

Shock Cardiogénico por Disulfiram

Ana Jerónimo, Carla Meira, Augusta Amaro, Glória Cabral Campello, Cristina Granja

Serviço de Cuidados Intensivos, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos - Portugal

La intoxicación medicamentosa por disulfiram es una situación rara, aunque puede presentarse con manifestaciones cardiovasculares graves y potencialmente fatales, como el shock cardiogénico. Este relato presenta el caso de un paciente con shock refractario, tras intoxicación voluntaria por disulfiram. La evaluación clínica y bioquímica, junto a la evaluación ecocardiográfica y el monitoreo invasivo, confirmaron tratarse de un shock cardiogénico asociado a ese fármaco. A lo largo del presente relato se discuten los mecanismos de acción del disulfiram conocidos, así como se describen los principales efectos colaterales, específicamente los cardiovasculares. En este sentido, también se alerta para la importancia de la sospecha diagnóstica y del abordaje terapéutico inmediato más adecuado a este contexto.

Introducción

La intoxicación medicamentosa voluntaria se muestra un importante problema de salud en ámbito mundial, ya que hay un número significativo de pacientes que se presentan en coma o con inestabilidad hemodinámica, lo que requiere ingreso a Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Antidepresivos, benzodiazepinas y organofosforados son los fármacos que más se utilizan, muchas veces asociados entre sí y también a bebidas alcohólicas¹. Intoxicaciones voluntarias por disulfiram resultan raras, pero la gravedad de las complicaciones agudas exige que se sepa reconocer sus efectos tóxicos.

El disulfiram, utilizado para el tratamiento del alcoholismo, ejerce su acción cuando hay ingestión concomitante de alcohol. Él inhibe de forma irreversible la enzima aldehído deshidrogenasa, responsable de la metabolización del etanol, con aumento de la concentración sérica del metabolito acetaldehído, cuya toxicidad provoca el "síndrome del acetaldehído". Se trata de una reacción típica autolimitada, que tiene síntomas como cefalea, *flushing*, vértigo, náusea, visión turbia, temblor y disnea². No asociado a la ingestión de alcohol, sus efectos se muestran escasos en las dosificaciones diarias habituales. Sin embargo, la

Palabras clave

Shock cardiogénico, disulfiram / envenenamiento, efectos adversos.

intoxicación aguda en dosificaciones superiores a 500mg/día puede tener como consecuencia efectos colaterales graves. La ingestión de dosificaciones entre 10-30g/día³, por su vez, puede ser letal.

Relato de Caso

Paciente del sexo femenino, 49 años, con depresión mayor y alcoholismo crónico. Admitida en el servicio de urgencias cuatro horas tras la ingestión voluntaria de 60 comprimidos de disulfiram (15g), 16 comprimidos de clonazepam (8mg) y 6 comprimidos de maprotilina (450mg), asociada al consumo de alcohol.

Del examen clínico, se destacaban somnolencia, taquipnea y mala perfusión periférica. Presión arterial: 68-35mmHg; frecuencia cardiaca: 105 lpm. Ausculta pulmonar con estertores de burbuja difusos.

De los resultados bioquímicos, resaltaba una cantidad de proteína C reactiva elevada (PCR): 31 mg/dl. La gasometría revelaba hipoxemia grave (PaO₂ 66 mmHg, con FiO₂ 85%).

Los marcadores de isquemia miocárdica se mostraban negativos. El electrocardiograma revelaba taquicardia sinusal, sin alteraciones compatibles con isquemia aguda. La radiografía de tórax presentaba opacidades alveolares bilaterales (Fig 1).

Tras una adecuada resucitación con volumen, fue tratada con dopamina. Se hizo el rastreo microbiológico y se inició antibioterapia de amplio espectro. A pesar de esas medidas, la paciente mantuvo el shock refractario y evolucionó con agudización de la dificultad respiratoria y desaturación progresiva, lo que exigió intubación orotraqueal e inicio de ventilación mecánica, motivos de su ingreso en la UCI.

Se interpretó inicialmente el caso como un cuadro de shock mixto –cardiogénico y séptico. Se tomó la sepsis como componente principal, con punto de partida en posible neumonía de aspiración debida a la postración. El componente cardiogénico sería resultante de los efectos colaterales de los medicamentos ingeridos.

Al persistir dudas respecto al grado de comprometimiento cardiaco, se realizó un ecocardiograma que mostró perjuicio moderado de la función sistólica del ventrículo izquierdo, con fracción de eyección del 36% e hipocinesia global, sin otras alteraciones. Esos resultados motivaron monitoreo hemodinámico invasivo con catéter de PICCO (*Pulse Induced Continuous Cardiac Output*), que confirmó el perfil compatible con shock cardiogénico puro, con índice cardiaco bajo y resistencias vasculares periféricas elevadas (Tabla 1).

En este contexto, se sustituyó la dopamina por dobutamina

Correspondencia: Ana Jerónimo •

R. Prof. Ferreira Mendes, 44, Valbom, 4420-537 - Gondomar - Portugal

E-mail: anajeronimo@hotmail.com

Artículo recibido el 25/03/2008; revisado recibido 28/06/08;

aceptado el 23/09/08..

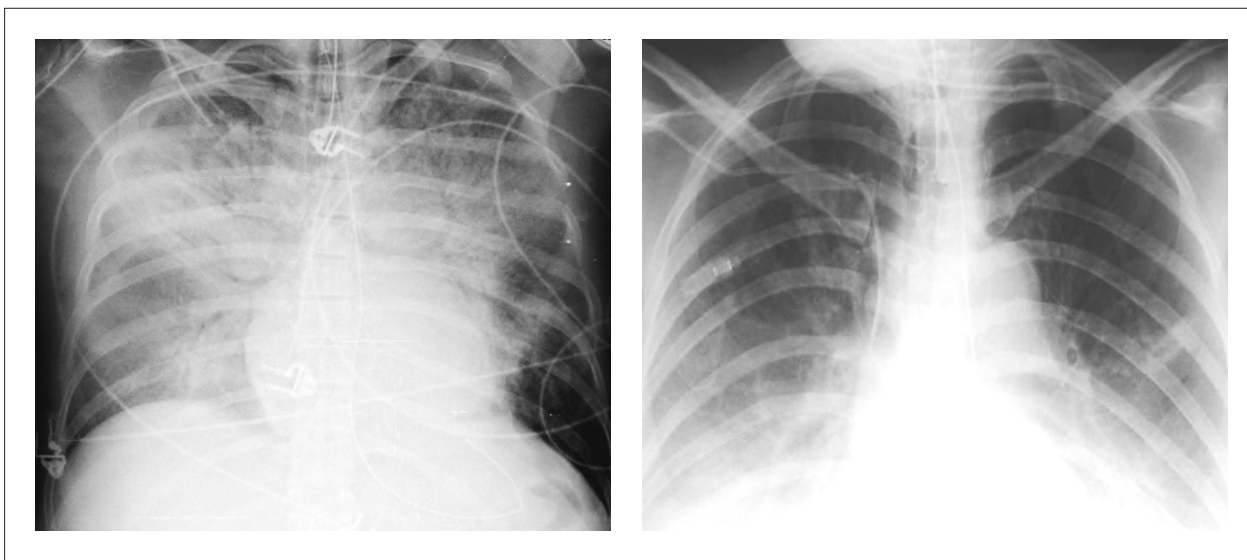


Figura 1 - Radiografía de tórax, cuando del ingreso a la UCI (a la izquierda) muestra opacidades alveolares bilaterales que revelan edema pulmonar cardiogénico. Radiografía al 4º día (a la derecha) con resolución del cuadro.

y se suspendió el antibiótico en las primeras 24h. Se verificó, posteriormente, una reducción progresiva de la PCR hasta la normalización. Los marcadores cardiacos seriados y electrocardiograma permanecieron normales. La paciente no presentó perturbaciones de la conducción o ritmo.

Se reinterpretaron las imágenes radiológicas como edema pulmonar cardiogénico, en sustitución de las hipótesis iniciales de neumonía. Corroborar esta hipótesis el hecho de que las alteraciones radiológicas se hayan resuelto en las primeras horas tras el inicio de la ventilación mecánica y del ajuste de aminas, con mejoría de la función cardiaca global (Fig 1).

Se verificó resolución del shock circulatorio al final de 72 horas y mejoría de los parámetros ventilatorios, lo que permitió extubación al 4º día. Ya sin soporte de aminas, se repitió el ecocardiograma, que verificó una mejoría de la función sistólica (fracción de eyección 52%) y regresión de la hipocinesia global. La paciente mantuvo evolución favorable del punto de vista cardiovascular, hasta recibir el alta de la UCI, despierta y colaborante, hemodinámicamente estable y sin señales de insuficiencia cardiaca.

Tabla 1 - Monitoreo hemodinámico invasivo con catéter de PICCO (**Pulse Induced Continuous Cardiac Output**), compatible con shock cardiogénico

	Inicial	2º día	3º día	4º día
Índice cardiaco (N:2,5-4 L/min)	2,33	2,06	3,2	3,2
Índice sistólico (N: 41-51 ml/m ²)	25,4	32	41	42
Índice de resistencias vasculares periféricas (N:1200-1800 dynsegm ² /cm ⁵)	2125	3916	2800	2618
Índice de contenido extravascular de agua pulmonar (N: 3-7 ml/kg)	13	12	10,1	9,9

Discusión

Tras la exclusión de otras hipótesis, se interpretó el cuadro agudo de shock cardiogénico dentro del marco de la intoxicación medicamentosa por disulfiram. Con marcadores séricos cardiacos y electrocardiograma persistentemente normales, se excluyó el diagnóstico de infarto agudo de miocardio. No había alteraciones valvulares o estructurales cardiacas compatibles con miocardiopatía dilatada.

De hecho, la evolución para shock cardiogénico puede ser una de las complicaciones graves de la intoxicación aguda por disulfiram, aunque por veces es difícil reconocerlo en el abordaje inicial del paciente. Además de tratarse de una complicación rara, los pacientes son en su mayoría jóvenes, sin antecedentes de patología cardiaca.

Se puede interpretar fácilmente la inestabilidad hemodinámica, insertada en un cuadro de sepsis o SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda) en lugar de falencia circulatoria subsiguiente a la intoxicación medicamentosa. Esto retrasa la evaluación de la función cardiaca.

Las manifestaciones de toxicidad aguda por disulfiram son consecuencias de la potenciación de la reacción del acetaldehído, cuando asociado al alcohol, pero, sobre todo, de los efectos directos del fármaco. Pueden complicarse con depresión respiratoria, alteraciones neurológicas, infarto agudo de miocardio, arritmias, depresión cardiaca o shock cardiogénico, y llevar aún a la muerte^{3,4}. En los primeros años de su utilización, se prescribía el disulfiram en dosis muy elevadas –en algunos casos, hasta 3 g/día–, lo que ha provocado una tasa incrementada de reacciones graves o fatales⁵. Las dosificaciones se han ajustado de modo que reacciones de este tipo ya resultan raras, observadas hoy, casi exclusivamente, en casos de ingestión voluntaria o accidental con dosificaciones claramente supratrapéuticas, o en pacientes con patología cardiovascular previa. En los días actuales, pocos son los casos relatados de colapso

Informe de Caso

cardiovascular con un cuadro semejante al descrito en esta paciente^{6,7}.

Visto que no existe antídoto específico, el tratamiento agresivo de soporte ha constituido la base terapéutica. A lo largo de los años, se ha constatado diferencias entre las aminas utilizadas como soporte hemodinámico. En este sentido, se verificó que la noradrenalina resulta más eficaz que la dopamina.

Se cree que ello se deba a los efectos de uno de los metabolitos del disulfiram, el dietilditiocarbamato, que atenúa el efecto de la respuesta adrenérgica a la hipotensión por medio de la inhibición de la dopamina-beta-hidroxilasa, enzima que convierte la dopamina en noradrenalina^{6,8}. La depleción de noradrenalina en el ámbito del corazón y los vasos permite la acción directa del acetaldehído en esos tejidos, y produce los síntomas típicos cardiovasculares, incluso hipotensión grave. Es posible que sea también el mecanismo que condiciona la depresión miocárdica global, la cual, posteriormente, lleva al shock. En función de esos datos, la noradrenalina o la adrenalina parecen ser opciones adecuadas para el tratamiento de esos casos⁹.

Nunca se evaluó suficientemente la eficacia de la dobutamina. En nuestra paciente, esta amina se mostró una alternativa eficaz.

Se cuestionó, sin embargo, el aporte de los restantes fármacos ingeridos para el desarrollo del cuadro. Tras la revisión de todos sus efectos colaterales, se confirmó que la maprotilina (antidepresivo tetracíclico, semejante a los tricíclicos), al revés de lo que ocurre con el disulfiram, no presenta potencial para provocar situaciones de shock cardiogénico.

Los principales efectos colaterales de los antidepresivos tricíclicos son los disturbios de la conducción cardíaca (ensanchamiento del QRS e intervalo QT o bloqueo auriculoventricular). Pueden aún provocar hipotensión postural (por bloqueo de los receptores alfa-1 adrenérgicos), aunque en nivel bajo, que se revierte fácilmente con fluidoterapia.

La maprotilina se muestra, además de ello, menos cardiotoxica que los demás antidepresivos del mismo grupo. Aun en situaciones de sobredosificación, no se describen efectos hemodinámicos graves como shock cardiogénico, sobre todo en pacientes sin cardiopatía previa¹⁰.

De ese modo, se tomo en consideración que el aporte de la maprotilina para el cuadro de falencia circulatoria no fue determinante. Su efecto, si existe, sería rápidamente corregido por las medidas terapéuticas agresivas iniciales.

El clonazepam (benzodiazepina) presenta escasos efectos cardiovasculares, que incluyen sobre todo palpitaciones. No presenta acción hipotensora ni depresora cardíaca⁴.

Conclusión

La intoxicación medicamentosa por disulfiram puede presentar manifestaciones cardiovasculares graves, con shock cardiogénico refractario y depresión miocárdica aguda. Esos pacientes deben mantener una vigilancia clínica estrecha y obtener una evaluación precoz de la función cardíaca. El monitoreo hemodinámico invasivo y el soporte ventilatorio en ambiente de Cuidados Intensivos pueden volverse necesarios. La dopamina parece ser la amina con menor eficacia en el abordaje del shock provocado por este fármaco.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Novack V, Jotkowitz A, Delgado J, Novack L, Elbaz G, Shleyfer E, et al. General characteristics of hospitalized patients after deliberate self-poisoning and risk factors for intensive care admission. *Eur J Intern Med.* 2006; 17 (7): 485-9.
2. Wright C, Moore RD. Disulfiram treatment of alcoholism. *Am J Med.* 1990; 88: 647-55.
3. Petersen EN. The pharmacology and toxicology of disulfiram and its metabolites. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1992; 369: 7-13.
4. Brunton L, Lazo J, Parker K. (eds). *Goodman & Gilman: the pharmacological basis of therapeutics.* 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
5. Jacobsen E. Deaths of alcoholic patients treated with disulfiram. *Q J Stud Alcohol.* 1952; 13: 16-26.
6. Motte S, Vincent JL, Gillet JB, Deguate JP, Kahn RJ. Refractory hyperdynamic shock associated with alcohol and disulfiram. *Am J Emerg Med.* 1986; 4 (4): 323-5.
7. Ho MP, Yo CH, Liu CM, Chen CL, Lee C. Refractive hypotension in a patient with disulfiram-ethanol reaction. *Am J Med Sci.* 2007; 333 (1): 53-5.
8. Tottmar O, Hellstrom E. Blood pressure response to ethanol in relation to acetaldehyde levels and dopamine-beta-hydroxylase activity in rats pretreated with disulfiram, cyanamide and coprine. *Acta Pharmacol Toxicol.* 1979; 45: 272-81.
9. Moller LM, Pedersen B. High-dose adrenaline in the treatment of severe hypotensive crisis caused by disulfiram ethanol reaction. *Ugeskr Laeger.* 1990; 152: 2437-8.
10. Rays J, Wajngarten M. Antidepressivos e doenças cardiovasculares. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 1998; 8 (6): 11-6.