

ROLUL CALCIULUI ÎN INTOXICAȚIA ACUTĂ DIGITALICĂ – ÎNTRE MIT ȘI MEDICINA BAZATĂ PE DOVEZI

Calcium role in digitalis acute poisoning – between myth and evidence-based medicine

Dr. Alexandra Rotariu¹, Asist. Univ. Dr. Victorița Șorodoc¹, Asist. Univ. Dr. Cristina Bologa¹,
Conf. Dr. Ovidiu Petriș², Prof. Dr. Laurențiu Șorodoc¹, Șef Lucr. Dr. Cătălina Lionte¹

¹Disciplina Medicină internă – Urgențe – Toxicologie,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

²Disciplina Nursing, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

REZUMAT

Intoxicația digitalică este încă frecventă în practica medicală, fie că este vorba de supradozaj acut sau cronic. Mecanismul toxicității este reprezentat de blocarea ATP-azei Na⁺/K⁺, urmată de creșterea Na⁺ intracelular și hiperkaliemie. Hiperkaliemia crește mortalitatea în intoxicația digitalică, având efect complementar toxicității digitalice. Sărurile de calciu sunt indicate pentru protecție cardiacă în hiperkaliemie. Tradițional, calciul a fost contraindicat în intoxicația digitalică. O analiză atentă a dovezilor existente până în prezent a demonstrat că sărurile de calciu sunt utile în tratamentul hiperkaliemiei severe, cu modificări electrocardiografice, asociate intoxicației acute digitalice. În final sunt prezentate recomandările actuale de tratament în această intoxicație.

Cuvinte cheie: digitalice, calciu, hiperkaliemie, tratament

ABSTRACT

Digitalis poisoning is still frequently encountered in medical practice, either as acute or chronic overdosage. Toxic mechanism is represented by Na⁺/K⁺ ATP-ase blockade, followed by an increase in intracellular Na⁺ and hyperkalemia. Hyperkalemia increases mortality in digitalis poisoning, having a complementary effect to digitalis toxicity. Calcium salts are indicated for cardiac protection in hyperkalemia. Traditionally, calcium was contraindicated in digitalis poisoning. A careful analysis of available studies demonstrates that calcium salts are useful in treatment of severe hyperkalemia, with electrocardiogram changes, associated with acute digitalis poisoning. Management issues for digitalis poisoning are presented in the end.

Keywords: digitalis, calcium, hyperkalemia, management

INTRODUCERE

Digitalicele sunt folosite în tratamentul insuficienței cardiace congestive și pentru controlul frecvenței cardiace în tahidisritmii. Datorită folosirii pe scară largă a acestor preparate și a limitei înguste între nivelul terapeutic și cel toxic, intoxicațiile acute cu glicozizi digitalici (după ingestie accidentală sau în scop suicidal) și supradozajul cronic rămân o problemă serioasă a practicii medicale

actuale. Withering a descris pentru prima dată în 1785 intoxicația acută cu glicozizi digitalici, într-un articol în care descria manifestările toxice multisistemice ale digitalei. (1) Sursele de glicozizi digitalici sunt prezentate în Tabelul 1. Erorile de medicație și efectele toxice sunt responsabile de 44% dintre situațiile de stop cardiac ce pot fi prevenite, iar Digoxinul este cel mai obișnuit agent implicat. (2)

Adresa de corespondență:

Dr. Ovidiu Petriș, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Str. Universității nr. 16, Iași

E-mail: ovidiupetris@yahoo.com

TABELUL 1. Blocantele ATP-azei Na⁺/K⁺ (adaptat după 3,4)

Blocantele ATP-azei Na⁺/K⁺	<p>1. Medicamente: Digoxin (Lanoxin), Digitoxin.</p> <p>2. Plante ce conțin glicozide cardiace: – tipul Cardenolide: <i>Strophanthus</i> – ouabaină g/k/e-strofantină; <i>Digitalis lanata</i> și <i>Digitalis purpurea</i> (degețel) – digoxin, digitoxin; <i>Nerium oleander</i> (leandru) – oleandrin; <i>Convallaria majalis</i> (lăcrămioară); <i>Apocynum cannabinum</i> (câneapă americană); <i>Asclepias spp.</i> – tipul Bufadienolide: <i>Urginea maritima</i> (ceapă de mare)</p> <p>3. Animale producătoare de glicozide cardiace (în venin): tipul Bufadienolide: batracienii <i>Bufo marinus</i>.</p>
---	--

ELEMENTE DE PATOGENIE ÎN INTOXICAȚIA DIGITALICĂ

Alterarea concentrațiilor intracelulare ale ionilor de sodiu și potasiu, ca rezultat al reglării Na⁺/K⁺-ATP-azei, contribuie la procese fiziologice esențiale pentru contracția miocardică, cum este menținerea potențialului membranar. Legarea glicozidelor cardiace inhibă ATP-aza enzimei și transportul cationilor la nivel membranar, ceea ce duce indirect la creșterea Ca²⁺ intracelular, prin creșterea nivelului de Na⁺, explicând astfel efectul inotrop pozitiv al acestor droguri. (5) Mecanismul toxicității este reprezentat de inhibarea transportului activ de Na⁺ și K⁺ prin membrana celulară secundar blocării Na⁺/K⁺-ATP-azei. Creșterea Na⁺ intracelular reduce forța motrice a schimbătorului de Na⁺/Ca²⁺. Ca²⁺ se acumulează înăuntrul celulei și ca urmare crește efectul inotrop și automatismul. Prea mult Ca²⁺ intracelular poate determina fibrilație ventriculară (FiV) și posibil contracție excesivă actină-miozină. Blocarea Na⁺/K⁺-ATP-azei în intoxicația acută duce la hiperkaliemie, în timp ce în intoxicația cronică nivelul K⁺ este normal sau scăzut, ca urmare a terapiei diuretice concomitente la bolnavii digitalizați cronic, sau posibilității rinichiului de a compensa creșterea K⁺. Alte mecanisme toxice sunt reprezentate de potențarea tonusului vagal, cu scăderea vitezii conducerii prin nodul sinusal și atrioventricular (AV), dar și de automatismul crescut în fibrele Purkinje, secundar acumulării de calciu intracelular. (6)

Diagnosticul în intoxicația digitalică se bazează pe istoricul recent de supradozaj sau pe apariția tabloului clinic (Tabelul 2) și aritmiilor caracteristice (tahicardia ventriculară bidirecțională, ritmul joncțional accelerat etc.) la un pacient aflat în tratament cronic cu digitală. Hiperkaliemia sugerează, de asemenea, o intoxicație acută, deși poate fi întâlnită și

în intoxicațiile cronice foarte severe. (7) Valori ale kaliemiei peste 5,5 mEq/l sunt întâlnite în intoxicațiile acute severe cu digitală, fiind demonstrată o relație semnificativă între nivelul inițial al kaliemiei și mortalitatea intoxicației digitale. (8)

TABELUL 2. Tabloul clinic și modificările ECG caracteristice intoxicației digitale (adaptat după 3,4)

Simptome, semne	<p>Nervos-centrale: cefalee, confuzie, amețeli, parestezii, delir, agitație, convulsii (rar)</p> <p>Cardiovasculare: palpitații, sincopă</p> <p>Gastrointestinale: grețuri, vărsături, anorexie, diaree</p> <p>Oculare (mai frecvente în intoxicația cronică): tulburări ale vederii colorate (vedere în galben-verde), halouri și scotoame, vedere încețoșată, fotofobie</p>
Modificări ECG	<p>1. Prin efect excitant: extrasistole atriale și joncționale, tahicardie atrială; flutter atrial (rar), fibrilație atrială (rar), ritm joncțional accelerat; extrasistole ventriculare (Esv) bigeminate și multifocale, tahicardie ventriculară (TV), tahicardie ventriculară bidirecțională, fibrilație ventriculară (FiV).</p> <p>2. Prin efect supresor: bradicardie sinusală, bloc sinoatrial grad I, bloc AV grad II (Wenckebach); blocuri de ramură, bloc AV total, bloc AV grad II, Mobitz II (rar).</p> <p>3. Prin combinații între acestea: tahicardie atrială cu bloc AV; bradicardie sinusală cu tahicardie joncțională; bloc tip Wenckebach cu extrasistole joncționale; regularizarea ritmului ventricular al fibrilației atriale.</p>

EFFECTUL HIPERKALIEMIEI ASUPRA MIOCARDULUI

Hiperkaliemia determină alterări ale conducerii cardiace, prin diminuarea potențialului membranar. Miocardul atrial este mai sensibil comparativ cu miocardul ventricular la efectele hiperkaliemiei, țesutul specializat excito-conductor (nodul sinoatrial, fascicolul His) fiind cel mai puțin sensibil. (9) Modificările electrocardiografelei (ECG) sunt dependente de valoarea kaliemiei, de prezența unei patologii cardiace subiacente și de rapiditatea instalării hiperkaliemiei, deși există o corelație slabă între nivelul K⁺ și modificările ECG. Astfel, analiza ECG la pacienții cu hiperkaliemie severă (K⁺ > 6,5 mmol/L) are o sensibilitate și specificitate de 62 și, respectiv, 55%. (10) Majoritatea pacienților vor prezenta anomalii ECG la concentrații ale K⁺ seric peste 6,7 mmol/l. Astfel, la K⁺ 6-7 mmol/l apar unde T înalte, ascuțite (Fig.1a), la K⁺ 7-8 mmol/l apar alungirea intervalului PR și a duratei QRS (prin scăderea vitezei de conducere). Ulterior, odată cu creșterea valorilor K⁺ seric, apare depri-marea activității de pacemaker, cu pierderea undelor P, lărgirea importantă a complexului QRS

(Fig.1b, 1c), aspectul în hiperkaliemiile extreme fiind de unde sinusoidale (prin fuziunea complexului QRS cu undele T), urmate de stop cardiac prin activitate electrică fără puls, asistolă, FiV sau tahicardie ventriculară (TV) fără puls. (11,12)

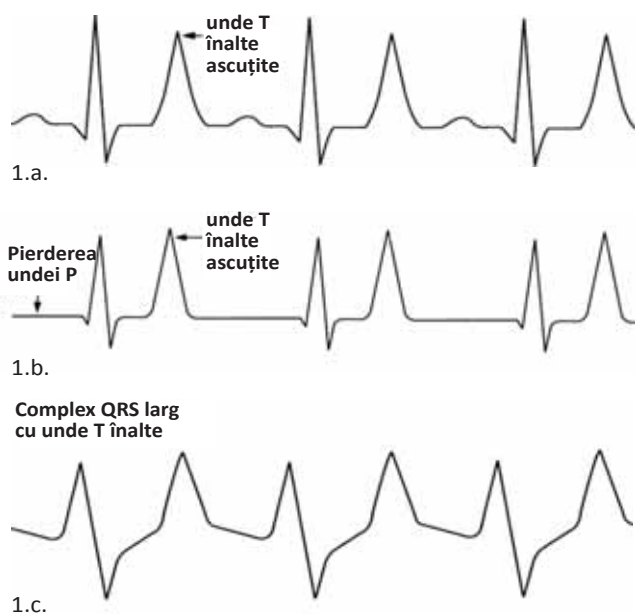


FIGURA 1. Modificări ECG în hiperkaliemie:

- a. Unde T înalte, ascuțite;
 b. Pierderea undei P, alături de undele T ascuțite, înalte;
 c. Complex QRS larg, deformat, cu unde T înalte.

HIPERKALIEMIA – TRATAMENT

Există trei metode-cheie de tratament în hiperkaliemie: 1. Protecția cardiacă. 2. Introducerea K^+ în celulă. 3. Eliminarea K^+ din organism.

Hiperkaliemia severă ($\geq 6,5$ mmol/l) cu modificări ECG toxice beneficiază mai întâi de tratament cu săruri de calciu, care au efect fiziologic rapid (12). Calciul antagonizează efectele celulare ale hiperkaliemiei prin mai multe mecanisme: protejează miocardul prin antagonizarea efectelor toxice ale hiperkaliemiei asupra membranei celulare, reducând riscul TV fără puls sau FiV; crește pragul depolarizării și poate reduce excitabilitatea care apare în hiperkaliemia moderată (prin legarea de gura canalelor de sodiu, crescând potențialul transmembranar de repaus „efectiv“ ce controlează aceste canale, făcându-le greu de activat); îmbunătățește conducerea în sistemul Purkinje și restaurează activitatea de pacemaker a celulelor specializate sinusale și din nodul AV, favorizând propagarea impulsurilor (7,12,13). Calciul este benefic chiar și la pacienții normocalcemici. Agentul preferat este calciul gluconic 10%, deoarece are riscul mai mic de a produce necroză tisulară dacă extravazează din

vas, decât calciul clorat. (14) Doza recomandată este de 10 ml intravenos în 10 minute (14) sau, după alți autori, în 2-3 minute. (7,13) Debutul acțiunii apare în 1-3 minute, iar efectul durează 30-60 de minute. (7,12) Dacă se folosește calciu clorat, care furnizează de 3 ori mai mult calciu în 10 ml, trebuie avută în vedere o diluție mai mare, pentru evitarea efectelor toxice ale calciului. Hipercalcemia poate potența toxicitatea digitalică, astfel că la pacienții digitalizați sau suspecți a avea niveluri toxice de glicozizi digitalici, calciul este recomandat doar dacă sunt absente undele P sau apare un complex QRS larg, cu aspect sinusoidal. Calciul se va dilua în aceste condiții în 100 ml glucoză 5% și se va administra în 30 de minute, cu o urmărire atentă a ECG (13,14). Doza inițială se poate repeta după 5 minute, dacă modificările ECG nu se ameliorează sau dacă, după o ameliorare inițială, ECG se deteriorează din nou (15), situație în care se pot administra până la 50 ml calciu gluconat. (16)

Pe durata de acțiune a sărurilor de calciu, în paralel se vor aplica celelalte măsuri de scădere a nivelului seric de K^+ (Tabelul 3), deoarece calciul deși ameliorează ECG, nu scade nivelul K^+ (7,15). Hemodializa este indicată în hiperkaliemia rezistentă la tratamentul medical sau la pacienții anurici. Eficiența metodei crește prin folosirea unei soluții de dializă cu o concentrație scăzută de potasiu, printr-o rată de flux mai mare, sau o concentrație mai mare de bicarbonat în dializat. Nivelul potasiului poate avea un rebound după terapia inițială, astfel că, la pacienții instabili, sunt mai utile terapiile de tip hemofiltrare veno-venoasă continuă, care au un efect mai puțin nociv asupra debitului cardiac, comparativ cu dializa intermitentă. (12)

EFFECTUL CALCIULUI ÎN INTOXICAȚIA ACUTĂ DIGITALICĂ

Majoritatea dintre noi am învățat că administrarea calciului la pacienții digitalizați cronic sau intoxicați cu digitală este interzisă. Această „dogmă“ în medicină este încă susținută în ultimii 10 ani de publicații serioase de medicină de urgență sau de toxicologie. Astfel, s-a afirmat că toxicitatea digitalică este o contraindicație absolută a tratamentului cu calciu intravenos, deoarece, „...orice cantitate suplimentară de calciu va produce o așa intensă contracție, încât inima nu se va relaxa niciodată (o «inimă de piatră» sau «tetanie cardiacă»)“ (18). Se apreciază că în cazul intoxicației digitalice „... calciul poate fi dezastruos, deoarece hipercalcemia intracelulară este deja prezentă“ (19).

TABELUL 3. Mijloacele de tratament utilizate în tratamentul hiperkaliemiei acute (adaptat după 12-15)

Mecanism	Mijloace*	Doză	Debutul efectului	Durata acțiunii	Efectul așteptat
Protecție cardiacă	Ca gluconic 10% Ca clorat 10%	2,6 mmol = 4,65 mEq i.v.	5-10 min	30-60 min	Normalizarea ECG
Introducerea K ⁺ intracelular	1. INS + glucoză i.v. 2. Albuterol (Ventolin, sol. 5 mg/ml) sau 3. Terbutalină	10 UI + 50 ml G50% 10-20 mg nebulizat în 10 min 7 µg/kg (s.c.)	15-20 min 30-60 min 30-60 min	4-6 ore 3-4 ore 4-6 ore	Scade K ⁺ cu 0,5-1,5 mEq/l Scade K ⁺ cu 0,5-1 mmol/l Scade K ⁺ cu 0,8-1,5 mmol/l
Eliminarea K ⁺ din organism	1. Hemodializă** 2. Furosemid i.v. 3. Na bicarbonat *** 4. Polistiren sulfat de sodiu (Kayexalat)	– 20-40 mg 50 mmol/l 15-30 g	Variabil în funcție de disponibilitate 15 min. – 1 oră 4-6 ore Variabil	Variabilă 4 ore 4-6 ore 4-6 ore	Scade K ⁺ cu 1 mmol/l în prima oră, apoi 1 mmol/l în următoarele 2 ore. Crește excreția renală Variabil (0,35-0,7 mEq/l) Elimină K ⁺ din intestin la schimb cu Na ⁺ (1 mEq/l/zi)

* Medicația este prezentată în ordinea urgenței administrării, de la cel mai urgent, la cel mai puțin urgent.

** La pacientul oliguric, dacă K⁺ = 6-6,4 mmol/l, fără modificări ECG, la cei cu boală renală terminală, insuficiență renală cronică și afectare severă a funcției renale (rată estimată a filtrării glomerulare <15-20 ml/min/1,73 m²), pacienții cu insuficiență renală acută sau care prezintă comorbidități precum intoxicația acută digitalică sau rabdomioliza.

*** Doar la pacienții cu acidoză severă (pH <7,20 sau bicarbonatul seric <15 mEq/L)

La baza „mitului” stă un articol publicat de Bower și Mengle în 1936 în JAMA. (20) Autorii prezintă două cazuri, care în tratamentul post-operator (după o colecistectomie, respectiv tiroidectomie), primesc pentru tulburări de ritm un preparat de digitală i.v. disponibil la acea dată (Digalen), urmat de săruri de calciu. Primul pacient prezintă stop cardiorespirator 2 minute după administrarea de 10 ml calciu gluconic 10%, iar celălalt „colaps cardiac” imposibil de resuscitat după calciu clorat 10% 50 ml i.v. Nu se prezintă alte date clinice sau biologice despre pacienți, care să fi justificat administrarea calciului. În sprijinul afirmației că asocierea calciu+digitală este periculoasă, autorii realizează un studiu experimental pe 10 câini cărora le administrează calciu și Digalen în secvențe alternative. După doze terapeutice de Digalen, doar 30-40% din doza letală de calciu a fost necesară pentru a induce o „înterupere abruptă și dramatică a activității cardiace”. (20) Lucrarea lui Bower este discutabilă, prin lipsa detaliilor despre pacienți și despre ritmul de administrare al calciului, așa cum sesizează mai târziu Rogen (21), dar și în lumina unor studii mai vechi, cum este cel al lui Lieberman din 1932 (22), care a demonstrat că, în privința calciului i.v., ritmul de administrare – și nu doza – îl face „toxic”. Studiile experimentale au argumente împotriva efectului sinergic al toxicității cardiace a combinației calciu+digitală și arată că pericolul injectării calciului la pacienți digitalizați este același ca al injectării calciului la orice pacient cu boală cardiacă, însă acest pericol nu poate fi reprezentativ în practică, dat fiind larga utilizare a calciului i.v. (23)

Alături de relatarea lui Bower, în literatură mai sunt prezentate alte 3 cazuri despre efectul dezastruos al calciului la pacienți digitalizați (24,25). Se poate remarca faptul că nu toate cazurile prezentate au o relație temporală între administrarea de calciu și deces și niciunul nu oferă o dovadă solidă cu privire la relația de cauzalitate între aceste fenomene.

Studiile experimentale oferă destule argumente împotriva ideii că asocierea calciu+digitală este interzisă. Din studii mai vechi știm că niveluri foarte mari de calciu sunt nocive (ex. niveluri serice 30-65 mg/dL), care pot conduce la FiV sau pot reduce doza fatală de digitală. (23) Hipercalcemia moderată probabil nu este periculoasă (ex. niveluri serice până la 25 mg/dL), când nu este nici o diferență în doza fatală de digitală comparativ cu animalele normocalcemice. Știm că nivelul scăzut de K⁺ crește riscul de FiV. (7) Studiile mai recente au demonstrat că, la câini intoxicați cu digitală, calciul este sigur de administrat, cât timp concentrația serică a acestuia nu depășește 20 mg/dl (26), că nu crește rata disritmiilor ori mortalitatea la porcușorii de Guinea tratați cu calciu intravenos pentru hiperkaliemia indusă de digoxin (27), dar și că nu se grăbește apariția asistolei la porci intoxicați cu digitală și hiperkaliemie, care primesc un bolus de calciu clorat 10 mg/kg versus ser fiziologic. (28)

Prezentările de caz apărute în ultimii ani, despre pacienți care au fost tratați cu Ca²⁺ i.v. pentru hiperkaliemie, la care ulterior s-a dovedit că erau intoxicați cu digitală, nu au indicat nici o reacție adversă la folosirea Ca²⁺ (29,30). Un alt caz interesant este

cel comunicat de Erickson și Olson, al unei paciente de 68 de ani cu hiperkaliemie 7,7 mmol/l, creatinină 9,6 mg/dl, cu modificări ECG sugestive pentru hiperkaliemie și intoxicație digitalică, confirmată de digoxinemia de 3,8 ng/ml. Lipsa pe moment a antidotului specific a impus administrarea de 10 ml calciu gluconic 10% pentru stabilizarea pacientei, cu evoluție favorabilă a modificărilor ECG. (7) Această situație este des întâlnită în practică, mai ales în țara noastră, unde antidoturile specifice anumitor intoxicații nu sunt accesibile, pentru că nu sunt înregistrate în România, așa cum este cazul intoxicației digitale (anticorpi anti-digitală) sau cu alcoolii toxici (4-metil pirazol sau fomezol).

În afară de prezentările de caz, un review pe 30 de ani în Medline nu găsește nici o comunicare despre pacienți hiperkaliemici, cu posibilă intoxicație cu digoxin și cu efecte adverse după administrarea de calciu. (31)

Cel mai interesant studiu din ultima perioadă este cel al lui Levine, care face o analiză retrospectivă a 159 de cazuri de adulți spitalizați, diagnosticați cu intoxicație digitalică. (32) S-au urmărit aritmiile semnificative clinic apărute în prima oră după administrarea de calciu i.v. la acești pacienți și s-a comparat mortalitatea în grupul celor care au primit calciu, cu a celor care nu au primit săruri de calciu. Nu s-au înregistrat aritmii semnificative în primele 4 ore după administrarea de calciu, iar mortalitatea între cele 2 grupuri nu a fost semnificativ diferită. Autorii studiului concluzionează că la pacienții intoxicați cu digitală, calciul nu ar produce aritmii maligne sau crește mortalitatea, doborând încă o dată „tabuul”: „Punem sub semnul întrebării teoria «stone heart» și sugerăm că administrarea de calciu intravenos poate să nu fie nocivă la pacienții intoxicați cu digoxin”. (32) Acest studiu nu demonstrează însă că administrarea de calciu este clar indicată în tratamentul hiperkaliemiei induse de digoxin.

Dacă recapitulăm cele prezentate mai sus, dovezile existente arată că, *istoric*, calciul a fost considerat periculos la pacienții intoxicați cu digitală, dar studiile animale demonstrează că pericolul apare doar la concentrații extrem de mari de Ca^{2+} , având doar 5 cazuri raportate la om, cu detalii lipsă, neconvingătoare. Administrarea de calciu intravenos în doze echivalente de 6,8 mmol Ca^{2+} (10 ml 10% calciu gluconic = 2,26 mmol Ca^{2+} , 10 ml calciu clorat = 6,8 mmol Ca^{2+}) este primul pas pentru protecția cardiacă în cazul hiperkaliemiei severe cu modificări serioase ECG, conform ghidurilor actuale de resuscitare – nivel de evidență 1A (UK Renal Association Guidelines for treatment of

hyperkalaemia in adults, 2014). (33) Ca^{2+} administrat la pacientul cu toxicitate digitalică acută și hiperkaliemie severă, cu modificări ECG „toxice” nu este periculos, așa cum se credea inițial, și nu reprezintă malpraxis. (34) Unii autori recomandă în această situație administrarea lentă, în 20-30 de minute (35), diluat în 100 ml glucoză 5%, întrucât administrarea rapidă poate sensibiliza un miocard impregnat digitalic. (16)

INDICAȚIILE ACTUALE DE TRATAMENT ÎN INTOXICAȚIA ACUTĂ DIGITALICĂ

Un pacient cu toxicitate digitalică trebuie abordat terapeutic în funcție de semnele și simptomele specifice (Tabelul 4). Recunoașterea precoce a aritmiilor ce necesită un tratament imediat (bradicardiile severe, blocurile AV, tahiaritmii și ritmurile ventriculare cu risc vital, care duc la prăbușirea debitului cardiac) este importantă pentru fiecare practician și dictează urgența intervenției medicale. Pacienții suspecți de intoxicație digitalică, care prezintă simptome cardiovasculare sau gastrointestinale, trebuie internați și monitorizați cel puțin 24 de ore, indiferent de doza ingerată. (8) Terapia inițială include, alături de măsuri generale de stabilizare, măsuri de prevenire a absorbției și decontaminare, dozarea nivelului seric al glicozizilor digitali și teste uzuale de laborator, administrarea antidotului și terapia complicațiilor specifice (disritmii, diselectrolitemii). (19)

Imunoterapia cu Ac specifici antidigitală a devenit tratamentul standard antidot al intoxicației digitale încă din anii 1980, fiind utilizată atât la pacienții stabili, cât și la cei instabili. Fragmentele Fab (denumire comercială Digibind sau DigiFab) acționează rapid prin legarea ireversibilă a digoxinului din miocard și din alte sedii specifice de legare ale acestuia. (8) Indicațiile Digibind sunt: aritmiile cu risc vital (TV, FiV, bradicardia severă, blocul AV grad 2 sau 3 care nu răspunde la atropină); hiperpotasemia peste 5 mEq/l în intoxicația acută; ingestia de digoxin peste 10 mg la adulți sau 4 mg la copii; niveluri serice de digoxin post-distribuție (peste 6 ore post-ingestie) ≥ 10 ng/ml sau digoxinemie ≥ 15 ng/mL în orice moment; alterarea acută a statusului mental atribuită intoxicației, sau insuficiență renală; ca adjuvant în tratamentul intoxicației suspectate cu steroizi cardioactivi, fără confirmare de laborator; în intoxicația cu steroizi cardioactivi non-digoxin (ex. leandru etc.). (3,19)

Antiaritmicele de clasă Ia (chinidina, procainamida) sunt contraindicate în intoxicația digitalică (scad conducerea prin nodul AV și pot agrava

TABELUL 4. Măsurile de tratament în intoxicația digitalică acută (adaptat după 3, 8, 17, 33-35)

Metoda	Mijloace (Doza)	Observații
1. Terapie suportivă generală	– ABC (suport vital de bază) – oxigen, linie i.v., monitor ECG	– se vor recolta de la primire probe biologice pentru digoxinemie, K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺ , uree, creatinină
2. Decontaminare gastrointestinală	– cărbune activat (1 g/kgc) – cărbune activat seriat (1 g/kgc la 2-4 ore, de 4 ori) – lavaj gastric	– întrerupe circuitul enterohepatic al digoxinului și recirculația entero-enterică – pentru Digitoxin – cu prudență, doar în prima oră de la ingestile masive, precedat de administrarea de Atropină
3. Antidot	– Ac anti-digitală (Digibind, DigiFab) - 10 fiole (empiric)*	– efect în 20-90 de minute, cu durată de acțiune 4 ore.
4. Corecția electroliților – hipoMg-emia – hipoK ⁺ -emia – hiperK ⁺ -emia	– sulfat de Mg (2 g i.v. în 20 min la adult) – săruri de K – Ac anti-digitală – Calciu clorat 10% (10 ml IV în 2-5 min) – insulină+glucoză, rășini, bicarbonat, etc. (Tabel 3)	– în disritmiile ventriculare, la pacienți cu Mg-emie scăzută, normală sau ușor crescută; contraindicat în bradicardie severă sau bloc AV – trebuie corectată înainte de administrarea antidotului – la K ⁺ ≥6,5 mmol/l, cu modificări ECG, în lipsa antidotului – în paralel metode de introducere în celulă sau de eliminare a K ⁺
5. Antiaritmice	– Fenitoin (250 mg în 10 min i.v., repetat 100 mg la 5 minute până la maxim 1.000 mg) – Lidocaină (bolus 100 mg i.v. apoi p.i.v. 1-4 mg/min) – Amiodaronă 300 mg bolus – Atropină 0,5 mg i.v. repetat la 5 min	– efect reversibil asupra prelungirii conducerii AV, fără afectarea contractilității; pentru aritmii ventriculare și supraventriculare – în disritmii ventriculare – în aritmii ventriculare refractare la fenitoin, cardioversie, lidocaină (fără trialuri clinice). – în bradi-disritmii supraventriculare sau bloc AV de grad înalt
6. Terapii speciale	– cardioversie (10-25 J) – pacing – bypass cardiopulmonar	– la pacienți cu TV sau FiV instabili hemodinamic – cel extern este mai sigur decât cel transvenos – pentru pacienții cu instabilitate hemodinamică neresponsivă la măsurile convenționale

* Doza calculată în funcție de nivelul seric de digoxin: nr. fiole = digoxinemie (ng/ml) x G (kg)/100

toxicitatea cardiacă). Bretilium, deși are un studiu în care s-a dovedit util ca antiaritmie la 2 pacienți rezistenți la terapia standard, nu este indicat pentru că agravează sau precipită aritmiile ventriculare în intoxicația digitalică. Calciu-blocantele sunt contraindicate, din cauza efectului inhibitor pe nodul sinusal și AV, dar și pentru că produc creșterea digoxinemiei. Dintre betabloccante, esmololul ar putea fi util, însă doar în disritmiile supraventriculare. (8)

CONCLUZII

Intoxicația acută digitalică beneficiază de tratament antidot – Ac specifici anti-digoxin (indisponibili în România).

La pacienții intoxicați cu hipocalcemie profundă sau cu hiperkaliemie severă cu modificări toxice ECG și risc vital (QRS larg, cu aspect sinusoidal, fără unde P), instabili hemodinamic sau în stop cardiac, se poate administra calciu i.v.

Calciul este rezervat situațiilor de hiperkaliemie severă, când antidotul nu este disponibil, iar ritmul său de administrare va fi dictat de severitatea situației clinice.

La pacienții intoxicați cu numeroase EsV sau lambouri de TV, diselectrolitemiile asociate sunt mai ales hipoK⁺-emia sau hipo-Mg²⁺-emia, care se vor corecta în paralel cu administrarea antidotului.

Asemeni acelor „pseudoaxiome” demonstrate false: „Epinefrina nu trebuie injectată niciodată în degetele de la picioare pentru că produce necroză” (36) sau „Opioidele maschează semnele obiective la examenul abdomenului acut chirurgical” (37), vechiul mit „... interacțiunea digitală-calciu determină o «tetanie cardiacă» («inimă de piatră»)» pare a se prăbuși la examinarea atentă a dovezilor științifice.

BIBLIOGRAFIE

1. **Withering W.** An account of the Foxglove and some of its medicinal uses with practical remarks on dropsy and other diseases. Birmingham, M. Sweeney, 1785.
2. **Bedell S.E., Deitz D.C., Leeman D., et al.** Incidence and Characteristics of Preventable Iatrogenic Cardiac Arrests. *JAMA*. 1991; 265:2815-2820.
3. **Lapostolle F., Borron S.W.** Digitalis. In: Michael W. Shannon, Stephen W. Borron, Lester M. Haddad (Eds) Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose, 4th Ed, Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2007: 949-962.
4. **Gordon B.** Cardiovascular drugs. In: Harris, C.R. (Ed.) *The Toxicology Handbook for Clinicians*, Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006: 61-75.
5. **Keenan S.M., De Lisle R.K., Welsh W.J., et al.** Elucidation of the Na⁺, K⁺-ATPase digitalis binding site. *Journal of Molecular Graphics and Modelling* 2005; 23:465-475.
6. **Benowitz N.L.** Cardiac glycosides. In: Olson, K.R. et al. (Eds.). *Poisoning & Drug Overdose*, 4th Ed., New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2004: 155-157.
7. **Erickson C.P., Olson K.R.** Case Files of the Medical Toxicology Fellowship of the California Poison Control System – San Francisco: Calcium Plus Digoxin – More Taboo than Toxic? *Journal of Medical Toxicology* 2008; 4 (1): 33-39.
8. **Litonjua R.M., Penton S., Robinson C., Daubert P.G.** Digoxin: The Monarch of Cardiac Toxicities. *Journal of Pharmacy Practice* 2005. 18; 3:157-168.
9. **El-Sherif N., Turitto G.** Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiol J* 2011. 18:233-245.
10. **Wrenn K.D., Slovis C.M., Slovis B.S.** The ability of physicians to predict hyperkalemia from the ECG. *Ann Emerg Med*. 1991; 20(11): 1229-1232.
11. **Fumeaux Z.** Hyperkaliémie. *Revue Médicale Suisse*, 2007; 101 (3): 1-5.
12. **Soar J., Perkins G.D., Abbas G., et al.** European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation* 2010; 81:1400-1433.
13. **Parham W.A., Mehdirdad A.A., Biermann K.M., et al.** Hyperkalemia Revisited. *Tex Heart Inst J* 2006; 33:40-47.
14. **Weisberg L.S.** Management of severe hyperkalemia. *Crit Care Med*. 2008; 36(12): 3246-3251.
15. **Shingarev R., Allon M.** A Physiologic-Based Approach to the Treatment of Acute Hyperkalemia, *Am J Kidney Dis* 2010; 56:578-584.
16. **Guidelines and Audit Implementation Network. Guidelines for the treatment of hyperkalaemia in adults** [Internet]. Belfast: GAIN; 2014 Available from: http://www.gain-ni.org/images/Uploads/Guidelines/hyperkalaemia_guidelines.pdf
17. **Hollander-Rodriguez J.C., Calvert Jr J.F.** Hyperkalemia. *Am Fam Physician* 2006; 73: 283-90.
18. **Mycyk M.B.** Cardiovascular medication overdose. In: Mitchell E., Medzon R. (Eds.) *Introduction to Emergency Medicine*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 459-463.
19. **Hack J.B.** Cardioactive steroids. In: Hoffman RS, Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Flomenbaum NE, Goldfrank LR. (Eds) *Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies*, New York: The McGraw-Hill Companies, 2007: 544-549.
20. **Bower J.O., Mengle H.A.K.** The additive effect of calcium and digitalis. A warning, with a report of two deaths. *JAMA* 1936; 106:1151-1153.
21. **Rogen A.S.** Toxic manifestations of calcium therapy in heart failure. *Lancet* 1940; 240(6216): 452-453.
22. **Lieberman A.L.** Studies on calcium: VI. Some Interrelationships of the cardiac activities of calcium gluconate and scillaren. *B. J Pharmacol Exp Ther* 1933; 47:183-192.
23. **Smith P.K., Winkler A.W., Hoff H.E.** Calcium and digitalis synergism: the toxicity of calcium salts injected into digitalized animals. *Arch Intern Med* 1939; 64:322-329.
24. **Shrager M.W.** Digitalis intoxication. *Arch Intern Med* 1957; 100: 881-93.
25. **Kne T., Brokaw M., Wax P.** Fatality from calcium chloride in a chronic digoxin toxic patient. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 5: 505.
26. **Nola G.T., Pope S., Harrison D.C.** Assessment of the synergistic relationship between serum calcium and digitalis. *Am Heart J* 1970; 79: 499-507.
27. **Ghaemmaghami C.A., Harchelroad F.** Dangers of intravenous calcium chloride in the treatment of digoxin-induced hyperkalemia – fact or fiction? (Abstract) *Acad Emerg Med* 1999; 6 (5): 378.
28. **Hack J.B., Woody J.H., Lewis D.E., et al.** The effect of calcium chloride in treating hyperkalemia due to acute digoxin toxicity in a porcine model. *Clin Toxicol* 2004; 42 (4): 337-342.
29. **Fenton F., Smally A.J., Laut J.** Hyperkalemia and digoxin toxicity in a patient with kidney failure. *Ann Emerg Med* 1996;28(4):440-441.
30. **Van Deusen S.K., Birkhahn R.H., Gaeta T.J.** Treatment of hyperkalemia in a patient with unrecognized digitalis toxicity. *Clin Toxicol* 2003;41:373-376.
31. **Kuhn M.** Digoxin, hyperkalemia and kidney failure. [Letter]. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 695-6.
32. **Levine M., Nikkanen H., Pallin D.J.** The Effects of Intravenous Calcium in Patients with Digoxin Toxicity. *J Emerg Med* 2011; 40(1): 41-46.
33. **Renal Association guideline for treatment of hyperkalaemia in adults** 2014. <http://www.renal.org/docs/default-source/guidelines-resources/joint-guidelines/hyperkalaemia-guideline-final-march-2014.pdf?sfvrsn=6>
34. **Levine M., Nikkanen H., Pallin D.J.** Reply to Dr. Gupta and colleagues. [Letter]. *J Emerg Med* 2010; 39(1):102-3.
35. **Evans K.J., Greenberg A.** Hyperkalemia: a review. *J Intens Care Med* 2005; 20(5): 272-290.
36. **Taboulet P., Baud F.J., Bismuth C., Vicaut E.** Acute digitalis intoxication-is pacing still appropriate? *J Toxicol Clin Toxicol*. 1993; 31(2): 261-73.
37. **Behringer W., Sterz F., Domanovits H., et al.** Percutaneous cardiopulmonary bypass for therapy resistant cardiac arrest from digoxin overdose. *Resuscitation* 1998; 37(1): 47-50.
38. **Purkayastha S., Bhangoo P., Athanasiou T., et al.** Treatment of poisoning induced cardiac impairment using cardiopulmonary bypass: a review. *Emerg Med J* 2006; 23: 246-250.
39. **Newman D.H.** Truth, and epinephrine, at our fingertips: unveiling the pseudoaxiom. *Ann Emerg Med* 2007; 50: 476-477.
40. **Ranji S.R., Goldman E., Simel D.L., et al.** Do opiates affect the clinical evaluation of patients with acute abdominal pain? *JAMA*. 2006; 296:1764-1774.