

## Intoxicación aguda por cloroquina, potencialmente letal

C. TOYAS MIAZZA<sup>a</sup>, J.I. SÁNCHEZ MIRET<sup>b</sup>, J.J. ARÁIZ BURDÍO<sup>b</sup>, A. FERRER DUFOL<sup>c</sup>, I. GIL GÓMEZ<sup>d</sup>, M.R. ORTAS NADAL<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna B. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. <sup>b</sup>Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España. <sup>c</sup>Unidad de Toxicología. <sup>d</sup>Servicio de Farmacia. Laboratorio de Farmacocinética. Hospital General de Valencia. España. <sup>e</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.

Varón de 33 años de edad, que ingresó en nuestro centro 5 h después de ingerir, por error, 3 g de cloroquina base. Refería la aparición, desde una hora después de la ingesta, de visión borrosa, debilidad e inestabilidad. A su ingreso, en la exploración física destacaba una presión arterial de 80/50 mmHg, con un estado neurológico normal. En la analítica se apreció una discreta hipertransaminasemia, con un potasio en plasma de 3,5 mEq/l. En el electrocardiograma existía un ritmo sinusal a 75 lat/min y complejos QRS de 0,12 s, con un intervalo QT alargado (0,48 s). El paciente ingresó en la unidad de cuidados intensivos (UCI), iniciándose tratamiento con carbón activado por sonda nasogástrica, diuresis forzada y magnesio y bicarbonato intravenosos, y permaneció en esta UCI durante un período de 48 h. No precisó ventilación mecánica, aminas ni reposición de potasio. La intoxicación por cloroquina a una dosis superior a 30 mg/kg es potencialmente letal. En pocas horas aparecen inestabilidad hemodinámica grave, alteraciones de la conducción, arritmias ventriculares y apnea, habiéndose descrito fallecimientos a la hora de haber ingerido la sustancia.

**PALABRAS CLAVE:** intoxicación, cloroquina, hipopotasemia.

### POTENTIALLY FATAL ACUTE CHLOROQUINE INTOXICATION

**A case of a 33 year old male is described who was admitted to our hospital 5 h after the acci-**

Correspondencia: Dra. C. Toyas Miazza.  
Toledo, 21, 4.º B. 50005 Zaragoza. España.  
Correo electrónico: ctoyasm@mixmail.com

Manuscrito aceptado el 25-XI-2002.

ental ingestion of 3 g of chloroquine. One hour after intake he complained of blurred vision, weakness and instability. On admission, the physical examination revealed a blood pressure of 80/50 mmHg and a normal neurologic function. A discrete rise in serum liver enzymes and a serum potassium of 3.5 mEq/l were found. The electrocardiogram showed a sinus rhythm at 75 bpm, a QRS interval of 0.12 s and a long QT interval (0.48 s). He was admitted to the intensive care unit (IUC) for 48 h and treated with charcoal through a nasogastric tube, forced diuresis and intravenous magnesium and sodium bicarbonate. Assisted ventilation, vasoactive drugs or potassium supplements were not necessary. Chloroquine intoxication with a dose over 30 mg/kg is potentially fatal. Within few hours severe hemodynamic instability, conduction disorders, ventricular dysrhythmias and apnea can occur, and deaths have been reported one hour after ingestion.

**KEY WORDS:** poisoning, chloroquine, hypokalemia.

### INTRODUCCIÓN

Actualmente, los viajes a regiones tropicales son cada vez más habituales, y la cloroquina es frecuentemente utilizada como quimiopprofilaxis de la malaria. La cloroquina es conocida desde 1934 y posee una poderosa actividad antimalárica, cierta actividad antiamebiásica y actividad antiinflamatoria utilizable en reumatismos. Las intoxicaciones por sobredosificación son raras en Europa (salvo en Francia); sin embargo, en África y el área del Pacífico es el medicamento más utilizado en los intentos de suicidio<sup>1</sup>.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Presentamos el caso de un paciente de 33 años de edad, que acudió al centro de información sanitaria de referencia por ir a realizar en la semana siguiente un viaje a Ecuador. Al paciente se le indicó que debía tomar dos tabletas de Resochin® a la semana hasta 4 semanas después de volver del viaje. Los envases disponibles de menor tamaño de dicho fármaco, en nuestro medio, son de 50 comprimidos de 0,250 mg de fosfato de cloroquina equivalente a 0,150 mg de cloroquina base. Por una confusión ingirió 20 comprimidos de una sola vez (3 g de cloroquina base). Aproximadamente, una hora después el paciente comenzó a presentar visión borrosa, debilidad, mareo e inestabilidad. Fue trasladado a nuestro hospital, habiendo transcurrido 5 h desde la ingestión. En la exploración física se apreció una presión arterial de 80/50 mmHg, siendo la auscultación cardiopulmonar normal y sin que el abdomen presentara hallazgos patológicos; el estado neurológico del paciente era totalmente normal. En la analítica destacaba una leucocitosis de 19.000/mm<sup>3</sup> con neutrofilia, con las cifras plasmáticas siguientes: GOT 74 U/l, GPT 50 U/l, LDH 499 U/l, CK 175 U/l, Na 143,9 mEq/l y K 3,5 mEq/l. El estudio de coagulación fue normal, salvo un valor plasmático de fibrinógeno de 156 mg/dl. La gasometría arterial basal demostró: pH 7,386, pO<sub>2</sub> 126 mmHg, pCO<sub>2</sub> 34,6 mmHg, SaO<sub>2</sub> 98,5%, bicarbonato de 20,3 mmol/l y un exceso de base de -3,9 mmol/l. En el electrocardiograma al ingreso se apreció un ritmo sinusal a 75 lat/min, complejo QRS de 0,12 s y un intervalo QT alargado de 0,48 s cuando le correspondía de 0,37 s.

El paciente ingresó en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de nuestro hospital hemodinámicamente estable. Presentó náuseas con vómitos, que al inicio fueron alimenticios, sin evidenciarse restos macroscópicos de pastillas. Fue monitorizado y recibió tratamiento con lavado gástrico con carbón activado, aporte de potasio (120 mEq/24 h), diuresis forzada (3 l en 4 h), bicarbonato sódico (100 mEq en 3 h) y magnesio (1.500 mg/8 h) por vía intravenosa. A las 3 h del ingreso apareció una extrasistolia ventricular frecuente con tres rachas de taquicardia ventricular no sostenida con pulso, que cedieron tras administrar una dosis única de lidocaína (1 mg/kg). Se decidió no iniciar un tratamiento con diazepam, al haber transcurrido las horas de mayor peligro y no existir una situación grave (shock, arritmias refractarias o coma). La evolución a lo largo de las siguientes 48 h fue excelente, siendo dado de alta, al área de hospitalización, sin ninguna secuela, con normalización del intervalo QT y de las cifras de transaminasas. Se realizó la identificación de cloroquina en orina y contenido gástrico por cromatografía en capa fina (CCF), y la cuantificación en plasma, mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), siguiendo el método de Walker y Ademowo, con un resultado de 3,78 µg/ml.

## DISCUSIÓN

La intoxicación por cloroquina a una dosis superior a 30 mg/kg es potencialmente letal, la ingestión de más de 2 g es potencialmente mortal<sup>2</sup>. Los valores en sangre se asocian con la muerte cuando exceden los 3 µg/ml, aunque existe un rango amplio según la bibliografía. La absorción de la cloroquina en el tubo digestivo es del 90% y se produce de forma muy rápida (pico sérico a las 1,5-3 h), habiendo casos descritos de muerte a la hora de haber ingerido la sustancia<sup>3</sup>. La eliminación es muy lenta por fijarse intensamente a los tejidos.

La intoxicación por cloroquina está caracterizada por su gravedad, relacionada con sus efectos estabilizadores de las membranas celulares. Así, se caracteriza por ser un profundo inotropo negativo, enlentece la conducción intraventricular y ser un potente vasodilatador. En pocas horas, aparece inestabilidad hemodinámica grave con hipotensión arterial, shock cardiogénico, alteraciones de la conducción, arritmias ventriculares y apnea<sup>4</sup>. La hipopotasemia es frecuente, sobre todo en los pacientes que reciben tratamiento con aminos, y se correlaciona con la gravedad de la intoxicación. Se debe a un bloqueo competitivo de los canales de potasio, sus cifras deben ser monitorizadas<sup>5</sup>, no siendo aconsejable tratarla de forma precoz y enérgica por el riesgo de incrementar el efecto quinidínico. Así, se debe ser tolerante durante las primeras ocho horas y efectuar su corrección si aparecen taquicardias ventriculares y/o *torsade de pointes*. Se requiere el ingreso en una UCI, con monitorización continua electrocardiográfica, tensional y bioquímica. La clínica es variada, pudiendo aparecer parada cardiorrespiratoria sin pródromos. En otras ocasiones los síntomas neurológicos, como visión borrosa, disminución del nivel de conciencia y convulsiones, son los primeros en aparecer. Pero son los signos cardíacos –hipotensión arterial, arritmias cardíacas y fallo de bomba cardíaca con shock– los que indican la gravedad. Las náuseas y los vómitos son frecuentes; así, el 30% han aparecido antes del ingreso<sup>6</sup>. La retinopatía sólo se observa de forma aguda con dosis muy altas, secundaria al vasospasmo de la arteria central de la retina, como se documentó en el caso presentado en MEDICINA INTENSIVA por López et al<sup>7</sup> en el año 1992.

No existe antídoto, de modo que el tratamiento es puramente sintomático. La administración de carbón activado y la realización de lavado gástrico debe realizarse siempre, aunque su utilidad depende de la precocidad de los mismos. La acidificación de la orina favorece la eliminación renal, al reducir la reabsorción tubular; actualmente está contraindicada en intoxicaciones agudas por el elevado riesgo de inducir insuficiencia renal aguda. En ocasiones, es necesaria la ventilación mecánica y el uso de aminos vasoactivas, preferiblemente adrenalina. Incluso se puede precisar un cateterismo cardíaco derecho si aparece inestabilidad hemodinámica grave durante las primeras 72 h. El uso de diazepam está amplia-

mente aceptado, pues parece proteger de los efectos de la cloroquina en intoxicaciones experimentales con animales, aunque se desconoce el modo de actuación concreto. Según un ensayo multicéntrico prospectivo doble ciego, publicado en 1996 por Clemessy et al, realizado con pacientes con intoxicaciones moderadamente graves, sin alteraciones del ritmo y con presión arterial > 80 mmHg, la administración de diazepam en perfusión no demostró revertir los efectos de la cloroquina<sup>8</sup>. Aun así, en los manuales de tratamiento en intoxicaciones se aconseja administrar diazepam (un bolo lento de 2 mg/kg y posterior en perfusión a 0,25-0,40 mg/kg/h), aunque el paciente mantenga un buen nivel de conciencia y no hayan aparecido convulsiones. La dificultad de la realización de ensayos, por los pocos casos, dificulta la demostración de su utilidad real. El uso de fenobarbital está contraindicado, pues se asocia a mayor probabilidad de parada cardíaca<sup>9</sup>. Las técnicas depurativas extrarrenales, como la hemoperfusión, no tienen ninguna indicación en esta intoxicación, ya que el volumen de distribución aparente del tóxico es muy amplio y, por ello, imposibilita una extracción eficaz<sup>10</sup>.

La mortalidad global de la intoxicación por cloroquina con tratamiento adecuado (adrenalina, ventilación mecánica y diazepam) es de un 10%. El pico sanguíneo de cloroquina parece estar relacionado con el pronóstico fatal, también la ingestión superior a 5 g, la hipotensión (entendida como presión arterial sistólica < 80 mmHg) y la prolongación del complejo QRS (> 0,20 s) en el ECG (a su vez relacionado con los valores de potasio).

Por último, ya hay en la bibliografía artículos en los que se habla del error, en la toma de cloroquina, en pacientes que van a realizar quimioprofilaxis de

la malaria<sup>11</sup>. Quizá debería existir un envase con menos comprimidos, que evitaría en cierta medida un error tan simple que puede ser potencialmente mortal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Eddleston M. Patterns and problems of deliberate self-poisoning in the developing world. *QJM* 2000;93:715-31.
2. Meeran K, Jacobs MG. Chloroquine poisoning. Rapidly fatal without treatment. *BMJ* 1993;307:49-50.
3. Riou B, Barriot P, Rimialho A, Baud FJ. Treatment of severe chloroquine poisoning. *N Engl J Med* 1988;318:1-6.
4. Jaeger A, Raguin O, Liegeon MN. Acute poisoning by class I anti-arrhythmia agents and by chloroquine. *Rev Prat* 1997;47:748-53.
5. Clemessy JL, Favier C, Borron SW, Hantson PE, Vicaut E, Baud FJ. Hypokalaemia related to acute chloroquine ingestion. *Lancet* 1995;346:877-80.
6. Clemessy JL, Lapostolle F, Borron SW, Baud FJ. Intoxication aiguë à la chloroquine. *Presse Med* 1996;25:1435-9.
7. López A, Marruecos L, Ruiz D, Farrerons J. Intoxicación aguda letal por sobredosis de cloroquina. *Med Intensiva* 1992;16:218-21.
8. Clemessy JL, Angel G, Borron SW, Ndiaye M, Le Brun F, Julien H, et al. Therapeutic trial of diazepam versus placebo in acute chloroquine intoxications of moderate gravity. *Intensive Care Med* 1996;22:1400-5.
9. Clemessy JL, Taboulet P, Hoffman JR, Hantson P, Barriot P, Bismuth C, et al. Treatment of acute chloroquine poisoning: a 5-year experience. *Crit Care Med* 1996;24:1189-95.
10. Boereboom FT, Ververs FF, Meulenbelt J, Van Dijk A. Hemoperfusion is ineffectual in severe chloroquine poisoning. *Crit Care Med* 2000;28:3346-50.
11. Personne M, Rombo L, Sandler H, Wegener T. Serious effects of chloroquine overdose. Prescribe the smallest possible dosage-packages and inform about the risks. *Lakartidningen* 1999;96:5086-7.