



Presunta intoxicación por benzodiacepinas asociada a bradicardia extrema.

Dra. Ana Isabel Rodríguez Ruitiña (Servicio Urgencias Althaia Manresa), Dr. Jose Gregorio Zorrilla Riveiro (Servicio Urgencias Althaia Manresa), Dra. Maria Antonia Balet Duat (Servicio Farmacia Althaia Manresa)



ANTECEDENTES PERSONALES:

78 años.

No amc

No HTA, no DM ni Dislipemias, no enfermedad pulmonar conocida

Arritmia cardiaca por fibrilación auricular desde 2004.

Síndrome depresivo sin tratamiento actual.

Tratamiento: lantanoprost colirio/24h, omeprazol 20/24h, unimasdil 200/24h, digoxina 0,25/48h, sintrom 4mg según pauta de hematología.

ENFERMEDAD ACTUAL:

Paciente llega a **urgencias a las 9h** de la mañana porque se la encuentra el marido somnolienta y nauseosa y sospecha intoxicación medicamentosa.

Parece que en torno a las 5h de la madrugada habría comenzado a ingerir comprimidos, en principio de orfidal 1mg(entre 20 y 50).

A la llegada a urgencias **somnolienta, nauseosa y poco colaboradora**, explica poco sobre su ingesta.

EXPLORACIÓN FÍSICA:

Consciente, orientada, **nauseosa**, pálida, afebril, TA 151/62, FC 62lpm, saturación oxígeno 98% basal.

Exploración cardiopulmonar y abdomen normal.

Neurológica: **Inicialmente glasgow 15**, aunque empieza a bajar rápidamente glasgow, pasando a estar obnubilada, confusa y con agitación psicomotriz.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS INICIALES:

Tóxicos en orina: BZD+, resto neg

ECG: ACxFA a unos 60lpm, sin alteraciones de repolarización.

Rx tórax portatil: cardiomegalia(decúbito), no imagenes de condensacion ni de fallo

Hemograma: 3 series normales

Coagulación. INR 2,6

Bioquímica: glucosa, urea, creatinina, iones, bilirrubina, amilasa normal, PCR 8,4.

IMPRESIÓN DIAGNÓSTICA

INICIAL:

Paciente de **78 años** con **síndrome depresivo** sin tratamiento actual y una **ACxFA** a **tratamiento con digoxina y calcio antagonistas**, que acude por **intoxicación** con aparente finalidad autolítica con **benzodiacepinas** (30-50mg lorazepam), no otros tóxicos aparentes.

Flumazenilo:
Glasgow<12?

Se le administra **flumazenilo endovenoso 0,50mg**, con **mejoría inicial**, por lo cual se aprovecha para administrar **carbón activo** dado el desconocimiento del tiempo exacto desde ingesta y la seguridad de no ingesta de otros tóxicos.

Recaída posterior, por lo cual se instaura **bomba de infusión continua de flumazenilo**.

EVOLUCIÓN:

Periodo asintomático
< 2h tras ingesta

- A las 3h de llegar a urgencias: **Maniobras valsalva---bradicardias---pausas ventriculares de >3segundos.** Con respuesta a atropina y sin hipotensión inicial.

En este momento
se piensa mas bien
en intoxicación
crónica asociada

- **Dados antecedentes de toma de tratamiento frenador** se sospecha posible intoxicación y se solicita **digoxinemia, y mientras tanto se inicia dopamina a 7mcg/kg/min** con buena respuesta.

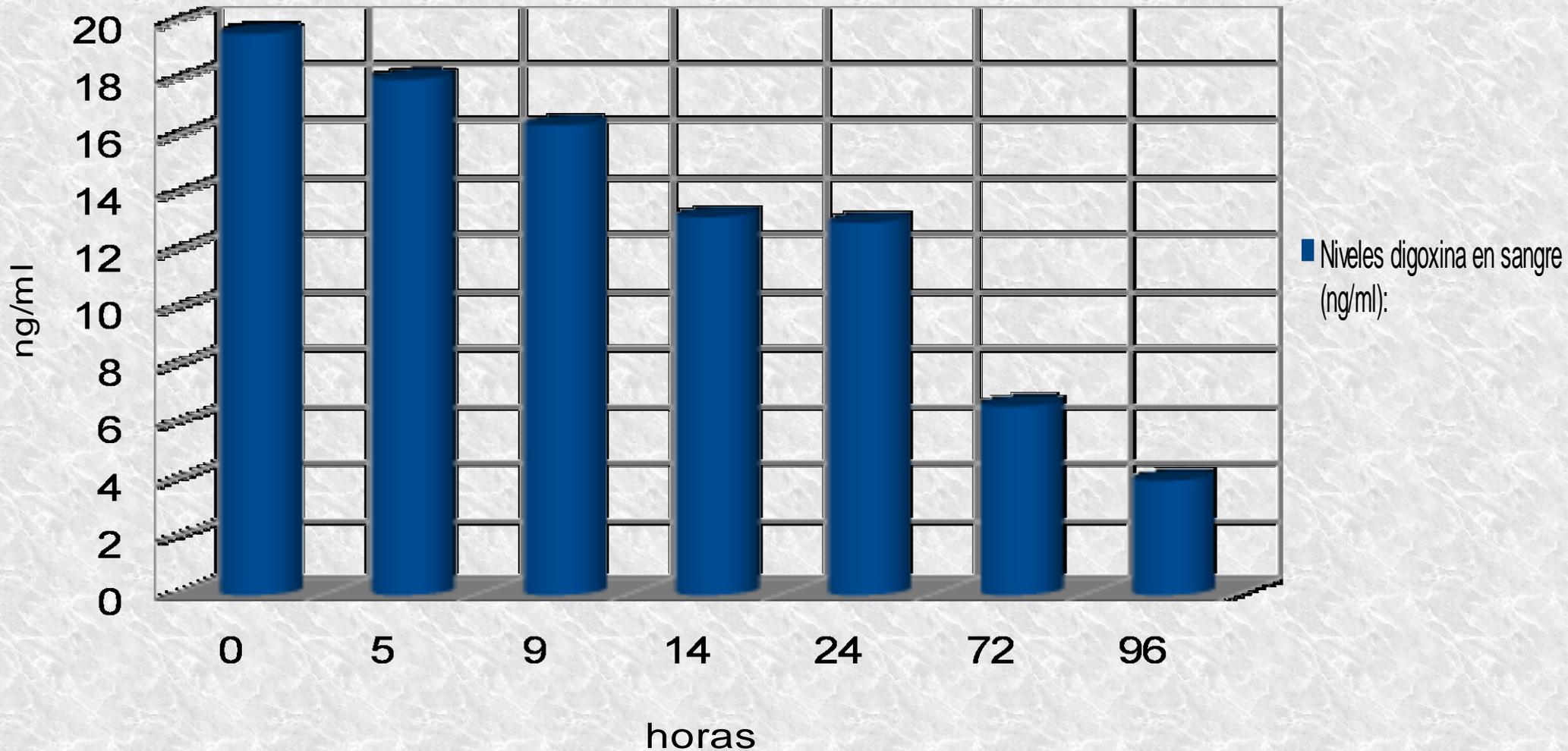
Cuidado con drogas vasoactivas en intoxicados por digoxina

- **A las 4,5horas: laboratorio: digoxinemia de 19,5.**
- La paciente inicia **bradicardia extrema-- Se solicitan anticuerpos antidigoxina.**
- Previo a la llegada de anticuerpos: **bradicardia extrema que alterna con rachas de TV y disminuye glasgow--- IOT, se suspende dopamina y se coloca marcapasos provisional (previa administracion de beriplex para revertir sintrom).**
- **A las 7horas llegan los anticuerpos: 120mg bolus iv + 400mg iv en suero fisiologico en 30min.**
- A las 9h la paciente ingresa en UCI.

- **A las 48h** de la colocación del marcapasos y la administración de anticuerpos se inicia **bajada de estimulación**.
- **A las 72h** la paciente ya se mantiene con **ritmo propio** estable en torno a 50lpm.
- **A las 80h** se consigue **extubar**, manteniéndose tranquila y colaboradora, iniciándose a las 96h la tolerancia oral.
- **Al séptimo día** alta de UCI.

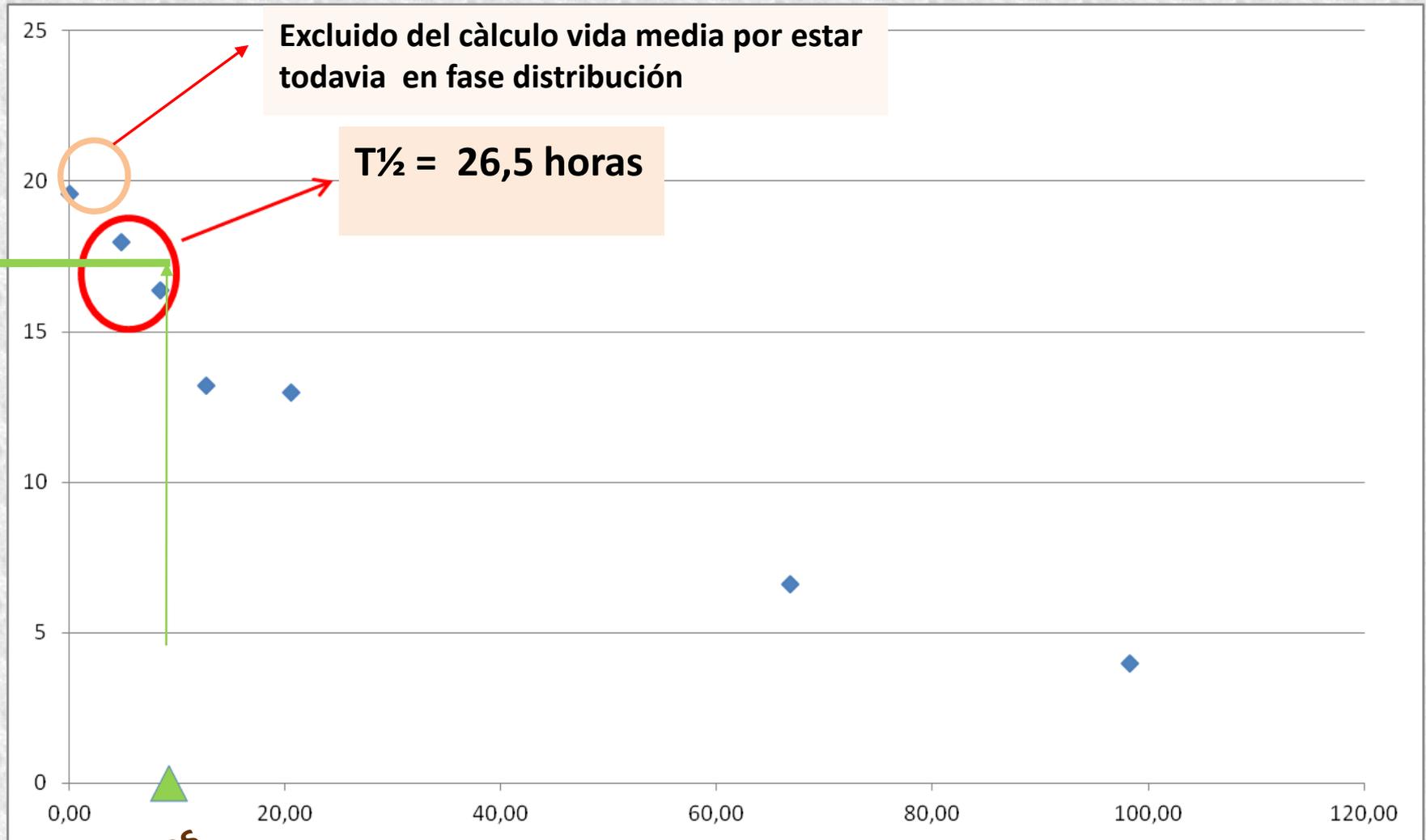
Psiquiatría evalúa paciente con intencionalidad autolítica de alta letalidad y moderada rescatabilidad y alta impulsividad, pautando sertralina 50mg y quetiapina 100mg y control en ctas externas.

NIVELES DIGOXINA:



Curva de los niveles de digoxina antes y después de la administración de anticuerpos:

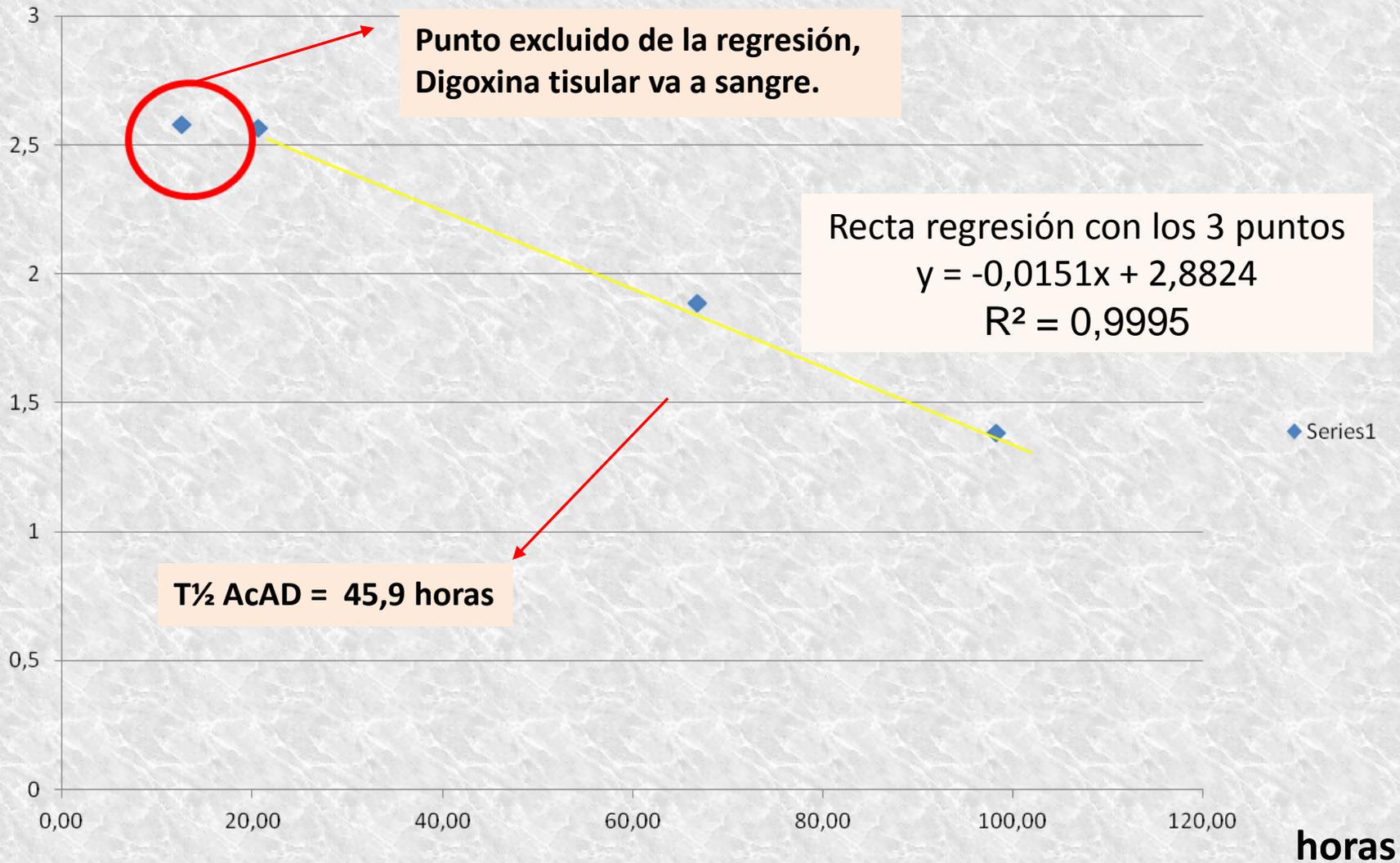
Digoxina
(ng/ml)



Tiempo (h)

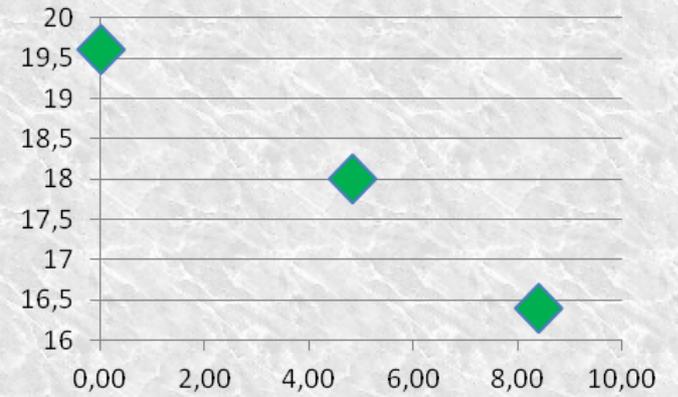
Ln de digoxina después de la administración de anticuerpos. Cálculo vida media:

Ln DGX



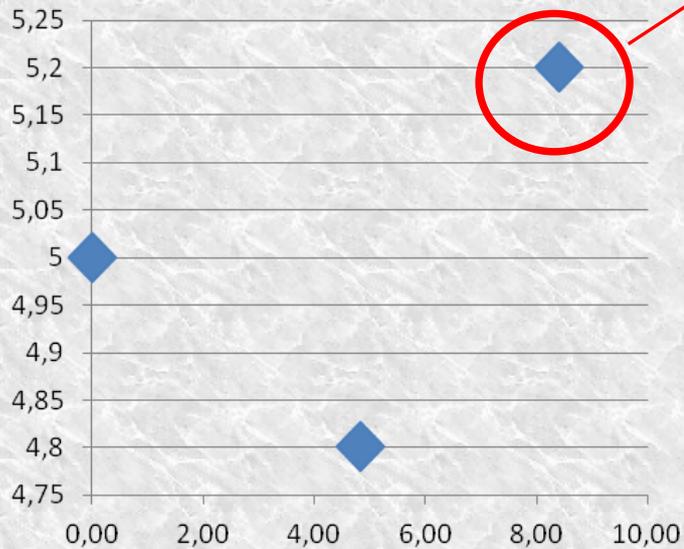
Minutos	Horas	Digoxinemia (ng/ml)	Potasio (mmol/L)	Creatinina (mg/dL)
0	0,00	19,6	5	0,57
290	4,83	18	4,8	0,48
504	8,40	16,4	5,2	0,56
557	9,28			
757	12,62	13,2		
1.234	20,57	13	4,2	0,54
4.009	66,82	6,6	4,2	0,42
5.897	98,28	4	4,3	0,37

nivells de digoxina

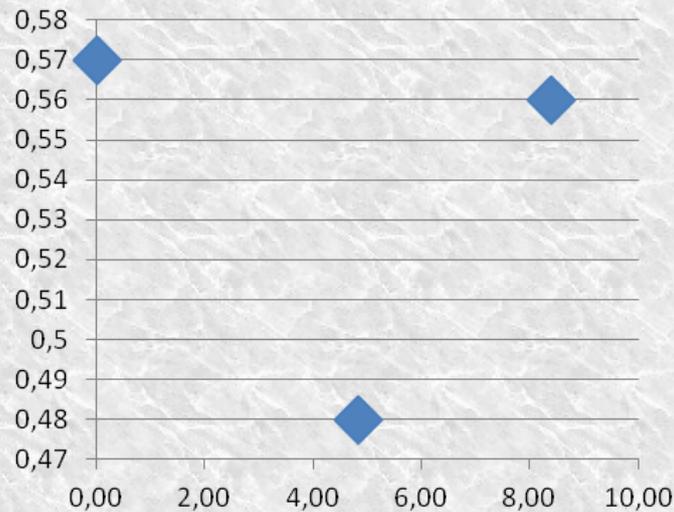


potassi (mmols/L)

>5mmol/l



creatininamg/dL



DIAGNÓSTICOS FINALES:

- **Intoxicación digitalica aguda**
- **Intoxicación por benzodiacepinas**
- Bradicardia extrema que precisa marcapasos provisional
- Broncoaspiración
- Síndrome depresivo con intento autolítico

EMERGENCIAS

EDITORIAL
101 Especialidad de Medicina de Urgencias
y Emergencias: necesidad y gestión
del C.

ORIGINALES

REVESCHES
102 Diagnóstico diferencial electrocardiográfico
de la torsión de cuádruplo (QTc) anormal
en el síndrome de torques: una revisión
de ritmos frecuentes y sus características
clínicas

Revista y Anve-
sistencia en la



REVISIÓN INTOXICACIÓN DIGITÁLICA



EPIDEMIOLOGÍA:

- **Intoxicaciones crónicas** mas frecuentes que las agudas.
- Las **agudas** suelen ser con **intencionalidad autolítica**, aunque también puede ser **accidental**, sobretodo en caso de digitálicos no farmacológicos como la oleandrina y otros presentes en plantas (**adelfa, dedalera, lirio de los valles**).



TOXICOCINÉTICA:

Se absorbe bien vía oral. **Sus efectos se inician a los 30-90min.**

Es hidrosoluble, se une poco a proteínas plasmáticas y tiene volumen de distribución aparente elevado.

Se metaboliza escasamente en el hígado y **se elimina en un 80% por vía renal.** Eliminación en 1,5-2días, pero en insuficiencia renal puede ser de 3,5-5días.

DOSIS TÓXICA:

Ingestas mayores de 2-3mg en adulto pueden producir síntomas. **Ingestas mayores de 5mg(20 comprimidos) pueden provocar ya trastornos cardiovasculares**, e ingestas de mas de 10mg pueden provocar parada cardiorrespiratoria.

En niños dosis tóxica es de 0,05mg/kg y potencialmente mortal con 4mg.

FISIOPATOLOGÍA:

- **La digoxina bloquea la ATPasa dependiente de la bomba de sodio**, que intercambia entrada 2 iones K^+ por salida 3 de Na^+ .
- **Al bloquearse esta bomba se activa la de sodio-calcio, entrando calcio para la salida de sodio.**
- Este aumento de calcio intracelular provoca un **aumento del inotropismo**, pero en grandes cantidades, y por la salida de calcio no progresiva sino cíclica, da lugar a **despolarizaciones precoces** e hiperexcitabilidad miocárdica y **riesgo de arritmias sostenidas**.
- **La inhibición de la ATPasa también modifica el potencial de acción, retrasa la despolarización, disminuye la frecuencia y la velocidad de conducción.**
- También tiene **efecto vagal disminuyendo frecuencia cardiaca**.

CLÍNICA:

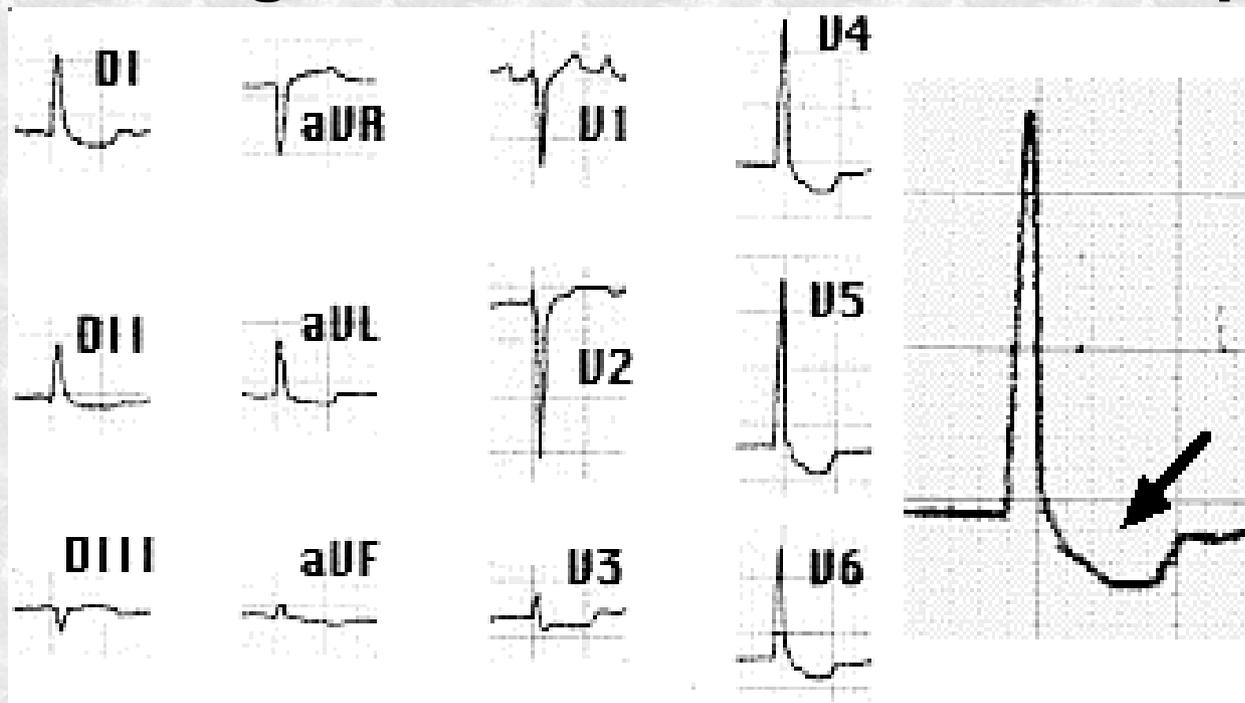
- En intoxicación aguda puede haber un **periodo asintomático de 1-2horas.**
- **La ausencia de vómitos y nauseas después de 4horas desde la ingesta sugiere dosis no tóxica.**
- **Nauseas, vómitos,** diarreas y dolor abdominal.
- **Letargia,** confusión, debilidad, delirio, **alucinaciones,** trastornos de la visión.
- **Trastornos del ritmo cardiaco** que den lugar a síncope o palpitaciones.

ALTERACIONES BIOQUÍMICAS:

- Suele observarse una **hiperpotasemia en las intoxicaciones agudas**, y a mayor grado de hiperpotasemia suele presentar mayor gravedad.
- En las crónicas es mas frecuente la hipopotasemia.
- **Vigilar siempre niveles de calcio y magnesio y equilibrio ácido base.**
- Una **alteración de la función renal** empeorará el pronostico y **aumentará la semivida de eliminación.**

ALTERACIONES ECG:

- **Lo más frecuente es la bradicardia**, pero pueden aparecer arritmias que acaben en taquicardias o en fibrilación ventricular.
- **La cubeta digitálica solo es señal de impregnación.**



DIAGNÓSTICO:

- La confirmación es analítica. Niveles normales 0,8-1,9ng/ml (habiendo pasado 6h desde última ingesta).

Digoxinemias >6ng/ml son de muy alto riesgo.

- **La técnica mas frecuente usada mide digoxinemia total no la fracción libre.**

- **En caso de administrar anticuerpos si se usa digoxinemia total no nos serviría para ver una bajada de los niveles, tendríamos que usar solo criterios clinicos y electrocardiográficos.**

- Otro problema es que **no es posible detectar la presencia de otros digitálicos** (digitoxina, plantas cardiotóxicas).

- El ejercicio, el stress severo, la insuficiencia hepatica o renal severa o el uso de espironolactona podrían interferir con el resultado.

TRATAMIENTO:

- **Monitorización** continua.
- **Determinación** equilibrio ácido-base, sodio, potasio, calcio, magnesio, digoxinemia.
- **Fluidoterapia** endovenosa.
- Ingesta **<6h: descontaminación gástrica**. Carbon activo 25gr + antiemético (ondansetron) para evitar vómitos. Dosis de carbon activo se podría repetir dada la recirculación enterohepática del fármaco (en teoría podría disminuir su absorción).
- **Tratar la hiper e hipopotasemia con precaución. Evitar sales de calcio en la hiperpotasemia** en contexto de intoxicación digitalica, porque el mayor exceso aún de calcio podría precipitar una arritmia.

- En caso de **hipomagnesemia y arritmias malignas** tratar(**1,5gr iv sulfato magnesio**) porque reducirá la excitabilidad miocárdica.
 - **Para bradiarritmias: Atropina** es la primera elección.
Refractariedad = mal pronóstico. **No usar drogas vasoactivas**, colocar marcapasos provisional hasta disponer de anticuerpos antidigoxina.
 - TSV: Fenitoina 100mg iv repetible a los 5min o esmolol 0,5mg/kg/iv.
 - TV: Lidocaina 1,5mg/kg o fenitoina 100mg iv o amiodarona y magnesio si hipomagnesemia.
- * **No cardiovertir salvo TV muy inestable y a baja energía!!**, se asocia a arritmias ventriculares mortales. Solo desfibrilar TV sin pulso y FV.

- **La perfusión lipídica endovenosa no es eficaz** dada la baja liposolubilidad.
- En insuficiencia renal grave con hiperpotasemia puede ser precisa la **hemodiálisis**.
- Si existe **inestabilidad hemodinámica: anticuerpos antidigoxina**: unión directa con la fracción libre de digoxina.

ANTICUERPOS ANTIDIGOXINA:

- 40mg de anticuerpos neutralizan 0,5mg de digoxina.
- La biodisponibilidad del fármaco es del 80%

Fórmula para calcular la carga corporal total de digoxina:

[digoxinemia ng/ml]*[vol distrib aparente= 5l/kg]* [peso en Kg]

Ej: $6\text{ng/ml} * 5\text{kg/l} * 70\text{Kg} = 2100 = 2,1\text{mg}$

Si 40mg neutralizan 0,5mg digoxina: para 2,1mg = 160mg

Estimación según dosis ingerida:

[Nºcompr]* [mg/compr]*[biodisponibilidad]

Ej: $25 \text{ compr} * 0,25 * 0.8 = 5\text{mg}.$

$19,6 * 5 * 65 = 6370 = 6,3$
mg

$6,3\text{mg} = 504\text{mg}$
anticuerpos

- Se recomienda **administrar 50% inicial y luego el resto al cabo de 1-2horas si procede.**
- En caso de **parada cardiaca: administrar 400mg iv directos.**
- En caso de **carga corporal no calculable. Adulto: 160mg.**
- La respuesta se observa en unos 19minutos y la completa en unos 88minutos.**
- **En caso de insuficiencia renal será necesario probablemente administrar de nuevo** por la semivida de eliminación de la digoxina, que se alarga más que la eliminación de los anticuerpos.
- **El uso de anticuerpos se asocia a hipopotasemia:monitorizar en primeras horas.**

BIBLIOGRAFÍA:

- Nogué S, Cino J, Civeira E, Puiguriguer J, Burillo Putze G, Dueñas A, et al. Tratamiento de la intoxicación digitalica. Bases para el uso de anticuerpos antidigital. Emergencias. 2012;24:462-475.
- López-Gómez D, Valdovinos P, Comin-Colet J, Esteve F, Sabaté X, Esplugas E. Intoxicación grave por digoxina. Utilización exitosa del tratamiento clásico. Rev Esp Cardiol. 2000; 53:471-472.
- Gonzalez Andres VL. Revisión sistemática sobre la efectividad e indicaciones de los anticuerpos antidigoxina en la intoxicación digitalica. Rev Esp cardiol. 2000;53:49-58.
- Eyer F, Steimer W, Muller C, Zilker T. Free and total digoxin in serum during treatment of acute digoxin poisoning with Fab fragments:case study. Am J Crit Care. 2010; 19: 387-391.
- BaK M, Bernas S, Sliwwkiewicz K, Winnicka R, Kolacinski Z, Krakowiak A. Suicidal intoxication with digoxin. Still actual problem in clinical toxicology:case report. Przegl Lek. 2012;69(3):125-127.

