

# Experiencia en el manejo de intoxicaciones por Betabloqueadores y Calcioantagonistas: serie de casos y revisión de la literatura

Duque JJ<sup>1</sup>, Caicedo J<sup>2</sup>, Estrada AF<sup>3</sup>, Berrouet MC<sup>4</sup>, Zuluaga-Gómez M<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup>Médico Universidad San Martín. Residente Medicina de Urgencias, Universidad CES, Línea de Investigación Medicina de Urgencias y Toxicología CES. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup>Especialista en Medicina de Urgencias, Universidad CES. Urgentóloga Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup>Especialista en Medicina de Urgencias, Universidad CES. Urgentólogo Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. Especialista en Gerencia de IPS. Docente de cátedra Facultad de Medicina UPB. Docente Adscrito Universidad CES. Línea de Investigación Medicina de Urgencias y Toxicología CES. Medellín, Colombia.

<sup>4</sup>Especialista en Toxicología Clínica Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Toxicóloga Hospital General de Medellín, Clínica SOMA. Docente de farmacología y Toxicología Universidad CES. Línea de Investigación Medicina de Urgencias y Toxicología CES. Grupo de investigación HGM – CES. Medellín, Colombia.

<sup>5</sup>Médico Universidad Pontificia Bolivariana. Residente Medicina de Urgencias, Universidad CES, Medellín, Colombia. Estudiante de la Especialización en Gerencia de IPS, Universidad CES. Línea de Investigación Medicina de Urgencias y Toxicología CES. Medellín, Colombia.

**Resumen:** La intoxicación por betabloqueantes y calcio antagonistas suele generar una gran morbilidad y mortalidad secundaria a sus efectos tóxicos cardiovasculares, como son los trastornos de la conducción cardíaca y la caída en la resistencia vascular periférica. En sobredosis, los beta bloqueantes y calcio antagonistas tienen similar presentación clínica y su tratamiento suele ser común entre ellos, en varios puntos del manejo. Estas intoxicaciones, a menudo, son refractarias al manejo médico estándar, por lo que las intervenciones a realizar deben ser ordenadas y estandarizadas con conocimiento profundo de la farmacología. Las emulsiones lipídicas no son el tratamiento de primera línea para las intoxicaciones por calcio antagonistas y betabloqueantes y se usan solamente cuando se han agotado las otras opciones terapéuticas descritas, siendo una alternativa eficaz para el manejo de este tipo de intoxicaciones. En este trabajo se pretende, con una serie de casos y revisión de la literatura, analizar la evidencia disponible en el paso a paso del abordaje y tratamiento de los pacientes intoxicados por calcio antagonistas y betabloqueantes planteando un algoritmo de manejo.

**Palabras clave:** Bloqueadores de los canales de Calcio; Antagonistas Adrenérgicos beta; Emulsiones grasas intravenosas; Técnica de Clampeo de la Glucosa; Glucagón.

**Abstract:** *Experience in the management of intoxications by Beta-blockers and Calcium-antagonists: case series and review.*

The poisoning by beta blockers and calcium antagonists usually generates great morbidity and mortality secondary to its cardiovascular toxic effects such as cardiac conduction disorders and the decrease in peripheral vascular resistance. In overdose beta blockers and calcium antagonists have a similar clinical presentation and their treatment usually overcomes, these poisonings are often refractory to standard medical management so the interventions to be performed must be ordered and standardized with deep knowledge of pharmacology. Lipid emulsions are not the first-line treatment for antagonistic calcium blockers and beta blockers, they are used only when the other therapeutic options described have been exhausted but they are an effective alternative for the management of this type of poisoning. It is intended with this series of cases and review of the literature to analyze the evidence available in the step-by-step approach and treatment of calcium-poisoning patients antagonists and beta blockers posing a management algorithm.

**Key words:** Calcium Channel Blockers; Adrenergic beta-Antagonists; Far Emulsions, Intravenous; Glucose Clamp Technique; Glucagon.

## Introducción

La intoxicación por betabloqueadores y calcio antagonistas puede ser el resultado de una ingesta no intencional, un intento suicida o un error en la dosificación de la medicación, generando gran morbilidad y mortalidad secundaria a sus efectos tóxicos cardiovasculares,

principalmente por los trastornos de la conducción cardíaca y la caída en la resistencia vascular periférica (Truit et al, 2012. Mowry et al 2015. Love et al, 2000). Según el reporte anual de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) del 2014- 2015, en Estados Unidos aproximadamente 2.277 personas al año son tratadas en los servicios de urgencias como consecuencia de una intoxicación, de éstas el 47,6% corresponden a medicamentos de formulación habitual donde resaltan los calcio antagonistas y beta bloqueantes (Mowry et al 2015).

En Colombia se puede observar cómo las intoxicaciones han aumentado en los últimos años. El Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) para el período entre 2017-2018 reporta una incidencia de 55.6 casos por cada 100.000 habitantes y para el mes de Agosto del 2019 se reportan 2967 casos de toxicidad por medicamentos, con una letalidad de 3,4 por cada 100.000 (Instituto Nacional de Salud, 2019). Estrada et al, (2018) encontró en un período de 4 años en tres instituciones participantes de la ciudad de Medellín (Colombia), que el 19,3% de los casos por intoxicación se debió a medicamentos de uso común incluyendo betabloqueadores y calcio antagonistas, con un 74% de intención suicida (Estrada et al, 2018).

Los betabloqueantes ejercen sus efectos farmacológicos a través de receptores beta, aunque existen algunos con efecto alfa. En el miocito, el receptor beta se encuentra acoplado a proteínas G y cuando el receptor es estimulado por el fármaco, aumentan los niveles de Adenosin Monofosfato Cíclico (AMP) y la actividad de la proteinquinasa A, lo que inicia una serie de procesos de fosforilación que finalmente llevan al aumento del nivel del calcio intracelular de la siguiente forma: se activan los canales de calcio tipo L en la membrana celular, permitiendo la entrada de calcio a la célula, además se libera calcio al citoplasma desde las reservas que se encuentran en el retículo sarcoplásmico (Shepherd, 2008; Heath, 1984). Los iones de calcio se unen a la troponina C en el complejo de la troponina desplazando a la tropomiosina y permitiendo la unión de los filamentos de actina con miosina, lo que permite el acortamiento de las fibras musculares para que se de la contracción muscular. Por lo tanto, se debe entender que al ejercer su efecto farmacológico el betabloqueante produce un efecto inotrópico negativo al inhibir todo este mecanismo fisiológico (Shepherd, 2008; Heath, 1984; Bangash et al, 2015).

Los calcio antagonistas ejercen sus efectos a través de la interacción directa y antagonismo de los canales de calcio tipo L, tanto en el miocito cardíaco (los subtipos no dihidropiridínicos) como en el músculo liso vascular periférico (los subtipos dihidropiridínicos) permitiendo la entrada del calcio a la célula, y por estos mecanismos estos medicamentos producirían efectos inotrópicos negativos y vasodilatación (Shepherd, 2008; Kerns, 2007).

Es importante, por lo tanto, comprender el mecanismo de acción de los beta bloqueantes y calcio antagonistas, ya que la vía final común de ambos será el calcio, el cual es absolutamente necesario en la contractilidad del miocito. Es por esto que en la intoxicación con dichas sustancias generará disminución del cronotropismo, dromotropismo e inotropismo cardíaco que se manifestará

\*e-mail: mateozg92@hotmail.com

como depresión en la contractilidad cardíaca, bradicardia, bloqueos de la conducción aurículo-ventricular en distinto grado y vasodilatación periférica, por lo que estos pacientes pueden llegar a los servicios de urgencias en choque hemodinámico de difícil manejo (Shepherd, 2008; Heath, 1984; Kerns, 2007).

En sobredosis, los beta bloqueantes y calcio antagonistas tienen similar presentación clínica y su tratamiento suele ser común entre ellos, en varios puntos críticos del manejo. Estas intoxicaciones a menudo son refractarias al manejo médico estándar, por lo que las intervenciones a realizar deben ser ordenadas y estandarizadas con conocimiento profundo de la farmacología (Olson et al, 2009).

Se describen interacciones farmacológicas de importancia clínica de los calcio antagonistas con distintos medicamentos como Digoxina (aumentando entre un 40 a un 90% las concentraciones de la misma), Alfa bloqueantes (potenciando el efecto hipotensor en caso de intoxicación con alguno de esta familia) y betabloqueadores (propiciando las concentraciones de este último además de aumentar el riesgo de trastornos en la conducción y generar disfunción sistólica con choque cardiogénico). Otros medicamentos, como Fenitoina o Rifampicina al ser inductores enzimáticos podrán reducir la biodisponibilidad del calcioantagonista (Bendersky et al, 1997; Taddei et al, 2001).

El efecto de bloqueo generado, tanto por los calcio antagonistas como los beta bloqueadores, genera además bloqueo en células beta a nivel pancreático, previniendo la liberación de insulina. Ello genera hipoinsulinemia y resistencia a la insulina, causando hiperglicemia o en algunos pacientes crisis hiperglicémica cetósica. En este estado de estrés cardiovascular, los miocitos pasarán de utilizar como sustrato ácidos grasos libres a glucosa (Silverthorn et al, 2010; Kumar et al, 2018).

Así mismo, a nivel sistémico podrá conllevar a hipoperfusión cerebral, resultado de la hipotensión severa, generando alteración del nivel de conciencia, convulsiones o encefalopatía. Habrá además, tendencia a la acidosis láctica como resultado del metabolismo anaerobio y la pobre perfusión tisular, por disminución en la conversión del lactato a piruvato en la mitocondria debido a la disminución de entrada del calcio a la célula (Kumar et al, 2018). Se describe además lesión renal aguda por estado de hipotensión e hipoperfusión, siendo de origen prerrenal y llevando incluso a isquemia renal. El edema pulmonar no cardiogénico será resultado de la vasodilatación pulmonar y extravasación alveolar del fluido, por lo que la reanimación hídrica excesiva puede empeorar el cuadro clínico (Stephen et al, 2019. Siddiqi et al, 2014).

La presente revisión y reporte de serie de casos clínicos pretende revisar y estudiar la evidencia disponible en el paso a paso del abordaje y tratamiento de los pacientes intoxicados por calcio antagonistas y beta bloqueantes en un intento de unificar los conceptos en el manejo de las mismas.

## Resultados

### Caso clínico 1

Paciente femenina de 17 años, soltera, sin hijos, estudió bachillerato incompleto, ama de casa. Inicialmente consulta a una institución de mediana complejidad con historia de intoxicación medicamentosa por múltiples sustancias, pero por su condición clínica es llevada en traslado no regulado a otra institución de alta complejidad por diagnóstico de choque cardiogénico con bradicardia e hipotensión refractaria al manejo inicial con líquidos y dopamina Intravenosa (IV). La paciente ingresa al hospital de alta complejidad después de 4 horas de ingesta de las sustancias, en malas condiciones generales, inestable hemodinámicamente, pálida, fría, diaforética, con alteración sensorial, hipotensa, con presión arterial de 78/30 mmHg, bradicárdica, con frecuencia cardíaca de 56 latidos por minuto y el resto de signos vitales dentro de parámetros de normalidad. Los familiares aportan varios blíster vacíos de losartán, amlodipino, verapamilo, metoprolol,

nitrofurantoina, prazosina, y fluoxetina que son presuntamente los medicamentos implicados en el cuadro actual. Se desconoce la cantidad de cada uno de los medicamentos ingeridos. Se concluye que se trata de una intoxicación por múltiples antihipertensivos con efectos adversos cardiovasculares, entre los cuales predominan los asociados a la intoxicación por calcio antagonistas y beta bloqueantes.

Se inicia manejo con vasopresor tipo noradrenalina y gluconato de calcio IV, requiriendo aumento progresivo del vasopresor hasta dosis altas (1,5 mcg/kg/min) por lo que se adiciona glucagón IV en bolos hasta llegar a una dosis máxima de 10 mg IV y debido a la persistencia del choque se inicia manejo con hiperinsulinemia euglicémica y finalmente es necesario administrar emulsión lipídica. La paciente logra un regular control de su hemodinamia y es trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para vigilancia clínica.

Los datos clínicos de ingreso muestran electrocardiograma con bradicardia sinusal, frecuencia cardíaca de 53, con onda p presente en bloqueo auriculoventricular de primer grado, manifestación de RSr en derivadas del electrocardiograma V1 y V2. Gases arteriales pH 7.29, pCO<sub>2</sub> 35mmHg, pO<sub>2</sub> 180mmHg, Glucosa 222mg/dL, Lactato 1.2mmol/L, HCO<sub>3</sub> 18 mmol/L BE -9.0, Química sanguínea Alanino Aminotransferasa (ALT) 41 UI/L, Aspartato Aminotransferasa (AST) 38 UI/L, Creatinina 1.04mg/dL, BUN 19mg/dL, Sodio (Na) 136 mmol/L, Cloro (Cl) 111 mmol/L, Potasio (K) 4.32 mmol/L, Calcio (Ca) 8 mg/dL, Magnesio (Mg) 1.7 mg/dL, Hemoglobina (Hb) 12.7 g/dL, Hematocrito (Hto) 37%, Leucocitos 35300 células/uL, Neutrofilos 78%, Linfocitos 12%, Bandas 6%, Plaquetas 288000 células/mm<sup>3</sup>.

En la UCI inician monitoreo hemodinámico invasivo, bicarbonato en infusión y se logra estabilización hemodinámica con desmonte gradual de soporte vasopresor y alta directa desde la UCI a su hogar después de 72 horas de vigilancia clínica sin ningún tipo de secuela. Los diagnósticos finales de esta paciente fueron: Intento suicida, intoxicación polimedamentosa grave (principalmente calcio antagonistas y beta bloqueantes), choque refractario resuelto.

### Caso clínico 2

Paciente femenina de 18 años, consulta al servicio de urgencias de un hospital de alto nivel de complejidad después de ingerir de 60 tabletas de amlodipino de 10mg en un intento autoinflingido de características impulsivas. Ingresó al servicio con una presión arterial de 110/70mmHg y una frecuencia cardíaca de 150 latidos por minuto. Se inició manejo con líquidos endovenosos (solución salina a 100 cc/hora) y gluconato de calcio al 10% una ampolla cada 8 horas y posteriormente observación clínica. Los datos paraclínicos iniciales fueron: Hemoglobina 13,3g/dL, Hematocrito 38.5%, Leucocitos 22.200 células/uL, 80% Neutrofilos, Plaquetas 328.000 células/uL, Magnesio 1.82 mg/dL, Cloro 110mmol/L, Potasio 3.38 mmol/L, Sodio 135 mmol/L, Calcio 9.6mg/dL, BUN 13.4mg/dL, Creatinina 1.36 mg/dL, pH 7.53, PCO<sub>2</sub> 18.7mmHg, pO<sub>2</sub> 88.5mmHg, HCO<sub>3</sub> 15.5 mmol/L, BE -7.2. Posteriormente, presentó caída de la presión arterial, por lo cual se inició infusión de Noradrenalina a 0,5mcg/kg/minuto titulado. Requirió vigilancia en la UCI con soporte vasopresor y ventilatorio (requiere asegurar vía aérea) y posteriormente necesitó inicio de vasopresina a dosis de 2.4U/h. A las 24 horas requirió aumento en el soporte ventilatorio, por falta de mejoría clínica se ordenó bolo de gluconato de calcio 60mL y posteriormente infusión a 1.2ml/kg/hora, por persistencia de signos de hipoperfusión se inició solución hiperinsulinemia euglicémica a 1UI/Kg/hora, para este momento presentó deterioro de función renal (creatinina 2.7mg/dL) e hiperlactatemia de 5.26mmol/L, por lo que se decidió inicio de azul de metileno 2mg/kg con dos dosis subsecuentes. Se solicitaron niveles de metahemoglobina, los cuales fueron menores al 5%, requiriendo hemofiltración e infusión de bicarbonato. Se inició soporte por ECMO pero a las 48 horas la paciente fallece.

### Caso clínico 3

Paciente de masculino 16 años que acude al servicio de urgencias de un

hospital de alto nivel de complejidad 12 horas después de la ingesta voluntaria de 24 tabletas de Acetaminofén, 30 tabletas de Propanolol y 10 tabletas de Doxiciclina. Al ingreso se encuentra con presión arterial de 120/70mmHg, frecuencia cardíaca de 85 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 18 por minuto. Se inició infusión de N Acetil Cisteína 50mg/kg para 4 horas y después 100mg/kg durante 16 horas, e inmediatamente se inicia Gluconato de Calcio en bolo 30ml. Los datos clínicos del ingreso fueron Hemoglobina 10.8/dL, Hematocrito 32.5%, Leucocitos 19200 células/u, 84% Neutrófilos, 13% linfocitos, 3% bandas, Plaquetas 190.000 células /uL, Sodio 142 mmol/L Potasio 3.91 mmol/L, Magnesio 2.12 mg/dL, Cloro 108mmol/L, Calcio 8.2 mg/dL, BUN 15 mg/dL, Creatinina 0.98 mg/dL, pH 7.18, PCO2 32.3 mmHg, pO2 94.3 mmHg, HCO3 13.2 mmol/L, BE -8.4. A las 24 horas de vigilancia, se documenta bradicardia extrema (frecuencia cardíaca de 36 latidos por minuto) con Bloqueo Auriculoventricular de primer grado, por lo cual se inicia Dopamina a dosis de 5mcg/kg/min con adecuada respuesta. A las 48 horas después se logra desmontar Dopamina e infusión de Calcio y se logra dar de alta sin secuelas ni otras complicaciones.

## Discusión

Existe poca evidencia respecto al manejo de estas intoxicaciones, pero es necesario conocer los estudios disponibles para optimizar el abordaje y el manejo temprano y específico de estos pacientes.

Las metas de reanimación inicial en el paciente intoxicado no difieren de las de otras patologías críticas, donde se deben priorizar y diagnosticar los eventos potencialmente fatales por medio de la valoración del A-B-C-D-E (vía aérea, ventilación, circulación, déficit neurológico) con el fin de lograr la estabilización inicial del paciente (Olson et al, 2009).

Es muy común que los pacientes intoxicados ingresen a los servicios de urgencias por ingesta de múltiples tipos de medicamentos, los cuales van a ejercer sus efectos tóxicos por medio de varias vías farmacológicas. Ante tal escenario, priman en primer lugar las medidas de estabilización universal y posteriormente tratar de identificar las sustancias específicas ingeridas, con el fin de definir cuales son los riesgos específicos de éstas (cardiovascular, neurológico, renal, etc) e instaurar el tratamiento dirigido a cada una (Mowry et al, 2015. Olson et al, 2009; Arroyave et al, 2008).

A continuación se describen las medidas específicas en el tema de la intoxicación con betabloqueantes y calcio antagonistas.

### 1. Líquidos endovenosos y vasopresores:

La reanimación hídrica es la primera medida común ante el escenario de hipotensión sostenida que proponen diferentes protocolos, sin embargo la evidencia cada vez aporta más hacia reanimaciones restrictivas definidas como un bolo inicial de 10 cc/kg de cristaloides e infusiones posteriores, de acuerdo a la tendencia hemodinámica del paciente, con el fin de evitar efectos adversos asociados a la sobrehidratación, como lo son el edema pulmonar cardiogénico y no cardiogénico (Shepherd, 2008).

En este contexto, ya que el choque no es de tipo hipovolémico sino cardiogénico y vasopléjico (como se observa en el segundo caso donde hubo un amplio uso de cristaloides), se recomienda la instauración temprana de vasoactivos como la dopamina y la noradrenalina, prefiriendo esta última cuando no hay bradicardia extrema (en casos de bradicardia extrema podría ayudar más el efecto agonista beta uno de la dopamina (Holger et al, 2006). Se requerirá titular la dosis con el fin de obtener una presión arterial media mínima de 65 mmHg y en muchas ocasiones se necesitarán altas dosis e incluso el uso combinado de vasopresores para lograr las metas de presión arterial, como se evidencia en el segundo y en el tercer caso descrito (Arroyave et al, 2008. Holger et al, 2006. Graudins et al 2015).

### 2. Calcio:

El calcio es parte del manejo inicial de esta intoxicación, recordando que dicho ión es la vía común farmacológica de ambas sustancias, y en teoría, el aumento del calcio extracelular ejerce un efecto antagonista competitivo y la sobreposición de este en los canales de calcio aumenta teóricamente la entrada del ión a la célula (Ramoska et al, 1993). Estos resultados están descritos en modelos biológicos experimentales y voluntarios sanos. La cinética en escenario de intoxicaciones agudas no es conocida.

El calcio puede ser usado como una medida temporal mientras se prepara la instauración de otros agentes inotrópicos, no se debe usar como única medida farmacológica ya que es poco probable que su administración aislada pueda proveer un adecuado soporte hemodinámico en los pacientes con intoxicación severa. Un esquema recomendado es iniciar con dosis de cloruro de calcio de 10 ml IV o gluconato de calcio 30 ml IV (este último es el que tenemos disponible en Colombia) hasta un máximo de 3 dosis y seguir una infusión de 0.6 – 1.6 ml/kg/h tolerando un aumento del calcio ionizado hasta 2 veces el valor superior del límite de referencia (Ramoska et al, 1993; Angulo et al, 2012).

### 3. Glucagón:

El glucagón es otra estrategia que ha sido aceptada de forma histórica como parte de la terapia estándar en el manejo temprano de los pacientes con estas intoxicaciones pero especialmente se ha avalado su uso para los beta bloqueantes. Al glucagón se le atribuyen acciones cronotrópicas e inotrópicas positivas cuyos efectos se traducen en incremento de la frecuencia cardíaca, la presión arterial media y reversión transitoria de los bloqueos auriculo-ventriculares por medio del incremento de las concentraciones de AMPc, el cual a su vez aumenta el calcio intracelular por los mecanismos que se habían explicado previamente. Este incremento lo hace de manera directa a través de un “bypass” al receptor, por lo que es independiente de la modulación habitual de las catecolaminas por los receptores alfa y beta (Boyd, 2013; Bailey, 2003).

Se recomienda dar dosis de glucagón de 3 a 5 mg IV y en caso de no tener mejoría hemodinámica repetir con 4 a 10 mg IV administrados en 10 minutos (Shepherd, 2008).

El glucagón no debe ser considerado como terapia de primera línea o terapia única en ninguno de estos escenarios, sino que debe formar parte de un grupo escalonado de intervenciones en la reanimación de los pacientes. El uso de glucagón se recomienda tras el inicio de vasopresores a dosis óptima, después del uso de calcio y medidas de reanimación estándar. Actualmente, la evidencia que existe en humanos se limita a reportes de casos y series de casos, la mayoría de la evidencia se ha extrapolado de estudios animales pero esto no quiere decir que no tenga efectos positivos en el manejo de estos pacientes y por lo tanto es factible recomendar su uso en esta intoxicación (Shepherd, 2008; Bailey, 2003).

### 4. Hiperinsulinemia euglicémica:

La hiperinsulinemia euglicémica ha emergido a través de los años como un recurso a usar en la intoxicación por calcio antagonistas y beta bloqueantes. En los pacientes con estas intoxicaciones se ha observado que hay interrupción del metabolismo de los ácidos grasos, una disminución de la producción de insulina en los islotes beta pancreáticos y una resistencia relativa a la insulina en el miocardio, por lo que esta terapia aumenta la disponibilidad de insulina permitiendo el transporte intracelular de glucosa y el aprovechamiento de ésta por parte del miocardiocito. A estos mecanismos se les atribuye el efecto inotrópico positivo que de esta solución (Truitt, 2012).

Si bien no hay buena evidencia respecto a su uso, varios reportes de caso (Lherureux et al, 2006; Engebretsen et al, 2017; Sandroni et al, 2004) muestran un efecto benéfico en estos pacientes especialmente en aquellos con choque cardiogénico. Esta terapia inicia su acción a los 5 minutos, con tasas de respuesta máximas entre los 15 y 45 minutos; se administra a dosis de 1 unidad/kg de insulina cristalina en 0.5 g/kg de dextrosa (al 5 o 10%) en bolo y se continua con la mitad de la dosis por

cada hora hasta que haya mejoría de los parámetros hemodinámicos con vigilancia continua de las glucometrías y los niveles de potasio por riesgo de hipokalemia (Shepherd, 2008; Lheureux, 2006. Sandroni et al, 2004).

##### 5. Emulsiones lipídicas:

Las emulsiones lipídicas son compuestos formados por triglicéridos y fosfolípidos que se utilizan como parte de la nutrición parenteral y sirven también como vehículo para algunos medicamentos (como por ejemplo el Propofol), como manejo en algunas intoxicaciones como por los anestésicos locales y sustancias liposolubles como los betabloqueantes, los calcioantagonistas y los antidepresivos tricíclicos, entre otros. En nuestro medio la emulsión lipídica que se encuentra con mayor frecuencia disponible es el Intralipid® (Litonius, 2012; Fresenius, 2017).

Las emulsiones lipídicas no pueden ser por ahora consideradas el tratamiento de primera línea para las intoxicaciones por calcio antagonistas y betabloqueantes. La evidencia de su uso proviene de series de reportes de caso y de revisiones narrativas donde se ha atribuido una relación causal a su efectividad con las tasas efectivas de retorno a la circulación espontánea, lo que ha parecido prometedor en el tiempo. No obstante, debe ser claro que el pilar de tratamiento fundamental sigue siendo instaurar de forma temprana medidas de reanimación básica y avanzada dirigidas a soporte cardiovascular temprano,

evitando condicionar el proceso de reanimación a un elemento cuya disposición esta condicionada en el medio y es recurso solo de hospitales de alta complejidad fuera del servicio de urgencias. Por tanto, se considera que las emulsiones lipídicas se pueden considerar solamente cuando se han agotado las otras opciones terapéuticas descritas.

Existen varias teorías respecto al uso y la acción de las emulsiones lipídicas:

- El tóxico o la sustancia liposoluble es atrapada en el centro lipídico de la emulsión, mecanismo conocido como “lipid sink” o inmersión lipídica y así se evita que el tóxico o sustancia no se una al sitio de acción en los diferentes órganos, reduciendo su volumen de distribución y efectos tóxicos (Rothschild, 2010).
- Los cardiomiocitos tienen predilección por la utilización de ácidos grasos para la producción de ATP (80-90% de la fuente de ATP proviene de la fosforilación oxidativa de ácidos grasos) y las emulsiones lipídicas facilitan la recuperación de la carnitina acilcarnitina translocasa, la cual es necesaria en este metabolismo de ácidos grasos permitiendo que se optimice el metabolismo y la producción energética en la célula miocárdica (Levine et al, 2016).
- Los lípidos permiten la modulación de los potenciales de acción de los canales de sodio y calcio de la membrana celular, activándolos en su presencia y ejerciendo un efecto cardioprotector (Hoegberg, 2017).
- Las emulsiones lipídicas producen un estímulo a los receptores adrenérgicos con efectos directos sobre las ATPasa miocárdicas reduciendo los niveles endoteliales de óxido nítrico por medio de inhibición de la óxido nítrico sintasa y así su efecto vasodilatador (Levine et al, 2016).

Las emulsiones lipídicas están disponibles en varias concentraciones, siendo las presentaciones más frecuentes al 10, 20 y 30%. La mayoría de reportes de caso y estudios han utilizado la concentración al 20%. Dentro de las dosificaciones utilizadas la que más coincide en la literatura es iniciar con un bolo de 1,5ml/kg de una solución de lípidos al 20% y posteriormente continuar una infusión de 0,25ml/kg/min de la misma solución (American College of Medical Toxicology, 2011).

##### 6. Azul de metileno:

El azul de metileno se ha usado para el manejo del choque refractario con evidencia extrapolada del manejo del choque post cirugía cardíaca, septicemia y anafilaxia que comparten como factor común la depleción de reservas metabólicas miocárdicas, la vasoplejia y redistribución de flujo. Sin embargo, existe cada vez más valor agregado en el escenario de choque inducido por intoxicaciones, ya que esta sustancia actúa inhibiendo la óxido nítrico sintasa y la guanosina monofosfato cíclica cuya modulación se traduce en menor impacto secundario a la toxicidad por estas sustancias y mejor respuesta a los vasopresores; la dosis recomendada de azul de metileno es 1-2 mg/kg como una única dosis (Jang et al, 2011).

##### 7. Otras intervenciones

###### a. Marcapasos

El marcapasos transcutáneo es la estrategia óptima de manejo en los pacientes con bradiarritmias inestables, bloqueos AV de segundo grado avanzado y tercer grado. Los marcapasos han sido utilizados en estas intoxicaciones en pacientes con bradicardia sintomática e inestabilidad hemodinámica. La evidencia en torno a su uso es escasa en escenario de intoxicación aguda por beta bloqueadores y calcio antagonistas, limitada a reportes de casos y series que describen en algunos pacientes problemas tanto en la conducción como en la captura. Sin embargo, la mejoría hemodinámica fue considerablemente superior cuando se lograron buenos índices de captura ventricular con el marcapasos; por lo tanto, puede ser considerado como una de las terapias a realizar con otras medidas de intervención (Lee et al, 1995. Mcglinchey, 1998).

###### b. Inotrópicos:

La dobutamina es un inotrópico que mediante la estimulación de receptores B1 adrenérgicos y alfa 1 adrenérgicos aumenta el inotropismo, cronotropismo y con efecto vasodilatador periférico agregado. Está descrito en la literatura que el efecto per se de la intoxicación lleva a un efecto no predecible de este inotrópico por el contexto de bloqueo de receptores beta; además, dado que uno de los espectros críticos de la intoxicación es el síndrome vasopléjico, el perfil farmacodinámico de este fármaco no es el óptimo en el manejo de las intoxicaciones por beta bloqueadores o calcio antagonismos, por lo que debe evitarse.

El levosimendán y el milrinone también se han usado en estos pacientes, pero sin evidencia aún que avale su uso (Levine et al, 2013. Hollenberg, 2011).

###### c. Dispositivos de asistencia extracorpórea (ECMO- Balón de contrapulsación)

Se han utilizado en pacientes que no responden a ninguna de las terapias previamente mencionadas. Dado el carácter reversible de estas intoxicaciones, estos dispositivos pueden permitir ganar tiempo para permitir la redistribución, metabolismo y eliminación hasta que la función cardíaca se recupere (Baud et al, 2007. Daubin et al, 2009).

###### d. Atropina

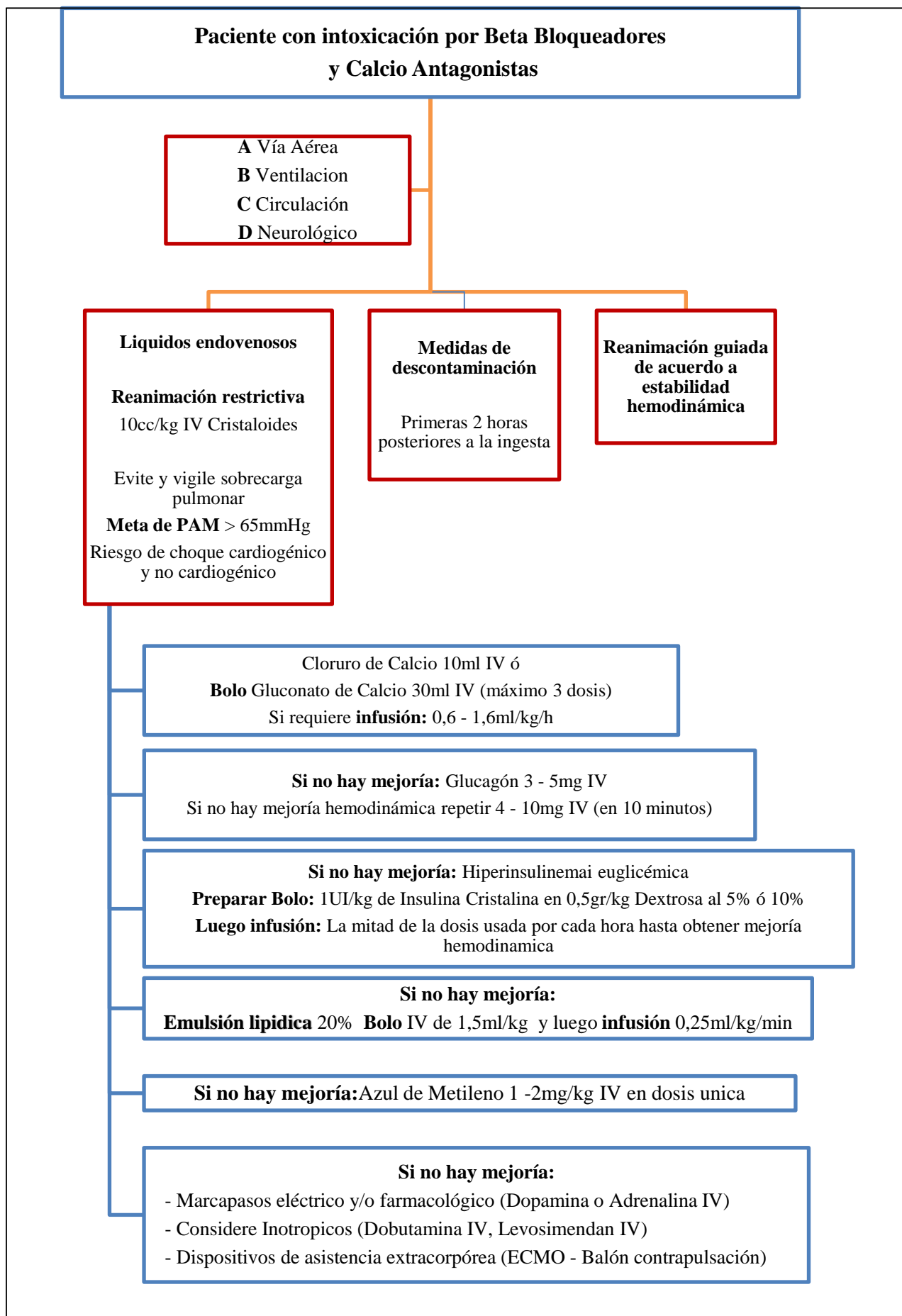
La terapia con atropina habitualmente sugerida en el contexto de bradicardia sintomática suele ser ineficaz y no tiene ningún papel en el manejo de estos pacientes. Hollenberg (2011) observa una elevación transitoria de la frecuencia cardíaca pero rápidamente hay recurrencia de la bradicardia y las dosis repetidas tampoco muestran efectos positivos, por el contrario, incurren en riesgo de presentación de síndrome colinérgico (Hollenberg, 2011).

En este contexto, se propone un algoritmo de manejo para la intoxicación por beta bloqueadores y calcio antagonistas (Tabla 1).

## Conclusiones

El tratamiento de las intoxicaciones severas por calcioantagonistas y betabloqueantes es, en definitiva, un gran reto que requiere a menudo un enfoque multidisciplinario y multimodal. La toxicidad es debida a depresión miocárdica, bradicardia, reducción de la contractilidad y

Tabla 1. Algoritmo de manejo de pacientes con intoxicación por Beta Bloqueadores y Calcio Antagonistas.



efectos adversos por medio de varios manejos de forma escalonada de acuerdo a la respuesta del paciente.

Es destacable reconocer que los beneficios a la terapia variarán acorde a las condiciones farmacocinéticas y farmacodinámicas dependientes del fármaco, el uso de otros medicamentos o sustancias, la variabilidad interindividual de cada paciente y el correcto abordaje.

A través de esta revisión de tema y reporte de experiencia de manejo de tres casos, se logra proponer un manejo integral farmacológico y no farmacológico de intoxicaciones severas con beta bloqueadores y calcio antagonistas, para tener en cuenta dentro de la práctica clínica.

## Bibliografía

- American College of Medical Toxicology. ACMT position statement: interim guidance for the use of lipid resuscitation therapy. *J Med Toxicol.* 2011;7(1):81-2.
- Angulo DM, Grille P, Alborno H, Álvarez JI, Bagnulo H, Tratamiento C De, et al. Intoxicación grave por bloqueadores de los canales de calcio. *Rev Méd Urug* 2012;28(3):225.
- Arroyave C, Gallego H, Tellez J, Rodriguez J et al. Guías para el Manejo de Urgencias Toxicológicas. Minist Protección Soc. 2008;25-347.
- Bailey B. Glucagon in beta-blocker and calcium channel blocker overdoses: a systematic review. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41(5):595-602.
- Bangash MN, Kong ML, Pearse RM. Use of inotropes and vasopressor agents in critically ill patients. *Br J Pharmacol.* 2012 Apr;165(7):2015-33.
- Baud FJ, Megarbane B, Deye N, Leprince P. Clinical review: aggressive management and extracorporeal support for drug-induced cardiotoxicity. *Crit Care.* 2007;11(2):207.
- Bendersky M, Kuschnir E. Controversias con antagonistas cálcicos. *Rev Fed Cardiol* 1997; 26 (3): 309 – 321.
- Boyd RR. Glucagon for the treatment of symptomatic  $\beta$  blocker overdose Buscopan ( hyoscine butylbromide ) in abdominal colic. *Emergency Medicine Journal* 20(3):266-7.
- Daubin C, Lehoux P, Ivascau C, Tasle M, Bousta M, Lepage O, et al. Extracorporeal life support in severe drug intoxication: a retrospective cohort study of seventeen cases. *Crit Care.* 2009;13(4):R138.
- Engbretsen KM, Kaczmarek KM, Morgan J, Holger JS. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49(4):277-83.
- Estrada AF, Berrouet MC, Zuluaga M, Ortiz A, Franco AK, Misas LE, et al. Epidemiología de las intoxicaciones agudas en los servicios de urgencias hospitalarias. Medellín, Colombia. *Rev Toxicol* 2018; 35: 119-123.
- Fresenius Kabi. Lipid emulsion. 2017[Internet]. [citado 22 de septiembre de 2017]. Disponible en: [http://www.fresenius-kabi.es/pdf/nutri\\_info/Nutri\\_Info\\_02.pdf](http://www.fresenius-kabi.es/pdf/nutri_info/Nutri_Info_02.pdf)
- Graudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(3):453-61.
- Heath A. Beta-adrenoceptor blocker toxicity: clinical features and therapy. *Am J Emerg Med.* 1984; 2(6):518-25.
- Holger JS, Engbretsen KM, Obetz CL, Kleven TL, Harris CR. A comparison of vasopressin and glucagon in beta-blocker induced toxicity. *Clin Toxicol (Phila).* 2006;44(1):45-51.
- Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal: Semana epidemiológica 34 de 2019. Internet]. [citado 14 de Octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2019%20Bolet%C3%ADn%20epidemiologico%20semana%2034.pdf>
- Kerns W. Management of beta-adrenergic blocker and calcium channel antagonist toxicity. *Emerg Med Clin North Am.* 2007 May;25(2):309-31
- Kumar K, Biyyam M, Bajantri B, Nayudu S. Critical management of severe hypotension caused by amlodipine toxicity managed with hyperinsulinemia/euglycemia therapy supplemented with calcium gluconate, intravenous glucagon and other vasopressor support: Review of literature. *Cardiol Res* 2018;9(1):46-49.
- Lheureux PE, Zahir S, Gris M, Derrey AS, Penalzoza A. Bench-to bedside review: hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of overdose of calcium-channel blockers. *Crit Care.* 2006;10(3):212.
- Litonius, Erick. Treatment of acute intoxication with intravenous lipid emulsion: animal and human studies treatment. Department of Anaesthesia and Intensive Care Department of Clinical Pharmacology Helsinki University Central Hospital University of Helsinki. Helsinki, Finland. 2012. [Internet]. [citado 22 de septiembre de 2017]. Disponible en: <https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/35261/treatmen.pdf?se>
- Hoegberg LCG, Gosselin S. Lipid resuscitation in acute poisoning: after a decade of publications, what have we really learned? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017;30(4):474-479.
- Hollenberg SM. Vasoactive drugs in circulatory shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(7):847-55.
- Jang DH, Nelson LS, Hoffman RS. Methylene blue in the treatment of refractory shock from an amlodipine overdose. *Ann Emerg Med.* 2011 Dec;58(6):565-7.
- Lee DW, Cohan B. Refractory cardiogenic shock and complete heart block after verapamil SR and metoprolol treatment. A case report. *Angiology.* 1995;46(6):517-9.
- Levine M, Curry SC, Padilla-Jones A, Ruha AM. Critical care management of verapamil and diltiazem overdose with a focus on vasopressors: a 25-year experience at a single center. *Ann Emerg Med.* 2013;62(3):252-8.
- Levine M, Hoffman RS, Lavergne V, Stork CM, Graudins A, Chuang R, et al; Lipid Emulsion Workgroup. Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for non-local anesthetic toxicity. *Clin Toxicol.* 2016;54(3):194-221.
- Love JN, Howell JM, Litovitz TL, Klein-Schwartz W. Acute beta blocker overdose: factors associated with the development of cardiovascular morbidity. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38(3):275-81
- McGlinchey PG, McNeill AJ. Drug overdoses requiring temporary cardiac pacing; a study of six cases treated at Altnagelvin Hospital, Londonderry. *Ulster Med J.* 1998;67(1):13-8
- Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, McMillan N, Schauben JL. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2015;53(10):962-1147.
- Olson KR, Erdman AR, Woolf AD, Scharman EJ, Christianson G, Caravati EM, et al; American Association of Poison Control Centers. Calcium channel blocker ingestion: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol(Phila).* 2005;43(7):797-822

31. Ramoska EA, Spiller HA, Winter M, Borys D. A one-year evaluation of calcium channel blocker overdoses: toxicity and treatment. *Ann Emerg Med.* 1993;22(2):196-200.
32. Rothschild L, Bern S, Oswald S, Weinberg G. Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2010 Oct 5;18:51.
33. Sandroni C, Cavallaro F, Addario C, Ferro G, Gallizzi F, Antonelli M. Successful treatment with enoximone for severe poisoning with atenolol and verapamil: a case report. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004 Jul;48(6):790-2.
34. Shepherd G. Treatment of poisoning caused by beta-adrenergic and calcium-channel blockers. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63(19):1828-35.
35. Siddiqi TA, Hill J, Huckleberry Y, Parthasarathy S. Non-cardiogenic pulmonary edema and life-threatening shock due to calcium channel blocker overdose: A case report and clinical review. *Respir Care* 2014;59(2):e15-e21
36. Silverthorn D. Cardiovascular physiology. In: Espinoza D, German K, Yien B, Reid A, Cutt S, Earl W, eds. *Human Physiology: An Integrated Approach.* 5th ed. San Francisco: Pearson Benjamin Cummings, 2010:467-511.
37. Stephen V, Plummers NA, Gauton SJ. Emergency management of calcium channel blocker overdose. *S Afr Med J* 2019; 109 (9): 635 - 638
38. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L y col. Effect of calcium antagonists or beta blockade treatment on nitric oxide-dependent vasodilataion and oxidative stress in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19 (8): 1370 – 1386.
39. Truitt CA, Brooks DE, Dommer P, LoVecchio F. Outcomes of unintentional beta-blocker or calcium channel blocker overdoses: a retrospective review of poison center data. *J Med Toxicol.* 2012;8(2):135-9.