

8. Prakash J, Niwas SS, Parekh A, Pandey LK, Sharatchandra L, Arora P, et al. Acute kidney injury in late pregnancy in developing countries. *Ren Fail.* 2010;32:309–13.
9. Bentata Y, Housni B, Mimouni A, Azzouzi A, Abouqal R. Acute kidney injury related to pregnancy in developing countries: Etiology and risk factors in an intensive care unit. *J Nephrol.* 2012;25:764–75.
10. Aggarwal RS, Mishra VV, Jasani AF, Gumber M. Acute renal failure in pregnancy: Our experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25:450–5.

J.G. Vázquez-Rodríguez*, L.A. Solís-Castillo
y F.J. Cruz-Martínez

Unidad de Cuidados Intensivos, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital Ginecología y Obstetricia N.º 3, Centro Médico Nacional «La Raza», Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juangustavovazquez@hotmail.com
(J.G. Vázquez-Rodríguez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2016.03.006>
0210-5691/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

La hidroxiclороquina, un fármaco potencialmente letal



Hydroxychloroquine, a potentially lethal drug

Sr. Director:

La hidroxiclороquina es un fármaco ampliamente usado en nuestro país, principalmente en procesos reumatológicos, sin embargo, se han descrito muy pocos episodios de intoxicación por el mismo. A raíz de un caso clínico describimos las características básicas de la intoxicación por hidroxiclороquina y revisamos las claves de su manejo.

Se trata de una mujer de 29 años, con antecedentes de una gestación con feto y parto normales, sin alergias registradas o consumo de tóxicos conocido. Se encontraba en seguimiento en otro centro hospitalario por enfermedad del tejido conectivo no especificada y no recibía tratamiento hacía meses.

Se avisa a los servicios de emergencias extrahospitalarias desde el domicilio. La paciente se encontraba previamente asintomática cuando su familiar, tras oír un golpe de caída la encuentra en el suelo, inconsciente, sin movimientos anormales. A la llegada de la ambulancia la paciente presenta Glasgow 3, pupilas anisocóricas con midriasis izquierda e hipotensión con cifras de TA de 40/28. Se procede a intubación orotraqueal en domicilio y resucitación con volumen. Posteriormente presenta de manera súbita una taquicardia ventricular (TV) precisando de 6 min de maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP) avanzada para su resolución, tras la cual presenta nueva parada cardiorrespiratoria (PCR) en ritmo de TV de 5 min, recibiendo un total de 3 desfibrilaciones y 5 mg de adrenalina.

A su llegada a urgencias la paciente presenta bajo nivel de consciencia, aunque moviliza las 4 extremidades sin paresias aparentes y se confirma la anisocoria descrita, siendo ambas pupilas reactivas. Inicialmente está hemodinámicamente estable, pero con progresión rápida a hipotensión que obliga a iniciar soporte vasoactivo con noradrenalina. En el electrocardiograma (ECG) inicial presenta ritmo sinusal a 75 lpm, sin otras alteraciones. Analíticamente se evidencia potasemia 1,5 mEq/l, con pH 7,01, láctico de 11 mmol/l y bicarbonato de 12 mEq/l. Se realiza TAC craneal que es estructuralmente normal, y con objeto de descartar otras

causas de PCR, un angio-TAC torácico que descarta tromboembolismo pulmonar.

Durante las primeras horas de ingreso, en la unidad de cuidados intensivos (UCI) es llamativa la persistencia de hipopotasemia, a pesar de la corrección intravenosa. A las 8 h del ingreso comienza a presentar rachas autolimitadas de TV polimorfa y monomorfa, y tipo *torsades de pointes*, con alargamiento de QT en ECG basal entre rachas, que evolucionan posteriormente a TV sostenida, siendo necesario administrar un nuevo choque eléctrico e iniciar perfusión de isoproterenol, con acortamiento de QT y desaparición de los ritmos ventriculares.

La anamnesis inicial a familiares es anodina. Niegan medicación activa habitual o ingesta de tóxicos en las últimas horas, aunque sí refieren que la paciente presenta problemas emocionales.

Tras la dificultad en la orientación diagnóstica inicial debido a una anamnesis incompleta en contexto de la situación, se sospecha que el cuadro puede ser de origen tóxico; en este caso en posible relación con ingesta de hidroxiclороquina, fármaco que la paciente había recibido meses antes con motivo de su conectivopatía. Tras revisar la bibliografía comprobamos que en efecto, los síntomas de la paciente eran compatibles con intoxicación por hidroxiclороquina. Dado que existían limitaciones para realizar el diagnóstico de confirmación debido a la indisponibilidad de determinación de niveles séricos del fármaco por el laboratorio, enviamos a familiares a realizar un registro en domicilio, con hallazgo finalmente de varios *blisters* vacíos agrupados del fármaco, lo que apoyaba nuestro diagnóstico de sospecha. Había ingerido un total de 42 comprimidos de 200 mg de hidroxiclороquina con ideación autolítica.

Tras las primeras 48 h pudo procederse a extubación reglada con buena evolución clínica, sin ningún déficit neurológico y sin nuevas alteraciones cardiovasculares. La paciente reconoció ideación autolítica en su gesto, por lo que posteriormente precisó tratamiento por parte de psiquiatría. Cabe señalar que en el momento en que se sospechó intoxicación por hidroxiclороquina se administraron también benzodiacepinas según la revisión que se expone a continuación (inicialmente diazepam 10 mg en bolo, procediendo posteriormente a sedación con midazolam en perfusión continua hasta dosis máximas de 11 mg/h).

La intoxicación por hidroxiclороquina es una entidad poco frecuente, a pesar de su uso habitual en diversos trastornos reumatológicos. Existe mucha mayor experiencia toxicológica con la cloroquina y, aunque los casos de sobredosis en países europeos son poco frecuentes, existen comunicaciones en las que se ha utilizado el fármaco como medio de suicidio en África y Francia¹. La similitud molecular entre dichas moléculas y las semejanzas en el curso clínico de la intoxicación por ambas han conducido a extrapolar las medidas terapéuticas de la intoxicación por cloroquina a la intoxicación por hidroxiclороquina. Ambas presentan toxicidad sobre el sistema de conducción cardiaco y el miocardio, con efecto inotrópico negativo, prolongación del complejo QRS e intervalo QT, *torsades de pointes* y ectopias ventriculares^{1,9}.

Las manifestaciones respiratorias en la intoxicación por cloroquina comprenden edema pulmonar y parada respiratoria en el periodo 1-3 h postingesta, tanto por acción directa sobre tejido pulmonar como a nivel del centro respiratorio. A nivel de SNC produce excitabilidad, irritabilidad, crisis comiciales y coma. Puede inducir también hepatitis por toxicidad directa sobre parénquima hepático.

A nivel ocular están descritas diversas alteraciones retinianas, parálisis de la musculatura extraocular o ciliar produciendo alteraciones en la acomodación. En nuestro caso la anisocoria que presenta inicialmente la paciente, con resolución posterior espontánea, puede deberse precisamente a dichas alteraciones.

La hipopotasemia se produce en el 85% de los casos de intoxicación por cloroquina y es el resultado de transporte intracelular de potasio más que un verdadero déficit^{2,4}.

La dosis tóxica de cloroquina se cifra en 20 mg/kg. Aunque la dosis letal no está bien definida, las series clínicas sugieren que 4 g de hidroxiclороquina es una dosis potencialmente mortal en adultos^{3,8}. Su inicio de acción es rápido al igual que cloroquina: los casos graves se presentan dentro de las 2 primeras horas postingesta, con coma e hipotensión, mientras que la estabilidad hemodinámica, electrocardiográfica y de nivel de conciencia dentro de las 5 primeras horas tras la sobredosis de hidroxiclороquina hace menos probables las complicaciones posteriores³.

El tratamiento de la intoxicación por hidroxiclороquina toma como ejemplo la de la cloroquina, como ya hemos comentado. Se recomienda lavado gástrico y la administración de carbón activado durante la primera hora postingesta^{1,5,7}. La cloroquina se distribuye precozmente en el compartimento intracelular, por lo que las medidas de depuración extrarrenal no son eficaces. Además, se recomienda diazepam a dosis altas⁹ en caso de crisis, arritmias, QRS ancho, hipotensión y colapso circulatorio. Puede ser necesaria intubación orotraqueal precoz y administración de drogas vasoactivas (adrenalina, noradrenalina). Se ha recomendado el uso de isoproterenol en el caso de hipotensión y bradicardia inducidas por hidroxiclороquina¹⁰. Los antiarrítmicos tipo I pueden alargar aún más el intervalo QT, por lo que se recomienda evitarlos. La corrección de la hipopotasemia debe ser monitorizada cautelosamente⁶ sin exceder 10-15 mEq ClK/h, dado que no se trata de un déficit de potasio real sino de una redistribución intracelular que tenderá a corregirse por sí misma a medida que se resuelva la intoxicación. En cuanto a la alcalinización del suero y orina, que en algunos artículos se

ha propuesto como medida adyuvante para aumentar la excreción del fármaco, no presenta beneficio concluyente^{1,7} y podría empeorar la hipopotasemia. Se han propuesto otras opciones terapéuticas como el uso de emulsiones lipídicas intravenosas (ELI). La combinación de ELI con hemodiálisis intermitente (considerando dicha combinación y no la hemodiálisis aislada que no ha demostrado ser efectiva) podría ser beneficiosa en este tipo de intoxicación⁵. Puede recurrirse también a la utilización de soporte circulatorio extracorpóreo o *Extra Corporeal Membrane Oxygenation* (ECMO) en intoxicaciones graves por cardiotoxicos en situación de colapso circulatorio y parada cardiaca^{11,12}, existiendo casos en la literatura de su utilización en intoxicaciones por cloroquina e hidroxiclороquina^{5,13,14}.

En resumen, la intoxicación por hidroxiclороquina es una entidad infrecuente pero potencialmente letal, que debemos sospechar en casos de hipopotasemia grave asociados a *shock*, arritmias ventriculares o PCR de causa no explicada. La normalización de las cifras de potasio es un factor fundamental en la evolución de la intoxicación por hidroxiclороquina, sin olvidar que la hipopotasemia en estos casos obedece a una alteración en la redistribución del ión, por lo el exceso de aporte extrínseco de potasio puede conducir a hiperpotasemia iatrogénica si no se vigilan estrechamente sus niveles.

Bibliografía

1. Marquardt K, Albertson TE. Treatment of hydroxychloroquine overdose. *Am J Emerg Med.* 2001;19:420-4.
2. Smith ER, Klein-Schwartz W. Are 1-2 dangerous? Chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers. *J Emerg Med.* 2005;28:437-43.
3. Isbister GK, Dawson A, Whyte IM. Hydroxychloroquine overdose: A prospective case series. *Am J Emerg Med.* 2002;20:377-8.
4. Gunja N, Roberts D, McCoubrie D, Lamberth P, Jan A, Simer DC, et al. Survival after massive hydroxychloroquine overdose. *Anaesth Intensive Care.* 2009;37:130-3.
5. McBeth PB, Missirlis PI, Brar H, Dhingra V. Novel therapies for myocardial irritability following extreme hydroxychloroquine toxicity. *Case Rep Emerg Med.* 2015;2015:692948.
6. Mégarbane B, Résière D, Sonnevill R, Guerrier G, Deye N, Baud F. Acute hydroxychloroquine poisoning: The danger of rapid or excessive correction of initial hypokalemia. *Presse Med.* 2005;34:933-4 [Article in French].
7. Mongenot F, Tessier Gonthier Y, Derderian F, Durand M, Blin D. Treatment of hydroxychloroquine poisoning with extracorporeal circulation. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2007;26:164-7.
8. Messant I, Jérémie N, Lenfant F, Freysz M. Massive chloroquine intoxication: Importance of early treatment and pre-hospital treatment. *Resuscitation.* 2004;60:343-6.
9. White NJ. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:549-58.
10. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila).* 2006;44:173-5.
11. Mégarbane B, Deye N, Baud FJ. Extracorporeal life support for poisonings with cardiotoxicants. *Rev Prat.* 2008;58:855-60.
12. St-Onge M, Fan E, Mégarbane B, Hancock-Howard R, Coyte PC. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for patients in shock or cardiac arrest secondary to cardiotoxicant poisoning: A cost-effectiveness analysis. *J Crit Care.* 2015;30:437, e14.

13. Champion S, Malisin I, Cleophax C, Vodovar D, Deye N, Mégarbane B, et al. Chloroquine poisoning-associated inverted Tako-tsubo cardiomyopathy. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012;50:721–2.
14. Mongenot F, Tessier Gonthier Y, Derderian F, Durand M, Blin D. Treatment of hydroxychloroquine poisoning with extracorporeal circulation. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2007;26:164–7 [Article in French].

C. Merino Arguménez*, I. Sáez de La Fuente,
Z. Molina Collado, D. Suárez Pita, B. Mestre Gómez
y J.A. Sanchez Izquierdo

*Sección de Medicina Intensiva, Hospital 12 de Octubre,
Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: carolmerino6@hotmail.com,
merinocarol11@gmail.com (C. Merino Arguménez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2016.05.004>
0210-5691/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.