

Terapia de insulina y glucosa para el tratamiento de intoxicación grave con bloqueantes de canales de calcio en pediatría. Reporte de un caso

Insulin/glucose therapy for the treatment of severe calcium channel blocker poisoning in pediatrics. Case report

Dr. Derlis S. Garay Bobadilla^a, Dr. Juan P. Núñez^a, Dra. Andrea M. Montenegro Urquieta^a,
Dr. Eduardo Motto^{a,b}, Dra. Graciela Rivello^a, Dr. Jorge Selandari^{a,b} y Dra. Laura Flores Tonfi^{a,b}

RESUMEN

La intoxicación por bloqueantes de los canales de calcio es un cuadro poco frecuente en la población pediátrica. Los signos y síntomas pueden progresar de forma rápida y llevar al colapso cardiovascular y muerte. El sostén hemodinámico con inotrópicos y vasopresores no suele ser efectivo. La terapia con insulina y glucosa es un complemento eficaz del tratamiento inicial, que está ampliamente estudiado, y se utiliza en diferentes patologías con compromiso hemodinámico.

Se presenta el caso de una paciente pediátrica con antecedente de ingestión de dosis altas de amlodipina con fines suicidas, con descompensación hemodinámica refractaria al tratamiento de soporte inotrópico habitual. A partir del tratamiento con insulina y glucosa, se logró la estabilidad hemodinámica, con evolución favorable de la paciente.

Palabras clave: bloqueadores de los canales de calcio, intoxicación, pediatría, insulina, glucosa.

ABSTRACT

Calcium channel blocker poisoning is a rare condition in the pediatric population. Signs and symptoms can be rapidly progressive and lead to cardiovascular collapse and death. Hemodynamic support with inotropics and vasopressors is usually not effective. The insulin/glucose therapy is an effective complement to the initial treatment, which is widely studied and used in different pathologies with hemodynamic compromise. The case of a pediatric patient with a history of high-dose ingestion of amlodipine for suicidal purposes, with hemodynamic decompensation refractory to usual inotropic support treatment, is presented. From the insulin/glucose treatment, hemodynamic stability was achieved with a favorable evolution.

Key words: calcium channel blockers, poisoning, pediatrics, insulin, glucose.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e610>

- Sanatorio Güemes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Derlis Garay Bobadilla: santiagogaray73@gmail.com.

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 3-9-2020

Aceptado: 31-5-2021

Cómo citar: Garay Bobadilla DS, Núñez JP, Montenegro Urquieta AM, Motto E, et al. Terapia de insulina y glucosa para el tratamiento de intoxicación grave con bloqueantes de canales de calcio en pediatría. Reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(6):e610-e615.

INTRODUCCIÓN

Los bloqueantes de canales de calcio son fármacos ampliamente usados en la población adulta para el manejo de diferentes patologías. La sobreingestión accidental o por intento de suicidio es poco frecuente en pediatría, y puede desencadenar cuadros de toxicidad con efectos hemodinámicos graves e incluso fatales.¹

CASO CLÍNICO

Se recibe una paciente adolescente de 14 años, sin antecedentes patológicos personales de relevancia, derivada desde otra institución, con cuadro de inestabilidad hemodinámica secundaria a sobredosis de bloqueantes de canales de calcio. La paciente había ingerido, 12 horas antes, 300 mg de amlodipina (30 comprimidos de 10 mg) de liberación inmediata en el contexto de un intento suicida. En la anamnesis no surgen antecedentes psiquiátricos ni intentos suicidas previos. Realizó una consulta médica donde recibió tratamiento inicial con carbón activado, lavado gástrico, expansión con cristaloides e infusión de dopamina antes de su derivación.

Al ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos, la paciente se encontraba lúcida, con taquicardia e hipotensión. Se inició una infusión de cloruro de calcio y noradrenalina, presentando empeoramiento hemodinámico progresivo, por lo que se decidió intubación endotraqueal, infusión de adrenalina, y vasopresina. El ecocardiograma informó una función ventricular conservada, con electrocardiograma normal. El laboratorio de ingreso mostró los siguientes resultados: glucemia 136 mg/dL; estado ácido, base: ph 7,37/ presión

de CO₂ 30 mmHg/presión de O₂ 30 mmHg/ bicarbonato en sangre 17,2 mEq/L/exceso de bases -6,6 mEq/L; saturación de O₂ 54 %; calcemia 10,4 mg/dL; calcio iónico 1,26 mmol/L; creatinfosfocinasa 432 U/L; ácido láctico 4,2 mmol/L; troponina 117 pg/mL y proBNP 11 400 pg/mL. La radiografía de tórax evidenció infiltrado intersticial bilateral compatible de edema agudo de pulmón. Se administró bolo intravenoso de insulina de 0,5 UI/kg con 0,5 g/kg

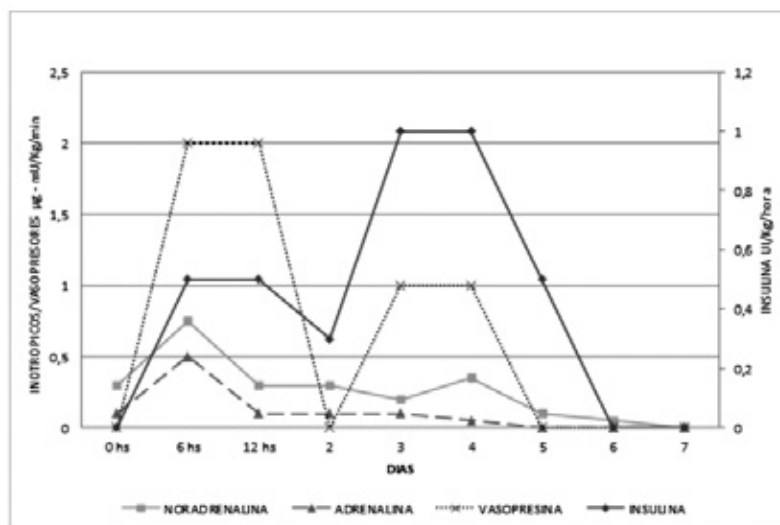
de glucosa, seguido de una infusión continua de insulina a 1 UI/kg/hora, con flujo de glucosa de 12 mg/kg/minuto. Se observó estabilización hemodinámica, descenso de los valores de ácido láctico a partir de las 24 horas y normalización al séptimo día, con un valor de 2,1 mmol/L (Tabla 1). El descenso de la dosis de inotrópicos fue progresivo y se suspendió la administración al octavo día (Figura 1).

TABLA 1. Evolución clínica y de parámetros de laboratorio en función del tratamiento

Signos vitales	Ingreso	Día 1		Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
		6 horas	12 horas						
Fc	143	163	132	126	146	142	112	105	93
Ta	109/45 (66)	70/36 (47)	108/49 (70)	114/49 (69)	107/52 (70)	97/45 (74)	100/50 (65)	105/57 (66)	111/50 (70)
Tratamiento									
Noradrenalina	0,3 µg/kg/min	0,75 µg/kg/min	0,3 µg/kg/min	0,3 µg/kg/min	0,2 µg/kg/min	0,35 µg/kg/min	0,1 µg/kg/min	0,05 µg/kg/min	Suspendido
Adrenalina	0,1 µg/kg/min	0,5 µg/kg/min	0,1 µg/kg/min	0,1 µg/kg/min	0,1 µg/kg/min	0,05 µg/kg/min	Suspendido	-	-
Vasopresina		2 mU/kg/min	2 mU/kg/min	Suspendido	1 mU/kg/min	1 mU/kg/min	Suspendido	-	-
Cloruro de calcio	10 mg/kg/dosis	10 mg/kg/h	10 mg/kg/h	5 mg/kg/h	10 mg/kg/h	ídem	ídem	ídem	ídem
Insulina		0,5 UI/kg/h	0,5 UI/kg/h	0,3 UI/kg/h	1 UI/kg/h	1 UI/kg/h	0,5 UI/kg/h	Suspendido	-
Flujo de glucosa		8,3 mg/kg/min	8,3 mg/kg/min	12 mg/kg/h	12 mg/kg/h	9 mg/kg/h	8,7 mg/kg/h	7,6 mg/kg/h	Suspendido
Laboratorio									
A. láctico (mmol/l)	4,2	12,4	2,3	3	5,6	5,7	4,5	3,6	2,1
Calcio iónico (mmol/l)	1,26	1,1	2	1,8	1,7	1,3	1,3	1,5	1,3
Glucemia (mg/dl)	136	163	105	119	163	127	130	105	96

Fc: frecuencia cardíaca; Ta: tensión arterial tensión arterial sistólica/tensión arterial diastólica (tensión arterial media); A. láctico: ácido láctico.

FIGURA 1. Variación de inotrópicos, vasopresores y goteo de insulina



Disminución de requerimiento de las dosis de inotrópicos y vasopresores una vez instaurado el tratamiento con insulina y glucosa.

Luego de su estabilización, la paciente desarrolló neumonía asociada a respirador por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, por lo que se prolongaron los días de asistencia respiratoria e internación. Se otorgó el alta a los 12 días con seguimiento por el equipo de salud mental, con buena evolución del aspecto clínico y psicológico.

DISCUSIÓN

Los bloqueantes de canales de calcio se dividen en 3 clases químicas principales. Actúan sobre los canales de calcio voltaje-dependientes de tipo L, y cada subclase tiene diferente afinidad por el tejido miocárdico y el músculo liso vascular, aunque en situaciones de intoxicación, esta selectividad se ve afectada. A su vez, todas las subclases reducen la secreción de insulina, e inducen a un estado de resistencia insulínica en el nivel tisular y mitocondrial, con la consiguiente hiperglucemia y acidosis metabólica.^{1,2} Tienen buena absorción vía oral y un importante primer paso hepático. Son lipofílicos, con alta unión a proteínas y un amplio volumen de distribución.³

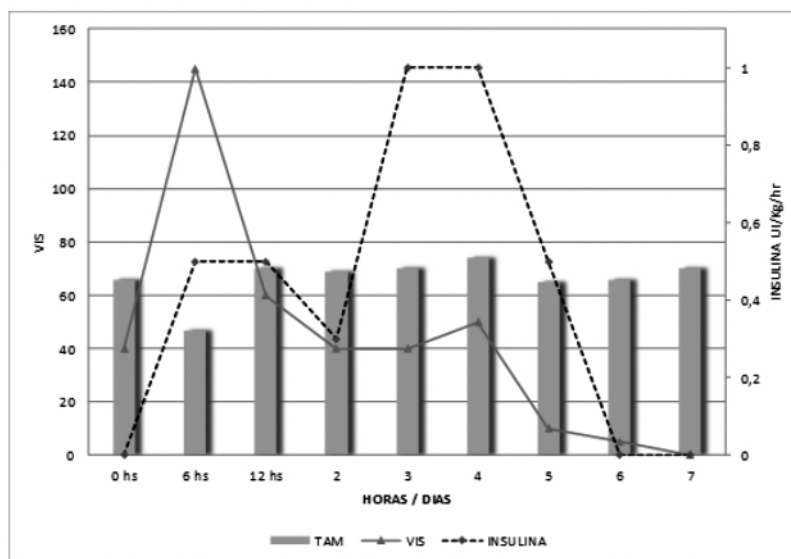
Las manifestaciones clínicas dependen de la dosis ingerida, la coingestión de otros fármacos, el estado clínico previo y la edad del paciente. Pueden ser inespecíficas como mareos y fatiga, hasta alteración del estado de conciencia, colapso cardiovascular y muerte. El inicio de los signos

y síntomas dependerá del tipo de formulación ingerida, y es de 2 a 3 horas posteriores a la ingestión para las formulaciones de liberación inmediata, y hasta 12 horas para las de liberación sostenida.^{3,4} La inestabilidad hemodinámica puede ser rápidamente progresiva y se manifiesta con hipotensión, bradicardia, y trastornos de la conducción de la conducción cardíaca.³ La hipoperfusión grave puede desencadenar daño de órganos blanco y manifestarse con convulsiones, síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia renal, e infarto agudo de miocardio e intestinal. El mecanismo del desarrollo de edema pulmonar no cardiogénico no está bien definido, pero la administración excesiva de cristaloides durante la reanimación inicial del paciente puede exacerbar el daño.⁵

En pediatría no existen normas estandarizadas para el manejo de intoxicación con bloqueantes cálcicos, y se limitan a la notificación de casos y extrapolación de recomendaciones de consenso de expertos elaboradas para población adulta.

La paciente aquí presentada mostró un rápido deterioro hemodinámico, con hipotensión, taquicardia sinusal refleja y edema agudo de pulmón, con escasa respuesta a vasopresores, inotrópicos e infusión de cloruro de calcio. El inicio del tratamiento con insulina y glucosa permitió lograr la estabilidad hemodinámica y llegar a valores no usuales de insulina en

FIGURA 2. Puntaje de fármacos vasoactivos y terapia con insulina

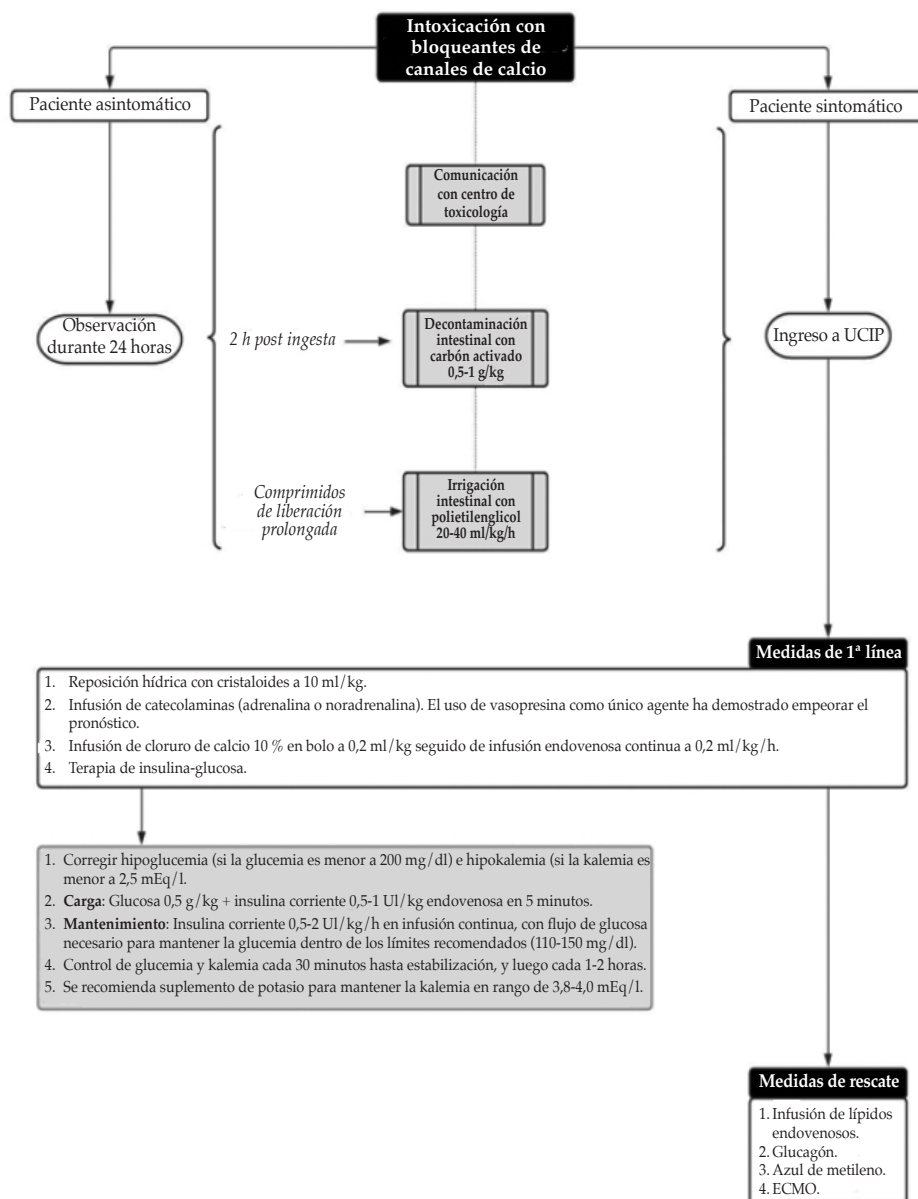


Respuesta hemodinámica con disminución de fármacos vasoactivos una vez iniciada la terapia con insulina y glucosa. VIS: puntaje de fármacos vasoactivos e inotrópicos (por su sigla en inglés); TAM: tensión arterial media.

pediatría (1 UI/kg/h), con un flujo máximo de glucosa de 12 mg/kg/min, para lograr mantener glucemias dentro de los límites recomendados. Dicho tratamiento fue la clave para el manejo de la paciente, lo que permitió disminuir la dosis de vasopresores, inotrópicos e infusión de calcio a las pocas horas y en forma progresiva, hasta suspender su administración luego de 8 días. En la *Figura 2* se puede observar la evolución de la presión arterial, así como el puntaje de

fármacos vasoactivos e inotrópicos (VIS, por su sigla en inglés), en función de la terapia con insulina. El puntaje de VIS se utiliza para determinar el nivel de soporte farmacológico cardiovascular en pacientes pediátricos que fueron sometidos a cirugía cardíaca, y como predictor de morbilidad. Se cree que, en este caso, la duración del tratamiento se relacionó con la dosis ingerida. Si bien la vida media de eliminación de la amlodipina es de 30

FIGURA 3. Flujograma de tratamiento



UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos, ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea (por su sigla en inglés). Fuente: elaboración propia, adaptada de las referencias 10, 12 y 15.

a 50 horas, esta puede prolongarse en casos de intoxicación grave debido a cambios en su cinética de eliminación.³

Se cree que la eficacia del tratamiento con insulina está relacionada con varios factores. El efecto inotrópico y lusitrópico positivo favorece la entrada y salida del calcio intracitoplasmático.⁷ Mejora la captación y el metabolismo de glucosa por parte del miocardiocito, el cual se encuentra alterado en la intoxicación por bloqueantes cálcicos.¹ Además, aumenta la síntesis de óxido nítrico endotelial.⁸ Todo esto se traduce en un aumento de la perfusión coronaria, reducción en el consumo de oxígeno del miocardio e incremento de la eficiencia contráctil.^{7,9} La dosis recomendada en la mayoría de los estudios y protocolos es de 0,5-1 UI/kg de insulina en bolo intravenoso, seguido de infusión continua de 1 UI/kg/h, que puede llegar a dosis más altas de hasta 10 UI/kg/h en tratamientos más enérgicos y cuadros refractarios.^{1,10,11} Se recomienda indicarlo como complemento del manejo terapéutico inicial y no como terapia de rescate.^{12,13} El flujo de glucosa en paralelo debe ser el adecuado para mantener valores de glucemia normales (límites recomendados de 110-150 mg/dL),¹² y se debe mantener estable la dosis de insulina.⁸ El efecto terapéutico se observa a los 15 a 45 minutos posteriores al inicio de la infusión intravenosa. La duración del tratamiento varía en los diferentes reportes desde 6 a 96 horas, según la respuesta clínica y el grado de intoxicación.¹⁴ Es destacable que, en el caso aquí presentado, se necesitaron 114 horas de tratamiento. Las principales complicaciones a esta terapéutica son la hipoglucemia y la hipokalemia, por lo que es crucial determinar los valores de estos electrolitos antes de comenzar el tratamiento y monitorearlos durante este para detectarlas y tratarlas de manera temprana.¹¹ Se recomienda, antes de iniciar la infusión de insulina, suplementar con glucosa si la glucemia es menor de 200 mg/dL, y con cloruro de potasio si la kalemia es menor de 2,5 mEq/L.¹⁴ La paciente aquí presentada no tuvo ninguna complicación.

En casos refractarios, se establecen otras terapéuticas, como la infusión intravenosa de lípidos, azul de metileno y glucagón, pero los datos para la población pediátrica son limitados.^{1,10} Ni la hemodiálisis ni la hemofiltración están recomendadas, por su falta de efectividad, el alto volumen de distribución y su naturaleza lipofílica.^{1,3} Los pacientes que no responden a todas las medidas citadas

podrían requerir asistencia circulatoria mediante membrana extracorpórea (ECMO, por su sigla en inglés) venoarterial.^{1,5,10} En la *Figura 3* se muestra el algoritmo de tratamiento recomendado.^{10,12,15}

La intoxicación con bloqueantes de los canales de calcio es una urgencia toxicológica infrecuente en pediatría. Las intoxicaciones por medicamentos en adolescentes suelen darse con fines autolíticos, como lo fue en el caso de la paciente aquí presentada. Se recomienda no solo el control de la accesibilidad a estos fármacos, sino también la supervisión de la cantidad de medicación con la que se cuenta en el hogar. La educación de niños y niñas sobre la peligrosidad del uso indebido de cualquier fármaco es aconsejable.

Las estrategias de tratamiento deben enfocarse en el monitoreo cardíaco estricto y la estabilización hemodinámica sin demora, dada la rápida progresión del cuadro clínico. La consulta temprana a un centro de toxicología de referencia es mandatoria. El tratamiento temprano con dosis altas de insulina y glucosa permitió revertir el *shock* refractario al tratamiento convencional y lograr la estabilidad hemodinámica, la disminución de la acidosis láctica y el descenso de los requerimientos de fármacos inotrópicos y vasopresores. ■

Agradecimientos

Agustina Tevez Echazú, María Sol Macías y Facundo Juárez.

REFERENCIAS

- Chakraborty RK, Hamilton RJ. Calcium Channel Blocker Toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021. [Acceso: 23 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30725832>.
- Herrington DM, Insley BM, Weinmann GG. Nifedipine overdose. *Am J Med.* 1986; 81(2):344-6.
- Arroyo AM, Kao LW. Calcium channel blocker toxicity. *Pediatr Emerg Care.* 2009; 25(8):532-40.
- Da Silva OA, de Melo RA, Jorge Filho JP. Verapamil acute self-poisoning. *Clin Toxicol.* 1979; 14(4):361-7.
- Siddiqi T, 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):e15-21.
- Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, Pasquali SK, et al. Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med.* 2014; 15(6):529-37.
- Von Lewinski D, Bruns S, Walther S, Kögler H, Pieske B. Insulin causes [Ca²⁺]_i-dependent and [Ca²⁺]_i-independent positive inotropic effects in failing human myocardium. *Circulation.* 2005; 111(20):2588-95.
- Carrillo Esper R, Peña Pérez C, Carrillo Córdova LD, Carrillo Córdova CA, et al. Tratamiento de la insuficiencia

- ventricular derecha resistente con dosis altas de insulina. *Med Int Mex.* 2013; 29(3):335-41.
9. Maier S, Aulbach F, Simm A, Lange V, et al. Stimulation of L-type Ca²⁺ current in human atrial myocytes by insulin. *Cardiovasc Res.* 1999; 44(2):390-7.
 10. Bartlett JW, Walker PL. Management of Calcium Channel Blocker Toxicity in the Pediatric Patient. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2019; 24(5):378-89.
 11. 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.
 12. Hasin T, Leibowitz D, Antopolsky M, Chajek-Shaul T. The use of low dose insulin in cardiogenic shock due to combined overdose of verapamil, enalapril and metoprolol. *Cardiology.* 2006; 106(4):233-6.
 13. St-Onge M, Anseeuw K, Cantrell FL, Gilchrist IC, et al. Experts Consensus Recommendations for the Management of Calcium Channel Blocker Poisoning in Adults. *Crit Care Med.* 2017; 45(3):e306-15.
 14. Kute VB, Shah PR, Goplani KR, Gumber MR, et al. Successful treatment of refractory hypotension, noncardiogenic pulmonary edema and acute kidney injury after an overdose of amlodipine. *Indian J Crit Care Med.* 2011; 15(3):182-4.
 15. Angulo M, Grille P, Albornoz H, Álvez JI, Bagnulo H. Intoxicación grave por bloqueadores de los canales de calcio. *Rev Méd Urug.* 2012; 28(3):225-31.