

Vasoplejía y edema pulmonar en sobredosis mixta de antihipertensivos, reporte de caso

Diana Lizeth Cabrera-Rojas¹ , María Alejandra Montoya-Giraldo² ,
Francisco Javier Montoya-Ochoa³ , Andrés Felipe Zuluaga-Salazar⁴ 

¹ Médica, Especialista en Toxicología Clínica. Laboratorio Integrado de Medicina Especializada (LIME), Facultad de Medicina, Hospital Alma Máter de Antioquia, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

² Médica, Especialista en Toxicología Clínica, estudiante de maestría en administración gerencial. Laboratorio Integrado de Medicina Especializada (LIME), Facultad de Medicina, Hospital Alma Máter de Antioquia, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Médico, Especialista en Pediatría y Cuidado Crítico Pediátrico, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Departamento de Pediatría Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

⁴ Médico, Farmacólogo, Magíster en Telesalud, estudiante de doctorado en administración gerencial. Laboratorio Integrado de Medicina Especializada (LIME), Facultad de Medicina, Hospital Alma Máter de Antioquia, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Palabras clave

Bloqueadores de los Canales de Calcio;
Edema Pulmonar;
Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina;
Vasoplejía

Recibido: septiembre 13 de 2022

Aceptado: enero 18 de 2023

Correspondencia:

Diana Lizeth Cabrera Rojas;
dianal.cabrera@udea.edu.co

Cómo citar: Cabrera-Rojas DL, Montoya-Giraldo MA, Montoya-Ochoa FJ, Zuluaga-Salazar AF. Vasoplejía y edema pulmonar en sobredosis mixta de antihipertensivos, reporte de caso. *Iatreia* [Internet]. 2023 Jul-Sep;36(3):403-410. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.219>



Copyright: © 2023
Universidad de Antioquia.

RESUMEN

El edema pulmonar se ha considerado una complicación infrecuente que puede aparecer en la fase inicial de compensación circulatoria en sobredosis por dihidropiridinas. Aquí, presentamos el caso de una adolescente previamente sana con choque distributivo secundario a la ingesta supratarapéutica de amlodipino, enalapril y atorvastatina. Doce horas después de la ingesta debutó con vasoplejía refractaria al manejo vasopresor convencional. La paciente recibió azul de metileno y diálisis de albúmina de paso simple como medidas terapéuticas adicionales. La mejoría en el patrón hemodinámico comenzó dos horas después del inicio de esta terapia y coincidió con la aparición de disnea, estertores e hipoxemia compatibles con edema pulmonar. El tratamiento de esta complicación se realizó con presión positiva, y al décimo día fue dada de alta sin complicaciones. Con este reporte de caso pretendemos informar que el edema pulmonar puede ser una complicación potencialmente mortal a menudo infradiagnosticada en intoxicación por calcioantagonistas.

Vasoplegia and pulmonary edema in mixed overdose of antihypertensive drugs: a case report

Diana Lizeth Cabrera-Rojas¹ , María Alejandra Montoya-Giraldo² ,
 Francisco Javier Montoya-Ochoa³ , Andrés Felipe Zuluaga-Salazar⁴ 

¹ Physician, Specialist in Clinical Toxicology. Integrated Laboratory of Specialized Medicine (LIME), School of Medicine, Alma Mater Hospital of Antioquia, University of Antioquia. Medellín, Colombia.

² Physician, Specialist in Clinical Toxicology, Master's student in Business Administration. Integrated Laboratory of Specialized Medicine (LIME), School of Medicine, Alma Mater Hospital of Antioquia, University of Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Physician, Specialist in Pediatrics and Pediatric Critical Care, Hospital University San Vicente Foundation. Department of Pediatrics, University of Antioquia. Medellín, Colombia.

⁴ Physician, Pharmacologist, Master in Telehealth, PhD student in Business Administration. Integrated Laboratory of Specialized Medicine (LIME), School of Medicine, Alma Mater Hospital of Antioquia, University of Antioquia. Medellín, Colombia.

ARTICLE INFORMATION

Keywords

Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors;
 Calcium Channel Blockers;
 Poisoning;
 Pulmonary Edema;
 Vasoplegia.

Received: September 13, 2022;

Accepted: January 8, 2023

Correspondence:

Diana Lizeth Cabrera Rojas
 dianal.cabrera@udea.edu.co

How to cite: Cabrera-Rojas DL, Montoya-Giraldo MA, Montoya-Ochoa FJ, Zuluaga-Salazar AF. Vasoplegia and pulmonary edema in mixed overdose of antihypertensive drugs: a case report [Internet]. 2023 Jul-Sep;36(3):403-410. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.219>



Copyright: © 2023
 Universidad de Antioquia.

ABSTRACT

Pulmonary edema has been considered a rare complication that can occur in the early phase of circulatory compensation in dihydropyridine overdose. Here, we present the case of a previously healthy adolescent with distributive shock secondary to suprathreshold ingestion of amlodipine, enalapril, and atorvastatin. Twelve hours after ingestion, she developed refractory vasoplegia despite conventional vasopressor management. The patient received methylene blue and single-pass albumin dialysis as additional therapeutic measures. Improvement in the hemodynamic pattern began two hours after the initiation of this therapy and coincided with the onset of dyspnea, crackles, and hypoxemia consistent with pulmonary edema. The treatment of this complication was performed with positive pressure, and on the tenth day, she was discharged without complications. With this case report, we aim to highlight that pulmonary edema can be a potentially life-threatening complication often underdiagnosed in calcium channel blocker intoxication.

INTRODUCCIÓN

Los calcioantagonistas limitan el flujo de calcio a través de la membrana celular mediante el bloqueo de canales de calcio tipo L dependientes de voltaje (Cav). Estos fármacos se subdividen en dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos. El amlodipino es un dihidropiridínico con afinidad por Cav_{1,2} presente en el músculo liso vascular, lo que explica el predominio de su efecto vasodilatador (1). El uso de amlodipino se ha triplicado durante la última década, y con ello el número de intoxicaciones reportadas (2,3). Es habitual que la intoxicación grave curse con vasoplejía en presencia de un gasto cardíaco relativamente normal, y que el reporte de edema pulmonar (EP) secundario sea infrecuente (4). Sin embargo, Lindeman *et al.*, observaron en una cohorte prospectiva con sobredosis de amlodipino que esta complicación ocurrió en el 47 % de los sujetos expuestos, por lo cual realmente podría ser una complicación infradiagnosticada (3). En este reporte de caso presentamos a una adolescente previamente sana con choque vasopléjico refractario y EP secundarios a sobredosis de amlodipino, enalapril y atorvastatina, con esto pretendemos informar que el EP puede presentarse como una complicación potencialmente mortal en el contexto de intoxicación. Para documentar el caso, se siguieron las recomendaciones de la guía CARE para reporte de casos (*Case-REport*).

Descripción de caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 14 años sin antecedentes patológicos remitida de primer nivel por desorientación, letargia y lipotimia secundarias a la ingesta de amlodipino (5 mg/kg), enalapril (3,3 mg/kg) y atorvastatina (3,3 mg/kg). Los síntomas iniciaron doce horas después de la exposición, y las dosis de medicamentos fueron corroboradas por la madre. Fue atendida durante el traslado con cuatro litros de suero fisiológico, dobutamina y gluconato cálcico sin mejoría. Ingresó a urgencias del Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF) quince horas después de la exposición con letargia, hipotensión (60/41 mmHg), bradicardia (59 lpm) y signos de hipoperfusión (palidez generalizada, llenado capilar de 5 segundos, lívido reticularis, cianosis distal y oliguria). Al ingreso se identificó acidosis metabólica hiperlactatémica y lesión renal aguda AKIN-III (*Acute Kidney Injury Network*). En la Tabla 1 se describen paraclínicos y signos vitales de los primeros días de hospitalización.

Tabla 1. Resumen de laboratorios y signos vitales

Tiempo a partir de la exposición (horas)	12	18	24	30	48	72	96	120	144	168	192
Peso (kg)	60										
PAS (mmHg)	60	79	68	113	72	79	113	120	110	115	118
PAD (mmHg)	41	39	34	50	49	39	50	70	60	78	63
PAM (mmHg)	47	52	45	71	57	52	71	87	77	90	81
FC (lpm)	59	95	124	127	120	95	127	120	110	112	110
Glucometría (mg/dl)	125	376	299	45	60	80	126	146	126	130	182
FR (rpm)	21	22	20	24	26	36	29	23	24	22	20
SatO2 (%)	96	92	90	90	89	86	87	89	90	90	92
pH	7,28		7,23	7,29	7,27	7,49	7,51				
PaO2(mmHg)/FIO2 (%)	86/0,21		204/0,8	122/0,9	107/0,7	60/0,8	89/0,5		95/0,4		
PaCO2 (mmHg)	26		27	30	33	39	48		38		
PAFI			261	131	161	75	178		237		
HCO3 (mmol/L)	12,9		13,4	14,6	15,3	29,7	31,9				
BE (mmol/L)	-13,5		-14,8	-11	-10,8	5,9	8,2				
Lactato (mmol/L)	6,5		7,2		4	1,5	1,9		0,9		
Cr (mg/dL)	2,29			3,05		1,16	1,1		0,7		
BUN (mg/dL)	21,4			28,5		18,7	23		19		
K (mmol/L)	3,8		3,4	2,9	2,8	3,2	2,5		3,3		
Ca (mmol/L)	1,09		1,26		1,24	1,37			1,19		
Mg (mg/dL)	1,5			1,5		2,3	1,4		1,6		
CPK (U/L)						199					
Troponina (ng/L)					3659	2754					
ALT (U/L)						19					
AST (U/L)						31					

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; mmHg: milímetros de mercurio; FC: frecuencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; mg/dl: miligramos/decilitro; rpm: respiraciones por minuto; SatO2: saturación de oxígeno; PaO2: presión arterial de oxígeno; FIO2: fracción inspirada de oxígeno; PaCO2: presión arterial de dióxido de carbono; PAFI: (PaO2/FiO2) ; HCO3: bicarbonato; BE: base exceso; mmol/L: milimol/litro; Cr: creatinina; BUN: nitrógeno ureico; K: potasio; Ca: calcio; Mg: magnesio; CPK: creatinina; U/L: unidades/litro; ng/L: nanogramos/litro; ALT: alanina transferasa; AST: aspartato transferasa. Fuente: creación propia.

Desde el ingreso requirió soporte intravenoso con adrenalina (0,5 mcg/kg/min), noradrenalina (0,3 mcg/kg/min) y vasopresina (0,06 UI/kg/min), sin alcanzar metas de perfusión. La función cardíaca estuvo preservada (fracción de eyección ventricular izquierda [FEVI] del 66 %), sin trastornos de contractilidad en ecocardiograma 48 horas posteriores al ingreso. Se diagnosticó choque vasopléjico refractario por la pobre respuesta clínica a vasopresores, ante esto, se inició glucagón (5 mg en bolo, seguido de infusión a 5 mg/h), hidrocortisona (60 mg cada 6 horas), e insulina cristalina en dextrosa al 10 % (0,2 UI/kg/h por 72 horas) sin incremento en dosis por hipoglucemia (45 mg/dL) e hipokalemia (2,9 mmol/L).

Al tercer día del ingreso requirió infusión de emulsiones lipídicas al 20 % (15 mL/kg en bolo seguido de 0,25 mL/kg/min) y finalmente azul de metileno endovenoso (100 mg bolo seguido de 0,25 mg/kg/h) por respuesta clínica refractaria al tratamiento. Simultáneamente se inició furosemida (500 mcg/kg/h) y terapia extracorpórea con diálisis de albúmina de paso simple (*single-pass albumin dialysis*, SPAD). La compensación circulatoria inició dos horas después y coincidió temporalmente con la aparición de disnea, estertores e hipoxemia grave (PaO2/FiO2, PAFI 75), por lo cual recibió soporte con ventilación mecánica no invasiva (VMNI). La radiografía de tórax evidenció infiltrados intersticiales de predominio central y derrame pleural derecho compatibles con edema

pulmonar (Figura 1). La paciente presentó estabilidad hemodinámica a partir del cuarto día de intoxicación, con tolerancia al desmonte gradual de vasopresores. La lesión renal aguda y el trastorno metabólico se resolvieron de forma paralela. A partir del sexto día se evidenció mejoría en el patrón ventilatorio, tolerancia al desmonte paulatino de la VMNI y diez días después del ingreso fue dada de alta sin complicaciones.

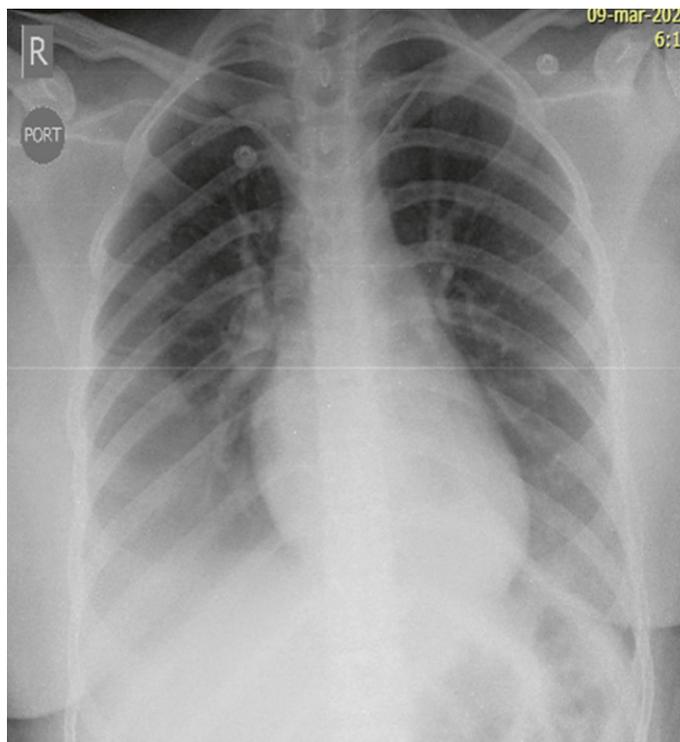


Figura 1. Radiografía de tórax. Edema agudo de pulmón en intoxicación por amlodipino.

Fuente: ayudas diagnósticas HUSVF.

DISCUSIÓN

El uso terapéutico de calcioantagonistas ha venido en aumento en la última década (2,3), y en la actualidad la intoxicación por dihidropiridinas es la principal causa de muerte por sobredosis relacionadas con medicamentos cardiovasculares (5). Comúnmente el cuadro clínico está determinado por vasodilatación sistémica con relativa preservación de la función cardíaca (4). El Amlodipino es una dihidropiridina de acción prolongada y la sobredosis conduce a vasoplejía refractaria que requiere múltiples terapias de soporte (4). En este tipo de intoxicación, el edema pulmonar se ha considerado como una complicación infrecuente (4); y según *VigiAccess*, una herramienta de acceso a la información de *VigiBase* de la Organización Mundial de la Salud, para julio del 2022 habían 101.819 informes de reacciones adversas relacionadas con amlodipino de las cuales el EP sólo se describe en 338 casos (0,3 %)(6).

El mecanismo fisiopatológico de esta complicación es aún desconocido, sin embargo, se reconoce el efecto vasodilatador selectivo en la red capilar aferente y el aumento de la presión hidrostática como factores que favorecen la filtración de líquido al intersticio pulmonar en el caso de exposición a dihidropiridinas (7). Bajo esta inferencia, es importante considerar que la sobrecarga de volumen aún con fines terapéuticos puede intensificar a corto plazo la magnitud de esta alteración.

La búsqueda de literatura en *Pubmed/Medline* con los términos *amlodipine* y *pulmonary edema* permitió encontrar dieciocho artículos, la mayoría correspondieron a reporte de casos y sobresalió una cohorte prospectiva. El primer reporte se hizo en 1985 por Herrington *Et al.*, quienes informan la aparición de disnea progresiva y signos radiográficos compatibles con EP en un paciente con sobredosis de nifedipino, el EP se desarrolló a medida que el choque vasopléjico se resolvía (8). Una dinámica similar se ha informado en otros reportes de casos durante los últimos 10 años (9-13); en estos, el factor común fue la necesidad de presión positiva por ventilación mecánica en individuos con FEVI conservada (9-14).

A través de una cohorte prospectiva sueca, Lindeman *et al.*, estimaron la incidencia del EP no cardiogénico (EPNC) en la intoxicación grave por amlodipino (3). En dicho estudio se eligieron individuos con antecedente de sobredosis, niveles séricos de amlodipino mayores de 0,25 µg/mL y respuesta refractaria a manejo vasopresor. Diecinueve pacientes cumplieron los criterios de inclusión y de estos, nueve (47 %) desarrollaron EPNC y cuatro (21 %) fallecieron.

En la literatura, la capacidad de inducir choque vasopléjico refractario ante la exposición exclusiva a iECAS (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) es poco reconocida (6), aun en individuos con sobredosis. La vasoplejía asociada a estos medicamentos únicamente se ha documentado hasta donde conocemos en casos de intoxicación mixta con dihidropiridinas (5). Un estudio retrospectivo publicado por Hung *et al.*, (5) identificó que los individuos expuestos a sobredosis mixtas tuvieron un mayor riesgo de padecer hipotensión (*Odds Ratio* [OR] = 4,5; IC 95 % = 1,7 - 11,9) e incluso requirieron medidas adicionales de soporte hemodinámico.

En esta publicación exponemos el caso de una mujer joven previamente sana que desarrollo choque vasopléjico y EP posterior a la ingesta de amlodipino, enalapril y atorvastatina en sobredosis con fines suicidas. Los hallazgos clínicos iniciales fueron compatibles con vasoplejía refractaria al uso de vasopresores y el diagnóstico de edema pulmonar se realizó por la aparición de insuficiencia respiratoria aguda aunada a hallazgos imagenológicos compatibles en un individuo con exposición a dihidropiridinas en sobredosis. Esta complicación se presentó tras el inicio de la compensación hemodinámica, similar al desarrollo descrito en otros casos de la literatura.

Una de las limitantes fue la ausencia de niveles séricos de amlodipino, sin embargo, la madre de la menor fue una fuente confiable para definir la dosis y el tipo de fármacos asociados. La relación temporal de la intoxicación y la ausencia de otros factores predisponentes pueden explicar la asociación directa del efecto farmacológico de amlodipino como la causa más probable de la aparición de EP. La exposición adicional a otros xenobióticos como enalapril y atorvastatina guardan relación con mecanismos dinámicos (sinergia en efecto hipotensor) y cinéticos (inhibición del citocromo CYP3A4) que pueden favorecer un estado de vasoplejía más profundo, además de respuesta refractaria al uso de vasopresores que observamos en este caso. La sobredosis de estatinas no se relacionó con el desarrollo de miopatía sintomática, sin embargo, sí se evidenció un aumento importante de los niveles séricos de troponina sin repercutir en la función miocárdica.

El uso de terapia hiperinsulinémica-euglucémica es una medida recomendada en este tipo de intoxicación (3,4,15), aun así, en la práctica clínica la hipoglicemia e hipokalemia secundarias pueden ser limitantes para su uso en dosis adecuada. La mejoría clínica de la paciente se logró

posterior al uso de azul de metileno e inicio simultáneo de terapia SPAD, opciones terapéuticas que pueden ser prometedoras y deben evaluarse a futuro de manera más acuciosa mediante ensayos aleatorizados.

En conclusión, el edema pulmonar en el contexto de sobredosis de dihidropiridinas es una complicación infradiagnosticada potencialmente mortal, lo cual resalta la importancia de considerarse dentro de los diagnósticos diferenciales en fases iniciales de la intoxicación. La recomendación en estos casos va dirigida a optimizar el soporte vasopresor con el mínimo aporte hídrico y a garantizar la aplicación temprana de ventilación con presión positiva (VPP) cuando se presente la insuficiencia respiratoria.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

AGRADECIMIENTOS

Hospital Universitario San Vicente Fundación, por favorecer la presentación del caso clínico.

REFERENCIAS

1. Catterall WA, Perez-Reyes E, Snutch TP, Striessnig J. Voltage-gated calcium channels (CaV) in GtoPdb v.2021.3. IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=80>
2. Statistikdatabaser - Läkemedel- Resultat 2022 [Internet]. Disponible en: https://sdb.socialstyrelsen.se/ifa_lak/resultat.aspx.
3. Lindeman E, Ålebring J, Johansson A, Ahlner J, Kugelberg FC, Grass JN. The unknown known: non-cardiogenic pulmonary edema in amlodipine poisoning, a cohort study. *Clin Toxicol (Phila)* [Internet]. 2020;58(11):1042-9. <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1725034>
4. Jang DH. Calcium Channel Blockers. In: Lewis S. Nelson ea, editor. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 11 ed. McGraw Hill; 2019. p. 945-61.
5. Huang J, Buckley NA, Isoardi KZ, Chiew AL, Isbister GK, Cairns R, et al. Angiotensin axis antagonists increase the incidence of haemodynamic instability in dihydropyridine calcium channel blocker poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* [Internet]. 2021;59(6):464-71. <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1826504>
6. World Health Organization. VigiAccess [Internet]. 2022. Disponible en. <https://www.vigiaccess.org/>
7. Gustafsson D. Microvascular mechanisms involved in calcium antagonist edema formation. *J Cardiovasc Pharmacol* [Internet]. 1987;10(S1):S121-31. <https://doi.org/10.1097/00005344-198710001-00023>
8. Herrington DM, Insley BM, Weinmann GG. Nifedipine overdose. *Am J Med* [Internet]. 1986;81(2):344-6. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90276-7](https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90276-7)
9. Bringgold WR, Long MT. Amlodipine overdose complicated by non-cardiogenic pulmonary edema and diffuse alveolar hemorrhage: A case report. *Saudi J Anaesth* [Internet]. 2022;16(1):104-7. https://doi.org/10.4103/sja.sja_388_21
10. Kute VB, Shah PR, Goplani KR, Gumber MR, Vanikar AV, Trivedi HL. Successful treatment of refractory hypotension, noncardiogenic pulmonary edema and acute kidney injury after an overdose of amlodipine. *Indian J Crit Care Med* [Internet]. 2011;15(3):182-4. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.84901>
11. Shetty K, Sherif L, Babu R, Bhatt G. Noninvasive ventilation in a patient with noncardiogenic pulmonary edema following amlodipine poisoning. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* [Internet]. 2015;31(2):264-6. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.155205>
12. Naha K SJ, Aziz RA, Shastry BA. Amlodipine poisoning revisited: Acidosis, acute kidney injury and acute respiratory distress syndrome. *Indian J Crit Care Med* [Internet]. 2014;18(7):467-9. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.136078>

13. Hasson R, Mulcahy V, Tahir H. Amlodipine poisoning complicated with acute non-cardiogenic pulmonary oedema. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2011; bcr0720114467. <https://doi.org/10.1136/bcr.07.2011.4467>
14. Hedaiaty M, Eizadi-Mood N, Sabzghabae AM. Noncardiogenic Pulmonary Edema after Amlodipine Overdose without Refractory Hypotension and Bradycardia. *Case Rep Emerg Med* [Internet]. 2015; 2015:546012. <https://doi.org/10.1155/2015/546012>
15. Krenz JR, Kaaheh Y. An Overview of Hyperinsulinemic-Euglycemic Therapy in Calcium Channel Blocker and β -blocker Overdose. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2018;38(11):1130-42. <https://doi.org/10.1002/phar.2177>