

Intoxicación grave por bloqueadores de los canales de calcio

Dres. Martín Angulo ^{*}, Pedro Grille [†], Henry Albornoz [‡],
José Ignacio Álvez [§], Homero Bagnulo [¶]

Centro de Tratamiento Intensivo del Hospital Maciel,
Administración de los Servicios de Salud del Estado. Uruguay



Resumen

La intoxicación por bloqueadores de los canales de calcio puede dar lugar a un cuadro extremadamente grave. Presentamos el caso de un paciente con intoxicación severa por diltiazem que desarrolló un profundo estado de shock y disfunción multiorgánica. La inestabilidad hemodinámica puede ser refractaria a las medidas terapéuticas habituales, requiriendo la implementación de tratamientos coadyuvantes para sostener las funciones vitales. Analizamos la presentación clínica y fisiopatología de la intoxicación por calcio antagonistas. Finalmente, presentamos las alternativas terapéuticas en base a la evidencia actual.

Palabras clave: BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO
- toxicidad

Keywords: CALCIUM CHANNEL BLOCKERS - toxicity

Introducción

Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) son ampliamente utilizados en el manejo de distintas afecciones cardiovasculares. La intoxicación con dicho grupo de fármacos puede dar lugar a un shock severo y refractario a las medidas de sostén convencionales, con

elevada mortalidad^(1,2). El diagnóstico precoz y la implementación del tratamiento intensivo clásico de shock, conjuntamente con medidas específicas para este tipo de intoxicaciones, puede ser la única forma de lograr la sobrevida del paciente.

Caso clínico

Hombre de 56 años sin antecedentes patológicos a destacar, realiza intento de autoeliminación mediante la ingesta de 40 comprimidos de diltiazem 60 mg (dosis total 2,4 g). Ingres a emergencia aproximadamente seis horas posingesta, obnubilado, hipotérmico, mal perfundido, con bradicardia de 35 cpm y presión arterial sistólica 50 mmHg. Electrocardiograma (ECG): bloqueo aurículo-ventricular completo (BAVC). Insuficiencia respiratoria, acidosis metabólica. Se inicia tratamiento en base a reposición con cristaloides, dopamina y gluconato de calcio i/v. Requiere intubación orotraqueal (IOT) y asistencia ventilatoria mecánica (AVM). Se coloca sonda nasogástrica (SNG) sin lograr rescate de fármacos, se administra carbón activado.

Ingres a la unidad de cuidados intensivos (UCI) donde se coloca marcapaso transitorio transvenoso (MPT) con lo que se controla la bradicardia. No obstante, persiste en estado de shock severo con marcada inestabilidad hemodinámica bajo infusión de vasopresores, gluconato de calcio y reposición intensa con cristaloides. Acidosis láctica mantenida (pH 7,04, HCO₃⁻ 6,9 mEq/L, BE -23,7 mEq/L, lactato arterial 13,2 mmol/L).

* Médico Intensivista. Asistente del Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

† Médico Intensivista. Profesor Adjunto de la Cátedra de Medicina Intensiva, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

‡ Médico Intensivista del Centro de Tratamiento Intensivo del Hospital Maciel, Administración de los Servicios de Salud del Estado. Uruguay.

§ Residente de Medicina Intensiva. Asistente del Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

¶ Médico Intensivista. Director del Centro de Tratamiento Intensivo del Hospital Maciel, Administración de los Servicios de Salud del Estado. Uruguay.

Correspondencia: Dr. Martín Angulo. Departamento de Fisiopatología, Hospital de Clínicas. Av. Italia 2590, piso 15. CP 11600. Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: martin.angulo@hc.edu.uy

Recibido: 9/3/12

Aceptado: 27/7/12

Tabla 1. Evolución de parámetros fisiológicos y medidas terapéuticas

Parámetro	Ingreso	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
PAM (mmHg)	49	81	90	100	110
FC (cpm)	41	85	90	80	70
Diuresis (mL/h)	30	15	100	265	410
pH	7,04	7,29	7,43	7,49	7,43
HCO ₃ ⁻ (mEq/L)	6,9	14	17,3	23,2	28,3
Exceso de bases (mmol/L)	-23,7	-10	-4,3	1,3	4,2
Lactato (mmol/L)	13,2	10,9	2,1	2,3	1
PaFi O ₂	85	245	224	300	290
Adrenalina (µg/kg/min)	1	0,66	0,37	0,15	0,15
Insulina (UI/h)	40 (dosis carga 20 UI)	10	0	0	0
Cristaloides (L/24 h)	0	7,7	5,4	4,8	3,2
Patrón ventilatorio	CMV	CMV	CMV	SIMV	CPAP

PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca, HCO₃⁻: bicarbonato arterial, PaFi O₂: presión parcial arterial de O₂/fracción inspirada de O₂, CMV: ventilación mecánica controlada, SIMV: ventilación mandatoria intermitente sincronizada, CPAP: ventilación espontánea con presión positiva en vía aérea.

Insuficiencia respiratoria severa (presión parcial arterial de O₂/fracción inspirada de O₂ 85). Anuria. Ecocardiograma: fracción de eyección ventricular izquierda 50% bajo infusión de adrenalina, sin elementos sugestivos de falla cardíaca retrógrada. Radiografía de tórax: imagen de consolidación pulmonar bibasal.

A las tres horas de ingreso a la UCI se inicia aporte de insulina cristalina (dosis carga de 20 UI e infusión de 30-40 UI/h i/v) y glucosa, medida recomendada actualmente para el tratamiento de las intoxicaciones por BCC. Presenta escasa respuesta inicial, mejorando progresivamente en la evolución. A las 36 horas del ingreso se observa una mejoría significativa del shock, logrando descender la dosis de vasopresores y desvincular de MPT. Corrección de la acidosis metabólica con disminución de los niveles de lactato arterial. Mejoría del intercambio gaseoso y diuresis. Se suspende terapia insulina/glucosa, habiendo presentado dos episodios de hipoglicemia (0,30 y 0,50 g/L) pese al control horario de glicemia capilar. Se destaca también una tendencia a la hipopotasemia (valor mínimo 2,0 mEq/L) de difícil corrección, que revirtió al suspender la infusión de insulina. Desvinculación exitosa de la AVM. Buena evolución posterior con normalización de parámetros cardiovasculares, respiratorios y metabólicos. Sin secuelas neurológicas. En la tabla 1 se resumen algunos de los

parámetros fisiológicos y medidas terapéuticas implementadas durante los primeros días de estadía en la UCI.

Discusión

Solamente un pequeño porcentaje de las intoxicaciones con BCC son graves. No obstante, estos casos constituyen cuadros de elevada morbi-mortalidad. Si bien no contamos con datos de nuestro país, en Estados Unidos son responsables de más del 65% de las muertes vinculadas a sobredosis de medicamentos cardiovasculares. No existe, en nuestro conocimiento, bibliografía nacional en referencia a esta patología. A nivel internacional diversas publicaciones han agrupado reportes de casos clínicos y series de pacientes, siendo el trabajo de Shah y colaboradores uno de los más recientes al respecto⁽³⁾. Los BCC ejercen sus efectos a través de la interacción directa y antagonismo de los canales de calcio tipo L, determinando disminución del cronotropismo, dromotropismo e inotropismo cardíaco y vasodilatación arterial. Las principales manifestaciones fisiológicas de la intoxicación por BCC constituyen una exageración de sus efectos terapéuticos. En casos graves esto se traduce en hipotensión arterial y shock debido a disfunción cardíaca y disminución de la resistencia vascular sistémica⁽⁴⁾. Síntomas iniciales leves pueden progresar rápida-

Tabla 2. Propiedades farmacocinéticas de los bloqueadores de los canales de calcio⁽¹⁾

Fármaco	Forma	Efecto máximo (h)	t _{1/2} (h)	Biodisponibilidad vía oral (%)	Unión a proteínas (%)	VD (L/kg)
Verapamil	LI	0,5-1	4,5-12	20-35	90	5
	LS	4-6	4,5-12			
Diltiazem	LI	0,5-1,5	2-5	40-60	80	3
	LS	6-11	2-5			
Amlodipina	LI	6-12	30-50	60-90	>90	21
Nifedipina	LI	0,5	2	45-70	99	1
	LS	6	2			
Nimodipina	LI	1	1-2	10	>95	1

LI: liberación inmediata, LS: liberación sostenida, t_{1/2}: vida media plasmática, VD: volumen de distribución.

Tabla 3. Principales manifestaciones de la intoxicación por bloqueadores de los canales de calcio⁽¹³⁾

Clase	Efectos principales en intoxicación
Dihidropiridinas (amlodipina, nifedipina, nimodipina)	Vasodilatación periférica
Benzotiazepinas (diltiazem)	Inotropismo, cronotropismo y dromotropismo negativo
Fenilalquilaminas (verapamil)	Inotropismo, cronotropismo y dromotropismo negativo

mente al deterioro hemodinámico y coma. Las manifestaciones pueden hacerse evidentes 20 a 60 minutos luego de la ingesta de comprimidos de liberación inmediata, pudiendo retrasarse hasta 6-12 horas en caso de compuestos de liberación prolongada^(1,5).

Los BCC se absorben rápidamente y casi en su totalidad por vía oral, pero sufren un importante metabolismo hepático de primer paso que reduce significativamente su biodisponibilidad. Presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas con grandes volúmenes de distribución, lo que hace que sea muy difícil su eliminación por métodos extracorporales^(2,5). Si bien la vida media para la mayoría de los agentes es inferior a las 12 horas, en el contexto de una sobredosis las enzimas hepáticas responsables de su metabolismo se saturan prolongando la vida media del fármaco⁽⁵⁾. Cada clase de BCC posee particular afinidad por los canales de calcio de los cardiomiocitos, tejido de conducción y músculo liso vascular, lo que puede determinar diferencias en la presentación clínica según el fármaco responsable. No obstante,

en intoxicaciones severas esta selectividad podría no ser evidente⁽¹⁾. Las propiedades farmacológicas de los distintos BCC se resumen en las tablas 2 y 3.

La fisiopatología del shock en las intoxicaciones graves es compleja y multifactorial. Existe un claro componente cardiogénico con caída del gasto cardíaco debido a depresión contráctil y bradicardia, con bloqueos de la conducción de distinto grado que pueden llegar al BAVC. Otros hallazgos electrocardiográficos pueden incluir bradicardia o taquicardia sinusal, bloqueos de rama, prolongación del intervalo QT o ritmo de la unión. Por otro lado, la intoxicación por calcio antagonistas determina también una marcada vasodilatación periférica, que en casos graves puede provocar vasoplejia y comportarse como un verdadero shock distributivo. De hecho, algunos trabajos sugieren que las principales manifestaciones hemodinámicas de la intoxicación con diltiazem son debidas a la baja resistencia vascular sistémica más que al compromiso cardíaco^(6,7). El resultado es un estado de hipoperfusión tisular generalizada manifiesta por acidosis láctica y disfunción orgánica múltiple. Al igual que en otras causas de shock, la perfusión tisular inefectiva podría ser resultado no solamente de las alteraciones macrohemodinámicas, sino también de una disfunción microcirculatoria que comprometa la distribución regional del flujo sanguíneo (disoxia tisular). Más aún, es razonable la existencia de hipoxia citopática vinculada a trastornos en el metabolismo energético y la respiración celular.

El edema pulmonar puede ser de origen hidrostático y/o lesional. Asimismo, altas dosis de ciertos BCC son capaces de inhibir canales de sodio, lo que podría contribuir a la formación de edema pulmonar. A nivel experimental, existe evidencia de que el mismo podría ser revertido mediante la estimulación de la bomba Na,K-ATPasa a nivel

del epitelio alveolar⁽⁸⁾. Otras manifestaciones incluyen alteraciones neurológicas (agitación, depresión de conciencia, convulsiones, *stroke*) y digestivas (náuseas, vómitos, íleo e infarto intestino mesentérico)^(2,5,9). A nivel metabólico es característica la hipoinsulinemia por bloqueo de los canales de calcio tipo L pancreáticos. El déficit de insulina y la resistencia periférica a su acción son responsables de la hiperglicemia que se observa frecuentemente en estos pacientes^(2,4).

El diagnóstico es clínico, ya que la dosificación plasmática del fármaco, si bien puede realizarse por métodos cromatográficos, no se encuentra habitualmente disponible. Entre los diagnósticos diferenciales se destaca particularmente la intoxicación por betabloqueantes, cuya presentación clínica –y manejo terapéutico– es similar.

Tratamiento

Las recomendaciones terapéuticas actuales se basan en estudios de experimentación animal, reportes de casos y series aisladas, dado que no existen ensayos clínicos controlados en referencia al tratamiento de este tipo de intoxicaciones.

Medidas de soporte

La comunicación con el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) debe realizarse de inmediato y en paralelo al comienzo del tratamiento. Todo paciente con signos o síntomas de intoxicación debe ingresar a una UCI. Las medidas iniciales de sostén de las funciones vitales son las propias de los estados de shock. Puede ser necesaria la IOT y AVM por depresión de conciencia o por el shock mismo. Debido a que el deterioro puede ser extremadamente rápido, la IOT debe ser precoz en pacientes con ingesta significativa que muestren signos o síntomas de intoxicación. Debe colocarse un catéter venoso central y sonda vesical. La administración de atropina puede ser de utilidad para evitar un agravamiento de la bradicardia al momento de realizar la IOT o colocar la SNG. La reposición del volumen circulante eficaz con cristaloides constituye una de las primeras acciones terapéuticas a implementar frente al compromiso hemodinámico. No obstante, la misma debe hacerse en forma cuidadosa debido a la tendencia de estos pacientes a desarrollar edema pulmonar. El empleo de agonistas adrenérgicos como dopamina, adrenalina o noradrenalina es habitualmente necesario, y frecuentemente a dosis muy elevadas. No hay evidencia que apoye el uso de un agente sobre los otros, por lo que la elección del mismo dependerá del perfil hemodinámico del shock. La colocación de un catéter de Swan-Ganz o la ecocardiografía pueden ser de utilidad en vistas a establecer las característi-

cas hemodinámicas del cuadro y optimizar el tratamiento. La atropina puede utilizarse como primera medida para el tratamiento de la bradicardia, pero habitualmente no resulta efectiva en intoxicaciones severas⁽¹⁾. En tal caso se debe estar preparado para implantar un marcapaso transitorio transvenoso o transcutáneo, aunque puede ser difícil obtener una adecuada captura ventricular. Se ha reportado el empleo exitoso de balón de contrapulsación intraaórtico e incluso by pass cardiopulmonar en casos aislados como medida de soporte hasta que la droga es eliminada⁽⁵⁾.

Descontaminación

La decisión de realizar descontaminación del tracto digestivo debe ser individualizada para cada caso, tomando en consideración la dosis, el tipo de comprimidos y el tiempo transcurrido desde la ingesta. Además, debe tenerse en cuenta que los BCC pueden enlentecer la motilidad y absorción intestinal por afectación del músculo liso del tracto digestivo⁽¹⁰⁾. El lavado gástrico no debe emplearse de rutina, pero puede ser útil si el paciente se presenta dentro de la primera hora posingesta y se encuentra lúcido o con vía aérea protegida. El mismo debería evitarse si hay bradicardia o trastornos de la conducción⁽¹⁾. Se recomienda la administración de carbón activado (1 g/kg por SNG), idealmente en las primeras dos horas posingesta, pero el plazo puede extenderse. En intoxicaciones con preparados de liberación prolongada se debe considerar el empleo de dosis reiteradas de carbón activado (0,25-0,5 g/kg cada cuatro horas) y la irrigación intestinal con polietilenglicol (1-2 L/h). La irrigación con polietilenglicol está desaconsejada en caso de íleo intestinal o pacientes inestables en los que puede generar la acumulación de grandes cantidades de líquido en el tracto digestivo⁽²⁾. Como se comentó previamente, los BCC no pueden depurarse por técnicas como la hemodiálisis o la hemofiltración. Sin embargo, recientemente se ha descrito la eliminación efectiva de diltiazem de la circulación mediante la diálisis con albúmina⁽¹¹⁾.

Calcio

La administración de sales de calcio es una de las primeras medidas recomendadas en el manejo de las intoxicaciones con BCC. Si bien ha demostrado ser efectivo en modelos animales y casos clínicos, la respuesta al mismo es muy variable y su utilidad controvertida. Las sales de calcio pueden promover cierto incremento en la conducción, inotropismo y presión arterial, pero resultan ineficaces como única medida en las intoxicaciones graves. El mecanismo de acción no está claro, pero estaría vinculado al aumento del gradiente de concentración transmembrana, facilitando el ingreso del catión al cito-

sol⁽¹²⁾. Se recomienda administrar una primera dosis en bolo y seguir con infusión continua (cloruro de calcio 10%: 10-20 mL + 0,4 mL/kg/h; gluconato de calcio 10%: 30-60 mL + 1,2 mL/kg/h)^(1,5). Es preferible su administración a través de catéter venoso central, ya que pueden provocar necrosis tisular si se produce extravasación. En general se debe intentar mantener la calcemia en rango normal, aunque podría tolerarse un ascenso de la misma en pacientes que respondan favorablemente al tratamiento^(1,13). En caso de intoxicación digitalica asociada, la administración de calcio podría precipitar arritmias graves⁽⁵⁾.

Glucagón

El glucagón es considerado un antídoto para la intoxicación con BCC. Tanto a nivel animal como humano, su administración ha demostrado mejorar los parámetros hemodinámicos, incrementando la conducción, frecuencia cardíaca e inotropismo. Se plantea que el glucagón estimula la adenil ciclasa en las células miocárdicas a través de proteínas G. Esto aumentaría los niveles citosólicos de AMP cíclico, resultando en la fosforilación y apertura de los canales de calcio tipo L del sarcolema. Los efectos beneficiosos suelen comenzar a los pocos minutos de la administración intravenosa. El plan terapéutico recomendado es una dosis inicial de 1-10 mg en bolo intravenoso, seguido de una infusión de 2-10 mg/h^(1,2). Dado el poder emético del glucagón, los vómitos son frecuentes tras su administración, por lo que la IOT previa a la misma debe ser seriamente considerada. La hiperglicemia e hipopotasemia también pueden presentarse al iniciar el tratamiento.

Hiperinsulinemia/euglicemia

Numerosos trabajos experimentales y clínicos apoyan la administración de insulina manteniendo la glicemia en rango normal como una de las primeras medidas terapéuticas en las intoxicaciones por BCC. Posibles explicaciones para sus efectos beneficiosos incluyen el poder inotrópico positivo y vasodilatador de la insulina y el aumento del transporte intracelular de glucosa, aunque el mecanismo exacto se desconoce^(13,14). En condiciones anaeróbicas (como los estados de shock) las células miocárdicas utilizan glucosa como sustrato energético principal en lugar de ácidos grasos libres. Durante la intoxicación con BCC, el shock reduce el aporte tisular de glucosa, mientras que la hipoinsulinemia y la resistencia a su acción dificultan la entrada de la misma a las células musculares⁽⁴⁾. El déficit energético agrava el compromiso hemodinámico generado por el bloqueo de los canales de calcio. En este contexto el aporte exógeno de insulina podría mejorar el metabolismo energético cardíaco.

La terapia hiperinsulinemia/euglicemia (HIE) ha demostrado mejorar la función ventricular sistólica y diastólica, los parámetros hemodinámicos, el metabolismo energético cardíaco y la sobrevida a nivel experimental⁽¹⁵⁾. A nivel clínico existen numerosos reportes de casos y pequeñas series en los cuales la terapia HIE ha sido empleada con éxito^(6,7,10,13,16,17). Sin embargo, la evidencia es aún insuficiente para recomendarla como terapia de referencia. Los efectos favorables del tratamiento pueden verse a los 30-45 minutos de iniciada la infusión, aunque en otros casos pueden pasar varias horas antes de que se hagan evidentes. La mayoría de los reportes en los que la terapia HIE ha fallado coinciden en que la misma fue empleada en forma tardía y como medida de salvataje⁽⁴⁾. Por lo tanto, parece razonable recomendar el comienzo de la misma en forma precoz en aquellos pacientes con intoxicaciones graves por BCC. La ausencia de dosis carga de insulina también se ha asociado a menor eficacia terapéutica⁽¹⁷⁾.

La terapia HIE implica la administración de dosis muy elevadas de insulina. Si bien la hipoglicemia e hipopotasemia son las complicaciones más frecuentes, el desarrollo de episodios severos es infrecuente si se realizan los controles seriados en forma adecuada⁽¹⁷⁾. En este sentido, debe tenerse presente que la hipoperfusión tisular en casos de shock severo disminuye la glicemia capilar en relación con la venosa, por lo que no es confiable para el control estricto que la terapia HIE requiere. La dosis de glucosa será la necesaria para mantener la euglicemia, independientemente de la infusión de insulina. La misma debe ser individualizada, mientras que algunos pacientes pueden requerir 20-30 g/h de dextrosa, otros no requieren aporte alguno dada la tendencia a la hiperglicemia generada por los BCC. La hipopotasemia, si existe, se debería al desvío del catión hacia el espacio intracelular mediado por la insulina. Mantener la concentración de potasio sérico en un rango bajo (3,8-4,0 mEq/L) podría favorecer la entrada de calcio a las células^(4,17).

La duración del tratamiento debe ser guiada según la respuesta al mismo. Si bien la evolución de los parámetros hemodinámicos es un punto importante, deben también tenerse en cuenta marcadores de perfusión tisular como el estado de conciencia, diuresis, perfusión cutánea y concentración de lactato arterial.

Protocolo de terapia HIE^(4,17):

- Corregir hipoglicemia e hipopotasemia preexistentes.
- Dosis inicial. Suero glucosado 50% 50 mL + insulina cristalina 1 UI/kg i/v en cinco minutos.
- Mantenimiento. Insulina cristalina 0,5-2 UI/kg/h i/v en bomba de infusión continua.

- Control de glicemia y potasemia cada 30 minutos hasta estabilización y luego cada una hora.
- Infusión de suero glucosado 10% para mantener euglicemia-hiperglicemia leve (1,10-1,50 g/L). Suplemento de potasio para mantener potasemia en rango inferior de normalidad (3,8-4,0 mEq/L).

Otros agentes inotrópicos

El levosimendán es un fármaco inodilatador cuyo efecto inotrópico positivo es producto de la sensibilización de los cardiomiocitos al calcio. Por lo tanto, su uso podría resultar beneficioso en el curso de intoxicaciones graves con BCC. Si bien la experiencia es aún escasa, se han reportado buenos resultados en pacientes con intoxicaciones graves por BCC^(18,19). Los inhibidores de la fosfodiesterasa como amrinona o milrinona también podrían ser de utilidad. Estos fármacos incrementan los niveles de AMP cíclico en las células miocárdicas, aumentando la concentración de calcio y el inotropismo. Si bien se han descrito buenos resultados con el empleo de amrinona, constituye una droga de segunda línea a ser usada como coadyuvante de otros agentes vasopresores, ya que en forma aislada puede aumentar la relajación vascular y agravar la hipotensión^(2,5).

Conclusiones

La intoxicación con BCC puede dar lugar a un cuadro de elevada morbi-mortalidad, con pobre respuesta a las medidas de sostén habituales. El diagnóstico precoz y la implementación temprana de tratamientos coadyuvantes como la adecuada descontaminación digestiva, la administración de glucagón y sales de calcio, y la terapia HIE pueden mejorar el pronóstico de estos pacientes. Faltan ensayos clínicos controlados para conocer más precisamente el rol de cada una de estas medidas en la intoxicación por calcio antagonistas.

Summary

Calcium channel blockers poisoning can result in a severe condition. The study presents the case of a patient suffering from severe poisoning caused by diltiazem who developed a deep shock and multiple organ dysfunction. Hemodynamics instability may be refractory to the usual therapeutic measures, requiring the implementation of adjuvant therapy to support vital functions. The study examines the clinical presentation and pathophysiology of calcium channel blockers. Last, the therapeutic alternatives are presented based on current evidence.

Resumo

A intoxicação por bloqueadores dos canais de cálcio pode causar um quadro extremadamente grave. Apre-

sentamos o caso de um paciente com intoxicação severa por diltiazem que evoluiu a estado de choque profundo e disfunção multiorgânica. A instabilidade hemodinâmica pode ser refratária às medidas terapêuticas habituais, sendo necessário implementar tratamentos coadjuvantes para manter as funções vitais. Analisamos a apresentação clínica e a fisiopatologia da intoxicação por cálcio antagonistas. Finalmente, apresentamos as alternativas terapêuticas considerando as evidências disponíveis atualmente.

Bibliografía

1. **DeWitt CR, Waksman JC.** Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel blocker and beta-blocker toxicity. *Toxicol Rev* 2004; 23(4):223-38.
2. **Salhanick SD, Shannon MW.** Management of calcium channel antagonist overdose. *Drug Saf* 2003; 26(2):65-79.
3. **Shah SK, Goswami SK, Babu RV, Sharma G, Duarte AG.** Management of calcium channel antagonist overdose with hyperinsulinemia-euglycemia therapy: case series and review of the literature. *Case Rep Crit Care* 2012; 2012: 927040 doi: 10.1155/2012/927040. Disponible en: <http://www.hindawi.com/crim/cc/2012/927040/cta/>. [Consulta: 5 de mayo de 2012]
4. **Lheureux PE, Zahir S, Gris M, Derrey AS, Penaloza A.** Bench-to-bedside review: hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of overdose of calcium-channel blockers. *Crit Care* 2006; 10(3):212-7.
5. **Newton CR, Delgado JH, Gomez HF.** Calcium and beta receptor antagonist overdose: a review and update of pharmacological principles and management. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23(1):19-25.
6. **Satchithananda DK, Stone DL, Chauhan A, Ritchie AJ.** Lesson of the week: unrecognised accidental overdose with diltiazem. *BMJ* 2000; 321(7254):160-1.
7. **Min L, Deshpande K.** Diltiazem overdose haemodynamic response to hyperinsulinaemia-euglycaemia therapy: a case report. *Crit Care Resus* 2004; 6(1):28-30.
8. **Comellas AP, Kelly AM, Trejo HE, Briva A, Lee J, Sznajder JI, et al.** Insulin regulates alveolar epithelial function by inducing Na⁺/K⁺-ATPase translocation to the plasma membrane in a process mediated by the action of Akt. *J Cell Sci* 2010; 123(Pt 8):1343-51.
9. **Humbert VH Jr, Munn NJ, Hawkins RF.** Noncardiogenic pulmonary edema complicating massive diltiazem overdose. *Chest* 1991; 99(1):258-9.
10. **Roper TA, Sykes R, Gray C.** Fatal diltiazem overdose: report of four cases and review of the literature. *Postgrad Med J* 1993; 69(812):474-6.
11. **de Pont AC.** Extracorporeal treatment of intoxications. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13(6):668-73.
12. **Morales MG, Guerrero SG, García GR, Villalobos SJ, Camarena AG, Aguirre SJ, et al.** Intoxicación grave con verapamilo. *Arch Cardiol Mex.* 2005; 75 (Suppl 3):S3-5.
13. **Harris NS.** Case records of the Massachusetts General Hospital: case 24-2006. A 40-year-old woman with hypotension

- after an overdose of amlodipine. *N Engl J Med* 2006; 355(6):602-11.
14. **Engebreetsen 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.
 15. **Kline JA, Raymond RM, Leonova ED, Williams TC, Watts JA.** Insulin improves heart function and metabolism during non-ischemic cardiogenic shock in awake canines. *Cardiovasc Res* 1997; 34(2):289-98.
 16. **Boyer EW, Shannon M.** Treatment of calcium-channel-blocker intoxication with insulin infusion. *N Engl J Med* 2001; 344(22):1721-2.
 17. **Greene SL, Gawarammana I, Wood DM, Jones AL, Dargan PI.** Relative safety of hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of calcium channel blocker overdose: a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2007; 33(11):2019-24.
 18. **Varpula T, Rapola J, Sallisalmi M, Kurola J.** Treatment of serious calcium channel blocker overdose with levosimendan, a calcium sensitizer. *Anesth Analg* 2009; 108(3):790-2.
 19. **Osthoff M, Bernsmeier C, Marsch SC, Hunziker PR.** Levosimendan as treatment option in severe verapamil intoxication: a case report and review of the literature. *Case Report Med* 2010; 2010. pii: 546904. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2931406/pdf/CRM2010-546904.pdf>. [Consulta: 10 de mar de 2012]