

# Archivos de Cardiología de México

Volumen  
*Volume* **75**

Suplemento  
*Supplement* **3**

Julio-Septiembre  
*July-September* **2005**

*Artículo:*

## Intoxicación grave con verapamilo

Derechos reservados, Copyright © 2005  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

### Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**edigraphic.com**

## *Intoxicación grave con verapamilo*

Morales MG,\* Guerrero SG,\* García GR,\* Villalobos SJ,\* Camarena AG,\* Aguirre SJ,\*\* Martínez SJ\*\*\*

### Resumen

Los calcioantagonistas, cada vez más usados en cardiología, son causas infrecuentes de intoxicaciones secundarias a intentos de suicidio o por mal uso de los mismos. Informamos de un caso con las manifestaciones clínicas clásicas descritas en la literatura y realizamos una investigación del tratamiento actual de dicha intoxicación.

### Summary

#### SEVERE INTOXICATION WITH VERAPAMIL

Calcium channel blockers are currently widely used to treat many cardiological alterations; however, overdose and poisoning have been associated with morbidity and mortality mainly in those patients with suicidal attempts. We report a case and review the pathophysiology of overdose, treatment, and prognosis.

(Arch Cardiol Mex 2005; 75: S3, 100-105)

**Palabras clave:** Bloqueadores de los canales de calcio. Choque. Acidosis láctica.

**Key words:** Calcium antagonists. Shock. Lactic acidosis.

### Introducción

Cada vez es más amplia la indicación de bloqueadores de los canales de calcio (BCC) en medicina, los cuales se usan en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica y pulmonar, angina de pecho, arritmias, hemorragia subaracnoidea, miocardiopatía hipertrófica, etc., por lo que la incidencia de intoxicaciones es más frecuente, aunque en la literatura se han reportado casos aislados.

En Estados Unidos el reporte anual de 1998 de American Association of Poison Control Center Toxic Exposure Surveillance System, (AAPCC's TESS) fue de 61 muertes atribuibles a BCC,<sup>1</sup> esta cifra representó el 7.9% de todas las muertes reportadas y el 1.7% de todos los pacientes intoxicados fallecieron. Los medicamentos asociados a esta muerte fueron: 34 por verapamilo, 11 por diltiazem, 9 por nifedipino, 6 por amlodipino y 1 paciente con BCC desconocido. Nosotros repor-

tamos un caso de intoxicación severa con BCC asociado a choque refractario.

### Presentación del caso

Paciente masculino de 34 años de edad, sin antecedentes de toxicomanías y con las siguientes patologías: hipotiroidismo congénito, el cual se diagnosticó tardíamente y sustituido con levotiroxina 100 µg cada 24 horas, un control reciente de pruebas de funcionamiento tiroideo se reportó adecuado, hipertensión arterial sistémica de 7 años de diagnóstico en tratamiento con verapamilo: 180 mg al día y losartán 50 mg al día; nefroesclerosis por hipertensión arterial sistémica, dislipidemia en tratamiento con atorvastatina. Por indicación médica inicia con dieta hipocalórica, hiposódica para reducción ponderal y habiendo una respuesta notable en el descenso en la presión arterial, por lo que son suspendidos los antihipertensivos 3 días previos al inicio del padecimiento actual.

\* Residentes de Terapia Intensiva.

\*\* Subjefe de Terapia Intensiva.

\*\*\* Jefe de la Terapia Intensiva.

Terapia Intensiva "Dr. Mario Shapiro" del Centro Médico ABC. México, D.F.

Correspondencia: Dr. Gustavo Morales Muñoz. Sur 136 Núm. 116, Col. Américas, Delegación Alvaro Obregón 01120, México, D. F. Tel. 52-30-82-88 Fax: 52-30-82-86 E-mail: jmartinez@abchospital.com

**Tabla I.** Resultados de laboratorios.

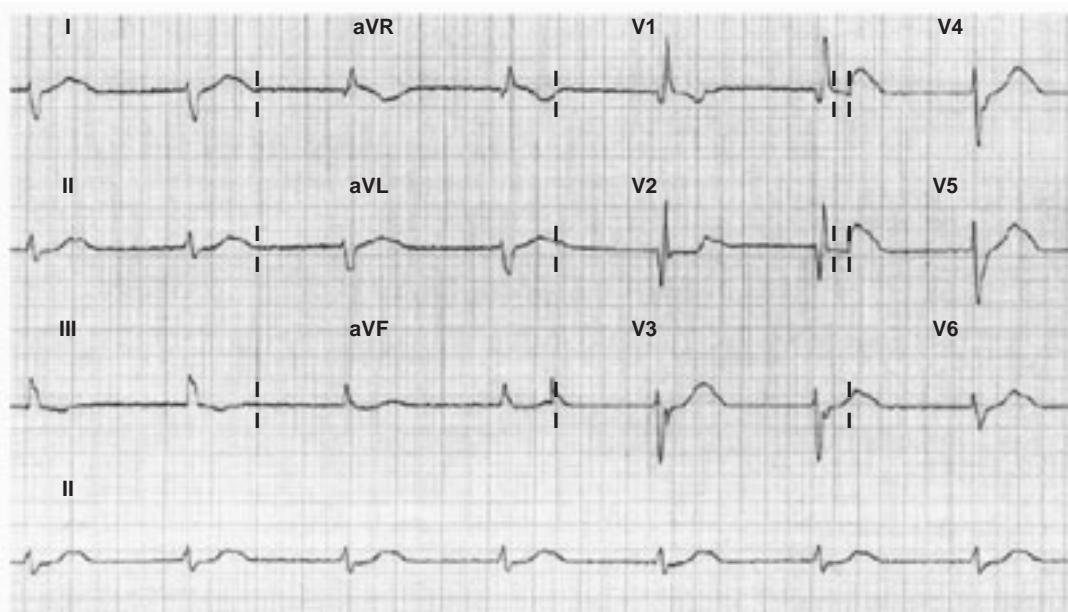
Laboratorios de urgencias:

Na 129 mEq/L, K 3.4 mEq/L, Cl 94 mEq/L, Glucosa 262 mg/dL, BUN 18 mg/dL, creatinina 2.5 mg/dL, leucocitos 15,900 mm<sup>3</sup>, Hg 13.9 g/dL, Hto 42%, plaquetas 250,000 mm<sup>3</sup>, Ca 9.4 mg/dL, TGP 34 ui/L, TGO 22 ui/L, FA 54 ui/L, BT 1.0 mg/dL, BD 0.5 mg/dL, proteínas totales 6.0 g/dL, albúmina 4.2 mg/dL, globulina 1.8 mg/dL, Osmolaridad sérica 279 mOsm/L.

Ecocardiograma:

(realizado 5 h después del ingreso)

Cavidades de dimensiones normales, sin derrame pericárdico, FEVI 60%, PSAP 25 mm Hg

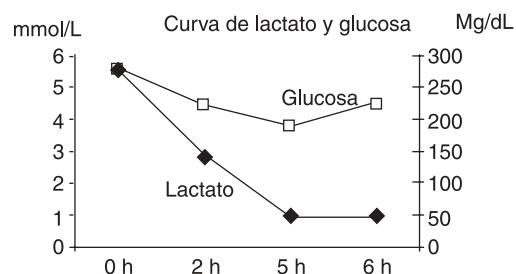


**Fig. 1.** ECG de ingreso con ritmo nodal y frecuencia ventricular de 42 por minuto, conduciendo con imagen de bloqueo de rama derecha de haz de His.

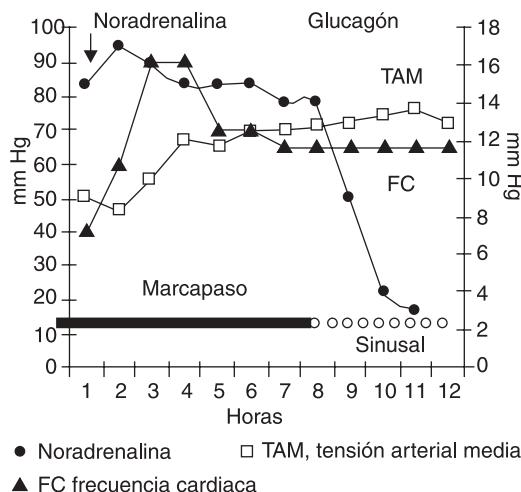
Inició padecimiento actual 6 horas previo a su ingreso después de haber ingerido 20 tabletas de verapamilo de liberación prolongada (3,600 mg), encontrado por su padre que es médico, en cama, somnoliento, bradicárdico, sin auscultar tensión arterial, es trasladado al hospital en ambulancia, se realizó electrocardiograma (ECG) que mostró bloqueo AV de 2do grado Mobitz 1, con bloqueo de rama izquierda. TA 70/40 mm Hg, FC 40 por minuto, FR 16 por minuto, saturación por oxímetro de pulso 94% (FIO<sub>2</sub> 21%). Presentó vómito, observándose restos de tabletas de verapamilo (7 tabletas). La gasometría se reportó: pH 7.32, PaO<sub>2</sub> 57 mm Hg, PaCO<sub>2</sub> 32 mm Hg, HCO<sub>3</sub> 16 mm Hg, lactato 6 mmol/L, anión gap 20, radiografía portátil de tórax normal. Resto de laboratorios (*Tabla I*).

Se realizó lavado gástrico a través de sonda nasogástrica y se administró carbón activado. A la exploración física, somnoliento, sin dificultad respiratoria, con piloerección, mucosas orales hidratadas, la auscultación pulmonar con adecuado murmullo vesicular, ruidos cardíacos rítmicos, disminuidos de intensidad sin soplos, abdomen globoso, timpánico, sin peristalsis, extremidades sin pulsos palpables, piel fría y llenado capilar de 6 segundos.

Reanimamos con líquidos, gluconato de calcio 4 g, dopamina que se tituló a 10 µg/kg/min y norepinefrina 15 µg/min, a pesar de manejo persistió choque, con ritmo nodal y frecuencia cardíaca 40 por minuto; ECG con ritmo nodal y conduciendo con bloqueo de rama derecha de haz de His (*Fig. 1*), se decidió colocar marcapaso temporal (FC 70 por minuto). Se trasladó a UTI donde se recibió hipo-



**Fig. 2.** Curva de lactato y glucosa corrigiéndose en las primeras 6 horas el primero, la glucosa permaneció alta manejándose con esquema de insulina rápida.



**Fig. 3.** TAM de 44 mm Hg a su ingreso a UCI con noradrenalina a 15 µg/min y FC de 40 X' elevándose la frecuencia con el marcapaso hasta 90 por min y posteriormente se mantiene en 70 X', 8 horas después entra a ritmo sinusal, después de 1 h previa de haberse administrado glucagón, lográndose disminuir la noradrenalina y manteniéndose la TAM en 70 mm Hg.

tenso (TA 79/39 mm Hg), con dopamina a 10 µg/kg/min y norepinefrina 15 µg/kg/min, en ritmo de marcapaso y anúrico. Se administró 2 g de gluconato de calcio e hidrocortisona por choque refractario (se sospechó en crisis suprarrenal), solución salina al 0.9% a 1,000 mL/hora, dos horas después se auscultaron estertores crepitantes en ambos hemitórax, PVC 17 cm H<sub>2</sub>O, oximetría de pulso 89% (FIO<sub>2</sub> 100%); se realizó radiografía de tórax en la que se evidenció hipertensión venocapilar pulmonar; se inició ventilación no invasiva con IPAP 12, EPAP 6 H<sub>2</sub>O, FIO<sub>2</sub> 40%, se logra TAM 55 mm Hg y decidimos administrar furosemide 100 mg/dL mejorando la congestión pulmonar y los parámetros ventilatorios. El lactato sérico progresivamente disminuyó hasta valores normales a las 5 h. La hiperglucemia se corrigió hasta las 16 horas con insulina rápida subcutánea (*Fig. 2*).

Siete horas después se administró glucagón 2 mg; 15 min posterior, evolucionó a bloqueo AV de primer grado y 1 hora más tarde a ritmo sinusal, por lo que se dejó marcapaso a demanda (*Fig. 3*). Progresivamente se disminuyeron las aminas hasta suspenderlas y es egresado por mejoría a las 72 horas con electrolitos séricos, glucosa y creatinina sérica normales, radiografía de tórax y ECG normales.

## Discusión

El efecto clínico de la toxicidad con BCC es por bloqueo de los canales del calcio tipo L en las células miocárdicas, células musculares lisas y células beta pancreáticas,<sup>2</sup> provocando bradicardia, retraso en la conducción miocárdica, vaso-dilatación periférica, hipoinsulinemia con hiperglucemia, acidosis láctica y finalmente choque, que fue la evolución del paciente.

La farmacocinética del BCC de liberación inmediata, tiene un inicio de acción entre 30 minutos y 3 horas con duración de hasta 6 a 10 horas. En los de liberación prolongada el inicio de acción se retrasa y los efectos tóxicos se alargan. La mayoría de los BCC se excretan con pocos cambios por la orina, se unen con alta afinidad a las proteínas con un volumen de distribución grande que hacen ineficaz su eliminación por hemodiálisis.

En el metabolismo normal los miocitos obtienen su energía de los ácidos grasos libres; en estado de choque por BCC los miocitos usan como fuente de energía a la glucosa, sin embargo la hipoinsulinemia evita la entrada de glucosa a éstos, causando disminución del inotropismo, resistencia vascular sistémica y finalmente choque, que es refractario a aminas vasoactivas.

En la literatura mundial hay pocos estudios reportados, por lo que no existen estudios doble ciegos aleatorizados, multicéntricos que avalen el uso de terapéuticas que a continuación comentaremos, sin embargo han demostrado utilidad clínica en pacientes severamente intoxicados con BCC.<sup>2-4</sup>

Los efectos tóxicos clínicos por los BCC se explican por los siguientes mecanismos:<sup>5</sup> (*Tabla II*).

- a) Dilatación del músculo liso vascular: BCC inhiben el influxo de calcio, interfiriendo con la unión intracelular y liberación de calcio intracelular.
- b) Disminución de automatismo cardíaco: la entrada de calcio a las células del nodo SA y AV

- es lo que provoca la despolarización y automatismo de estos marcapasos autónomos normales en el corazón. La inhibición de la corriente de calcio dentro de las células miocárdicas, disminuye la frecuencia cardíaca y prolonga la conducción AV (alarga el intervalo PR).
- c) Disminución de la contractibilidad miocárdica: impiden la entrada de calcio a las células miocárdicas y provocan un acoplamiento inadecuado de miocina-actina.
  - d) Alteración del metabolismo de los miocitos cardíacos: se desplaza el metabolismo normal cardíaco y la utilización de los ácidos grasos libres, forzando a las células miocárdicas a volverse dependientes de carbohidratos y al mismo tiempo la utilización de éstos es deteriorado por los BCC por los siguientes mecanismos:
    - 1) Inhiben la liberación de insulina mediada por calcio por las células beta de los islotes de Langerhans, provocando hipoinsulinemia.
    - 2) La intoxicación con BCC provoca resistencia a la utilización de insulina.
    - 3) Existe una disminución importante de gasto cardíaco disminuyendo la disposición de sus-tratos (*Tabla III*).

Todo esto lleva a una situación caracterizada por estado de choque, disminución del gasto cardíaco (CO), disminución de resistencias vasculares sistémicas (RVS), acidosis láctica, provocando ineficiencia de la acción presora. Si persiste la hipotensión, lleva a un círculo vicio-so de hipotensión, mayor hipoperfusión e in-

creimiento de la acidosis láctica, disminución de la efectividad de aminas endógenas y exógenas, llevando incluso a una depleción de vasopresina, como se ha demostrado en múltiples etiologías de choques refractarios (choque séptico, cardiogénico) (*Fig. 4*).<sup>6-9</sup>

Aunque en la literatura no hay reportes de la utili-zación de vasopresina en estos casos, es una consideración lógica ya que durante el choque refractario existe evidencia de niveles séricos bajos de vasopresina.<sup>6-8,10</sup>

La dosis recomendada en choque refractario de vasopresina es: Infusión 0.01 a 0.04 U/minuto y recientes estudios han recomendado dosis que van de 2 a 6 U/hora.<sup>11,12</sup>

La terapia en estos pacientes inicia con el so-pporte respiratorio y adecuada ventilación; la hi-potensión deberá ser manejada con líquidos, la cual deberá ser de hasta 2,000 mL/hora moni-torizando la PVC ya que es factible que presen-ten insuficiencia cardíaca secundaria a fallo de bomba. El lavado gástrico se consideró ya que estos medicamentos se absorben en promedio en 2 horas, aunque la forma “retard” hasta en 14 horas, lo que amplía la ventana de tratamien-to. El uso de carbón activado a dosis de 1 g/kg/dosis es otra opción terapéutica, la inducción del vómito no es recomendada. El uso de calcio intravenoso es una opción terapéutica inmedia-ta y de acción rápida, de preferencia deberá usarse cloruro de calcio ( $\text{CaCl}_2$ ), ya que 1 g de ésta equivale a 3 veces más en mEq que 1 g de glu-conato de calcio. La adminis-tración deberá ser en bolos de 1 a 2 gramos de  $\text{CaCl}_2$  en 5 minu-

**Tabla II.** Diferencias toxicológicas entre calcioantagonistas.

Medicamento	Manifestaciones
Verapamilo (Fenilalquilamina)	Hipotensión, prolongación de la conducción AV, vasodilatación leve e hipotensión por bajo CO sin vasoconstricción severa
Nifedipino (Dehidroperidinas)	Vasodilatación severa con taquicardia refleja
Diltiazem (Benzodiatiacepinas)	Similar al verapamilo pero con menor depresión miocárdica

**Tabla III.** Manifestaciones clínicas de intoxicación por BCC.

Sistema	Manifestaciones
Cardiovascular	Hipotensión, choque refractario, bradicardia, ritmo nodal o nódulos rápidos, paro sinusal, asistolia, insuficiencia cardíaca
Neurológicos	Alteración en el habla, letargia, confusión, crisis convulsivas, coma, paro respiratorio
Digestivo	Náuseas, vómitos, íleo, isquemia intestinal
Metabólico	Hiperglucemia, acidosis láctica, e hipocalcemia, hipoglicemia raramente
Piel	Necrólisis epidérmica tóxica, S. Stevens-Johnson, vasculitis cutáneas

tos, éstos se pueden repetir cada 10 a 20 minutos (ya que el efecto dura de 15 a 20 min) hasta que exista mejoría en la frecuencia cardíaca o la tensión arterial. Se ha reportado la utilización

de 12 gramos de  $\text{CaCl}_2$  en 2 horas, hasta mantener una concentración sérica de calcio entre 13 a 15 mg/dL y deberá indicarse una infusión de  $\text{CaCl}_2$  de 20 a 50 mg/kg/h para mantener el efecto. El mecanismo de acción del calcio no es claro, parece ser que existe un incremento de gradiente a través de los canales de calcio bloqueados que permite mayor difusión del calcio al espacio intracelular, por lo que el tratamiento enérgico con calcio deberá ser agresivo. La hipercalcemia iatrogénica no deberá evitar el tratamiento intensivo con calcio y se podrán monitorizar niveles de calcio cada 1-2 horas.

La terapia euglucémica con hiperinsulinemia que se inició en un principio en animales<sup>2,13</sup> tiene efecto inotrópico positivo en estos pacientes y hay evidencias que sugieren que el incremento de la entrada de calcio a los miocitos es responsable de este efecto,<sup>3</sup> además como mencionamos los BCC bloquean la liberación de insulina e incrementan la demanda de carbohidratos por el miocardio, las recomendaciones van de 0.1 a 1.0

**Fig. 4.** Diferentes mecanismos tóxicos de los BCC.

**Tabla IV.** Secuencia rápida de manejo de la intoxicación con BCC.

Medicamentos/maniobras		
1ra	Soporte respiratorio si es necesario, vigilar adecuada ventilación y oxigenación < 2 h de ingestión de BCC	Lavado orogástrico, CA 50 a 100 g VO se podrá repetir la mitad de la dosis c/4-5 h y revalorar dosis adicional. Irrigación intestinal por SNG: Solución de polietileno de glicol 1-2 L/h en adultos (0.25 a 0.50 L/h en niños) vía SNG hasta aclarar las evacuaciones. Antiheméticos: Ondansetron (Zofran), ganisetron (Kytril) para controlar los vómitos que frecuentemente ocurren en la irrigación intestinal Se deberá evitar inducir el vómito. Bolos: 1-2 g $\text{CaCl}_2$ 10-20 mL $\text{CaCl}_2$ 10% durante 5 minutos repetir dosis cada 10 a 20 minutos si persiste hipotensión o bradicardia (hasta 12 g durante 2 horas), luego infusión continua $\text{CaCl}_2$ a 20-50 mg/kg/hora, el objetivo final de la terapia es mantener el calcio sérico de 13 a 15 mg/dL y revertir la hipotensión inducida por BCC. Isoproterenol 2 a 10 mg/min si predomina bradicardia Adrenalina: 1-10 $\mu\text{g}/\text{min}$ , dopamina: 6-25 $\mu\text{g}/\text{kg min}$ , noradrenalina: 1-30 $\mu\text{g}/\text{min}$ y si persiste el choque dobutamina 2.5 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Milrinona: Bolo de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en 10 min luego infusión de 0.375 a 0.750 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}^{\dagger}$ Vasopresina 0.01 a 0.04 UI/min ó 2 a 6 ui/hora Insulina de acción rápida: 0.1 a 1.0 u/kg/h, media 0.5 u/kg/h con uso o no de glucosa suplementaria (hasta 23 g/h)
2do	Uso de calcio IV	
3ro	Catecolaminas/inotrópicos/otros. Se podrá usar uno o varios de los siguientes:	2-5 mg iv, en bolo (hasta 10 mg), luego en infusión de 2 a 5 mg/h (hasta 10 mg/h) en solución salina, titular según respuesta hemodinámica
4to	Euglicemia hiperinsulinemia	BIAc, puente cardiopulmonar, oxigenación con membrana extracorpórea
5to	Glucagón	
6ta	Procedimientos	

Secuencia en que se podrá manejar la intoxicación severa con BCC, las cuales se podrán usar simultáneamente según respuesta hemodinámica.

CA Carbón activado

SNG Sonda nasogástrica

<sup>†</sup> deberá usarse con precaución por su efecto vasodilatador periférico, se deberá asociar su uso con adrenalina o noradrenalina  
BIAc Balón intraaórtico de contrapulsación

unidad/kg/hora de insulina con administración adjunta de glucosa (hasta 23 g/hora) que ha comprobado igual efecto en humanos,<sup>4</sup> su efecto máximo se alcanza en 30 minutos a 1 hora.

La segunda línea del manejo, la cual es simultánea con la primera, es el uso de aminas vasoactivas; no existe consenso de cuál usar primero, sin embargo considerando la presión arterial y la frecuencia cardíaca se podrá utilizar en caso de bradicardia isoproterenol a dosis de 2 a 10 mg/minuto, el uso de atropina en estos casos es controversial. Cuando exista hipotensión severa con predominio de vasoplejía debe utilizarse adrenalina (hasta 1 - 10 µg/min), dopamina (6 - 25 µg/kg/minutos), noradrenalina (1 - 30 µg/min)<sup>12</sup> y si persiste el choque, dobutamina 2.5 a 20 µg/kg/min. Considerar la colocación de marcapaso, que fue una opción terapéutica aplicada a nuestro paciente por bradicardia y choque refractario a

aminas, si no hay respuesta el balón de contrapulsación intraaórtico sería una opción más. En caso de hipotensión refractaria se considerará uso de glucagón a dosis 2 - 5 mg en un minuto, seguido de una segunda dosis a los 5 minutos de 4 - 10 mg, una vez obtenida respuesta, se mantendrá esa dosis/hora en infusión.<sup>10</sup> Ver Anexo para la secuencia rápida de tratamiento.

### Conclusión

La intoxicación por BCC cada vez es más frecuente en la población general por lo que se deberá de estar preparado para el correcto tratamiento de esta urgencia, evitando complicaciones catastróficas para el paciente, permitiendo la recuperación del estado hemodinámico en las primeras 24 horas. Se agrega (*Tabla IV*) de secuencia rápida del manejo de intoxicación de BCC.

### Referencias

1. LITOVITZ TL, KLEIN-SCHWARTZ W, CARAVATI EM, YOUNISS J, CROUCH B, LEE S: 1998 Anual of the American Association of Poison Control Center Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med 1999; 17: 435-487.
2. KLINE JA, LEONORA E, RAYMOND RM: *Beneficial myocardial metabolic effects of insulin during verapamil toxicity in the anesthetized canine*. Crit Care Med 1995; 23: 1251-1263.
3. YUAN TH, KERNS WP II, TOMASZEWSKI CA, FORD MO, KLINE JA: *Insulin glucose as adjunctive therapy for severe calcium channel antagonist poisoning*. J Toxicol Clin Toxicol 1999; 37: 463-474.
4. ENYEARTN JJ, PRICE WA, HOFFMAN DA, WOODS L: *Profound hyperglycemia and metabolic acidosis after verapamilo overdose*. J Am Coll Cardiol 1983; 2: 1228-1231.
5. HARDMAN JG, LIMBIRD LE, MOLINOFF PB, ET AL: *Las bases farmacológicas de la terapéutica y bloqueadores de los canales de Ca<sup>2+</sup>*. 9<sup>na</sup>. Ed. México. McGraw-Hill Interamericana. 1996: 821-828.
6. LANDRY DW, LEVIN HR, GALLANT EM, ASHTON RC, SEO SBA, ALESSANDRO D, ET AL: *Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock*. Circulation 1997; 95: 1122-1125.
7. DRIES D: *Vasopressin: Hormonal support for hemorrhagic shock*. Crit Care Med 2003; 31: 1286-1287.
8. HOLMES CL, PATEL BM, RUSSELL JA, WALLEY KR: *Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock*. Chest 2001; 120: 989-1002.
9. DÜNSER MW, MAYR AJ, ULMER H, KNOTZER H, SUMANN G, PAJK W, ET AL: *Arginin vasopressin in advanced vasodilatory shock*. Circulation 2003; 107: 2313-2319.
10. OSÉS I, BURILLO-PUTZ G, MUNNÉ P, NOGUÉ S, PINILLOS MA: *Acute pharmacologic poisoning, psychotropic and antiarrhythmic drugs*. Anales Sis San Navarra 2003; 26: 49-63.
11. STROHMENGER H, KRISMER A, WENZEL V: *Vasopressin in shock states*. Current Opinion Anesthesiology 2003; 16: 159-164.
12. DELIGER R: *Cardiovascular management of septic shock*. Crit Care Med 2003; 31: 946-955.
13. EDWARD WB, MICHAEL S: *Treatment of Calcium channel Blocker intoxication with insulin infusion*. N Engl J Med 2001; 344: 1721-1722.

