

- Dihidropiridínicos (nifedipino, amlodipino): bloquean los canales de calcio tipo-L, localizados principalmente en el músculo liso de los vasos sanguíneos. Acción principalmente vasodilatadora, con escaso efecto sobre la contractilidad o la conducción cardíacas a dosis estándar.

- No dihidropiridínicos (verapamilo, diltiazem): con selectividad para bloquear los canales de calcio tipo-L del miocardio. Tienen efecto depresor sobre la conducción y contractilidad cardíaca.

La intoxicación por el primero de los grupos se caracteriza clínicamente por vasodilatación arterial, y al no actuar sobre los receptores miocárdicos, taquicardia refleja en respuesta a la hipotensión.

En cambio, la intoxicación por no dihidropiridínicos causa vasodilatación periférica, descenso del inotropismo cardíaco y bradicardia ⁽¹⁵⁾.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que según se aumenta la dosis administrada, esta selectividad puede perderse, pudiendo también afectar al sistema de conducción del miocardio (bradicardia e inotropismo negativo) la intoxicación por el grupo de los dihidropiridínicos.

* Formulaciones de liberación prolongada: con este tipo de formulaciones la absorción es más impredecible, pudiendo prolongarse la duración de la toxicidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Ante la sospecha de intoxicación, en primer lugar, hay que intentar determinar el tiempo desde la ingestión, tipo de calcioantagonista y cantidad.

La ingesta de 5 a 10 veces la dosis habitual puede desarrollar signos de intoxicación severa.

- Hipotensión (se puede observar con cualquiera de los dos grupos de calcioantagonistas)
- Bradicardia: más frecuentemente tras intoxicación por verapamilo y diltiazem, aunque también es posible que aparezca con intoxicación grave por el grupo de los dihidropiridínicos.
- Pueden aparecer signos de insuficiencia cardíaca como ingurgitación yugular o crepitantes a la auscultación pulmonar.
- A pesar de la hipotensión, inicialmente suelen mantener un buen nivel de conciencia (probablemente debido al efecto neuroprotector de los calcioantagonistas). Sin embargo, hay que vigilarlo estrechamente ya que el nivel neurológico puede deteriorarse rápidamente una vez que se ve comprometida la perfusión cerebral.

EXPLORACIÓN

La determinación de niveles de calcioantagonista no está disponible de manera rutinaria, por eso el diagnóstico depende en gran medida de la historia clínica y las manifestaciones clínicas.

En el diagnóstico diferencial de una bradicardia inexplicada tendremos que tener en cuenta otros fármacos como betabloqueantes, clonidina y digoxina; además de los calcioantagonistas.

Siempre deberemos excluir, a pesar de la historia clínica, la presencia de patología cardíaca estructural e isquemia miocárdica.

- ECG: se encontrarán alteraciones en el PR (prolongado), así como bradiarritmia.

- Glucemia: puede aparecer hiperglucemia como resultado de la inhibición de liberación de insulina mediada por los calcioantagonistas.

La presencia de hiperglucemia en un paciente no diabético con sospecha de intoxicación por fármacos antiarrítmicos puede ayudar a distinguir la intoxicación por calcioantagonistas de la intoxicación por betabloquantes.

- En todos los pacientes con intención autolítica se recomienda solicitar niveles de salicilatos y acetaminofeno para descartar o confirmar coingestión.

- Analítica sanguínea con electrolitos, función renal...

MANEJO DE LOS PACIENTES CON INTOXICACIÓN POR CALCIOANTAGONISTAS

En primer lugar, evaluar y asegurar el ABC (vía aérea, respiración, circulación). Recordad que estos pacientes pueden mantener inicialmente un adecuado nivel de conciencia pero que éste puede deteriorarse rápidamente, por lo que es imprescindible la reevaluación continua.

Circulación: la hipotensión y bradicardia pueden ser refractarias a pesar del tratamiento.

- Se iniciará la infusión intravenosa de cristaloides con SSF 0.9% en bolos de 500 – 1000 ml.
- Bradicardia: 0,5 - 1 mg de atropina iv, repetible cada 3 minutos, hasta un máximo de 3 mg.
- CALCIO intravenoso, para la hipotensión y/o bradicardia:
- Es posible administrarlo de dos maneras (bolo intravenoso o infusión continua).
- Existen dos formulaciones: cloruro cálcico y gluconato cálcico.
 - ✓ Cloruro cálcico: debe administrarse por vía central. Dosis: 10 a 20 ml de solución al 10% a pasar en 10 minutos. Se puede repetir la dosis si no ha habido efecto cada 20 minutos, hasta un máximo de 4 veces.
 - ✓ Gluconato cálcico: puede administrarse por vía periférica, porque la concentración de calcio de esta formulación es menor (un tercio del anterior) y es menos irritativo.

Se administran 30 – 60 ml de gluconato cálcico al 10%.

→ En infusión continua: 0,5 mEq de calcio/kg/h. (En el caso del cloruro cálcico al 10% son 0,2 -0,4 ml/kg/h; y para el gluconato cálcico al 10% 0,6-1,2 ml/kg/h). Durante la administración de calcio es necesario monitorizar la concentración de calcio iónico o sérico cada 2h; y realizar ECG seriados para evidenciar signos de hipercalcemia.

- GLUCAGÓN (bradicardia):

Efecto mediado por aumentar los niveles de AMPc intracelular, aumentando la frecuencia cardíaca. No tiene efecto sobre la hipotensión.

Dosis: 1 – 5 mg iv en bolo. Repetible dos veces más con un intervalo de 10 minutos (máximo de 15 mg).

Se puede administrar una infusión continua a una dosis horaria equivalente a la dosis administrada en bolo a la cual se ha obtenido respuesta.

- VASOPRESORES:

- Noradrenalina es el vasopresor de elección. Dosis: infusión iv continua a 2 mcg/min. Control estrecho de la tensión arterial hasta obtener cifras de TAM en torno a 65 mmHg; TAS > 100 mmHg.

Se puede incrementar la dosis a razón de unos 10 mcg/min si persiste la hipotensión.

- Si a pesar de dosis máximas de noradrenalina no se consigue aumentar la TA, se recomienda asociar otro vasopresor, como adrenalina o dopamina. Para ello se recomienda una monitorización hemodinámica invasiva o ecocardiografía para ver si el fallo está más en relación con un fallo de inotropismo o de resistencia vascular.

- INSULINA y GLUCOSA (hipotensión): Dosis elevadas de insulina poseen efecto inotrópico positivo.

Previo a la administración de insulina es necesario corregir la relativa hipoglucemia e hipopotasemia.

✓ Si la glucemia inicial es < 150 mg/dl, administrar 50 ml de dextrosa al 50%, iv.

✓ Si la concentración de K < 3 mmol/l, administrar 20 mEq de potasio iv. Medir la concentración de potasio sérico cada 30 min hasta que se estabilice y posteriormente cada una o dos horas. La reposición de magnesio es necesaria en los pacientes con hipokalemia.

- Insulina: 1U/kg iv de insulina rápida. Tras el bolus, se inicia perfusión de insulina a 0,5 U/kg/h iv, hasta que se corrija la hipotensión o hasta un máximo de 2 U/kg/h.

La respuesta hemodinámica a la administración de insulina aparece a los 30-60 min.

No todos los pacientes precisarán aporte de dextrosa ya que a menudo la sobredosis de calcioantagonistas produce hiperglucemia refractaria a dosis elevadas de insulina. Si es necesario, se mantiene la glucemia con infusión iv de dextrosa de 0,5 – 1 g/kg/h.

- DESCONTAMINACIÓN DIGESTIVA:

- Lavado gástrico: en pacientes que se presentan dentro de las 2 primeras horas tras una ingestión potencialmente peligrosa.

- Debe administrarse carbón activado incluso si están asintomáticos. Máxima efectividad dentro de la primera hora tras la ingestión.

Debe evitarse en pacientes con disminución del nivel de consciencia, a no ser que sean previamente intubados.

Dosis: 1g/kg, hasta un máximo de 50 g .

- Lavado intestinal: solo para intoxicaciones por formulaciones de liberación prolongada. Si hay certeza de ingestión, sobre todo por

verapamilo o diltiazem, debe iniciarse incluso en pacientes asintomáticos (2 L/h vía oral de solución de polietilenglicol).

Si hay duda sobre la ingestión, el lavado intestinal debe retrasarse hasta que el paciente desarrolle signos o síntomas de toxicidad.

- Terapia de emulsión lipídica: pueden ser beneficiosos en intoxicaciones por verapamilo, beta bloqueantes, algunos antidepresivos tricíclicos, bupivacaína, que estén hemodinámicamente inestables y no mejoran con las medidas anteriores

Cuidado, porque la terapia lipídica podría interferir con algunas mediciones de laboratorio, necesarias durante la monitorización del tratamiento.

- Inhibidores de la fosfodiesterasa: aumentan el AMPc, evitando la degradación intracelular del mismo. No se recomienda su uso de rutina, ya que en algunos casos pueden exacerbar la hipotensión.
- Otros:
 - ✓ Levosimendán: estudios limitados, no recomendado su uso rutinario, ya que posee cierta actividad fosfodiesterasa, que puede exacerbar la hipotensión.
 - ✓ MCP transvenoso: puede ayudar a la conducción eléctrica pero no va a contrarrestar el efecto inotrope negativo del fármaco, y no va a corregir la hipotensión.
 - ✓ También pueden ser considerados la colocación de balón intraaórtico de contrapulsación; o ECMO.
 - ✓ La hemodiálisis no es efectiva.

Como resumen, la aproximación para los pacientes:

- Muy sintomáticos, con signos de **intoxicación grave** (hipotensión severa y bradicardia, refractarias a fluidoterapia y atropina), se recomienda el inicio de las medidas descritas anteriormente de **manera simultánea** ⁽¹⁶⁾:

- ✓ Asegurar la vía aérea (evitar el uso de agentes hipotensores para la inducción)
- ✓ Administración simultánea de bolos adicionales de solución salina iv
- ✓ Calcio intravenoso
- ✓ Glucagón intravenoso
- ✓ Insulina-glucosa iv
- ✓ Soporte vasopresor
- ✓ Terapia de emulsión lipídica iv

- Pacientes con signos de **intoxicación moderada** (hipotensión y bradicardia moderadas): en función de la respuesta del paciente a la administración iv de fluidoterapia y atropina; se añadirán el resto de medidas, pero de **manera escalonada**, evaluando la respuesta a cada una de ellas.

- ✓ Administración simultánea de bolos adicionales de solución salina iv

- ✓ Calcio intravenoso
- ✓ Glucagón intravenoso
- ✓ Insulina-glucosa iv
- ✓ Soporte vasopresor
- ✓ Terapia de emulsión lipídica iv

15 minutos es un tiempo razonable para evaluar la respuesta a la terapia instaurada con anterioridad.

Por ejemplo, si la hipotensión no responde a la administración iv de fluidos, se administra calcio intravenoso. Si con esta medida se resuelve la hipotensión, no pasaríamos a administrar glucagón iv.

- Pacientes asintomáticos: se recomienda mantener un periodo de observación con estos pacientes de unas 8h. Si se trata de una ingesta por preparaciones de liberación retardada, se recomienda un periodo de observación y monitorización hemodinámica de 24h.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Tamargo J, Valenzuela C, Delpón E. New insights into the pharmacology of sodium channel blockers. *Eur Heart J* 1992; 13(supl F): 2-13.
2. Character of adverse effects of prophylactic lidocaine in the coronary care unit. Rademaker AW, Kellen J, Tam YK, Wyse DG *Clin Pharmacol Ther.* 1986;40(1):71.
3. Hemodynamic effects of lidocaine in patients with heart disease. Schumacher RR, Lieberson AD, Childress RH, Williams JF Jr. *Circulation.* 1968;37(6):965.
4. Safety and tolerability of long-term propafenone therapy for supraventricular tachyarrhythmias. The Propafenone Multicenter Study Group Podrid PJ, Anderson JL. *Am J Cardiol.* 1996;78(4):430.
5. Propafenone therapy for ventricular tachycardia in the setting of congestive heart failure. Brodsky MA, Allen BJ, Abate D, Henry WL. *Am Heart J.* 1985;110(4):794.
6. Fatal propafenone overdoses: case reports and a review of the literature. Clarot F, GoulléJP, Horst M, Vaz E, Lacroix C, Proust B. *J Anal Toxicol.* 2003;27(8):595.
7. M. Doniz Campos, G. Illodo Miramontes, B. Bobillo, T. Otero Amoedo, P. Filgueira, F. Rey López, J.C. Diz Gómez. Intoxicación por flecainida. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2010;57:596-8.
8. Auzinger GM, Scheinkestel CD. Successful extracorporeal life support in a case of severe flecainide intoxication. *Crit Care Med.* 2001; 29(4):887- 90).
9. Lovecchio F, Berlin R, Brubacher JR, Sholar JB. Hypertonic sodium bicarbonate in an acute flecainide overdose. *Am J Emerg Med.* 1998; 16:534-7.

10. Zicha S, Tsuji Y, Shiroshita-Takeshita A, Nattel S. Beta-blockers as antiarrhythmic agents. *Handb Exp Pharmacol* 2006; 171:235-266.
11. Love JN, Enlow B, Howell JM, Klein-Schwartz W, Litovitz TL. Electrocardiographic changes associated with beta-blocker toxicity. *Ann Emerg Med* 2002; 40: 603-610
12. Osés I, Burillo-Putze G, Munné P, Nogué S, Pinillos MA. Intoxicaciones medicamentosas. Psicofármacos y antiarrítmicos. *Anales Sis San Navarra* 2003; 26: 49-63.
13. Giardina EG. Monitoring and management of amiodarone side effects. UP TO DATE. 2017
14. Giardina EG. Therapeutic use and major side effects of sotalol. UP TO DATE 2016
15. Eisenberg MJ, Brox A, Bestawros -an. Calcium channel blockers: an update. *Am J Med* 2004; 116:35.
16. Barrueto F. Calcium channel blocker poisoning. UP TO DATE. Dec 2017

INTOXICACIÓN por ANTAGONISTAS DEL CALCIO (A.C.) en adultos

Miguel A. Pirelló
José M^a Arraza
Urgencias
2016

