

**PREVALENCIA DE INTOXICACIONES POR MEDICAMENTOS CARDIOTÓXICOS
EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DEL 2006 Y JUNIO DEL 2008
EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA**

**DUVAN RICARDO CHAVES O
VICTOR MANUEL SALAZAR C**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA - HUILA
2009**

**PREVALENCIA DE INTOXICACIONES POR MEDICAMENTOS CARDIOTÓXICOS
EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DEL 2006 Y JUNIO DEL 2008
EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA**

**DUVAN RICARDO CHAVES O
VICTOR MANUEL SALAZAR C**

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de MEDICO y
CIRUJANO**

**Asesora
Dra. ADRIANA ZAMORA
Profesora Toxicología Clínica**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA - HUILA
2009**

Nota de aceptación:

Firma presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Diciembre 4 de 2009

DEDICATORIA

Este trabajo va dedicado a mi madre, mi hermana, mi padre que esta en el cielo y a toda mi familia que me brindó su apoyo incondicional a cada momento, en las fortalezas y en las debilidades del transcurso de mi carrera. A mis verdaderos amigos y a mis maestros que me enseñaron y me hicieron amar el arte de la medicina

Duvan Ricardo

Este trabajo se lo dedico a mi madre, a mi padre, a mis hermanos, por su apoyo incondicional, en cada momento de la carrera, por comprenderme en los momentos difíciles, y por brindarme siempre su ayuda y comprensión por ser fuente clara de fuerza y optimismo. A mis amigos por enseñarme lo valioso de la amistad sincera. A mis maestros por enseñarme el arte de la medicina.

Víctor Manuel

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a:

A la Doctora Adriana Zamora, Toxicóloga del Hospital Hernando Moncaleano Perdomo, por su constante apoyo y optimismo, ya que sin ella no hubiera sido posible la consecución de este trabajo.

A los docentes de la Facultad de Salud de la Universidad Surcolombiana.

A todos los que hicieron participe la realización de este proyecto.

Mil gracias.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	15
1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	17
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
3. JUSTIFICACIÓN	24
4. OBJETIVOS	25
4.1 OBJETIVO GENERAL	25
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
5. MARCO TEÓRICO	26
5.1 MECANISMOS DE TOXICIDAD CARDIOVASCULAR	26
5.1.1 Canales iónicos de la membrana celular miocárdica	27
5.1.2 El canal de potasio	27
5.1.3 El canal de sodio	28
5.1.4 El canal de calcio	28
5.2 CANALES IÓNICOS Y EL POTENCIAL DE ACCIÓN DE LA CÉLULA MIOCÁRDICA	29

	Pág.	
5.2.1	Calcio, canales del calcio, y contracción en la célula	31
5.3	ANORMALIDADES DE LA CONDUCCIÓN Y DISARITMIAS CARDIACAS	32
5.4	MECANISMOS DE LAS ANORMALIDADES DE LA CONDUCCIÓN CARDIACA Y DISRITMIAS	33
5.5	ANORMALIDADES DE CONDUCCIÓN Y BLOQUEO NODAL ATRIOVENTRICULAR	35
5.6	INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA ANALGESICOS OPIODES Y TOXICIDAD SEROTONINERGICA	37
5.7	COCAINA Y SITUACION CRITICA	37
5.8	CARDIOTOXICIDAD ASOCIADA A BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO	39
5.9	ANTIARRITMICOS	41
5.10	ANTICONVULSIVOS	42
5.10.1	Fosfofenitoina/ Fenitoina	42
5.10.2	Carbamazepina/Oxcarbazepina	43
5.11	ANTIDEPRESIVOS CICLICOS	43
5.12	MIOCARDITIS SECUNDARIA A INTOXICACIÓN CON MONOFLUORACETATO DE SODIO	44
5.13	ESTEROIDES CARDIO SELECTIVOS	45
5.14	CARDIOTOXICIDAD DE LOS ANTIHISTAMÍNICOS NO SEDANTES	45

	Pág.	
5.15	IMPORTANCIA DEL ELECTROCARDIOGRAMA EN TOXICOLOGIA	46
6.	DISEÑO METODOLOGICO	48
6.1	TIPO DE ESTUDIO	48
6.2	LUGAR DEL ESTUDIO	49
6.3	POBLACIÓN Y MUESTRA	49
6.3.1	Criterios de inclusión	49
6.3.2	Criterios de exclusión	49
6.4	OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	50
6.5	ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSIÓN	51
6.6	TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	51
6.7	INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	52
6.8	PRUEBA PILOTO	52
6.9	FUENTES DE INFORMACIÓN	53
6.10	PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	54
6.11	CONSIDERACIONES ÉTICAS	54
7.	RESULTADOS	55

	Pág.
8. DISCUSIÓN	62
9. CONCLUSIONES	68
10. RECOMENDACIONES	70
BIBLIOGRAFÍA	71
ANEXOS	85

LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1.	Xenobioticos que causan bradicardia	34
Tabla 2.	Xenobiotios que causan conducción anormal y bloqueo cardíaco	36
Tabla 3.	Antiarritmicos	41
Tabla 4.	Antidepresivos	43
Tabla 5.	Distribución por año de presentación de intoxicaciones registradas en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero de 2006 a junio del 2008	55
Tabla 6.	Prevalencia de las intoxicaciones según el tipo de sustancia registrada en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero de 2006 a junio del 2008	57
Tabla 7.	Efectos cardiotóxicos encontrados en aquellos pacientes que tuvieron cambios electrocardiográficos de las intoxicaciones registradas en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero de 2006 a junio del 2008	61

LISTA DE GRAFICAS

	Pág.
Grafica 1. Distribución porcentual de categoría de la sustancia según las intoxicaciones registradas en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero de 2006 a junio del 2008	56
Grafica 2. Distribución de porcentaje por género de intoxicaciones registradas en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero de 2006 a junio del 2008	58
Grafica 3. Distribución porcentual de los fármacos cardiotóxicos de las intoxicaciones registradas en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero de 2006 a junio del 2008	59
Grafica 4. Frecuencia de fármacos cardiotóxicos que causaron cambios electrocardiográficos de las intoxicaciones registradas en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero de 2006 a junio del 2008	60

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Prueba Piloto	86
Anexo B. Cronograma	88
Anexo C. Presupuesto	92
Anexo D. Recursos Humanos	93

RESUMEN

La disciplina de la toxicología cardiovascular se refiere a los efectos nocivos de las diferentes sustancias, sobre el corazón y el sistema circulatorio de organismos vivos. Los objetivos del presente trabajo son los siguientes: Identificar los principales agentes involucrados en toxicidad reportados en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano de Neiva; establecer la prevalencia de los fármacos con efecto cardiotoxico en el HUHMN; identificar las alteraciones electrocardiográficas más relacionadas de acuerdo a la sustancia implicada; establecer cuáles fueron las alteraciones bioquímicas asociadas a la intoxicación por medicamentos cardiotoxicos. Es un estudio de tipo no experimental, de prevalencia, descriptivo, retrospectivo y observacional. Se utilizó el muestreo no probabilístico, por conveniencia, en el que se tuvo en cuenta la potencialidad cardiotoxica de las sustancias implicadas. De un total de 512 historias clínicas revisadas en el HUHMN en el periodo se tomó una muestra final de 87 historias que cumplían con los criterios de inclusión. Se encontró que: la mayoría de los pacientes que fueron diagnosticados por intoxicaciones son mujeres el cual corresponde a un 58.2%; la cocaína fue la sustancia cardiotoxica más prevalente con un 42,9%; la mayoría de efectos electrocardiográficos fueron alteraciones en los intervalos de las ondas cardiacas. La mayor parte de intoxicaciones registradas fueron por sustancias diferentes a medicamentos y alucinógenos, que son las que teóricamente producirían mayor cardiotoxicidad.

Palabras claves: cardiotoxicidad, intoxicación

ABSTRACT

La disciplina de la toxicología cardiovascular se refiere a los efectos nocivos de las diferentes sustancias, sobre el corazón y el sistema circulatorio de organismos vivos. The objectives of the present study they are the following: Identifying the principal agents involved in toxicity yielded at Neiva's Hernando Mocaleano Perdomo Hospital; Establishing the prevalence of the pharmaceuticals with cardio toxicity effect in the HUHMN; Identifying the electrocardiographic alterations more related according to the implicated substance; Establishing which ones biochemical associated to alterations were the intoxication for medications with cardio toxicity. A study is by type not experimental, of prevalence, descriptive, retrospective and observacional. The sampling used itself not probabilistic for judgment in the one that cardio toxicity of the implicated substances will have itself in account the potentiality in. You took a final sign of 87 stories that were abiding by the criteria of inclusion of a total of 512 clinical stories checked in the HUHMN in the period. You met than: The majority of the patients that were diagnosed by intoxications are womanly which corresponds to a 58,2 %; The cocaine was substance a prevalent cardio toxicity with a 42.9 %; The majority of electrocardiographic effects were alterations in the intervals of the cardiac waves. The greater parts of registered intoxications were for different substances to medications and hallucinogens, that they are the ones that theoretically would produce bigger cardio toxicity.

Keywords: cardiotoxicity, poisoning.

INTRODUCCIÓN

Debido al continuo avance de la ciencia y la tecnología, y a los incesantes descubrimientos en la rama de la salud es muy fácil tratar una patología por medio de fármacos. Sin embargo, pese a los logros en el tratamiento farmacológico, también existen desventajas en el manejo de tales sustancias, como lo son los efectos adversos, que nunca faltan en ningún tipo de tratamiento, y la toxicidad y/o afección indeseada a diferentes órganos.

Se estima que en nuestra sociedad cada vez son más frecuentes las intoxicaciones medicamentosas, tanto accidentales, como intencionales en el caso del suicidio, y también en muchos casos se presentan intoxicaciones por sustancias no medicamentosas con fines recreacionales, las cuales día tras día adquieren más importancia clínica y epidemiológica.

Las intoxicaciones medicamentosas y no medicamentosas se están convirtiendo entonces actualmente es un problema en salud pública en el cual se ven involucrados todos los círculos sociales en nuestra comunidad, puesto que se presentan tanto en el campo laboral, como en el estudiantil, social y muchos otros. De la misma forma, también comprometen diferentes intervalos de edades, involucrando prácticamente a niños, adultos, y personas mayores. Por ejemplo, en la última década al menos en la Ciudad de México, más del 70% de las intoxicaciones pediátricas son causadas por medicamentos.

El primer lugar lo ocupan los analgésicos como el acetaminofén, le siguen los anticonvulsivos, los anticolinérgicos, los antihistamínicos y otros más. En años recientes se han agregado intoxicaciones agudas originadas también por medicamentos homeopáticos y otras sustancias. Aunque se tiende a creer que la mayor frecuencia de intoxicaciones se debe a sustancias no medicamentosas con fines recreacionales o delictivos, es también importante la incidencia de intoxicaciones medicamentosas accidentales o con fines suicidas, como hemos mencionado anteriormente.

Ahora bien, dentro de los efectos tóxicos de muchos fármacos (que se manifiestan en cualquier sistema del organismo), se encuentran en gran proporción efectos neurotóxicos, hepatotóxicos, nefrotóxicos, y por supuesto, cardiotóxicos, que forman una gran parte.

Dentro de dichos fármacos, los mas mencionados en investigaciones son los antineoplásicos como las antraciclinas, algunos antiarrítmicos, anticonvulsivantes, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos y esteroides, y también plantas, y sustancias de uso recreacional.

En esta investigación, realizada con base en datos de historias clínicas del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, pretendimos averiguar la prevalencia de intoxicaciones por medicamentos especialmente cardiotóxicos en la ciudad de Neiva, teniendo en cuenta la importancia clínica y epidemiológica de dichos eventos. Además dentro de la investigación se tuvieron en cuenta los efectos adversos más observados dentro del contexto mundial para dirigir los objetivos de la misma.

1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

La disciplina de la toxicología cardiovascular se refiere a los efectos nocivos de los diferentes fármacos, sobre el corazón y del sistema circulatorio de organismos vivos. Por naturaleza y siendo extendido en el cuerpo, no es de extrañar que la introducción de productos químicos en el cuerpo puede implicar una cierta interacción con el corazón y el sistema vascular.

Es así como los estudios farmacológicos se han separado en tres categorías principales como el farmacodinámico, las acciones farmacodinámicas secundarias de una nueva droga, que determina el mecanismo de la acción de la droga, y la farmacología de la seguridad de la nueva droga. La seguridad farmacológica se define como aquellos estudios que investigan cualquier efecto farmacológico indeseable, sobre la función fisiológica normal del cuerpo humano¹. Estos estudios no son de naturaleza tóxicos como se llegaría a pensar, estos estudios lo que tratan de ver es una relación entre una dosis dada, y la respuesta observada. Estos estudios permiten reducir la probabilidad de los efectos adversos mediante un ajuste clínico y al mismo tiempo examinan los efectos de esta sobre tres sistemas principales, el sistema nervioso central, el respiratorio y el cardiovascular.

Los pacientes intoxicados se consideran pacientes de alto riesgo y deben su clínica a varias causas como: intento de suicidio, sobredosis de medicamentos, abuso de drogas recreacionales, intoxicación criminal, intoxicación accidental o intoxicación laboral; todo esto lleva a que el paciente intoxicado sea objeto, a su ingreso, de todas las medidas habituales de reanimación básica y de reanimación avanzada.

En el mundo es conocida la cardiotoxicidad a distintos agentes farmacológicos. Las principales intoxicaciones, revelan que el 55% de las llamadas recibidas se refieren a casos de intoxicación por productos de uso doméstico y el 23% por

¹ *European Union, ICH S7A. Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals; 4 version; November 2000*

medicamentos, principalmente psicofármacos. En el caso de urgencias toxicológicas, estas corresponden al 3% de las urgencias médicas totales, se reportan que un 38% se debe a intoxicaciones medicamentosas un 33% debida a alcohol etílico, un 14% son por productos domésticos y un 11% se debe al abuso de drogas. Del 38% de los casos de intoxicación por medicamentos, las benzodiazepinas abarcan el 51% de las intoxicaciones, el 13% se deben a los antidepresivos y solo un 12% se debe a neurolépticos.²

Así mismo, en 31% de los casos de ingreso por urgencia toxicológica, se trata de pacientes con intenciones suicidas, por ingestión de sobredosis de etanol y otras drogas de abuso.

Reportes mundiales revelan que el 85% de las autopsias practicadas a fallecidos por intoxicación o sobredosis, se atribuyeron a heroína, 15% a monóxido de carbono, 0.4% a cocaína y 5% a otros medicamentos. Además, el 10% de estas intoxicaciones mortales fueron resultado de suicidios³.

La situación en América no es muy alentadora. En Estados Unidos, las intoxicaciones medicamentosas tienen una frecuencia de 5 millones de casos cada año. La mayor parte corresponde a intoxicaciones agudas, accidentales, con una sola sustancia, ocurren en el hogar, producen efectos mínimos o nulos y se producen en niños menores de 6 años. Los medicamentos constituyen la causa en casi el 47% de las intoxicaciones leves y en 87% de las intoxicaciones fatales. Las intoxicaciones son consecuencia del empleo incorrecto de las sustancias químicas en el trabajo y la recreación; errores en las etiquetas de los productos; errores al identificar una sustancia química; automedicación sin información; errores que cometen las enfermeras, padres, farmacéuticos, médicos y ancianos en la dosificación.

² Springerlink [homepage en Internet]. Epidemiology of poisoning due to pharmaceutical products, Poison Control Centre, Seville, Spain.

³ 2004 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System

Esta situación genera que aproximadamente el 5% de las intoxicaciones medicamentosas requieran de hospitalización, lo cual incrementa aun más los costos ya que se generan gasto por transporte en ambulancia, consultas en urgencias y los ingresos a la UCI. Hasta 30% de las hospitalizaciones corresponde a intentos de suicidio por sobredosis, llegando a una mortalidad de 0,4% de estas intoxicaciones. Sin embargo, la mortalidad es mucho mayor en los pacientes hospitalizados con una sobredosis no accidental, llegando a un 1-2%. Este dato constituye la mayor causa de mortalidad por intoxicaciones. Siendo las causas más frecuentes heroína con un 43% y la cocaína con un 23%, lo cual dispara el índice de mortalidad debido a las mayores complicaciones debido a que estas sustancias presentan el mayor tipo de complicaciones cardíacas y renales⁴.

En el 2004 el Centro de Información de Seguridad sobre Productos Químicos (Cisproquim) atendió 586 casos, de los cuales 215 corresponden a ingestión voluntaria de sustancias (intento o suicidio como tal), 294 casos corresponden al mal uso de estas sustancias en el hogar y 65 a equivocaciones en el transporte, almacenamiento o producción de las mismas.⁵

En el caso de la cocaína, es un problema que afecta a todos los países y en especial a la población joven, según la DAWN en 2006, los hospitales de los Estados Unidos recibieron un total de 113 millones de visitas al departamento de emergencias. De esto se estima que 1.742.887 consultas fueron asociadas a abuso de drogas, de las cuales un 31% se relaciona con drogas ilícitas solamente, un 28% se asocia a fármacos, un 7% se relaciona con alcohol en menores de 21 años, un 13% se relaciona a drogas ilícitas y alcohol, 10% con alcohol y fármacos, 8% a drogas ilícitas y fármacos, y 3% a drogas ilícitas, fármacos y alcohol.

Según la DAWN, en el 2004 hubo 475,425 casos asociados a cocaína de un total de 1,619,054 consultas al servicio de urgencias, asociados a abuso de drogas. En el 2005 hubo 483,865 casos asociados a cocaína de un total de 1,616,311 consultas al servicio de urgencias y en el 2006 cerca de 548,608 se asociaron a

⁴ Jadamba Tsolmon, The International Programme on Chemical Safety. [artículo Internet], http://www.who.int/ipcs/features/saicm_revised/en/index.html [Consulta: Octubre 2009].

⁵ Universidad Nacional de Colombia, Atención inmediata por intoxicación química [Artículo Internet]; <http://www.universia.net.co/noticias/noticia-del-dia/atencion-inmediata-por-intoxicacion-quimica.html> [Consulta octubre 2009].

cocaína, 290,563 se asocian a marihuana, a heroína un 189,780 y a sustancias estimulante y anfetaminas unos 107,575. La edad que se asocia al consumo de cocaína va de 18 a 54 años⁶.

En Colombia para el 2008, hay alrededor de 540,000 consumidores de sustancia ilícitas, de las cuales la cocaína ocupa el segundo lugar entre las sustancias ilícitas de mayor consumo un 2,5%, cerca de 140.000 personas han probado la cocaína, de estos alrededor del 0,4% cerca de 85,000 personas son consideradas que están en situación de abuso o de dependencia, de los cuales los hombres son la mayoría y el rango de edad es de 18 a 34 años de edad⁷, estos son los que consultarán eventualmente al servicio de urgencias por complicaciones de diferentes tipos entre ellas las cardiovasculares.

En el área del Huila, el consumo de sustancias psicoactivas entre ellas la cocaína representa el 2.16 % de la población de 15 a 44 años⁸. Aproximadamente unos 169 casos de consumidores de cocaína lo que representa alrededor del 0,06%, cifra que corresponde a entrevistas realizadas en este departamento. Actualmente no se cuenta con estudios estadísticos sobre este tema en la capital de este departamento.

⁶ U.S. Department Of Health And Human Services, Drug Abuse Warning Network, 2006: National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits, August 2008, 100p.

⁷ Experiencias Significativas De Los Comites Municipales De Prevención Del Consumo De Sustancias Psicoactivas [diapositiva] Huila , 2006, [10 diapositivas].

⁸ Gobernacion del Huila, Plan Departamental de Reducción del Consumo de SPA 2008,[artículo en Internet] <http://www.descentralizadrogas.gov.co/huila.htm> [consulta Octubre 2009].

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

⁹La cardiotoxicidad es una condición en la que hay daño al músculo del corazón. Como resultado de la cardiotoxicidad, es posible que el corazón no pueda bombear sangre a través del cuerpo. Esto puede deberse a la quimioterapia u otros medicamentos que pueda estar tomando para controlar la enfermedad. La cardiotoxicidad, si es severa, puede llevar a una cardiomiopatía.

Ésta, por lo general, es el resultado del tratamiento con medicamentos como agentes quimioterapéuticos, aunque también por muchos de los fármacos utilizados diariamente en los hospitales, cuyo efecto depende de la dosis. Si la cardiomiopatía se complica, lleva directamente a una falla cardíaca¹⁰.

En la actualidad, en Estados Unidos se reportan cerca de 250000 pacientes que presentaron cardiotoxicidad de origen medicamentoso, de los cuales, la mayoría se encontraba en un rango de edad comprendido entre los 15 y 45 años, y quienes asistían a quimioterapia por algún tipo de cáncer¹¹.

Se ha encontrado además que algunos antipalúdicos con estructura de quinolina actúan como vasodilatadores e influyen en la despolarización del miocardio. A nivel mundial se prescriben ampliamente antipalúdicos profilácticos y terapéuticos.

Los primeros principios activos antipalúdicos que se utilizaron en medicina occidental fueron los alcaloides de quina, siendo uno de estos preparados la quinidina.¹² Este principio activo fue un prototipo de fármacos con la capacidad de prolongar el intervalo QT en el ECG¹³. La estructura básica de la quinidina, la

⁹ Björn Zethelius, M.D., Ph.D., Lars Berglund; *Use of Multiple Biomarkers to Improve the Prediction of Death from Cardiovascular Causes*; *N Engl J Med* 2008; 359:760-761, Aug 14, 2008.

¹⁰ Mariell Jessup, M.D., and Susan Brozena; *Heart Failure*; *N Engl J Med* 2003;348:2007-18

¹¹ Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007;115:949-952

¹² Sicouri S, Antzelevitch C. Drug-induced after depolarizations and triggered activity occur in a discrete subpopulation of ventricular muscle cells (M cells) in the canine heart: quinidine and digitalis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:48-58.

¹³ Dan M. Roden, M.D.; *Drug-Induced Prolongation of the QT Interval*; *N Engl J Med* 2004;350:1013-22.

denominada estructura quinolínica, se encuentra en numerosos fármacos antipalúdicos más desarrollados, como mefloquina, lumefantrina, primaquina, halofantrina, piperarquina y pironaridina.

La cardiotoxicidad de la cloroquina por sobredosis descrita en los últimos años, así como el descubrimiento de que la halofantrina puede provocar muerte súbita debido a la prolongación de QT¹⁴, ha dado lugar a una nueva evaluación de la cardiotoxicidad de estas sustancias. Entre las diferentes clases de antipalúdicos, únicamente los derivados quinolínicos presentan un efecto cardiovascular clínicamente relevante¹⁵. Las correspondientes sustancias pueden reforzar la hipotensión ortostática asociada a la malaria, así como prolongar moderadamente la despolarización ventricular. Esto da lugar a una ampliación del complejo QRS aunque, hasta la fecha, únicamente se han demostrado efectos clínicamente relevantes en la repolarización ventricular por parte de la quinidina y la halofantrina. En este caso, se trata principalmente de efectos similares a los que se conocen en los antiarrítmicos de la clase III. Tanto en experimentación animal como en el ser humano, los preparados de antipalúdicos derivados de la quinolina (cloroquina, quinina y quinidina) han demostrado un efecto hipotensor peligroso si se infunden demasiado rápidamente. Tras la inyección intramuscular o subcutánea de cloroquina a dosis de 5 mg de base por peso corporal o más, también pueden producirse transitoriamente concentraciones plasmáticas de acción hipotensora.

En la actualidad no se cuenta con estudios que se refieran específicamente al problema de la cardiotoxicidad por medicamentos en el departamento, ni en la capital, pero si se sabe que en el Huila el consumo de sustancias psicoactivas muy relacionadas con afecciones cardíacas, como la cocaína, representa el 2,6% de la población entre los 15 y 44 años de edad.

¹⁴ Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003;421:634-9

¹⁵ Nattel S, Quantz MA. Pharmacological response of quinidine induced early afterdepolarisations in canine cardiac Purkinje fibres: insights into underlying ionic mechanisms. *Cardiovasc Res* 1988;22:808-17

Con base en esto, formulamos el siguiente problema de investigación:

¿Cómo es el comportamiento epidemiológico de las intoxicaciones que tenían alguna repercusión en el funcionamiento cardíaco en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva en el periodo comprendido de enero de 2006 a junio de 2008?

3. JUSTIFICACIÓN

En Colombia, y en la ciudad de Neiva específicamente, el tema de las intoxicaciones medicamentosas es poco explorado, más aun, si se hace énfasis en aquellas que provocan cardiotoxicidad. No existe actualmente un grupo de investigación específicamente dedicado a ahondar en este tema, y debido a esto, es poca la información epidemiológica con la que se cuenta.

Además, si tenemos en cuenta la alta frecuencia con la que se presentan estos casos en las salas de urgencias, consideramos que es de vital importancia contar con datos estadísticos que permitan vigilar este fenómeno e implementar algunas medidas preventivas para evitar su aumento.

En nuestro hospital, sería importante al permitir identificar el fenómeno generado por el uso de ciertos medicamentos que va en aumento cada año y así poder tomar medidas al respecto; como por ejemplo, la consecución de un verdadero protocolo de manejo.

Con la realización de este proyecto, pretendemos aportar a nuestra institución en su componente académico e investigativo, que conlleve a un desarrollo de la misma. Así mismo, se contribuirá al conocimiento, trabajo y desarrollo acerca de las intoxicaciones medicamentosas en otros estudios realizados anteriormente.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar el comportamiento epidemiológico de las intoxicaciones medicamentosas en el hospital Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva durante el periodo comprendido entre enero del 2006 hasta junio del 2008 especialmente de aquellas causadas por medicamentos cardiotoxicos, así como las repercusiones en los sujetos expuestos a ellas.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los principales agentes involucrados en toxicidad reportados en el HUN.
- Establecer la prevalencia de los fármacos con efecto cardiotoxico en el HUHMN.
- Identificar las alteraciones electrocardiográficas más relacionadas de acuerdo a la sustancia implicada.
- Establecer cuáles fueron las alteraciones bioquímicas asociadas a la intoxicación por medicamentos cardiotoxicos.
- Comparar la prevalencia entre intoxicación por sustancias con efectos cardiotoxicos y las intoxicaciones por sustancias en general.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 MECANISMOS DE TOXICIDAD CARDIOVASCULAR

¹⁶Una alteración en el funcionamiento hemodinámica puede ser resultado ya sea de efectos metabólicos indirectos o de efectos directos sobre el sistema nervioso, el corazón, o los vasos sanguíneos. El envenenamiento puede conducir indirectamente a cambios hemodinámicos secundarios al desarrollo de acidemia, alkalemia¹⁷, hipoxia, o anormalidades electrolíticas. En estos pacientes, los cuidados de soporte con ventilación, oxigenación, y recomposición de líquidos y electrolitos usualmente mejoran el estado cardiovascular¹⁸.

Estas anormalidades cardiovasculares se deben a cambios metabólicos y no son generalmente útiles en la identificación de un xenobiotico específico ingerido.

Los xenobioticos también pueden causar anormalidades hemodinámicas específicas como resultado de los efectos directos en las células miocárdico, el sistema cardiaco de conducción, o en las células del músculo de liso arteriolar. Estos efectos son frecuentemente mediados por interacciones con canales iónicos celulares o receptores de membrana de la célula. Un acercamiento racional para el tratamiento de efectos hemodinámicos inducidos por xenobióticos se basa en la fisiopatología y farmacología subyacente de los receptores neurohormonal, canales iónicos de la membrana, regulación intracelular del calcio, y el sistema nervioso autónomo.

¹⁶ Robert S. Hoffman; Goldfran's Manual Oftoxicologic Emergencies; Cardiovascular Principles; New York;2007;p198-209; 0-07-150957-7.

¹⁷ Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. Am J Med 2000;109:307-14

¹⁸ William E. Evans, Pharm.D., and Howard L. McLeod, Pharm.D. Pharmacogenomics — Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects; N Engl J Med 348;6, February 6, 2003.

5.1.1 Canales iónicos de la membrana celular miocárdica. Estudios electrofisiológicos han identificado los diferentes tipos funcionales de receptores de membrana y los canales iónicos. Estudios de genética molecular han identificado la codificación genética para los canales iónicos y han dilucidado la relación estructural y fisiológica que conducen los efectos toxicológicos de algunos xenobióticos

Estos canales son críticos para el mantenimiento de las concentraciones iónicas intracelulares necesarias para el desarrollo del potencial de acción, la conducción del impulso a todo lo largo del corazón, y la contracción miocítica..

5.1.2 El canal de potasio. Los canales del ion que cambian su conductancia de corriente con cambios en el potencial de voltaje transmembrana son llamados canales rectificantes. La sensibilidad al voltaje de los canales de potasio es basado en su velocidad de activación y su respuesta de voltaje. Estos incluyen las corrientes retardadas de potasio rectificador, en particular el IKr (activandose rapidamente) y de IKs (activandose lentamente)¹⁹.

Los diversos canales de potasio del de voltaje comparten una similitud estructural subyacente. La subunidad α es una molécula de proteína con 6 dominios helicoidales de llamados, S1 a S6 . El poro dominante esta ubicado entre las regiones S5 y S6 El dominio del poro es hallado entre el S5 y regiones S6 de la subunidad, y la región S4 es el región sensor de voltaje^{20,21}. Cuatro de estas subunidades se reúnen con subunidades para formar el complejo funcional del canal de potasio. Cuatro de las subunidades codificadas por el gen KvLQT1 se reúnen con β unidades codificadas por el gen de minK para formar el canal de potasio IKs. El HERG codifica la subunidad que se reúne con la subunidad proteínica codificada por el gen MiRP1 para formar el canal de potasio IKr. La región de C-Terminal de la subunidad codificada por HERG tiene un nucleotido de dominio cíclico vinculado y una región N-Terminal parecida a los dominios involucrados en la transducción de señales en las células.

¹⁹ Nelson LS: Toxicologic myocardial sensitization. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40(7):867-79.

²⁰ Keating, M.T. and M.C. Sanguinetti (2001) Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 104:569-580.

²¹ Roden DM, Balsler JR, George AL Jr, Anderson ME; Cardiac ion channels; *Annu Rev Physiol.* 2002;64:431-75.

Muchos xenobióticos interactúan con la subunidad codificada HERG de el canal de potasio que reduce la corriente a través del canal IKr y prolongar la duración del potencial de acción. La subunidad de HERG de el canal es particularmente susceptible a las interacciones de xenobióticos inducidas debido a dos importantes diferencias de otros canales.

Primero, el dominio S6 del canal HERG tiene dominios aromáticos en el poro interior de la cavidad que puede tener fuerza obligatoria para xenobióticos aromáticos. Adicionalmente, mientras la cavidad interna y la entrada del canal HERG es mas larga que el otro canal de potasio dependiente de voltage. Este poro mayor puede acomodar grandes xenobióticos que son luego atrapados dentro del poro cuando el canal se cierra^{22, 23, 24}.

5.1.3 El canal de sodio. Los canales sódicos que responden a voltage son responsables de la iniciación de despolarización de la membrana miocárdica. Todos los canales actualmente identificados, incluyendo el canal de sodio y el canal de calcio, tienen estructuras parecidas a la ensamblamiento funcional del canal de potasio. El gen que codifica para el canal de sodio una simple proteína que contiene 4 dominios funcionales (D I a D IV). Cada uno de estos dominios tiene 6 regiones cruzadas en la membrana características de un canal de potasio dependiente de voltage y estructuralmente similar a una subunidad del canal de potasio. La subunidad sola, grande del canal sódico se reúne con subunidades reguladoras para formar la unidad funcional del canal sódico. El canal de sodio mejor caracterizado, el gen SCN5A que codifica el canal, es desactivado por interacciones del xenobiotico entre el D III y los dominios D IV para bloquear físicamente la parte interior del poro sódico del canal.

5.1.4 El canal de calcio. La conductividad del canal de calcio a través de la membrana de la célula miocárdica es crítica para la duración apropiada de despolarización de la membrana de la célula y para la iniciación de la contracción celular. Lo mejor caracterizado del canal de calcio son los L-Tipo lenta, la T-Tipo

²² Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT interval; N Engl J Med. 2004 Mar 4;350(10):1013-22

²³ Steinberg SF: The cellular actions of beta-adrenergic receptor agonists: Looking beyond cAMP. Circ Res 2000 Dec 8;87(12):1079-82

²⁴ Teschemacher AG, Seward EP, Hancox JC, Witchel HJ: Inhibition of the current of heterologously expressed HERG potassium channels by imipramine and amitriptyline. Br J Pharmacol 1999;128:479-485.

rápida, y el canal de calcio del receptor de ryanodina (codificado por el gen RyR2). Este canal RyR2 es estructuralmente similar al canal sódico con 4 unidades de dominio del poro en la cadena simple de la proteína. El canal de calcio RyR2 está ubicado en la membrana de retículo sarcoplásmico (SR) y media la liberación de calcio del SR en las células miocárdicas. El calcio que entra en la célula a través de los canales de calcio de L-Tipo de la membrana plasmática durante la despolarización, activa los canales RyR2 en el SR. Esto provoca la liberación de cantidades grandes de calcio del SR en el citosol de la célula para iniciar contracción de las miofibrillas.

5.2 CANALES IÓNICOS Y EL POTENCIAL DE ACCIÓN DE LA CÉLULA MIOCÁRDICA

Una comprensión de la electrofisiología básica de la célula miocárdica es imprescindible para comprender la toxicidad de los xenobioticos y para tener prevista la terapia apropiada.

El potencial de acción está dividido en 5 fases: Fase 0, despolarización; Fase 1, llega más allá de; Fase 2, meseta; Fase 3, repolarización; Y la fase 4, reposo. Fase 0 comienza cuando la célula es excitada por cualquier estímulo contiguo de la célula o por la despolarización espontánea de una célula del marcapasos. La selectividad de apertura de los canales rápidos de sodio dependientes de voltaje, resultan en una rápida despolarización de la membrana. Al final de la fase 0, el canal de sodio dependiente de voltaje se cierra y una corriente de potasio trasciende hacia afuera. el sodio sensitivo en voltaje canaliza cerca y una transiente hacia afuera corriente de potasio (IT0) ocurre, dando como resultado una repolarización parcial de la membrana.

Durante la fase 2 (la fase de la meseta), las corrientes de calcio interiores que despolarizan son mayormente balanceadas por las corrientes de potasio exteriores que repolarizan. Los canales de calcio sensibles a voltaje permiten el movimiento de Ca^{2+} abajo del gradiente de concentración en la célula. La concentración intracelular de Ca^{2+} es 5 a 10,000 veces más baja que la concentración extracelular. El canal de calcio voltaje dependiente que permite

movimiento de Ca^{2+} abajo de su gradiente de concentración en la célula es clasificado en categorías basado en su conductancia (rápido o despacio) y su sensibilidad para cambios de voltaje^{25, 26}. Las corrientes de calcio gradualmente disminuyen como los canales desactivados. Simultáneamente, las corrientes de potasio exterior, en particularmente las corrientes el I_{Kr} (activándose rápidamente) y las corrientes I_{Ks} (activándose lentamente), incrementan terminando la fase de la meseta del potencial de acción e iniciando repolarización celular (fase 3). Otras, las corrientes más pequeñas, exteriores de potasio juegan un papel inferior en la duración del potencial de acción y el desarrollo de fase 3, incluyendo I_{Kur} (el ultrarápido), I_{Kp} (la meseta), $\text{I}_{\text{K-ACH}}$ (el dependiente acetilcolina), y corrientes $\text{I}_{\text{K-ATP}}$ (el dependiente de trifosfato adenosina).

Fase 4 es el estado de reposo para gran parte del miocardio, exceptúan las células del marcapasos, y corresponden a la diástole en el ciclo cardiaco. Durante las fases 3 y 4, el transporte activo de Na^+ , K^+ , y Ca^{2+} en contra de sus gradientes electroquímicas le devuelven al miocito al estado de reposo. El inmenso gradiente electroquímico transmembrana es mantenido durante el estado de reposo por un mecanismo de cambio $\text{Ca}^{2+} + \text{Na}^+$ y por bombas dependientes a ATP en la membrana que juntos mueven Ca^{2+} fuera de las células^{27, 28, 29}. En las células del marcapasos, durante la fase 4 del potencial de acción, la despolarización eléctrica gradual de la membrana ocurre debido a corrientes de potasio. El potencial de membrana incrementa gradualmente en estas células del marcapasos hasta que el potencial del umbral es alcanzado, los canales rápidos sódicos interiores se abren, y la corriente del I_{Na} inicia la siguiente fase 0. Este impulso eléctrico es entonces propagado por el sistema His-Purkinje del corazón.

Durante las fases 0 a 2, la célula no puede ser despolarizada otra vez con otro estímulo; La célula es absolutamente refractaria. Durante la mitad más temprana de la fase 3, como los canales de calcio cambian de su estado desactivado a su estado de reposo, un estímulo eléctrico de suficiente magnitud puede causar otra despolarización; La célula es relativamente refractaria. Durante la fase 4, la célula ya no es material refractario y cualquier estímulo que alcanza el umbral puede causar despolarización.

²⁵ Schwartz A: Molecular and cellular aspects of calcium channel antagonism. *Am J Cardiol* 1992 Nov 16;70(16):6F-8F

²⁶ Tsien RW, Lipscombe D, Madison DV, et al: Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation. *Trends Neurosci* 1988 Oct;11(10):431-8

²⁷ Rasmussen H: The calcium messenger system (1). *N Engl J Med* 1986 Apr 24;314(17):1094-101

²⁸ Rasmussen H, Barrett P, Smallwood J, et al: Calcium ion as intracellular messenger and cellular toxin. *Environ Health Perspect* 1990

²⁹ Reiter M: Calcium mobilization and cardiac inotropic mechanisms. *Pharmacol Rev* 1988

El inmenso gradiente electroquímico se mantiene durante el cerca un mecanismo del intercambio de Ca^{2+} - Na^{+} y por el trifosfato de adenosina (ATP) - bombas dependientes en la membrana que junto mueven Ca^{2+} de las células hacia fuera de la célula. Durante fases 0-2, la célula no se puede despolarizar otra vez con otro estímulo; la célula es el periodo refractario absoluto. Durante la última mitad de la fase 3, un estímulo eléctrico de la suficiente magnitud pueden causar otra despolarización; la célula es relativamente refractaria. Durante la fase 4, la célula es no más material refractario, y cualquier estímulo apropiado que alcance el límite de alarma puede causar despolarización.

5.2.1 Calcio, canales del calcio, y contracción en la célula. El ciclo de la contracción y de la relajación del miocito es controlado por el flujo del calcio en y fuera del retículo sarcoplásmico en el citoplasma, solamente una pequeña proporción del Ca^{2+} implicado en la contracción de la miofibrilla se incorpora a la célula a través de la membrana celular exterior durante el potencial de acción y produce despolarización de la membrana. El ciclo de la contracción y de la relajación del miocito es controlado por el flujo de Ca^{2+} en y del retículo sarcoplásmico en la célula^{15,30}. Cuando el Ca^{2+} entra en el citoplasma de la célula, los canales RyR2 se abren en la membrana y el Ca^{2+} es liberado del retículo sarcoplásmico hacia el citoplasma. Este fenómeno del despalcamiento inducido por calcio da lugar a un aumento rápido en la concentración intracelular de Ca^{2+} , e inicia una interacción rápida de la miosina y de la actinia.

En la parte final de la contracción celular, una bomba de calcio asociada a ATPasa devuelve el Ca^{2+} del citosol a el retículo sarcoplásmico.

Este retículo sarcoplásmico asociado a la bomba ATPasa de calcio es regulada por una proteína celular. Las disminuciones de esta proteína afecta la afinidad para unirse a la bomba del calcio. La contracción celular ocurre cuando los filamentos de la miosina actúan solidariamente con la hélice de la actinia-tropomiosina. Un complejo de la troponina T, troponina I, y troponina C se une a la hélice de la actinia cerca del punto de enlace de la miosina y actúa como reguladores de la interacción. La troponina T une el complejo regulador a la hélice de la actinia, la troponina I evita que la miosina tenga acceso a su punto de enlace

³⁰ Frank K, Kranias EG: Phospholamban and cardiac contractility. Ann Med 2000;32:572-578.

en la hélice de la actina, y la troponina C actúa como disparador del calcio para iniciar la contracción. Cuando la concentración intracelular de aumenta el Ca^{2+} , 4 moléculas de Ca^{2+} se unen a la troponina C y ocurre un cambio conformacional en el complejo de la troponina. Se descubren los cambios de la troponina I y el sitio miosina-obligatorio; la miosina se une al sitio expuesto y la contracción de la miofibrilla ocurre. El transporte del calcio a través de los canales celulares del ion en la membrana es crítico para la función de músculo normal y la contractilidad, para la conductancia de la membrana celular y la generación eléctrica del impulso, para la contracción del músculo cardíaco y la generación del ritmo, y también para el mantenimiento del tono de músculo liso vascular.

La respuesta fisiológica a los agentes de canal-bloqueo del calcio y al xenobioticos que obran recíprocamente con el , se media a través de cambios en el calcio intracelular. Los moldes del canal del calcio en uso clínico actualmente bloquean sobre todo el canal del calcio tipo L, aunque su especificidad es diferente para los canales del calcio en las células musculares lisas, en las vasculares contra las células del miocardio. Esto da lugar a efectos variables de diversos moldes del canal del calcio sobre el tono vascular y resistencia vascular periférica, y en la contractilidad y la actividad eléctrica de las células del miocardio.

5.3 ANORMALIDADES DE LA CONDUCCIÓN Y DISARITMIAS CARDIACAS

Xenobioticos puede producir efectos nocivos sobre la actividad eléctrica del corazón, a menudo actuando directamente en las células del miocardio. Porque las anormalidades metabólicas (especialmente acidemia, hipotensión, hipoxia, y anormalidades del electrólito) pueden exacerbar más lejos la toxicidad, o pueden realmente ser la única causa de las anormalidades cardiovasculares, la corrección de anormalidades metabólicas debe ser una prioridad en el tratamiento de pacientes con manifestaciones cardiovasculares del envenenamiento. La fase terminal de cualquier envenenamiento serio puede incluir anormalidades hemodinámicas no específicas y disaritmias cardíacas. Sin embargo, mucho xenobioticos actúan sobre el ritmo o la conducción cardíaca, con efectos sobre los canales cardíacos del ion.

5.4 MECANISMOS DE LAS ANORMALIDADES DE LA CONDUCCIÓN CARDIACA Y DISRITMIAS

Los Xenobioticos causan directamente las disaritmias o las anormalidades cardiacas de la conducción porque afecta generalmente la membrana celular del miocardio. Las características de la composición y de la conducción del canal del ion del miocito varían regionalmente a través del corazón (ejemplo: las células subendocárdicas tienen una duración del potencial más larga que las células epicardiacas; esto se llama dispersión de la repolarización y es normal). Esto es importante porque permite que el corazón contrate como unidad aunque el impulso tarda tiempo para viajar con el grueso completo de la pared del miocardio, del endocardio al epicardio. Además, el xenobiotics modifican los canales del ion puede alterar los potenciales de la transmembrana dentro de miocitos y puede dar lugar a la generación espontánea de un ritmo anormal.

Tabla 1. Xenobioticos que causan bradicardia³¹

AGONISTAS ADRENERGICOS Fenilefrina Fenilpropanolamina Clonidina Guanfacina Guanabenz Metildopa
ANTIDISRITMICOS Amiodarona Sotalol
ANTAGONISTAS ADRENERGICOS BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO ESTEROIDES CARDIOACTIVOS COLINERGICOS Carbamatos u organofosforados Neostigmina Fisostigmina
OPIOIDES HIPNOTICOS SEDANTES ESTIMULADORES DEL CANAL DE SODIO Aconitina Andromedotoxin Ciguatoxin Veratridina

5.5 ANORMALIDADES DE CONDUCCIÓN Y BLOQUEO NODAL ATRIOVENTRICULAR

³¹ Goldfrank L, Hoffman R, Nelson L, Flomenbaum N, *Cardiovascular Principles, Manual Of Toxicologic Emergencies*, New York, The McGraw-Hill Companies; 2007.

La toxicidad cardiaca de algunos xenobioticos resulta de sus efectos en la propagación del impulso eléctrico a través del sistema de conducción del corazón. Las anomalías del electrocardiograma producidas por estos agentes pueden ser un resultado de efectos en el nodo atrioventricular (AV), produciendo bloqueos de primero, segundo, o de tercer grado del corazón (completo), o en el sistema de His-Purkinje, produciendo retrasos en la conducción intraventricular. Los efectos de los xenobioticos en la conducción del miocardio son a menudo interacciones directas mediadas con el sodio o los canales de la membrana de potasio. Por ejemplo, xenobioticos que afectan las corrientes del INa (como el tipo de los antidysríticos y los antidepressivos tricíclicos) prolongan la duración de potencial de acción, desaceleran la despolarización ventricular del miocito, y conducción lenta intraventricular. Esto produce ampliación del complejo QRS y prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma. Muchos de los agentes antidysríticos derivan su beneficio clínico de su habilidad para alterar la función de los canales de sodio y de potasio y la conducción lenta a través del miocardio. Los xenobioticos que reducen la fase 0 (las corrientes interiores del INa) producen desaceleración de conducción y ampliación del complejo QRS. Los Xenobioticos que prolongan la despolarización y repolarización (fase 2 o fase 3 del potencial de acción) producen prolongación de el intervalo QTc en el ECG. del intervalo del QTc en el electrocardiograma^{32, 33, 34}.

Tabla 2. Xenobioticos que causan conducción anormal y bloqueo cardiaco³¹

³² Frank KF, Bolck B, Erdmann E, Schwinger RH: Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase modulates cardiac contraction and relaxation. *Cardiovasc Res* 2003;57:-27.

³³ Frierson J, Bailly D, Shultz T, et al: Refractory cardiogenic shock and complete heart block after unsuspected verapamil-SR and atenolol overdose. *Clin Cardiol* 1991;14:933-935.

³⁴ Gauthier C, Leblais V, Kobzik L, et al: The negative inotropic effect of beta₃-adrenoceptor stimulation is mediated by activation of a nitric oxide synthase pathway in human ventricle. *J Clin Invest* 1998;102:1377-1384

Agonistas adrenergicos
Amantadina
Anestésicos locales
Antidisríticos (clase I y III)
Antihistaminicos
Antimicrobianos
 Chloroquins and quinina
 Macrolidos
 Quinolonas
Antipsicoticos
 Atipicos
 Droperidol
 Haloperidol
 Fenotiazinas
Ântagonistas adrenergicos
Bloqueadores de los canales de calcio
Carbamazepina
Esteroidescardioactivos
Colinergicos
Antidepresivos triciclicos
Cocaina
Cyclobenzaprina
Electrolitos
 Potasio
 Magnesio
Sales metalicas
 Arsenico
Metadona
Pentamidina
Propoxifeno

5.6 INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA, ANALGESICOS OPIODES Y TOXICIDAD SEROTONINERGICA

³⁵Recientemente la toxicidad serotoninérgica a sido descrita como un síndrome caracterizado por clonus, hiperreflexia, hipertermia y agitación³⁶.

- La toxicidad serotoninérgica ha sido mas claramente caracterizada como una triada de características neuroexcitatoria³⁷.
- Hiperactividad neuromuscular, tremor, clonus, mioclonus, hiper-reflexia y (en estados avanzados) rigidez piramidal.³⁸
- Hiperactividad autonómica, diaforesis, fiebre, taquicardia y taquipnea.³⁹
- Alteración mental, agitación, entusiasmo y (en estados avanzados) confusión.^{24, 40}.
- La clorpromazina puede posiblemente agravar propiedades cardiotoxicas⁴¹ o epileptogénicas⁴² de otras drogas (e.g. venlafaxina⁴³ y TCAs)

5.7 COCAINA Y SITUACION CRITICA^{44, 45, 46}

El extenso rango de complicaciones cardiacas es el resultado del uso de cocaína aguda y crónicamente⁴⁷. El infarto agudo del miocardio puede ocurrir en pacientes con normal o alteración de las arterias coronarias⁴⁸, y un infarto Q o no Q puede ser visto en el electrocardiograma⁴⁹.

³⁵ Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol* 1999; 13: 100-9.

³⁶ Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *CMAJ* 2003; 168: 1439-42.

³⁷ Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1112-20

³⁸ Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC jr, et al. 2002 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2003; 21: 353-421

³⁹ Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: An update. *Curr Drug Metab* 2002; 3: 13-37

⁴⁰ Liu ZQ, Zhu B, Tan YF, et al. O-dealkylation of fluoxetine in relation to CYP2C19 gene dose and involvement of CYP3A4 in human liver microsomes. *JPET* 2001; 299: 105-11

⁴¹ Krenzelock E, Vale A. Position statements: gut decontamination. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologist. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35:695-786.

⁴² Morris-Kukoski CL, Eglund AG. Toxicity, deadly in a single dose. 2006.

⁴³ Lima MS, Moncrieff J. Una comparación de fármacos versus placebo para el tratamiento de la distimia. (Translated Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software

⁴⁴ Ochoa E. Cocaína y comorbilidad psiquiátrica *Actas Esp Psiquiatr* 2000; 28:40-52.

⁴⁵ Observatorio Español de Drogas. Madrid: Plan Nacional sobre Drogas 2004 ;comunicación personal

⁴⁶ Kantak KM. Vaccines against drugs of abuse: a viable treatment option?. *Drugs* 2003; 63: 341-52.

⁴⁷ Henning RJ, Wilson LD. Cocaethylene is as cardiotoxic as cocaine but is less toxic than cocaine plus ethanol. *Life Sci* 1996; 59: 615-27

⁴⁸ Hart CL, Jatlow P, Sevarino KA y cols Comparison of intravenous cocaethylene and cocaine in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 149: 153-62.

⁴⁹ Gawin FH, Kleber HD. Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in cocaine abusers: clinical observations. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 107-13.

La cocaína incrementa la frecuencia cardíaca, presión sanguínea, y la resistencia vascular sistémica por el bloqueo de la recaptura de la norepinefrina⁵⁰ en la terminación nerviosa simpática en todo el sistema cardiovascular.⁵¹

El consumo de cocaína crónicamente también acelera la enfermedad arteroesclerótica coronaria como se ha visto por autopsias en más del 40% de jóvenes consumidores⁵² quienes mueren por IAM, induce una taquicardia y fibrilación ventricular, que guía rápidamente a la muerte.⁵³

La cocaína bloquea los canales rápidos de sodio⁵⁴, los cuales propagan el impulso eléctrico y resulta en un bloqueo de conducción y arritmias de reentrada⁵⁵. La cocaína induce la hipertrofia y dilatación del ventrículo y subsecuentemente depresión del ventrículo izquierdo⁵⁶ y relajación en más del 50% de los consumidores crónicos,^{34 57 58}

Los consumidores crónicos, finalizan con una concentración alta persistente de catecolaminas, el cual causa la miocitosis y fibrosis y subsecuentemente la cardiomiopatía dilatada⁵⁹.

5.8 CARDIOTOXICIDAD ASOCIADA A BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO⁶⁰

⁵⁰ Dackis CA, Gold MS. New concepts in cocaine addiction: the dopamine depletion hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 1985; 9: 469-77.

⁵¹ Cregler L, Mark H. Medical complications of cocaine abuse. *N Eng J Med* 1986; 315: 1495-99

⁵² Cottler LB, Compton WM, Mayer D. Posttraumatic stress disorder among substance users from the general population. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 664-70

⁵³ Childress AR, Mozley PD, McElgin W y cols. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatr* 1999; 156: 11-8.

⁵⁴ Cashman JR, Berkman CE, Underiner GE. Catalytic antibodies that hydrolyze cocaine obtained by a high-throughput procedure. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 293: 952-61.

⁵⁵ Carroll KM, Rounsaville BJ, Nich C y cols. One-year follow-up of psychotherapy and pharmacotherapy for cocaine dependence. Delayed emergence of psychotherapy effects. *Arch Gen Psychiatr* 1996; 51: 989-97.

⁵⁶ Carroll KM, Rounsaville BJ. History and significance of childhood attention deficit disorder in treatment-seeking cocaine abusers. *Compr Psychiatr* 1993; 34: 75-82.

⁵⁷ Carroll KM, Nich C, Ball SA y cols. One-year follow-up of disulfiram and psychotherapy for cocaine-alcohol users: sustained effects of treatment. *Addiction* 2000; 95: 1335-49.

⁵⁸ Carrera MR, Meijler MM, Janda KD. Cocaine pharmacology and current pharmacotherapies for its abuse. *Bioorg Med Chem* 2004; 12: 5019-30.

⁵⁹ Brown ES, Nejtck VA, Perantie DC y cols. Cocaine and amphetamine use in patients with psychiatric illness: randomized trial of typical antipsychotic continuation or discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 384-8.

Se le atribuye la capacidad de prevenir o retardar la progresión de la insuficiencia renal y tener un efecto neutro sobre el metabolismo de los lípidos y de los hidratos de carbono, por lo que se ha considerado un fármaco seguro en pacientes con insuficiencia renal y/o con trastornos metabólicos⁶¹

Dado que dicho fármaco es principalmente metabolizado por el hígado, se ha recomendado clásicamente no disminuir la dosis en enfermos con deterioro de la función renal ni en aquellos que ya se hallan en hemodiálisis. Presentamos dos nuevos pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en programa de hemodiálisis que presentaron un bloqueo auriculoventricular de tercer grado tras recibir verapamilo SR para el tratamiento de su hipertensión⁶².

Las víctimas de toxicidad por verapamilo eventualmente sufren los mismos síntomas que una formulación estándar, pero los síntomas usualmente ocurren luego de un intervalo más largo. La toxicidad estándar con verapamilo normalmente ocurre 2-4 horas, con intoxicación por sobredosis pueden no aparecer los síntomas hasta 12 horas después de la ingestión. Adicionalmente los síntomas de intoxicación por verapamilo sr pueden persistir 48-72 horas. Esto puede deberse a la prolongación del tiempo de vida de la medicación, o por absorción prolongada en el tracto gastrointestinal⁶³.

La intoxicación por verapamilo es muy frecuente, en los pacientes con enfermedades crónicas, aunque la mayoría de los casos se presentan con sobreingestas del medicamento.⁶⁴

⁶⁰ Wu A, Wong S, Johnson K, Ciles J, Shudx, et al. Evaluation of the Triage System for Emergency drugs of abuse testing in urine *Journal of Analytical Toxicology*, 1993; 17: 241-245

⁶¹ Varghese P, Harrison RW, Lofthouse RA, Georgakopoulos D, Berkowitz DE, Hare JM. β 3-Adrenoceptor deficiency blocks nitric oxide-dependent inhibition of myocardial contractility. *J Clin Invest*. 2000;106:697-703

⁶² Kaye DM, Wiviott SD, Kelly RA. Activation of nitric oxide synthase (NOS3) by mechanical activity alters contractile activity in a Ca²⁺-independent manner in cardiac myocytes: role of troponin I phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;256:398-403

⁶³ De Belder AJ, Radomski MW, Why HJ, Richardson PJ, Martin JF. Myocardial calcium-independent nitric oxide synthase activity is present in dilated cardiomyopathy, myocarditis, and postpartum cardiomyopathy but not in ischaemic or valvular heart disease. *Br Heart J*. 1995;74:426-30

⁶⁴ Xu KY, Huso DL, Dawson TM, Bredt DS, Becker LC. Nitric oxide synthase in cardiac sarcoplasmic reticulum. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:657-62.

CASO 1 : UNA MUJER DE 40 AÑOS DE EDAD CON HIPOTENSION DESPUES DE UNA SOBREDOSIS DE AMLODIPINO.⁶⁵

Una mujer de 40 años de edad fue remitida al departamento de emergencias del hospital por su hipotensión. Ella había sido encontrada bien hasta tempranamente en la tarde del día de su admisión, cuando ella dejaba su oficio de medica donde trabajaba y se fue para su casa, ella decía que no se sentía muy bien. Aproximadamente a las 4:30 pm, su esposo al llegar a casa la encontró pálida y atontada. Ella le dijo a el que tomo 100 tabletas de amlodipino (10 mg, no especifico su estándar o sustancias) en el trabajo cerca de las 12:30 pm, en intento de suicidio. Su esposo la llevo al hospital local. Al llegar, la paciente estaba despierta y conservada⁶⁶.

El amlodipino, el cual actúa más sobre musculo liso arterial periférico, presentando una marcada hipotensión con un nivel normal o elevado de gasto cardiaco.

El Bepridil, es un antagonizando los canales de sodio rápidos produciendo una prolongación del intervalos QT y una torsades de pointes en los pacientes con sobredosis⁶⁷.

5.9 ANTIARRITMICOS⁶⁸

Tabla 3. Antiarritmicos

FÁRMACOS	EFFECTOS ADVERSOS
<i>Disopiramida</i> ⁶⁹	Insuficiencia cardiaca congestiva efecto inotrópico negativo,

⁶⁵ De Belder AJ, Radomski MW, Why HJ, Richardson PJ, Martin JF. Myocardial calcium-independent nitric oxide synthase activity is present in dilated cardiomyopathy, myocarditis, and postpartum cardiomyopathy but not in ischaemic or valvular heart disease. Br Heart J. 1995;74:426-30

⁶⁶ Drab M, Verkade P, Elger M, Kasper M, Lohn M, Lauterbach B, et al. Loss of caveolae, vascular dysfunction, and pulmonary defects in caveolin-1 gene-disrupted mice. Science. 2001;293: 2449-52.

⁶⁷ Feron O, Dessy C, Opel DJ, Arstall MA, Kelly RA, Michel T. Modulation of the endothelial nitric-oxide synthase-caveolin interaction in cardiac myocytes: implications for the autonomic regulation of heart rate. J Biol Chem. 1998;273:30249-50

⁶⁸ Dedkova EN, Blatter LA. Nitric oxide inhibits capacitative Ca²⁺ entry and enhances endoplasmic reticulum Ca²⁺ uptake in bovine vascular endothelial cells. J Physiol. 2002;539:77-91

⁶⁹ Li Z, Goette A, Mera F, Honeycutt C, Feterik K, et al. Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation. Circulation. 2002;106:2854-8

	torsades de pointes, bloqueo cardiaco.
<i>Procainamid</i> ⁵⁴	QRS ancho, torsades de pointes.
<i>Quinidina</i> ⁷⁰	Bloqueo cardiaco, disfunción severa del nodo sinusal, síndrome del QT prolongado, torsades de pointes, trombocitopenia, aumento de los niveles de digoxina.
<i>Lidocaína</i> ⁵⁵	Raramente bloqueo de rama.
<i>Mexiletina</i> ⁷¹	Mirar Lidocaína
<i>Moricizina</i> ⁵⁶	Aumento de la mortalidad despues del infarto de miocardio, bradicardia, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular.
<i>Fenitoina</i> ⁷²	Hipotension y asistolia relacionada con la infusión IV de propilenglicol nistagmus, ataxia.
<i>Tocainida</i> ⁷³	Ver lidocaina.
<i>Flecainida</i> ⁷⁴	Efectos inotrópicos negativos, bradicardia, bloque cardiaco, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular.
<i>Propafenona</i> ⁵⁹	Insuficiencia cardiaca congestiva, bloqueo AV, prolongacion QRS, bradicardia, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular.
<i>B2 Antagonistas Adrenergicos</i> ⁷⁵	Insuficiencia cardiaca congestiva.
<i>Amiodarona</i> ⁷⁶	Efectos inotropicos negativos.
<i>Bretilio</i> ⁶¹	Hipertensión seguida de hipotension.

⁷⁰ Kubota I, Han X, Opel DJ, Zhao YY, Baliga R, Huang P, et al. Increased susceptibility to development of triggered activity in myocytes from mice with targeted disruption of endothelial nitric oxide synthase. *J Mol Cell Cardiol.* 2000;32:1239-48

⁷¹ Wittstein IS, Kass DA, Pak PH, Maughan WL, Fetits B, Hare JM. Cardiac nitric oxide production due to angiotensin-converting enzyme inhibition decreases beta-adrenergic myocardial contractility in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:429-35

⁷² Members of the Sicilian Gambit. 2001. New approaches to antiarrhythmic therapy: Emerging therapeutic applications of the cell biology of cardiac arrhythmias. *European Heart Journal*; 22, 2148-63

⁷³ Hancox JC, Patel KCR, Jones JV. 2000. Antiarrhythmics from cell to clinic: past, present, and future. *Heart*; 84: 14-24

⁷⁴ Roden DM. 1999. An Overview of Contemporary Approaches to Antiarrhythmic Therapy. *Jpn Circ J*; 63: 655-8

⁷⁵ Roden DM. 2000. Antiarrhythmic drugs: from mechanisms to clinical practice. *Heart*; 84: 339-46. Rowland E. 1994. Arrhythmias. *J Roy Soc Med*; 87-90

⁷⁶ Torales PR. 1999. Farmacología de las Arritmias Cardíacas - Agentes Antiarrítmicos. En: Malgor LA, Valsecia ME; Farmacología Médica, p. 27-32. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste

<i>Dofetilida</i> ⁶¹	Torsades de pointes
<i>Ibutilida</i> ⁷⁷	Torsades de pointes, bloqueo cardiaco
<i>Bloqueadores de los canales de Ca</i> ⁶²	Asistolia (si se usan con B2 antagonistas), bloqueo AV, hipotension, falla cardiaca congestiva, constipation, aumento de los niveles de digoxina
<i>Adenosina</i>	Asistolia, dolor toracico, fibrilacion atrial, efectos potenciado en transplante cardiaco, y por el dipiridamol.

5.10 ANTICONVULSIVOS⁷⁸

5.10.1 Fosfofenitoina/ Fenitoina. La cardiotoxicidad asociada a la Fenitoina tomada vía oral no esta reportada, sin embargo las dosis vía IV causan daño en la contractilidad miocardica, deprimen la conducción miocardica y la resistencia vascular periférica; asociándose con esta una incidencia del 3,5% de complicaciones cardiovasculares y relacionados con los diluyentes acompañantes como el propilenglicol (40%, que deprime el musculo miocardico y la resistencia vascular periferica) y el etanol (10%); sin embargo la fosfofenitoina no contienen estos agentes diluyentes y causan el daño descrito teniendo en cuenta que las dosis utilizadas fueron de 5-10 veces mas de los normal en 2 casos que han sido registrados llevando a los pacientes a bradicardia, hipotension y asistolia. Generalmente la hipotension, las disrritmias, y la discinecia causada por la dosis IV de Fenitoina tienen resolucion espontanea de 30 a 60 minutos.⁷⁹

5.10.2 Carbamazepina/Oxcarbazepina. Los efectos cardiotoxicos se relacionan con Taquicardia sinusal la cual ocurre en un 35% de los pacientes con sobredosis, depresión cardiaca al afectar los estadios 0, 2,4 del potencial de acción cardiaco, y anormalidades en la conducción cardiaca tales como prolongación del complejo QRS (>100 msec) en un 15% y en un 50% la prolongación del intervalo QTc (>420msec), produciéndose todos estos efectos a las 20 horas de haber ingerido

⁷⁷ Zaugg M, Schaub MC, Pasch T, Spahn DR. 2002. Modulation of β -adrenergic receptor subtype activities in perioperative medicine: mechanisms and sites of action. *British Journal of Anaesthesia*; 9(1): 101-3

⁷⁸ Trochu JN, Bouhour JB, Kaley G, Hintze TH. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of cardiac oxygen metabolism: implications in health and disease. *Circ Res* 2000; 87: 1108-1117. *Circulation*. 2004;110:856-61

⁷⁹ Zipes DP, Wellens HJJ. 2000. What Have We Learned About Cardiac Arrhythmias? *Circulation*; 102:IV-52.

la sobredosis. En niños los efectos adversos difieren un poco, recalcando que hay una incidencia baja de anomalías en el electrocardiograma⁸⁰.

5.11 ANTIDEPRESIVOS CICLICOS⁸¹

Tabla 4. Antidepresivos³¹

<p>Retraso en la conducción</p> <ul style="list-style-type: none"> Prolongación del intervalo PR, QTc, y complejo QRS Rotación del eje a la derecha Bloqueo AV
<p>Disritmias</p> <ul style="list-style-type: none"> Taquicardia sinusal Taquicardia supraventricular Taquicardia de complejos anchos Taquicardia sinusal aberrante Taquicardia Ventricular Torsades de pointes Bradycardia Fibrilación Ventricular Asistolia Hipotensión

Como características de aquellos son causantes de toxicidad cardiovascular, antiarrítmicos de clase Ia por ser bloqueadores de los canales rápidos de sodio en las haz de Purkinje y miocardio, circuitos de reentrada que se manifiesta en el ECG como ensanchamiento de QRS y el intervalo QT, hipotensión marcada por su bloqueo alfa adrenérgico, alteración del SNC⁸². En este estudio no hubo diferencia estadística significativa entre los grupos, en las variables medidas en el estudio ($P > 0.05$). La diferencia de TV entre el grupo control, HTS y hiperventilación era estadísticamente significativo ($P < 0.05$). El índice levemente más alto de TV en el grupo de HTS comparado con el grupo NaHCO₃ no era estadísticamente significativo ($P = 0.5$). La TAS en el grupo del HTS comparado con los otros grupos era estadísticamente significativo ($P < 0.05$). La duración de QRS en el grupo HTS comparado con los otros grupos era estadísticamente significativo ($P < 0.05$). Los resultados de este experimento demuestran que la HTS es altamente eficaz en la

⁸⁰ Rowland E. 1994. Arrhythmias. J Roy Soc Med; 87-90

⁸¹ Mori K, Hara Y, Saito T, Masuda Y, Nakaya H. 1995. Anticholinergic Effects of Class III Antiarrhythmic Drugs in Guinea Pig Atrial Cells. Different Molecular Mechanisms. Circulation; 91: 2834-43.

⁸² Members of the Sicilian Gambit. 1998. The Search for Novel Antiarrhythmic Strategies. Jpn Circ J; 62: 633-48.

inversión de la cardiotoxicidad severa por los antidepresivos tricíclicos (ADT), aun más que el bicarbonato de sodio⁸³. La hiperventilación parece tener poco efecto. Otros experimentos apoyan nuestra teoría de que una carga de sodio desempeña un mayor papel que la alcalinización en el tratamiento de la toxicidad por ADT. Aunque alcalinización es beneficiosa, debe ser realizada cautelosamente.⁸⁴

5.12 MIOCARDITIS SECUNDARIA A INTOXICACIÓN CON MONOFLUORACETATO DE SODIO⁸⁵

En un caso de fluoracetato de sodio, se concluyó que esta intoxicación es un evento que podría ser potencialmente fatal. La miocarditis es una complicación inusual de este envenenamiento y la identificación y tratamiento temprano son esenciales ya que la miocarditis es una entidad que puede causar la muerte⁸⁶.

5.13 ESTEROIDES CARDIO SELECTIVOS⁸⁷

Las manifestaciones cardíacas más comunes que ocurren con esteroides cardioactivos pueden producir casi todos los tipos conocidos de arritmias con la excepción de la taquiarritmias supraventriculares. La taquicardia ventricular bidireccional es casi de diagnóstico, aunque también puede ocurrir con la intoxicación por aconitina y algunos otros poco frecuentes xenobioticos. Los efectos de la digoxina varían con la dosis, y difieren, dependiendo del tipo de tejido cardíaco en cuestión. Bloqueos AV de distintos grados, asociados con el aumento del automatismo ventricular, son las manifestaciones más comunes, que ocurren en 30 a 40% de los pacientes con toxicidad por esteroides cardioactivos,

⁸³ Klabunde RE. 2006. The Pharmacologic Treatment of Cardiac Arrhythmias. En: Cardiovascular Pharmacology Concepts; Klabunde RE

⁸⁴ Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J. 2001. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and Classification of Adenosine Receptors. Pharmacol Rev; 53(4): 527-52.

⁸⁵ Finnis M. 1999. Cardiovascular Pharmacology. CVS Pharmacology

⁸⁶ Nakanishi K, Vinten-Johansen J, Lefer DJ, Zhao Z, Fowler WC III, McGee S, et al. Intracoronary L-arginine during reperfusion improves endothelial function and reduces infarct size. Am J Physiol. 1992;263:H1650-8

⁸⁷ Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, Reiser PJ, McCarthy PM, Van Wagoner DR, et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. Circulation. 2001; 104:174-80.

hipotensión, shock, colapso cardiovascular, pueden derivarse en forma secundaria a estas alteraciones⁸⁸.

5.14 CARDIOTOXICIDAD DE LOS ANTIHISTAMÍNICOS NO SEDANTES⁸⁹

Algunos pacientes tomando terfenadina o astemizol desarrollan altos niveles de la droga que resulta en taquicardia con torsades de pointes. Las torsades de pointes surgen cuando la persona ingiere terfenadina a dosis mayores de las recomendadas o por administración concomitante de fármacos como ketoconazol, o eritromicina, que inhiben a CYP3A4, enzima que es la responsable del metabolismo de la terfenadina y el astemizol. El resultado de la sobre dosificación o la disminución del metabolismo es la conversión incompleta del fármaco original, al metabolito carboxi, en el primer paso por el hígado. El metabolito en cuestión es el que origina las acciones clínicas antihistamínicas. Otros inhibidores de estas enzimas, incluyen claritromicina, fluconazol, miconazol, itraconazol, fluoxetina, nefazadona, omeprazol, cimetidina, diltiazem, quinidina y flavonoides (grapefruit juice). La Loratadina,, a pesar de ser metabolizada por la CYP3A4, no genera toxicidad incluso si se administra junto con inhibidores. También se ha visto taquicardia ventricular después de sobredosis⁹⁰.

Estas disrritmias ocurren secundariamente a la prolongación del QT por los canales bloqueadores de K (como lo hacen el sotalol y la quinidina) En algunos casos de cardiotoxicidad relacionada al astemizol, parece ser que el metabolito desmetilastemizol puede ser el agente etiológico. La cetirizina y la acrivistina se excretan en forma original por los riñones y se sabe que no incrementan el intervalo QT en seres humanos⁹¹.

⁸⁸ Han J, Kim N, Joo H, Kim E, Earm YE. ATP-sensitive K⁺ channel activation by nitric oxide and protein kinase G in rabbit ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283: H1545-54

⁸⁹ Recchia FA, McConnell PI, Bernstein RD, Vogel TR, Xu X, Hintze TH. Reduced nitric oxide production and altered myocardial metabolism during the decompensation of pacing-induced heart failure in the conscious dog. *Circ Res.* 1998;83:969-79.

⁹⁰ Kanai AJ, Mesaros S, Finkel MS, Oddis CV, Birder LA, Malinski T. β -Adrenergic regulation of constitutive nitric oxide synthase in cardiac myocytes. *Am J Physiol.* 1997;273:C1371-7

⁹¹ Arghese P, Harrison RW, Lofthouse RA, Georgakopoulos D, Berkowitz DE, Hare JM. β 3-Adrenoceptor deficiency blocks nitric oxide-dependent inhibition of myocardial contractility. *J Clin Invest.* 2000;106:697-703

5.15 IMPORTANCIA DEL ELECTROCARDIOGRAMA EN TOXICOLOGIA⁹²

La incidencia de TdP (torsada de pointes) varía de 1 al 8% con medicamentos claramente proarrítmicos (quinidina), al 0.1%, con medicamentos considerados poco seguros como terfenadina o cisapride; sin embargo la prolongación del QT es solo un marcador indirecto de la predisposición a la inducción de TdP. Múltiples estudios clínicos han mostrado como pacientes con QT prolongado y con otras anomalías de la repolarización (desviación del eje de la onda T), tienen un alto riesgo de mortalidad y de arritmias cardíacas malignas⁹³.

Se sabe también que otros grupos de medicamentos y tóxicos (eritromicina, TMSX, quinolonas, ADT, fenotiazinas, antihistamínicos, haloperidol, organofosforados), pueden también prolongar el QT, y tener propiedades proarrítmicas. Digoxina: un excesivo incremento de los niveles de calcio por altos niveles de digitálicos producen posdespolarizaciones tardías, aumento del automatismo y disminución de la conducción.

La velocidad de conducción está deprimida lo cual produce prolongación del PR, QTc corto, bloqueo AV de diversos grados. También se aprecia aumento del automatismo y la excitabilidad auriculoventricular produciendo taquicardia y fibrilación ventricular, contracciones ventriculares prematuras, salvos y bigeminismo⁹⁴.

⁹² Ashley EA, Sears CE, Bryant SM, Watkins HC, Casadei B. Cardiac nitric oxide synthase 1 regulates basal and β -adrenergic contractility in murine ventricular myocytes. *Circulation*. 2002; 105:3011-6

⁹³ Kaye DM, Wiviott SD, Kelly RA. Activation of nitric oxide synthase (NOS3) by mechanical activity alters contractile activity in a Ca^{2+} -independent manner in cardiac myocytes: role of troponin I phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;256:398-403.

⁹⁴ Sears CE, Ashley EA, Casadei B. Nitric oxide control of cardiac function: is neuronal nitric oxide synthase a key component? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2004;359:1021-44

6. DISEÑO METODOLOGICO

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio de tipo no experimental, de prevalencia, descriptivo, retrospectivo y observacional. Los estudios de prevalencia o transversales estudian simultáneamente la exposición y la enfermedad de una población bien definida en un momento determinado. Se utilizan para conocer la prevalencia de un evento. Tienen algunas características como:

- Sirven para formular hipótesis etiológicas.
- Son fáciles de ejecutar.

- Son relativamente poco costosos.
- Se pueden estudiar varios eventos a la vez.
- Caracterizan la distribución de la enfermedad respecto a diferentes variables.
- Precisan poco tiempo para su ejecución.
- Son útiles para la planificación y administración sanitaria.

El estudio se basó en los reportes de las intoxicaciones medicamentosas cardiotoxicas procedentes del archivo de registro de historias clínicas del hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo, y que corresponde a historias clínicas de pacientes hospitalizados en los diferentes servicios de la institución y que fueron tratados con medicamentos que produjeron la mencionada toxicidad.

6.2 LUGAR DEL ESTUDIO

El estudio se realizará en HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO de la ciudad de Neiva (Huila), hospital de tercer nivel de atención, ubicado en la Cll 9 No 15 – 25. El estudio se realizará de los ingresos en el primer piso en el área de servicio de Urgencias de adultos y pediátrica.

6.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

La población del estudio se basó en una muestra no probabilística que se obtuvo de los registros en los archivos del Hospital Hernando Moncaleano Perdomo, de la ciudad de Neiva, durante el periodo de tiempo de enero del 2006 a junio del 2008, las cuales corresponde a una muestra de 512 pacientes, que se encontraban registrados bajo el diagnóstico de Intoxicación. De estos 512 registros se tomó una

muestra por conveniencia, teniendo en cuenta solamente aquellas historias clínicas que presentaban una intoxicación con posible efecto cardiotoxico.

6.3.1 Criterios de inclusión

- Historias clínicas de pacientes de ambos sexos, mayores y menores de edad que llegaron al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, intoxicados sin importar la causa.
- Historias clínicas de pacientes de ambos sexos, mayores y menores de edad cuya causa de intoxicación sea por sustancia con efecto cardiotoxico.
- Pacientes que presentaron en el registro electrocardiográfico, patrón compatible con alteración eléctrica cardiaca.

6.3.2 Criterios de exclusión

- Historias clínicas de pacientes que presentaron intoxicaciones medicamentosas con efecto cardiotoxico durante su estancia en el hospital.
- Alteración cardiaca pre-existente.
- Antecedente de cirugía cardiaca en los últimos 6 meses.
- Uso de marcapaso cardiaco.

6.4 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	SUBVARIABLES	DEFINICIÓN	INDICADORES O CATEGORÍAS	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICE
SOCIODEMOGRÁFICAS	Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento	Años transcurridos desde el nacimiento	Razón	Porcentaje
	Sexo	Condición orgánica que distingue al macho y la hembra de la población estudio	Masculino Femenino	Nominal	Porcentaje

PATOLÓGICAS	Hospitalización al ingreso	Signos y síntomas que requieren una atención supervisada por profesionales de la salud	Presencia de hospitalización debido a las complicaciones halladas	Razón	Porcentaje
	Remitido de otro centro de salud	Situación que amerita la atención del paciente en un nivel de mayor complejidad tecnológica	Instituciones que realizan traslado de su centro de salud a otro centro de salud	Razón	Porcentaje
	Hallazgos positivos al examen físico	Signos y síntomas que puede presentar la población estudio con respecto a enfermedad cardiotoxica.	Descripción u observación de las alteraciones locales y sistémicas que presenta la población estudio	Nominal	Porcentaje
TOXICOLÓGICOS	Tipo de sustancia	Característica farmacológica general de la sustancia causante de la alteración	Alucinógeno Medicamentosa Toxica Otras	Nominal	Porcentaje
	Tipo de producto	Característica particular de la sustancia ingerida según sus componentes	Relación entre la producto consumido y hallazgos encontrados	Nominal	Porcentaje
	Efecto Cardiotóxico	Característica electrocardiografía encontrada en el paciente a estudio	Hallazgos cardiológicos encontrados según el tipo de producto	Nominal	Porcentaje

6.5 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSIÓN

Se pueden presentar tres tipos de sesgos en estos estudios:

- Sesgos de información, que se controlan utilizando instrumentos sensibles y específicos, como son por ejemplo, las encuestas bien elaboradas.
- Sesgos de selección, que se generan cuando no se seleccionan correctamente las personas o unidades de análisis, se pueden controlar por medio del muestreo.
- Sesgos de confusión, que son aquellas variables que tienen la característica de modificar el comportamiento del evento o enfermedad en estudio. Para esto inicialmente se tuvieron en cuenta unos criterios de inclusión que se aplicaron de forma estricta a la revisión de las historias clínicas. Se tuvo en cuenta la división de potencialidad y no potencialidad de efectos cardiotóxicos de las sustancias implicadas en las intoxicaciones.

6.6 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

En este proyecto, se empleó como técnica de recolección de datos la revisión documental de los datos aportados por las historias clínicas y consecuentemente se hizo un muestreo no probabilístico por juicio o intencional, en el que los datos se seleccionan con base en lo que algún experto considera acerca de la contribución que esos elementos de muestreo en particular harán para responder la pregunta de investigación inmediata. La cualidad a considerar principalmente fué el potencial cardiotóxico de las sustancias registradas en las historias clínicas revisadas.

Este procedimiento se realizó por los estudiantes Chaves Duvan Ricardo y Salazar Cortés Víctor Manuel estudiantes de la universidad Surcolombiana de 5 año de Medicina.

Los datos se recolectaron, en los tiempos libres de cada estudiante, los cuales realizaron la revisión de las historias clínicas, en el área de archivo del Hospital Hernando Moncaleano, ubicado en el sótano.

Cada estudiante tuvo en cuenta qué datos se necesitaban, para ello se realizó un previa revisión de las características clínicas de cada cuadro clínico, para poder identificarlos en la historia clínica la cual fue revisar, sin realizar ningún tipo de intervención en los pacientes.

6.7 INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

El instrumento utilizado para la recolección de datos fué un formato prediseñado, donde se registraron las características sociodemográficas de la población estudio, provenientes de las historias clínicas utilizadas, junto con las actividades e intervenciones organizadas de manera cronológica.

6.8 PRUEBA PILOTO

Se realizó un estudio previo en el que se tomó una muestra representativa de 50 historias clínicas del total de las revisadas. Se tuvieron en cuenta los mismos criterios de inclusión y exclusión iniciales. Se tuvieron en cuenta variables como la edad, el sexo, la sustancia implicada en la intoxicación y la categoría de la sustancia. Se prosigió a la evaluación y análisis de las mismas. Se utilizó el siguiente instrumento para recolectar la información:

Después de haber analizado las historias clínicas, se obtuvieron datos como los siguientes:

-La mayor frecuencia de consultas por intoxicaciones al HUHMP, es debida a sustancias diferentes a las medicamentosas y alucinógenas, que son las que hipotéticamente producirían mayor cardiotoxicidad.

- Existe una gran variedad de sustancias con las cuales se puede presentar intoxicaciones de las que las más comunes fueron los carbamatos y los

organofosforados, pero lo cual no es significativo para nuestro estudio, debido a que estas sustancias generalmente no cursan con cardiotoxicidad.

- Alta prevalencia de intoxicaciones en adolescentes entre los 13 y 20 años de edad.

- Existe una prevalencia por el género femenino con respecto al masculino del total de historias revisadas.

- En el género femenino, fue más común la intoxicación con antidepresivos tricíclicos.

6.9 FUENTES DE INFORMACIÓN

Para la realización del estudio se tuvo en cuenta la fuente de información indirecta que comprende la revisión de documentos o registros ya realizados. En nuestro caso fueron las historias clínicas del archivo del HUHMP de la ciudad de Neiva. En ningún momento se buscó información externa, por ejemplo, por medio de entrevistas a los pacientes comprometidos o a sus familiares.

6.10 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Constó de un análisis descriptivo, en el cual las variables se expresaron en números y tablas, teniendo en cuenta que para las variables cuantitativas (continuas) se manejaron medidas de tendencia central como: promedio y mediana y medidas de dispersión como desviación estándar. Para las variables cualitativas (nominales) se utilizó los porcentajes y los percentiles.

6.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se incluyen todas las consideraciones éticas que se deben tener en cuenta al ejecutar un proyecto de investigación de este tipo como la confidencialidad garantizando que la información recolectada no será divulgada para otros fines diferentes al académico-científico, objetividad para determinar las complicaciones pertinentes a la sustancia implicada y secuencialidad para relacionar un efecto con otro. Queda expresamente la idea de que la presente investigación no generó beneficio monetario, ni algún incentivo más que el poder aportar a un mayor conocimiento de las intoxicaciones por medicamentos cardiotoxicos. En este proyecto se tuvo en cuenta la Resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia sobre la investigación en los seres humanos, según la cual lo clasifica como un estudio de riesgo mínimo

7. RESULTADOS

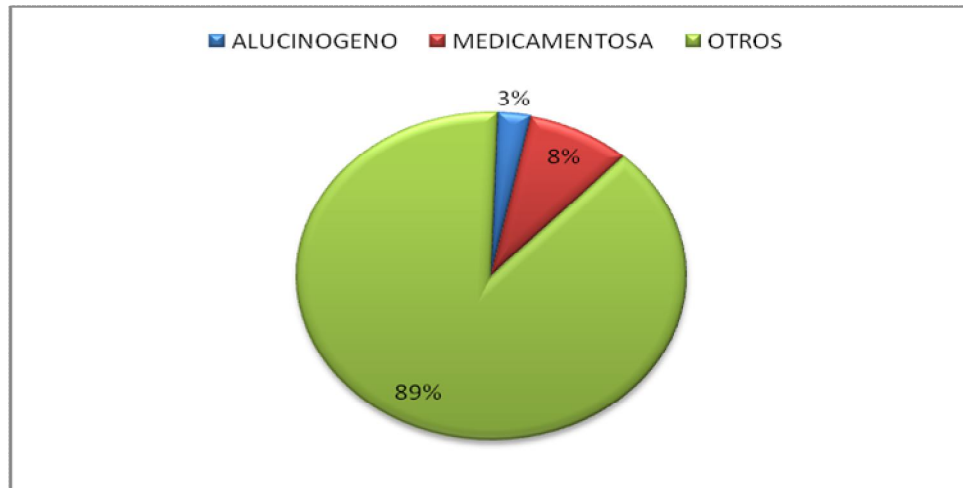
Aplicando los criterios de inclusión y de exclusión se recolectó un total de 512 historias clínicas, el cual fue el total de la muestra del estudio.

Tabla 5. Distribución por año de presentación de intoxicaciones registradas en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero de 2006 a junio del 2008

AÑO	N	Frecuencia	Frecuencia acumulada	
2006	265	51,8%	51,8%	
2007	244	47,7%	99,4%	
2008	3	0,6%	100,0%	
Total	512	100,0%	100,0%	

El total de datos obtenidos en este estudio fue de 512 pacientes que ingresaron y que fueron registradas como intoxicaciones en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, un 51.8% que correspondiente a 265 pacientes, fueron registrados durante el periodo 2006, el 47.7% correspondiente a 244 pacientes fueron registradas durante el año 2007, y solo un 0.6% que corresponde a 3 pacientes que fueron registradas durante el primer semestre del 2008. Esto muestra que la mayor frecuencia encontrada se presentó en el año 2006, con una diferencia con respecto al 2007 de 21 caso; vemos que en el 2008 el número de casos presentados hasta la mitad de ese año corresponde a un valor muy inferior a la de los anteriores años, esto posiblemente debido a la ausencia de adecuado registro, la ilegibilidad en el mismo dentro de las historias analizadas, a la pérdida de información en la base de datos, o al cambio en el manejo administrativo de la base de datos.

Gráfico 1. Distribución porcentual de categoría de la sustancia según las intoxicaciones registradas en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero de 2006 a junio del 2008



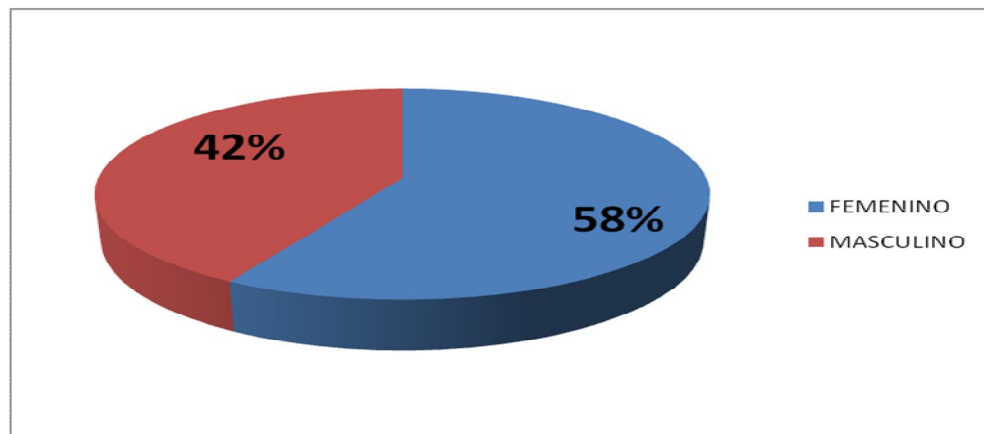
De las 512 intoxicaciones extra-hospitalarias registradas el 2,7%, 14 intoxicaciones, corresponden a causas de tipo alucinógenas, el 8.6% que son 44 intoxicaciones son debidas a elementos medicamentosos, y alrededor de 454 intoxicaciones que corresponde al 88.7% son debidas a otras sustancias. A partir de estos datos, podemos determinar que la mayor frecuencia de consultas por intoxicaciones al HUHMP, es debida a sustancias diferentes a las medicamentosas y alucinógenas, que son las que teóricamente producirían mayor cardiotoxicidad.

Tabla 6. Prevalencia de las intoxicaciones según el tipo de sustancia registrada en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero de 2006 a junio del 2008

PRODUCTO	N	Frecuencia	Frecuencia acumulada
ACIDO MURIATICO	1	0,20%	0,20%
AINES	6	1,17%	1,37%
ALCOHOL ETILICO	26	5,08%	6,45%
ALIMENTOS	7	1,37%	7,82%
ANTIDEPRESIVO TRICICLICO	12	2,34%	10,16%
BARBASCO	1	0,20%	10,36%
BARBITURICO	3	0,59%	10,94%
BENZODIACEPINA	4	0,78%	11,72%
CARBAMATO	158	30,86%	42,58%
CARBAMAZEPINA	16	3,13%	45,71%
CAUSTICO	2	0,39%	46,10%
CIPROFLOXACINA	1	0,20%	46,29%
CLOSEMINA	1	0,20%	46,49%
COCAINA	13	2,54%	49,03%
CREOLINA	2	0,39%	49,42%
DESCONOCIDO	40	7,81%	57,23%
ESCOPOLAMINA	3	0,59%	57,82%
FOSFORO BLANCO	3	0,59%	58,40%
GARRAPATICIDA	15	2,93%	61,33%
GLIFOSATO	1	0,20%	61,53%
HALOPERIDOL	1	0,20%	61,72%
HERBICIDA	16	3,13%	64,85%
HIDROCARBURO	16	3,13%	67,97%
HIDROCODEINA	1	0,20%	68,17%
HIERRO	1	0,20%	68,36%
MARIHUANA	2	0,39%	68,75%
MERCURIO CROMO	1	0,20%	68,95%
METOCLOPRAMIDA	3	0,59%	69,54%
METRONIDAZOL	2	0,39%	69,93%
ORGANOCLORADO	1	0,20%	70,12%
ORGANOFOSFORADO	114	22,27%	92,39%
PIPERAZINA	1	0,20%	92,58%
PIRETROIDE	9	1,76%	94,34%
PLAGUICIDA	11	2,15%	96,49%
RIDOMIL	1	0,20%	96,68%
TEOFILINA	3	0,59%	97,27%
TRIMETROPIN SULFA	1	0,20%	97,47%
VERAPAMILO	10	1,95%	99,42%
WARFARINICO	3	0,59%	100,00%
Total	512	100,0%	100,0%

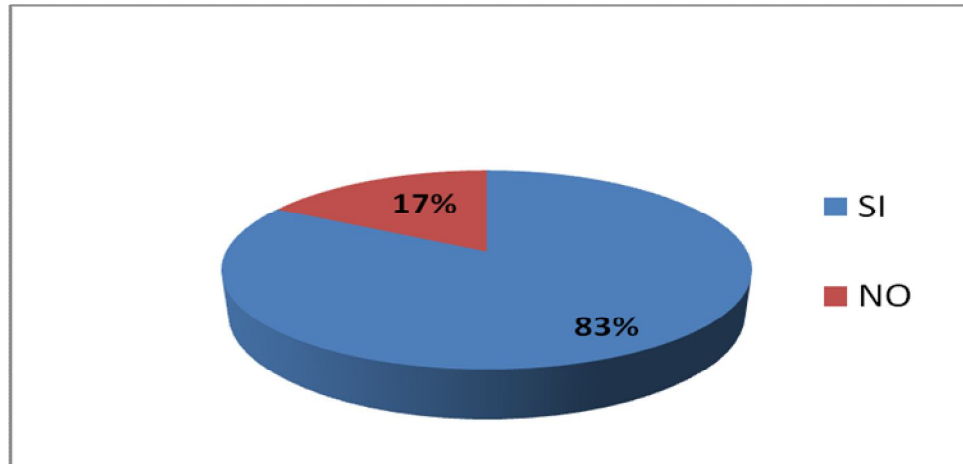
Los datos recolectados a partir de las historias clínicas estudiadas, demuestran que existe una gran variedad de sustancias con las cuales se puede presentar intoxicaciones, de las cuales las más comunes fueron los carbamatos con una frecuencia de 178 pacientes el cual corresponde a un 34.8% del total de intoxicaciones por esta causa, y los organofosforados, con una frecuencia de 24,8% que corresponde a 127 casos por esta causa. Hay un total de 40 casos de intoxicaciones en las cuales no se logró encontrar la sustancia implicada en la intoxicación el cual corresponde a un 7.8% del total de intoxicaciones. Las causas más comunes en esta muestra corresponde a sustancias las cuales no cursan con cardiotoxicidad.

Gráfica 2. Distribución de porcentaje por género de intoxicaciones registradas en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero de 2006 a junio del 2008



La mayoría de los pacientes que fueron diagnosticados por intoxicaciones son mujeres el cual corresponde a un 58.2% que equivale a 139 mujeres, y un 41.8% corresponde a intoxicaciones en hombre. Lo cual muestra una diferencia de aproximadamente de 16.4% entre intoxicaciones por género.

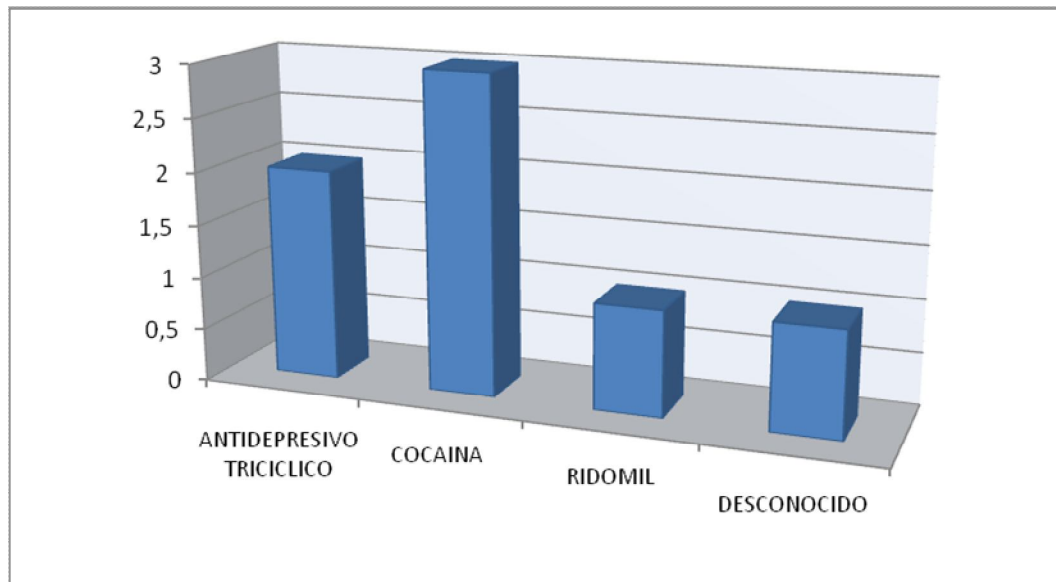
Gráfico 3. Distribución porcentual de los fármacos cardiotoxicos de las intoxicaciones registradas en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero de 2006 a junio del 2008.



En la tabla #7 y gráfica #7 podemos apreciar que del total de la muestra, 512 intoxicaciones por diferentes causas, como se muestra en la tabla #3, no todas estas sustancias causan cardiotoxicidad. Solo un 17% que corresponde a un total de 87 intoxicaciones son por sustancias que pueden cursar con cardiotoxicidad, las cuales son las candidatas a presentar alteraciones electrocardiográficas. La gran mayoría de las intoxicaciones corresponden a organofosforados y carbamatos, las cuales representan el 24.8% y 34.8% que corresponde a 305 sujetos del total de intoxicaciones, estas intoxicaciones no poseen un efecto cardiotoxico que sea demostrable en el electrocardiograma.

Dentro de las sustancias con mayor potencial cardiotoxico, se encontró que la cocaína fue la más prevalente dentro del estudio, con un porcentaje de aparición del 42,9% con respecto a las otras dos sustancias referidas en la tabla #8. Comparando estos resultados con lo anotado en la literatura revisada, se hace coherencia con la alta preferencia de efectos anómalos sobre el tejido cardiaco, que tiene la cocaína.

Gráfico 4. Frecuencia de fármacos cardiotoxicos que causaron cambios electrocardiográficos de las intoxicaciones registradas en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero de 2006 a junio del 2008



Hubo un porcentaje considerable de intoxicaciones (14,3%), de las cuales no se conocía el agente causante, lo cual fue ocasionado principalmente por falta de registro dentro de la historia clínica. Este porcentaje se incluyó dentro de las sustancias con potencial cardiotoxico porque el efecto causado si se refirió en el documento analizado.

Tabla 7. Efectos cardiotóxicos encontrados en aquellos pacientes que tuvieron cambios electrocardiográficos de las intoxicaciones registradas en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero de 2006 a junio del 2008

EFECTOS CARDIOTOXICOS ENCONTRADOS	
FARMACO	EFEKTOS
AMITRIPTILINA	<ul style="list-style-type: none"> • Prolongación del PR Prolongación de QRS • Prolongación de QTc
RIDOMIL	<ul style="list-style-type: none"> • Supradesnivel del ST
COCAINA	<ul style="list-style-type: none"> • Elevación del ST • T picuda • Prolongación del QTc • CPK • Troponinas elevadas

Dentro de las sustancias que más produjeron cardiotoxicidad en nuestro estudio, se encontró que la mayoría de efectos electrocardiográficos referidos claramente en las historias clínicas revisadas, incluyen principalmente alteraciones en los intervalos de las ondas cardiacas con predominio de la prolongación de tiempos entre las mismas. Además, se encontró que la cocaína produjo alteraciones bioquímicas importantes como la elevación de troponinas y alteraciones en la CPK.

8. DISCUSIÓN

Como consecuencia del creciente aumento en el área de la salud de fenómenos de intoxicación y su relación con efectos cardiotóxicos, y debido a que no existen estudios locales de prevalencia e incidencia de intoxicaciones por medicamentos cardiotóxicos, es por ello la importancia de conocer que sustancias son más frecuentes en nuestro medio y su relación con efectos cardiacos.

La manipulación inadecuada, la falta de elementos de protección, el descuido al dejar sustancias tóxicas al alcance de los niños, los hechos suicidas y delictivos, entre otras circunstancias, provocan emergencias toxicológicas que llegan a diario a los servicios de urgencias de las entidades hospitalarias de nuestro país, durante el año 2006 y el primer semestre de 2007 atendió cerca de 8.000 requerimientos de asesoría toxicológica y encontró, que los principales agentes causantes de intoxicaciones fueron en su orden, los plaguicidas, los medicamentos, sustancias cáusticas y corrosivas, derivadas de hidrocarburos, las bebidas alcohólicas, los animales y las plantas venenosas⁹⁵.

Es por eso que el uso del electrocardiograma es de gran importancia en los departamentos de emergencia y las Unidades de Cuidados Intensivos, y su interpretación es entendida extensamente por los médicos de casi todas las disciplinas. Es una fuente de información valiosa en pacientes intoxicados y tiene el potencial para identificar posibles diagnósticos y para dirigir su tratamiento y cuidado. Un electrocardiograma debe ser examinado de manera temprana en la evaluación inicial en la mayoría de los pacientes intoxicados.

En nuestro estudio se encontró que del total de ingresos al hospital Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, durante el periodo comprendido enero de 2006 a junio del 2008, se registraron 512 pacientes intoxicados, de los cuales solo 87 intoxicaciones tenían riesgo de sufrir algún efecto cardiovascular según el tipo de

⁹⁵ Guías Para El Manejo De Urgencias Toxicológicas Ministerio De La Protección Social.

sustancia causante de la intoxicación, en comparación con lo referido en la literatura⁹⁶.

Aunque los hidrocarburos tienen potencial de causar toxicidad⁹⁷, como alteraciones en la repolarización y prolongación del QTc, fibrilación auricular y fibrilación ventricular, en este estudio de los 16 casos registrados correspondiente al 3.13% del las intoxicaciones registradas ningún hidrocarburo causó cardiotoxicidad, detectable en el electrocardiograma.

Otra sustancia con potencial cardiotóxico es el fósforo blanco, que en nuestro estudio se presentó 3 casos que corresponde al 0.6%;este es capaz de producir a nivel electrocardiográfico bradicardia, fibrilación atrial, prolongación del segmento QTc, depresión del segmento ST, cambios en la onda T, y alteración en el voltaje QRS⁹⁸, pero en nuestro estudio no se presentaron alteraciones electrocardiográficas compatibles.

La cocaína es otra sustancia que produce cardiotoxicidad, en nuestro estudio se reportaron 13 casos que corresponden a un 2.5% del total de intoxicaciones registradas en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero de 2006 a junio del 2008, esta prevalencia es baja con respecto a la nacional, la hace un reporte de consumo en los hombres de 7.2% y 1.0% para mujeres⁹⁹, pero si analizamos estos datos del estudio y los nacionales con la prevalencia en estados unidos de pacientes que son atendidos en la sala de urgencias un 30% corresponden a cocaína¹⁰⁰, aunque hay que tener en cuenta otras variables que podrían afectar este resultado, como el tamaño de la población, el porcentaje de consumidores de cocaína, y la eficacia de registro de datos. Según un estudio en la cual se analizaron 246 pacientes por consumo de cocaína, solo el 5.7% alrededor de 40 pacientes de los intoxicados por cocaína muestran evidencia de alteraciones compatibles con efecto

⁹⁶ Schulz M, Schmoltdt A.; Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. Pharmazie. 2003 Jul;58(7):447-74.

⁹⁷ Tracey D. Bradshaw, David R. Bell; Relevance of the aryl hydrocarbon receptor (AhR) for clinical toxicology; Clinica Toxicology August 2009, Vol. 47, No. 7 : Pages 632-642.

⁹⁸ Sparling DW, Day D, Klein P; Acute toxicity and sublethal effects of white phosphorus in mute swans, *Cygnus olor*; Arch Environ Contam Toxicol. 1999 Apr;36(3):316-22.

⁹⁹ Estudio Nacional de Consumo de Drogas en Colombia. ministerio de la Protección Social - DGSP.

¹⁰⁰ Office of Applied Studies. Year-end 1999 emergency department data from the Drug Abuse Warning Network. Rockville, Md.: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, August 2000. (DHHS publication no. (SMA) 00-3462.)

cardiotóxico demostrado tanto por electrocardiograma como por laboratorio^{101,102,103}, en este estudio aproximadamente un 23% de todos los intoxicados por cocaína se asocia a alteraciones cardiacas, pero este alto porcentaje se debe a lo pequeño de la muestra. Los hallazgos que generalmente se encuentran en estos pacientes intoxicados por cocaína es taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, ritmo idioventricular acelerado, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, asistolia, Torsade de pointes, y patrón de Brugada, prolongación del QRS y del QTc,^{104,105} en los 3 pacientes en los que se encontraron alteraciones electrocardiográfica, elevación del ST, T picuda, prolongación del QTc, CPK, troponinas elevadas, en un paciente se encontró la onda T picuda, este puede asociarse a un hallazgo incidental que no depende con la intoxicación por cocaína.

La elevación de las troponinas es un hallazgo que hasta en un 50% de las intoxicaciones por cocaína se elevan si que se asocie a infarto de miocardio¹⁰⁶, pero al encontrar unas troponinas elevadas es muy probable que este paciente halla sufrido un infarto al miocardio debido a que estas son más sensibles para la identificación del infarto de miocardio^{107,108}.

Otro de los efectos electrocardiográficos encontrados son los asociados a la amitriptilina, en este estudio se encontró que hubo un total de 12 intoxicaciones con antidepresivos triciclicos, esto corresponde a 2,3% del total de intoxicaciones registradas en el Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante el periodo comprendido de enero de 2006 a junio del 2008, esta prevalencia es baja comparada con otros estudios en las cuales las intoxicaciones por antidepresivos triciclicos alcanzan el 17,5% del total de admisiones por

¹⁰¹ Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, et al. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. *Acad Emerg Med* 1994;1:330-9

¹⁰² Hollander JE, Hoffman RS, Burstein JL, Shih RD, Thode HC Jr. Cocaine-associated myocardial infarction: mortality and complications. *Arch Intern Med* 1995;155:1081-6.

¹⁰³ Robert J Devlin and John A Henry; Clinical review: Major consequences of illicit drug consumption; *Critical Care* 2008, 12:202.

¹⁰⁴ Perera R, Kraebber A, Schwartz MJ. Prolonged QT interval and cocaine use. *J Electrocardiol* 1997;30:337-9.

¹⁰⁵ Kerns W II, Garvey L, Owens J. Cocaine-induced wide complex dysrhythmia. *J Emerg Med* 1997;15:321-9.

¹⁰⁶ Gitter MJ, Goldsmith SR, Dunbar DN, Sharkey SW. Cocaine and chest pain: clinical features and outcome of patients hospitalized to rule out myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1991;115:277-82.

¹⁰⁷ Hollander JE, Levitt MA, Young GP, Briglia E, Wetli CV, Gawad Y. Effect of recent cocaine use on the specificity of cardiac markers for diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998;135:245-52.

¹⁰⁸ Pozner CN, Levine M, Zane R.; The cardiovascular effects of cocaine; *J Emerg Med*. 2005 Aug;29(2):173-8.

intoxicaciones¹⁰⁹, estudios en España los antidepresivos ocupan un 13% del total de ingresos por intoxicaciones¹¹⁰.

Del total de intoxicados con antidepresivos tricíclicos 14 solo 2 presentaron alteraciones electrocardiográficas, uno con prolongación de PR, QRS y QTc, y el otro con solo prolongación del QRS y QTc, del literatura describe prolongación del complejo QRS^{111, 112}, Prolongación de PR (más de 200ms)¹¹³, prolongación del intervalo QTc^{114, 115, 116}. Es este estudio el antidepresivo tricíclico se asocia a alteraciones cardíacas en un 16,6% del total de casos de intoxicaciones con antidepresivos tricíclicos. Cabe anotar la baja prevalencia de cambios electrocardiográficos en las intoxicaciones, puede ser debido a que los máximos cambios se presentan en las primeras 12 horas de la ingestión de la sobredosis¹¹⁷, y otro factor que influye en la aparición de cambios electrocardiográficos es debido a la severidad de la intoxicación¹¹².

El verapamil es un antihipertensivo y antiarrítmico, ya que inhibe la entrada del ion calcio en zonas seleccionadas sensibles al voltaje, denominadas "canales lentos", a través de las membranas celulares del músculo liso cardíaco y vascular. Al reducir la concentración de calcio intracelular se dilatan las arterias coronarias, y arterias y arteriolas periféricas; se reduce la frecuencia y la contractilidad cardíacas; Estados Unidos en el 2007, de 584 muertes asociadas fármacos solo 36 fueron asociadas a fármacos cardíacos de estos 7 se asociaron a verapamil¹¹⁸,

¹⁰⁹ Graudins A, Dowsett RP, Liddle C; The toxicity of antidepressant poisoning: is it changing? A comparative study of cyclic and newer serotonin-specific antidepressants; *Emerg Med (Fremantle)*. 2002 Dec;14(4):440-6.

¹¹⁰ M. Rosario Repetto; Toxicological Information Service, National Institute of Toxicology, Seville, Spain; *European Journal of Epidemiology*, Volume 13, Number 3 abril de 1997

¹¹¹ Harrigan RA, Brady WJ; ECG abnormalities in tricyclic antidepressant ingestion; ECG abnormalities in tricyclic antidepressant ingestion; *Am J Emerg Med*. 1999 Jul;17(4):387-93

¹¹² Liebelt EL, Ulrich A, Francis PD, Woolf A; Serial electrocardiogram changes in acute tricyclic antidepressant overdoses. *Crit Care Med*. 1997 Oct;25(10):1721-6.

¹¹³ Brahmi N, Thabet H, Kourachi N, Driss I, Amamou M; Brugada syndrome and other cardiovascular abnormalities related to tricyclic antidepressants and related drugs intoxication; *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2007 Jan;100(1):28-33.

¹¹⁴ Al-Khatib SM, LaPointe NMA, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003;289:2120-7.

¹¹⁵ Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013-22.

¹¹⁶ Olgun H, Yildirim ZK, Karacan M, Ceviz N; Clinical, electrocardiographic, and laboratory findings in children with amitriptyline intoxication; *Pediatr Emerg Care*. 2009 Mar;25(3):170-3.

¹¹⁷ Thanacoody HK, Thomas SH; Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity; *Toxicol Rev*. 2005;24(3):205-14.

¹¹⁸ Alvin C. Bronstein; Daniel A. Spyker; Louis R. Cantilena JR; Jody L. Green; Barry H. Rumack; Stuart E. Heard; 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers National Poison Data System (NPDS): 25th Annual Report; Online Publication Date: 01 December 2008

el verapamil en dosis elevadas causa, prolongación del PR¹¹⁹, en los 10 pacientes que ingresaron por intoxicación por verapamil que corresponden al 1.95% de los 512 intoxicados, ninguno mostro una alteración en el segmento PR, esto es debido a la poca frecuencia de alteraciones electrocardiograficas por intoxicaciones por verapamil, ya que solo se presenta en un 19% de los casos¹²⁰.

La carbamazepina un anticonvulsivo este produce cardiotoxicidad que se caracteriza por anormalidades en el complejo QRS¹²¹, en este estudio se presentaron 16 casos y ninguno de ellos presento alteraciones compatibles con alteraciones en la duración del segmento QRS, esto es debido a que la incidencia de alteraciones electrocardiográficas es no se relaciona con las concentraciones plasmáticas de las misma¹²², dando pocos casos demostrables en el electrocardiograma.

El amitraz causante de intoxicaciones es extremadamente rara y ocurre principalmente con la ingestión accidental de los niños jóvenes¹²³, los síntomas son depresión del sistema nervioso central, los síntomas iniciales son inconsciencia, vértigos y vomitos^{124, 125}, y se necesita un dosis de 89,2 mg/kg y 163 mg/kg para que se pueda presentar efectos cardiotóxicos^{126, 127} en nuestro estudio se presentaron 15 casos de intoxicación y ninguno de ellos presentó efectos cardiotóxicos.

Los órganoclorados producen en el caso del DDT existe un temblor como pródromo principal. En otras aparece cefalea, alteraciones visuales, vértigo, sudoración, malestar nauseas y vómitos. Posteriormente hay convulsiones con pérdida de conciencia, alternando con depresión neurológica profunda, las

¹¹⁹ Hardman Jg, Limbird Le, Molinoff Pb, Et Al: *Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica Y Bloqueadores De Los Canales De Ca 2+*. 9na. Ed. México. Mcgraw-Hill Interamericana. 1996: 821-828.

¹²⁰ Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ.; Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy; *Neurology*. 2007 Aug 14;69(7):668-75

¹²¹ Apfelbaum JD, Caravati EM, Kerns WP 2nd, Bossart PJ, Larsen G.; Cardiovascular effects of carbamazepine toxicity; *Ann Emerg Med*. 1995 May;25(5):631-5.

¹²² Ciszowski K, Szpak D, Jenner B; The influence of carbamazepine plasma level on blood pressure and some ECG parameters in patients with acute intoxication; *Przegl Lek*. 2007;64(4-5):248-51.

¹²³ Yilmaz HL, Yildizdas DR; Amitraz poisoning, an emerging problem: epidemiology, clinical features, management, and preventive strategies; *Arch Dis Child*. 2003 Feb;88(2):130-4.

¹²⁴ Ulukaya S, Demirag K, Moral AR; Acute amitraz intoxication in human; *Intensive Care Med*. 2001 May;27(5):930-3.

¹²⁵ Avsarogullari L, Ikizceli I, Sungur M, Sözüer E, Akdur O, Yücei M; Acute amitraz poisoning in adults: clinical features, laboratory findings, and management; *Clin Toxicol (Phila)*. 2006;44(1):19-23.

¹²⁶ Barkin RM, ed. Appendix A-2: vital signs and ancillary ventilator support. *Pediatric emergency medicine: concepts and clinical practice*. St Louis: Mosby; 1997. Pág.1177

¹²⁷ Mase M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonist: Defining the role in clinical anaesthesia. *Anaesthesiology* 1991;74:581-605.

manifestaciones cardiológicas son raras, en este estudio se presentó un caso y no presento efectos cardiotóxicos.

El ridomil en este estudio se dio una intoxicación y se acompañó con elevación del segmento ST.

9. CONCLUSIONES

- La mayor parte de intoxicaciones registradas en el hospital dentro del periodo de estudio, fueron por sustancias diferentes a medicamentos y alucinógenos, que son las que teóricamente producirían mayor cardiotoxicidad.
- La mayoría de las intoxicaciones fueron registradas en mujeres con un 58,2% del total de historias revisadas.
- Dentro de las sustancias que están relacionadas directamente con cardiotoxicidad se corroboró que la cocaína es una de las sustancias más frecuentes y que sus efectos sobre el musculo cardiaco son muy evidentes.
- Las alteraciones electrocardiográficas más comúnmente encontradas en las historias clínicas que mostraban intoxicación por una sustancia con elevado potencial cardiotóxico, hacen referencia a cambios en los intervalos de las ondas con predominio a la prolongación.
- Aunque los carbamatos no fueron inicialmente implicados en la afección del tejido cardiaco se encontró un plaguicida (RIDOMIL) que mostró modificaciones en el electrocardiograma, específicamente supradesnivel del segmento ST.
- De las sustancias que estaban más relacionadas con cardiotoxicidad, la cocaína estuvo implicada en alteraciones bioquímicas como elevación de las troponinas y CPK.
- Los antidepresivos triciclicos fueron la segunda sustancia medicamentosa relacionada con efectos cardiotoxicos después de la cocaína, con una prevalencia del 28,6% de el total de historias clínicas revisadas.
- Existió un porcentaje considerable de sustancias asociadas a toxicidad que no pudieron ser determinadas por problemas en el registro clínico, como escasa legibilidad o ausencia de datos correspondientes.

- Del total de intoxicaciones revisadas en las historias clínicas en el periodo, sólo un 17% estaban realmente relacionadas con sustancias con potencial cardiotoxico.
- Este estudio al ser único en lo que busca dentro del ámbito regional, permitirá una inicial visión global del problema relacionado con las intoxicaciones por medicamentos con potencial cardiotoxico.

10. RECOMENDACIONES

- Debido al alto porcentaje de intoxicaciones presentadas en el registro anual de nuestro hospital, sería recomendable categorizar las historias clínicas, por ejemplo, por agente causante, con el fin de permitir y facilitar investigaciones poco conocidas, como la que nosotros iniciamos en esta revisión.
- Al hacer la revisión de las historias clínicas, un porcentaje considerable de estas nos representó cierta dificultad, debido al inadecuado diligenciamiento evidenciado en la escasa legibilidad en la letra, datos incompletos y más aún, ausencia de datos importantes para la investigación. Por todo esto se recomienda, a todo el personal clínico, administrativo y estudiantil que tiene acceso directo a estos documentos, que sus notas y reportes se hagan con toda la claridad posible, en letra legible, sin abreviaturas, sin enmendaduras, y que se llenen todos los datos respectivos.
- Dentro de los medicamentos y sustancias con potencial efecto cardiotoxico, existen algunos cuya alteración electrocardiográfica se hace en etapas subsiguientes al momento de la intoxicación, es decir, sus consecuencias demoran en aparecer en el registro electrocardiográfico; es por eso que se recomienda a manera de protocolo hacer un estudio electrocardiográfico a aquellos pacientes que ingresan por intoxicación con sustancias potencialmente cardiotoxicas al momento de la llegada y continuar de manera seriada, dando tiempo a las posibles alteraciones.

BIBLIOGRAFÍA

AL-KHATIB SM, LaPointe NMA, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. JAMA 2003;289:2120-7

ALVIN C. BRONSTEIN; Daniel A. Spyker; Louis R. Cantilena JR; Jody L. Green; Barry H. Rumack; Stuart E. Heard; 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers National Poison Data System (NPDS): 25th Annual Report; Online Publication Date: 01 December 2008

APFELBAUM JD, CARAVATI EM, Kerns WP 2nd, Bossart PJ, Larsen G.; Cardiovascular effects of carbamazepine toxicity; Ann Emerg Med. 1995 May;25(5):631-5.

ARGHESE P, Harrison RW, Lofthouse RA, Georgakopoulos D, Berkowitz DE, Hare JM. β 3-Adrenoceptor deficiency blocks nitric oxide-dependent inhibition of myocardial contractility. J Clin Invest. 2000;106:697-703

ASHLEY EA, Sears CE, Bryant SM, Watkins HC, Casadei B. Cardiac nitric oxide synthase 1 regulates basal and β -adrenergic contractility in murine ventricular myocytes. Circulation. 2002; 105:3011-6

AVSAROGULLARI L, Ikizceli I, Sungur M, Sözüer E, Akdur O, Yücei M; Acute amitraz poisoning in adults: clinical features, laboratory findings, and management; Clin Toxicol (Phila). 2006;44(1):19-23

BARKIN RM, ed. Appendix A-2: vital signs and ancillary ventilator support. Pediatric emergency medicine: concepts and clinical practice. St Louis: Mosby; 1997. Pág.1177

BIRMES P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. CMAJ 2003; 168: 1439-42.

BJÖRN ZETHELIUS, M.D., Ph.D., Lars Berglund; Use of Multiple Biomarkers to Improve the Prediction of Death from Cardiovascular Causes; N Engl J Med 2008; 359:760-761, Aug 14, 2008

BOYER EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med 2005; 352: 1112-20

BRAHMI N, Thabet H, Kouraichi N, Driss I, Amamou M;Brugada syndrome and other cardiovascular abnormalities related to tricyclic antidepressants and related drugs intoxication;Arch Mal Coeur Vaiss. 2007 Jan;100(1):28-33.

BROWN ES, Nejtck VA, Perantie DC y cols, Cocaine and amphetamine use in patients with psychiatric illness randomized trial of typical antipsychotic continuation or discontinuation. J Clin Psychopharmacol 2003; 23: 384-8

CARRERA MR, Mejler MM, Janda KD. Cocaine pharmacology and current pharmacotherapies for its abuse. Bioorg Med Chem 2004; 12: 5019-30

CARROLL KM, Nich C, Ball SA y cols. One-year follow-up of disulfiram and psychotherapy for cocaine-alcohol users: sustained effects of treatment. Addiction 2000; 95: 1335-49.

_____, Rounsaville BJ, Nich C y cols. One-year follow-up of psychotherapy and pharmacotherapy for cocaine dependence. Delayed emergence of psychotherapy effects. Arch Gen Psychiatr 1996; 51: 989-97.

_____, Rounsaville BJ. History and significance of childhood attention deficit disorder in treatment-seeking cocaine abusers. *Compr Psychiatr* 1993; 34: 75-82

CASHMAN JR, Berkman CE, Underiner GE. Catalytic antibodies that hydrolyze cocaine obtained by a high-throughput procedure. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 293: 952-61.

CHILDRESS AR, Mozley PD, McElgin W y cols. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatr* 1999; 156: 11-8

CISZOWSKI K, SZPAK D, Jenner B; The influence of carbamazepine plasma level on blood pressure and some ECG parameters in patients with acute intoxication; *Przegl Lek.* 2007;64(4-5):248-51.

COHEN AS, Matharu MS, Goadsby PJ.; Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy; *Neurology.* 2007 Aug 14;69(7):668-75

COTTLER LB, Compton WM, Mayer D. Posttraumatic stress disorder among substance users from the general population. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 664-70.

CREGLER L, Mark H. Medical complications of cocaine abuse. *N Eng J Med* 1986; 315: 1495-99.

DACKIS CA, Gold MS. New concepts in cocaine addiction: the dopamine depletion hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 1985; 9: 469-77.

DAN M. RODEN, M.D.; Drug-Induced Prolongation of the QT Interval; *N Engl J Med* 2004;350:1013-22.

DE BELDER AJ, Radomski MW, Why HJ, Richardson PJ, Martin JF. Myocardial calcium-independent nitric oxide synthase activity is present in dilated cardiomyopathy, myocarditis, and postpartum cardiomyopathy but not in ischaemic or valvular heart disease. *Br Heart J.* 1995;74:426-30

DEDKOVA EN, Blatter LA. Nitric oxide inhibits capacitative Ca²⁺ entry and enhances endoplasmic reticulum Ca²⁺ uptake in bovine vascular endothelial cells. *J Physiol.* 2002;539:77-91

DRAB M, VERKADE P, Elger M, Kasper M, Lohn M, Lauterbach B, et al. Loss of caveolae, vascular dysfunction, and pulmonary defects in caveolin-1 gene-disrupted mice. *Science.* 2001;293: 2449-52.

FERON O, DESSY C, Opel DJ, Arstall MA, Kelly RA, Michel T. Modulation of the endothelial nitric-oxide synthase-caveolin interaction in cardiac myocytes: implications for the autonomic regulation of heart rate. *J Biol Chem.* 1998;273:30249-50

FINNIS M. 1999. Cardiovascular Pharmacology. *CVS Pharmacology*

FRANK KF, Kranias EG: Phospholamban and cardiac contractility. *Ann Med* 2000;32:572-578.

_____, Bolck B, Erdmann E, Schwinger RH: Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase modulates cardiac contraction and relaxation. *Cardiovasc Res* 2003;57:-27.

FREDHOLM BB, IJzerman AP, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J. 2001. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and Classification of Adenosine Receptors. *Pharmacol Rev*; 53(4): 527-52

FRIERSON J, Bailly D, Shultz T, et al: Refractory cardiogenic shock and complete heart block after unsuspected verapamil-SR and atenolol overdose. Clin Cardiol 1991;14:933-935.

GAUTHIER C, Leblais V, Kobzik L, et al: The negative inotropic effect of beta₃-adrenoceptor stimulation is mediated by activation of a nitric oxide synthase pathway in human ventricle. J Clin Invest 1998;102:1377-1384

GAWIN FH, Kleber HD. Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in cocaine abusers: clinical observations. Arch Gen Psychiatry 1986; 43: 107-13.

GILLMAN PK. The serotonin syndrome and its treatment. J Psychopharmacol 1999; 13: 100-9.

GITTER MJ, Goldsmith SR, Dunbar DN, Sharkey SW. Cocaine and chest pain: clinical features and outcome of patients hospitalized to rule out myocardial infarction. Ann Intern Med 1991;115:277-82.

GRAUDINS A, Dowsett RP, Liddle C; The toxicity of antidepressant poisoning: is it changing? A comparative study of cyclic and newer serotonin-specific antidepressants; Emerg Med (Fremantle). 2002 Dec;14(4):440-6.

HAN J, KIM N, Joo H, Kim E, Earm YE. ATP-sensitive K⁺ channel activation by nitric oxide and protein kinase G in rabbit ventricular myocytes. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002;283: H1545-54

HANCOX JC, Patel KCR, Jones JV. 2000. Antiarrhythmics from cell to clinic: past, present, and future. Heart; 84: 14-24

HARDMAN JG, Limbird Le, Molinoff Pb, Et Al:*Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica Y Bloqueadores De Los Canales De Ca 2+*. 9na. Ed. México. Mcgraw-Hill Interamericana. 1996: 821-828.

HARRIGAN RA, Brady WJ;ECG abnormalities in tricyclic antidepressant ingestion;ECG abnormalities in tricyclic antidepressant ingestion;Am J Emerg Med. 1999 Jul;17(4):387-93

HART CL, JATLOW P, Sevarino KA y cols Comparison of intravenous cocaethylene and cocaine in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 149: 153-62.

HEMERYCK A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: An update. *Curr Drug Metab* 2002; 3: 13-37

HENNING RJ, Wilson LD. Cocaethylene is as cardiotoxic as cocaine but is less toxic than cocaine plus ethanol. *Life Sci* 1996; 59: 615-27

HOLLANDER JE, Hoffman RS, Burstein JL, Shih RD, Thode HC Jr. Cocaine-associated myocardial infarction: mortality and complications. *Arch Intern Med* 1995;155:1081-6.

_____, Hoffman RS, Gennis P, et al. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. *Acad Emerg Med* 1994;1:330-9

_____, Levitt MA, Young GP, Briglia E, Wetli CV, Gawad Y. Effect of recent cocaine use on the specificity of cardiac markers for diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998;135:245-52.

KANAI AJ, Mesaros S, Finkel MS, Oddis CV, Birder LA, Malinski T. β -Adrenergic regulation of constitutive nitric oxide synthase in cardiac myocytes. *Am J Physiol.* 1997;273:C1371-7

KANTAK KM. Vaccines against drugs of abuse: a viable treatment option?. *Drugs* 2003; 63: 341-52

KAYE DM, Wiviott SD, Kelly RA. Activation of nitric oxide synthase (NOS3) by mechanical activity alters contractile activity in a Ca^{2+} -independent manner in cardiac myocytes: role of troponin I phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;256:398-403

_____ Wiviott SD, Kelly RA. Activation of nitric oxide synthase (NOS3) by mechanical activity alters contractile activity in a Ca^{2+} -independent manner in cardiac myocytes: role of troponin I phosphorylation. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;256:398-403.

KEATING, M.T. and M.C. Sanguinetti (2001) Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 104:569-580

KERNS W II, Garvey L, Owens J. Cocaine-induced wide complex dysrhythmia. *J Emerg Med* 1997;15:321-9.

KLABUNDE RE. 2006. The Pharmacologic Treatment of Cardiac Arrhythmias. En: *Cardiovascular Pharmacology Concepts*; Klabunde RE

KRENZELOCK E, Vale A. Position statements: gut decontamination. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologist. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35:695-786.

KUBOTA I, Han X, Opel DJ, Zhao YY, Baliga R, Huang P, et al. Increased susceptibility to development of triggered activity in myocytes from mice with targeted disruption of endothelial nitric oxide synthase. *J Mol Cell Cardiol.* 2000;32:1239-48

LI Z, GOETTE A, Mera F, Honeycutt C, Feterik K, et al. Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation. *Circulation.* 2002;106:2854-8

LIEBELT EL, Ulrich A, Francis PD, Woolf A; Serial electrocardiogram changes in acute tricyclic antidepressant overdoses. *Crit Care Med.* 1997 Oct;25(10):1721-6.

LIMA MS, Moncrieff J. Una comparación de fármacos versus placebo para el tratamiento de la distimia. (Translated Cochrane Review). In: *The Cochrane Library.* Oxford: Update Software

LIU ZQ, Zhu B, Tan YF, et al. O-dealkylation of fluoxetine in relation to CYP2C19 gene dose and involvement of CYP3A4 in human liver microsomes. *JPET* 2001; 299: 105-11

M. ROSARIO REPETTO; Toxicological Information Service, National Institute of Toxicology, Seville, Spain; *European Journal of Epidemiology*, Volume 13, Number 3 abril de 1997

MARIELL JESSUP, M.D., and Susan Brozena; *Heart Failure*; *N Engl J Med* 2003;348:2007-18

MASE M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonist: Defining the role in clinical anaesthesia. *Anaesthesiology* 1991;74:581-605

MIHM MJ, Yu F, Carnes CA, Reiser PJ, McCarthy PM, Van Wagoner DR, et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation*. 2001; 104:174-80.

MOHLER PJ, Schott JJ, Gramolini AO, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long- QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003;421:634-9

MORI K, Hara Y, Saito T, Masuda Y, Nakaya H. 1995. Anticholinergic Effects of Class III Antiarrhythmic Drugs in Guinea Pig Atrial Cells. Different Molecular Mechanisms. *Circulation*; 91: 2834-43.

MORRIS-KUKOSKI CL, Eglund AG. Toxicity, deadly in a single dosis. 2006.

MORROW DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007;115:949-952

NAKANISHI K, Vinten-Johansen J, Lefer DJ, Zhao Z, Fowler WC III, McGee S, et al. Intracoronary L-arginine during reperfusion improves endothelial function and reduces infarct size. *Am J Physiol*. 1992;263:H1650-8

NATTEL S, Quantz MA. Pharmacological response of quinidine induced early afterdepolarisations in canine cardiac Purkinje fibres: insights into underlying ionic mechanisms. *Cardiovasc Res* 1988;22:808-17

NELSON LS: Toxicologic myocardial sensitization. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(7):867-79.

OCHOA E. Cocaína y comorbilidad psiquiátrica Actas Esp Psiquiatr 2000; 28:40-52.

OLGUN H, Yildirim ZK, Karacan M, Ceviz N; Clinical, electrocardiographic, and laboratory findings in children with amitriptyline intoxication; Pediatr Emerg Care. 2009 Mar;25(3):170-3.

PERAZELLA MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. Am J Med 2000;109:307-14

PERERA R, Kraebber A, Schwartz MJ. Prolonged QT interval and cocaine use. J Electrocardiol 1997;30:337-9.

POZNER CN, Levine M, Zane R.; The cardiovascular effects of cocaine; J Emerg Med. 2005 Aug;29(2):173-8

RASMUSSEN H, Barrett P, Smallwood J, et al: Calcium ion as intracellular messenger and cellular toxin. Environ Health Perspect 1990

_____: The calcium messenger system (1). N Engl J Med 1986 Apr 24;314(17):1094-101

RECCHIA FA, McConnell PI, Bernstein RD, Vogel TR, Xu X, Hintze TH. Reduced nitric oxide production and altered myocardial metabolism during the decompensation of pacing-induced heart failure in the conscious dog. Circ Res. 1998;83:969-79.

REITER M: Calcium mobilization and cardiac inotropic mechanisms. Pharmacol Rev 1988

ROBERT J DEVLIN AND JOHN A HENRY; Clinical review: Major consequences of illicit drug consumption; *Critical Care* 2008, 12:202

ROBERT S. HOFFMAN; Goldfran's Manual Oftoxicologic Emergencies; Cardiovascular Principles; New York;2007;p198-209; 0-07-150957-7.

RODEN DM, Balser JR, George AL Jr, Anderson ME; Cardiac ion channels; *Annu Rev Physiol.* 2002;64:431-75.

_____. 1999. An Overview of Contemporary Approaches to Antiarrhythmic Therapy. *Jpn Circ J*; 63: 655-8

_____. 2000. Antiarrhythmic drugs: from mechanisms to clinical practice. *Heart*; 84: 339-46. Rowland E. 1994. Arrhythmias. *J Roy Soc Med*; 87-90

_____. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013-22.

ROWLAND E. 1994. Arrhythmias. *J Roy Soc Med*; 87-90

SCHULZ M, Schmoldt A.; Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. *Pharmazie.* 2003 Jul;58(7):447-74

SCHWARTZ A: Molecular and cellular aspects of calcium channel antagonism. *Am J Cardiol* 1992 Nov 16;70(16):6F-8F

SEARS CE, Ashley EA, Casadei B. Nitric oxide control of cardiac function: is neuronal nitric oxide synthase a key component? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2004;359:1021-44

SICOURI S, Antzelevitch C. Drug-induced after depolarizations and triggered activity occur in a discrete subpopulation of ventricular muscle cells (M cells) in the canine heart: quinidine and digitalis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:48-58

SPARLING DW, Day D, Klein P; Acute toxicity and sublethal effects of white phosphorus in mute swans, *Cygnus olor*; *Arch Environ Contam Toxicol*. 1999 Apr;36(3):316-22.

SPRINGERLINK [homepage en Internet]. Epidemiology of poisoning due to pharmaceutical products, Poison Control Centre, Seville, Spain

STEINBERG SF: The cellular actions of beta-adrenergic receptor agonists: Looking beyond cAMP. *Circ Res* 2000 Dec 8;87(12):1079-82

TESCHEMACHER AG, Seward EP, Hancox JC, Witchel HJ: Inhibition of the current of heterologously expressed HERG potassium channels by imipramine and amitriptyline. *Br J Pharmacol* 1999;128:479-485.

THANACOODY HK, Thomas SH; Tricyclic antidepressant poisoning : cardiovascular toxicity; *Toxicol Rev*. 2005;24(3):205-14

TORALES PR. 1999. Farmacología de las Arritmias Cardíacas - Agentes Antiarrítmicos. En: Malgor LA, Valsecia ME; *Farmacología Médica*, p. 27-32. Cátedra de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste

TRACEY D. Bradshaw, David R. Bell; Relevance of the aryl hydrocarbon receptor (AhR) for clinical toxicology; *Clinica Toxicology* August 2009, Vol. 47, No. 7 : Pages 632-642.

TROCHU JN, Bouhour JB, Kaley G, Hintze TH. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of cardiac oxygen metabolism: implications in health and disease. *Circ Res* 2000; 87: 1108-1117. *Circulation*. 2004;110:856-61

TSIEN RW, Lipscombe D, Madison DV, et al: Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation. *Trends Neurosci* 1988 Oct;11(10):431-8

ULUKAYA S, Demirag K, Moral AR; Acute amitraz intoxication in human; *Intensive Care Med*. 2001 May;27(5):930-3.

VARGHESE P, Harrison RW, Lofthouse RA, Georgakopoulos D, Berkowitz DE, Hare JM. β 3-Adrenoceptor deficiency blocks nitric oxide-dependent inhibition of myocardial contractility. *J Clin Invest*. 2000;106:697-703.

WATSON WA, Litovitz TL, Rodgers GC jr, et al. 2002 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2003; 21: 353-421

WILLIAM E. Evans, Pharm.D., and Howard L. McLeod, Pharm.D. Pharmacogenomics — Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects; *N Engl J Med* 348;6, February 6, 2003.

WITTSTEIN IS, Kass DA, Pak PH, Maughan WL, Fetts B, Hare JM. Cardiac nitric oxide production due to angiotensin-converting enzyme inhibition decreases beta-adrenergic myocardial contractility in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:429-35

WU A, Wong S, Johnson K, Clles J, Shudx, et al. Evaluation of the Triage System for Emergency drugs of abuse testing in urine *Journal of Analytical Toxicology*, 1993; 17: 241-245

XU KY, Huso DL, Dawson TM, Bredt DS, Becker LC. Nitric oxide synthase in cardiac sarcoplasmic reticulum. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:657-62

YILMAZ HL, Yildizdas DR; Amitraz poisoning, an emerging problem: epidemiology, clinical features, management, and preventive strategies; *Arch Dis Child*. 2003 Feb;88(2):130-4

ZAUGG M, Schaub MC, Pasch T, Spahn DR. 2002. Modulation of β -adrenergic receptor subtype activities in perioperative medicine: mechanisms and sites of action. *British Journal of Anaesthesia*; 9(1): 101-3

ZIPES DP, Wellens HJJ. 2000. What Have We Learned About Cardiac Arrhythmias? *Circulation*; 102:IV-52.

ANEXOS

**Anexo A. PREVALENCIA DE INTOXICACIONES POR MEDICAMENTOS
CARDIOTÓXICOS EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DEL 2006
Y JUNIO DEL 2008 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA**

PRUEBA PILOTO

Nombre del paciente: _____ HC: _____
(Nombres: Apellidos)

Dirección: _____ Teléfono: _____
Ciudad: _____ Departamento: _____

Fecha de Nacimiento: _____
(día) (mes) (Año) EDAD

Genero: H:___ M:___ Etnia: _____ Raza: _____
Peso: _____kg Talla: _____cm

Tipo de Seguro: _____

Paciente Fue Hospitalizado: SI: _____ NO: _____
Si, fue hospitalizado: Fecha ingreso: _____
Fecha Egreso: _____

Fue el paciente remitido de otro Centro de Salud: SI: _____ NO: _____
Si, fue remitido: Cual: _____

Producto específico de intoxicación

ACIDO MURIATICO	<input type="checkbox"/>
AINES	<input type="checkbox"/>
ALCOHOL ETILICO	<input type="checkbox"/>
ALIMENTOS	<input type="checkbox"/>
ANTIDEPRESIVO TRICICLICO	<input type="checkbox"/>
BARBASCO	<input type="checkbox"/>
BARBITURICO	<input type="checkbox"/>
BENZODIACEPINA	<input type="checkbox"/>
CARBAMATO	<input type="checkbox"/>
CARBAMAZEPINA	<input type="checkbox"/>
CAUSTICO	<input type="checkbox"/>
CIPROFLOXACINA	<input type="checkbox"/>
CLOSEMINA	<input type="checkbox"/>
COCAINA	<input type="checkbox"/>
CREOLINA	<input type="checkbox"/>
DESCONOCIDO	<input type="checkbox"/>
ESCOPOLAMINA	<input type="checkbox"/>
FOSFORO BLANCO	<input type="checkbox"/>
GARRAPATICIDA	<input type="checkbox"/>
GLIFOSATO	<input type="checkbox"/>

HALOPERIDOL	<input type="checkbox"/>
HERBICIDA	<input type="checkbox"/>
HIDROCARBURO	<input type="checkbox"/>
HIDROCODEINA	<input type="checkbox"/>
HIERRO	<input type="checkbox"/>
MARIHUANA	<input type="checkbox"/>
MERCURIO CROMO	<input type="checkbox"/>
METOCLOPRAMIDA	<input type="checkbox"/>
METRONIDAZOL	<input type="checkbox"/>
ORGANOCOLORADO	<input type="checkbox"/>
ORGANOFOSFORADO	<input type="checkbox"/>
PIPERAZINA	<input type="checkbox"/>
PIRETROIDE	<input type="checkbox"/>
PLAGUICIDA	<input type="checkbox"/>
RIBAMIL	<input type="checkbox"/>
TEOFILINA	<input type="checkbox"/>
TRIMETROPIN SULFA	<input type="checkbox"/>
VERAPAMILO	<input type="checkbox"/>
WARFARINICO	<input type="checkbox"/>

1. Categoría de la sustancia

ALUCINOGENO
MEDICAMENTOSA
OTROS

2. Alteración cardiaca preexistente

SI

NO

3. Cirugía cardiaca en los últimos 6 meses

SI

NO

4. Uso de marcapaso cardiaco

SI

NO

5. Sustancia con probable efecto cardiotóxico

SI

NO

6. Alteraciones electrocardiográficas encontradas

QRS

QT

PR

ONDA T

7. Alteración de enzimas cardiacas

SI

NO

NOMBRE: _____

FECHA: _____ CODIGO: _____

Anexo B. CRONOGRAMA

TIEMPO ACTIVIDADES	AÑO 2006											
	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
ANTECEDENTES												
PROBLEMA, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS												
MARCO TEÓRICO												
HIPÓTESIS												
VARIABLES												
POBLACIÓN Y MUESTRA												
DISEÑO DE INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS												
ASPECTOS ÉTICOS												
DISEÑO ADMINISTRATIVO												
PRUEBA PILOTO												
RECOLECCIÓN DE DATOS												
ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN												
CONCLUSIONES Y ELABORACIÓN DE INFORME FINAL												

TIEMPO ACTIVIDADES	AÑO 2007											
	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
ANTECEDENTES												
PROBLEMA, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS												
MARCO TEÓRICO												
HIPÓTESIS												
VARIABLES												
POBLACIÓN Y MUESTRA												
DISEÑO DE INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS												
ASPECTOS ÉTICOS												
DISEÑO ADMINISTRATIVO												
PRUEBA PILOTO												
RECOLECCIÓN DE DATOS												
ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN												
CONCLUSIONES Y ELABORACIÓN DE INFORME FINAL												

TIEMPO ACTIVIDADES	AÑO 2008											
	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
ANTECEDENTES												
PROBLEMA, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS												
MARCO TEÓRICO												
HIPÓTESIS												
VARIABLES												
POBLACIÓN Y MUESTRA												
DISEÑO DE INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS												
ASPECTOS ÉTICOS												
DISEÑO ADMINISTRATIVO												
PRUEBA PILOTO												
RECOLECCIÓN DE DATOS												
ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN												
CONCLUSIONES Y ELABORACIÓN DE INFORME FINAL												

TIEMPO ACTIVIDADES	AÑO 2009											
	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
ANTECEDENTES												
PROBLEMA, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS												
MARCO TEÓRICO												
HIPÓTESIS												
VARIABLES												
POBLACIÓN Y MUESTRA												
DISEÑO DE INSTRUMENTO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS												
ASPECTOS ÉTICOS												
DISEÑO ADMINISTRATIVO												
PRUEBA PILOTO												
RECOLECCIÓN DE DATOS												
ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN												
CONCLUSIONES Y ELABORACIÓN DE INFORME FINAL												

Anexo C. PRESUPUESTO

Tabla 1. Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación (en miles de \$)

RUBROS	TOTAL
PERSONAL	8.000.000
EQUIPOS	3.300.000
MATERIALES	412.000
SALIDAS DE CAMPO	165.000
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	1.120.000
TOTAL	12.997.000

Anexo D. LOS RECURSOS HUMANOS

Tabla 2. Descripción de los gastos de personal (en miles de \$)

INVESTIGADOR/ EXPERTO / AUXILIAR	FORMACION ACADEMICA	FUNCION DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACION	RECURSOS
Adriana Zamora	Medico General especialista en Toxicología	Investigador principal	192 horas	\$ 2.000.000
Dolly Castro	Enfermera Magíster en salud Publica, Especialista y Magíster en Epidemiología	Asesora metodológica	192 horas	\$ 2.000.000
Duvan Ricardo Chaves	Estudiante X semestre de medicina	Investigador	500 horas	\$ 2.000.000
Víctor Manuel Salazar Cortes	Estudiante X semestre de medicina	Investigador	500 horas	\$ 2.000.000
TOTAL				\$8.000.000

Tabla 3. Descripción de los equipos que se planea adquirir (en miles de \$)

EQUIPO	JUSTIFICACION	RECURSOS
2 Computadores	Archivar la información recolectada. Análisis de la información	\$3.000.000
2 impresoras	Impresión de informes , avances y demás	\$300.000
Total		\$3.300.000

Tabla 4. Valoraciones salidas de campo (en miles de \$)

Item	Costo unitario	Número	Total
Transporte para desplazamiento a archivo del hospital	\$ 1100	150 viajes	\$ 165.000
TOTAL			\$ 165.000

Tabla 5. Materiales, suministros (en miles de \$)

MATERIALES	JUSTIFICACION	VALOR
5 cartuchos tinta negra para impresora HP 840	Impresión de copias de instrumento y trabajo escrito	\$ 45.000
2 cartuchos tinta color para impresora HP 840	Impresión de copias de instrumento y trabajo escrito	\$ 55.000
Consumo de Internet (4000 minutos)	Búsqueda de información	\$ 240.000
Lapiceros 1 caja	Toma de apuntes, recolección de la información.	\$ 5.000
Hojas tamaño carta (3 resmas)	Para impresión de información, borradores de trabajo e instrumento de recolección de datos	\$ 42.000
Encuadernación de trabajos	Organización, corrección y presentación de información.	\$ 25.000
TOTAL		\$ 412.000

Tabla 6. Bibliografía (en miles de \$)

Item	JUSTIFICACION	Valor
Ebook: Poisoning & Drug Overdose	Consulta de datos	\$170.000
Ebook: Poisoning and Toxicology Handbook, Fourth Edition	Consulta de datos	\$250.000
Ebook: Cardiovascular Toxicology, Fourth Edition	Consulta de datos	\$400.000
Cardiac Drug Development Guide (Methods in Pharmacology and Toxicology)	Consulta de datos	\$300.000
TOTAL		\$1.120.000