

# Intoxicación por Beta Bloqueadores

## *Beta Blockers Intoxication*

Enrique Adalberto Medina Pérez\*, Melissa Portillo\*\*, Linda Banegas\*\* Belinda Velásquez\*\*

### Resumen

La intoxicación por betabloqueadores es una situación clínica de poca frecuencia, estrechamente relacionada con trastornos depresivos mayores, con una prevalencia mayor en mujeres. Los episodios de gravedad relacionados a toxicidad por betabloqueadores son clasificados como episodios de moderados a severos. En el caso del carvedilol con un umbral tóxico de 50mg. Caso Clínico: Paciente de 16 años con historia de ingesta de carvedilol en niveles tóxicos y único antecedente depresión mayor. Discusión: Los betabloqueadores antagonizan los receptores betaadrenérgicos, la sintomatología relacionada con bradicardia e hipotensión es frecuente y puede generar afección a nivel del sistema nervioso central. El tratamiento de emergencia sí se capta al paciente en la primera hora consiste en realizar un lavado gástrico y aplicar carbón activado. Se propone el uso de cristaloideos y el uso de epinefrina o norepinefrina como manejo de primera línea, en caso de bradicardias sostenidas debe considerarse el uso de atropina. Los pacientes asintomáticos deben ser vigilados durante seis horas.

### Palabras claves

Carvedilol, Betabloqueadores, Bradicardia, Toxicidad

### Abstract:

Beta-blocker intoxication is a rare clinical situation, closely related to major depressive disorders, with a higher prevalence in women. Severe episodes related to beta-blocker toxicity are classified as moderate to severe episodes. In the case of carvedilol with a toxic threshold of 50mg. Clinical Case: 16-year-old patient with a history of ingesting carvedilol at toxic levels and the only history of major depression. Discussion: Beta-blockers antagonize beta-adrenergic receptors, symptoms related to bradycardia and hypotension are common and can cause central nervous system involvement. Emergency treatment if the patient is captured in the first hour consists of performing a gastric lavage and applying activated charcoal. The use of crystalloids and the use of epinephrine or norepinephrine are proposed as first line management and in case of sustained bradycardia the use of atropine should be considered. Asymptomatic patients should be monitored for six hours.

### Keywords

Carvedilol, Beta Blockers, Bradycardia, Toxicity

### Introducción

La etiología de la sobredosis de bloqueadores beta está estrechamente relacionada con la epidemiología de la depresión. Se encuentra encabezado este tipo de intoxicaciones por mujeres con una edad media de 30 años.<sup>1,3</sup> Según la base de datos de la Asociación Estadounidense del Centro de Control de Intoxicaciones (AAPCC), se informaron 10,577 casos de exposición única a betabloqueantes, de los cuales 9,6 % se codificaron como de moderados a mayores, requiriendo los mismos acceso a Unidad de Cuidados Intensivos.<sup>1,3,4</sup> En la población pediátrica se afecta principalmente a los adolescentes y se encuentra relacionado a Intento Suicida.<sup>3,4,5</sup>

\*Residente Post-Grado de pediatría UNAH-VS

\*\*Pediatras intensivistas del Instituto Hondureño de Seguridad Social.

Correspondencia: enrique.adalb2@gmail.com

Fecha de entrega: 18/06/2021

Fecha de aprobado 02/07/2021

Dirigir correspondencia a: enrique.adalb2@gmail.com

### Caso Clínico

Paciente adolescente de 16 años de edad quien acude a emergencia con historia de 3 horas de evolución de ingesta de 8 tabletas de carvedilol (de 12.5 mg, total de 96mg), el paciente presentó mareos, lipotimia, náuseas e imposibilidad para mantenerse en pie. A la evaluación clínica con disminución del sensorio, Glasgow 13/15 (o: 3, v:4, m:6), alternado momentos de somnolencia con agitación y agresividad; Además con bradicardia (FC 37-40lpm), sudoración e hipotensión (90/40mmHg), sin alteraciones metabólicas ni hidroelectrolíticas. Se ingresa como Intoxicación por Betabloqueadores y se inicia manejo con expansión de volumen con cristaloides concomitantemente adrenalina en infusión para posterior traslado a la unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por persistir con bradicardia y repercusión hemodinámica. En UCIP se continua infusión con adrenalina por vía central donde alcanzó dosis máxima 0.2 mcg /kg/min y se administra atropina y posteriormente en infusión con la misma durante 12 horas, con una evolución satisfactoria lográndose retiro del apoyo inotrópico vasopresor con adrenalina y descensos de la infusión de atropina, sumando una estadía en la unidad de intensivos de 48 horas. Se logra estabilidad del paciente y egreso de la unidad sin complicaciones mayores. Se reinterroga a la madre ante el intento suicida del paciente, evidenciándose un evento estresante reciente, como ser la muerte del padre y la abuela en el transcurso del último año; posterior a lo cual el adolescente se fue aislando socialmente, descuidando su aspecto e higiene personal, con incapacidad en su actividad estudiantil y pobre rendimiento escolar; además el paciente refirió sentirse triste, solo y tener “confusión” en cuanto a su preferencia sexual. Paciente fue diagnosticado con Depresión Mayor y se inició tratamiento farmacológico por Psiquiatra.

### Discusión

Los betabloqueantes antagonizan los receptores betaadrenérgicos y se utilizan principalmente en el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, las taquiarritmias y la angina de pecho.<sup>1,2</sup> También se utilizan en el tratamiento de síntomas de ansiedad, hipertiroidismo, profilaxis para migraña, tratamiento de glaucoma. Tradicionalmente, los betabloqueadores se clasifican en selectivos y no selectivos según la especificidad del receptor.

Sin embargo, la especificidad se pierde en los casos de sobredosis. Los betabloqueantes altamente lipofílicos pueden cruzar fácilmente la barrera hematoencefálica y pueden causar diversas manifestaciones del SNC<sup>1,3</sup> su etiología relacionada con la depresión.<sup>1,3</sup>

Mientras que las manifestaciones del SNC secundarias a la sobredosis de betabloqueantes se atribuyen principalmente a la lipofilia, los betabloqueantes solubles en agua, por ejemplo, el atenolol, también pueden causar cansancio y fatiga. Varias vías metabólicas y circulatorias dependen de las catecolaminas circulantes que, a su vez, son interrumpidas por el bloqueo beta. Si bien la hipotensión, la bradicardia, la disminución de la contractilidad miocárdica y el consumo de oxígeno explican la inestabilidad hemodinámica, también puede ocurrir hipoglucemia secundaria a la inhibición de la glucogenólisis y la gluconeogénesis. La bradicardia asociada con hipotensión puede ser la primera pista para diagnosticar una sobredosis de betabloqueantes.<sup>1,5</sup>

En comparación con la sobredosis de bloqueadores de los canales de calcio, que puede simular una sobredosis de bloqueadores beta, los pacientes con toxicidad por Betabloqueadores tienen hipoglucemia y alteración del estado mental. La vía aérea debe protegerse en todos los pacientes con obnubilación profunda.<sup>3,9</sup> El broncoespasmo debido al bloqueo beta se puede tratar con oxígeno suplementario y broncodilatadores inhalados como el albuterol.<sup>2,4</sup> La descontaminación gastrointestinal con lavado gástrico puede ser necesaria para pacientes que se presentan poco después de ingestiones masivas y/o con síntomas graves.<sup>2,4</sup>

Se administra carbón activado para limitar la absorción del fármaco en pacientes con síntomas menores que se presenten antes de una hora después de la ingestión. Si bien los síntomas secundarios a la sobredosis de bloqueadores beta suelen aparecer temprano y se observan comúnmente dentro de una o dos horas, el riesgo de toxicidad es mayor hasta las 20 horas en los casos de toxicidad por sotalol.<sup>2,4</sup>

Los pacientes asintomáticos que hayan tomado una sobredosis de un bloqueador beta deben ser observados durante un período de al menos 6 horas. Si permanecen asintomáticos, pueden ser dados de alta. Los pacientes que se vuelven sintomáticos deben ser tratados e ingresados para seguimiento.<sup>1,9</sup>

Los pacientes que hayan ingerido formulaciones de liberación sostenida deben ser observados durante un máximo de 24 horas para observar los efectos. En comparación con los antagonistas de los receptores adrenérgicos  $\beta$  puros, la actividad del antagonista de los receptores adrenérgicos  $\alpha 1$  del carvedilol en su efecto vasodilatador lo hace más potente en términos terapéuticos, pero también presenta un riesgo teórico de hipotensión adicional en casos de sobredosis o niveles supraterapéuticos. En individuos sanos, después de la dosificación oral, el carvedilol se absorbe rápidamente y sufre un extenso metabolismo de primer paso en el hígado con una concentración máxima de 1 a 2 horas después y el subsiguiente metabolismo hepático.<sup>1,3,5</sup>

El umbral típico para la toxicidad de carvedilol en sobredosis es de 50 mg. Las características clásicas de la intoxicación por betabloqueantes son la hipotensión y la bradicardia, que pueden progresar a shock cardiogénico y, con menos frecuencia, acompañarse de cambios en el estado mental, hipoglucemia o hipotermia.<sup>4,5</sup>

El carvedilol es un fármaco altamente lipofílico y el estado mental debe controlarse de cerca. En la toxicidad por carvedilol, los signos de hipoglucemia están enmascarados y se necesita un alto índice de sospecha.<sup>1,9</sup> Con un estado mental normal y una vía aérea estable, el enfoque del manejo debe estar en la estabilización de la hemodinamia. Usamos con éxito cristaloides y albúmina. Algunos han recomendado la atropina como tratamiento de primera línea, pero tiene malos resultados en la toxicidad grave por betabloqueantes.<sup>2,6,10</sup>

En la toxicidad por carvedilol, es posible utilizar inotrópicos para mantener el soporte hemodinámico. Si se usan inotrópicos, se sugiere seleccionar un agente basado en el monitoreo hemodinámico y cardiodinámico específico. No existe una catecolamina que sea superior para la toxicidad cardiovascular de los medicamentos, pero las catecolaminas como el isoproterenol y la dobutamina, que poseen una actividad de receptor beta predominante y poca actividad de agonista alfa, pueden disminuir la resistencia periférica y empeorar la hipotensión.<sup>3,4,6</sup> En caso de bloqueos de alto grado se recomienda el uso de marcapasos.

El glucagón tiene efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos. De forma mecánica, el glucagón activa

la adenilciclase y ejerce efectos inotrópicos y cronotrópicos a través de una vía no mediada por el sistema adrenérgico, podría recomendarse su uso como inotrópico.<sup>7,8,10</sup> Se recomienda inicio terapéutico en apoyo hemodinámico el uso de epinefrina y/o norepinefrina generalmente en primera elección, tomando en cuenta el monitoreo hemodinámico.<sup>8,10</sup> También se sugiere dobutamina o epinefrina en presencia de shock cardiogénico y atropina en presencia de bradicardia sintomática o alteración de la conducción.<sup>8,10</sup>

Se maneja paciente en cuestión de forma coincidente al colocar el uso de epinefrina como soporte hemodinámico y no otras aminas que podrían tener consecuencias fatales ante la fisiopatología del caso, paciente no necesitó soporte metabólico mayor ya que dicha vía no estaba afectada, sus repercusiones fueron relacionadas con hipotensión y bradicardia esperadas ante el fármaco consumido.

### Conclusión

Generalmente la intoxicación a betabloqueadores está asociado a cuadros depresivos mayores, el tratamiento de la depresión es indispensable para evitar futuros episodios. El tratamiento de la intoxicación por betabloqueadores será de acuerdo al grado de la sintomatología, si los pacientes se encuentran asintomáticos se recomienda la observación y descontaminación gástrica luego de la ingestión pero de ser necesario el soporte hemodinámico se recomienda como terapias de primera línea se recomiendan norepinefrina y/o epinefrina. De igual forma se sugiere dobutamina o epinefrina en presencia de shock cardiogénico y atropina en presencia de bradicardia sintomática o alteración de la conducción; el uso de un marcapasos en presencia de bradicardia inestable o bloqueo arteriovenoso de alto grado sin alteración significativa del inotropismo cardíaco.<sup>1,9</sup>

### Contribuciones de Autoría

Todos los autores participaron en el planteamiento del reporte de caso. Todos realizaron los trámites para obtener los datos, todos los autores participaron en la redacción del manuscrito y aprobaron su versión.

### Conflictos de interés

No tenemos un conflicto de interés.

## Referencias Bibliográficas

1. Khalid MM, Galuska MA, Hamilton RJ. Beta-Blocker Toxicity. 2022 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 28846217.
2. Palatnick W, Jelic T. Calcium channel blocker and beta blocker overdose, and digoxin toxicity management. *Emerg Med Pract.* 2020 Sep 15;22(Suppl 9):1-42. PMID: 33136356
3. Maharaj S, Seegobin K, Perez-Downes J, Bajric B, Chang S, Reddy P. Severe carvedilol toxicity without overdose - caution in cirrhosis. *Clin Hypertens.* 2017 Nov 30;23:25. doi: 10.1186/s40885-017-0083-z. PMID: 29214053; PMCID: PMC5709975.
4. Maharaj, Satish et al. "Toxicidad grave de carvedilol sin sobredosis: precaución en cirrosis". *Hipertensión clínica* vol. 23 25. 30 de noviembre de 2017, doi:10.1186/s40885-017-0083-z
5. Rotella JA, Greene SL, Koutsogiannis Z, Graudins A, Hung Leang Y, Kuan K, Baxter H, Bourke E, Wong A. Tratamiento para la intoxicación por betabloqueantes: una revisión sistemática. *Clin Toxicol (Phila).* 2020 octubre;58(10):943-983. doi: 10.1080/15563650.2020.1752918. Epub 2020 20 de abril. PMID: 32310006.
6. Graudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Mar;81(3):453-61. doi: 10.1111/bcp.12763. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26344579; PMCID: PMC4767195.
7. Seegobin K, Maharaj S, Deosaran A, Reddy P. Severe beta blocker and calcium channel blocker overdose: Role of high dose insulin. *Am J Emerg Med.* 2018 Apr;36(4):736.e5-736.e6. doi: 10.1016/j.ajem.2018.01.038. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29331270
8. Krenz JR, Kaakeh Y. An Overview of Hyperinsulinemic-Euglycemic Therapy in Calcium Channel Blocker and  $\beta$ -blocker Overdose. *Pharmacotherapy.* 2018 Nov;38(11):1130-1142. doi: 10.1002/phar.2177. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30141827.
9. St-Onge M, Anseeuw K, Cantrell FL, Gilchrist IC, Hantson P, Bailey B, Lavergne V, Gosselin S, Kerns W 2nd, Laliberté M, Lavonas EJ, Juurlink DN, Muscedere J, Yang CC, Sinuff T, Rieder M, Mégarbane B. Experts Consensus Recommendations for the Management of Calcium Channel Blocker Poisoning in Adults. *Crit Care Med.* 2017 Mar;45(3):e306-e315. doi: 10.1097/CCM.0000000000002087. PMID: 27749343; PMCID: PMC5312725.
10. Smolinske S, Hoffman RS, Villeneuve E, Hoegberg LCG, Gosselin S. Utilization of lipid emulsion therapy in fatal overdose cases: an observational study. *Clin Toxicol (Phila).* 2019 Mar;57(3):197-202. doi: 10.1080/15563650.2018.1504954. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30260247.