

Il bicarbonato di sodio nelle intossicazioni da sostanze cardiotossiche

Amedeo Pignataro

*Anestesia e Rianimazione
Ospedale Buccheri La Ferla, FBF
Palermo, Italia*

Introduzione

Il bicarbonato di sodio (NaHCO_3) è una sostanza tampone che reagisce con gli ioni idrogeno per correggere l'acidemia e determinare alcalemia. Al contrario di altri antidoti dotati di attività specifica nei confronti di determinate sostanze, il NaHCO_3 è un composto non specifico efficace nel trattamento di numerose intossicazioni.

Uno degli impieghi clinici del bicarbonato di sodio più "accreditato" è quello relativo ai disturbi del ritmo e della conduzione di riscontro frequente nelle intossicazioni acute da antidepressivi triciclici [1]; il bicarbonato di sodio risulta, inoltre, efficace nel revertire la cardiotossicità dei farmaci antiaritmici di classe Ia e Ic. Il suo impiego si è rivelato efficace anche nel trattamento delle manifestazioni cardiotossiche delle overdose di cocaina [2, 3], propossifene [4] e difenidramina [5].

Il bicarbonato di sodio nelle intossicazioni acute da antidepressivi triciclici

Gli antidepressivi triciclici (ADT) rappresentano una classe farmacologica estremamente importante per la loro efficacia nel trattamento della depressione, ma sono responsabili di intossicazioni gravi. Gli effetti clinici nell'intossicazione riguardano soprattutto il SNC, il sistema parasimpatico e quello cardiovascolare. Non vi è relazione tra i segni clinici dell'intossicazione con ADT e i valori ematici: in alcuni tessuti [6], infatti la concentrazione del tossico può essere più volte superiore a quella del plasma. Il legame proteico varia considerevolmente a seconda del pH: in ambiente acido è minore con conseguente maggiore quota libera del farmaco. La quantità di ADT ingerita è di solito indicativa della severità dell'intossicazione: dosi inferiori a 20 mg/kg sono raramente fatali, mentre dosi tra 35 e 50 mg/kg sono considerati mortali [7]. I disturbi di conduzione e l'ipotensione sono i segni che possono essere minacciosi per la vita: essi sono dovuti a 3 meccanismi [8]:

- effetto anticolinergico
- incremento della noradrenalina per il blocco della captazione a livello delle terminazioni presinatiche
- effetto stabilizzante di membrana "chinidino-simile"

La cardiotoxicità degli ADT è dovuta principalmente al blocco dell'ingresso rapido di sodio attraverso i canali del sodio membranari nel sistema His-Purkinje e nel muscolo ventricolare. Si verifica pertanto un rallentamento della fase 0 del potenziale d'azione delle cellule del sistema di conduzione cardiaco che si manifesta nello slargamento del complesso QRS dell'elettrocardiogramma dei pazienti in overdose da ADT. Tale effetto è noto come stabilizzante di membrana "chinidino-simile", per analogia ai segni ECG conseguenti al trattamento con antiaritmici di tipo Ia (chinina, chinidina, disopiramide). Gli antidepressivi triciclici, inoltre, determinano un'inibizione dei canali del calcio voltaggio-dipendenti, contribuendo all'inibizione della conduzione elettrica cardiaca. Questo effetto in combinazione con un blocco degli alfa recettori vasali mediato dagli antidepressivi, è responsabile dell'ipotensione. La combinazione degli effetti cardiotossici con fattori quali ipossia, acidosi, alterazioni elettrolitiche, stimolazione del SNC determina quadri clinici estremamente variabili. La tossicità cardiaca degli ADT, pertanto, è difficilmente prevedibile ed impone una sorveglianza attenta dei pazienti in overdose. Edema polmonare può verificarsi in conseguenza di idratazioni generose per correggere l'ipotensione [9].

Il trattamento prevede una fase di osservazione della durata di almeno sei ore nei pazienti asintomatici; se sono presenti alterazioni ECG (>QRS, tachicardia, aritmie), ipotensione e/o segni neurologici che non si risolvono con la terapia è richiesto il ricovero in terapia intensiva [10].

L'indicazione all'impiego del bicarbonato è costituita dalla alterazione della conduzione (> QRS) [11] e del ritmo (tachicardia ventricolare); anche l'ipotensione sembra responsiva alla somministrazione di bicarbonato di sodio.

Il *meccanismo d'azione* del bicarbonato di sodio sarebbe duplice [12]:

- 1) pH-dipendente per il quale, poiché gli ADT sono basi deboli, l'alcalinizzazione aumenta il rapporto di farmaco non-ionizzato con conseguente riduzione del legame farmaco-recettore e redistribuzione del farmaco dal settore plasmatico a quello extravascolare; ne deriverebbe, pertanto, un minore effetto depressivo degli ADT sulla conduzione cardiaca
- 2) effetto "massa" dovuto all'aumento della concentrazione di ioni Na^+ a livello della fibrocellula cardiaca, che forzerebbe l'ingresso cellulare dello ione nella fase rapida del potenziale d'azione, bloccato dalle molecole di ADT, attraverso i canali del sodio. L'attività del bicarbonato di sodio nel migliorare la conduzione ventricolare ed in generale la performance cardiaca non è dipendente dal pH iniziale; anche pazienti in alcalemia migliorano l'emodinamica con l'infusione di bicarbonato di sodio [13].

Nonostante gli effetti positivi del bicarbonato di sodio nell'antagonizzare la cardiotoxicità degli ADT, in clinica e negli esperimenti animali, non vi sono studi controllati che dimostrano un miglioramento dell'outcome dei pazienti intossicati trattati con l'alcalinizzazione da bicarbonato di sodio. Da un lavoro condotto confrontando le raccomandazioni in tema di alcalinizzazione quale primo trattamento nelle overdose da ADT dei centri antiveleni negli USA, si è evidenziato, inoltre, che non esistono linee-guida riguardanti le indicazioni o i metodi di alcalinizzazione sierici in queste circostanze [14].

Il bicarbonato di sodio è disponibile in commercio in diverse formulazioni: in soluzioni al 1.5%, al 5%, al 7.5%, al 8.4%; questa ultima formulazione è equimolare (1mEq/ml) ed è particolarmente indicata quando non si voglia somministrare un carico idrico

eccessivo. La differenza tra le soluzioni oltre che sul volume è sulla concentrazione/osmolarità: un effetto secondario dell'infusione di bicarbonato è infatti l'iperosmolarità plasmatica particolarmente pericolosa in neonati e bambini. Ipersodiemia, eccessiva alcalinizzazione, l'aggravamento di quadri di scompenso cardiaco congestizio e edema polmonare sono altri effetti secondari della somministrazione di bicarbonato di sodio. L'aumento del pH plasmatico a seguito dell'infusione di bicarbonato di sodio può aggravare il prolungamento del QT e le aritmie associate per ipokaliemia. In gravidanza, il bicarbonato, essendo di categoria C (indeterminato) secondo la FDA, può essere somministrato in acuto e per breve tempo in casi minacciose per la vita.

Un protocollo consigliabile per la pratica clinica che tenga conto dei vari aspetti fisiopatologici e clinici citati è il seguente:

- indicazione all'uso del bicarbonato: allungamento del QRS > 100 ms + tachicardia, ipotensione
- dose: bolo 1-2 mg/Kg + infusione (secondo pH)
- pH da raggiungere: 7.45 -7.55
- fine del trattamento: < QRS (al di sotto di 100 ms)

N.B. Un pH nella norma non controindica l'uso del bicarbonato di sodio; monitorizzare l'EAB (ogni 1-2 h); evitare ipersodiemia e iperosmolarità. L'iperventilazione non è indicata per aumentare l'alcalemia (l'ipocapnia riduce il flusso cerebrale e abbassa la soglia convulsiva).

La gravi tachiaritmie ventricolari vanno trattate con lidocaina o con la defibrillazione. Le bradiaritmie e i blocchi A-V di secondo e terzo grado, se non responsive a bicarbonato e all'infusione di liquidi, richiedono il posizionamento di un PM temporaneo. Alcuni farmaci vanno evitati: fisostigmina (15), beta-bloccanti, antiaritmici di tipo Ia (chinidina, procainamide, disopiramide) e verapamil rischiano di peggiorare i disturbi della conduzione o deprimere ulteriormente la contrattilità cardiaca.

Il bicarbonato di sodio nelle intossicazioni acuta da antiaritmici di classe Ia e Ic

Farmaci antiaritmici di tipo Ia sono chinidina, procainamide e disopiramide. Chinidina e procainamide sono utilizzati per il trattamento di aritmie ventricolari e sopraventricolari, mentre disopiramide è impiegata nelle aritmie ventricolari. Alla classe di antiaritmici Ic appartengono flecainide e propafenone.

Entrambi le classi di antiaritmici agiscono bloccando il canale del sodio della cellula cardiaca, inibendo la depolarizzazione rapida e la conduzione dell'impulso elettrico. Posseggono un ristretto indice terapeutico e determinano quadri di tossicità anche per quantità doppie della dose terapeutica giornaliera. Nel gruppo dei farmaci di classe Ia, la disopiramide possiede il maggior effetto isotropo negativo, che contribuisce alla sua tossicità nei pazienti con preesistenti alterazioni ventricolari sinistre. Il bicarbonato di sodio, ripristinando la conduttanza al sodio della cellule cardiache è in grado di antagonizzare gli effetti cardiotossici di tali farmaci [16].

Nel caso della flecainide, anche a dosi terapeutiche, la dissociazione del farmaco dai canali del Na è molto lenta, comparata a quella di altri antiaritmici di classe I, risultandone, pertanto, in allungamento del PR, del QRS e del QT con conseguenti aritmie [17]. Nel caso riportato da Goldman, la somministrazione di bicarbonato di

sodio ha ridotto il QRS da 160 ms a 110 ms con scomparsa della tachicardia ventricolare [18]. Gli stessi effetti di “accorciamento” del QRS sono stati segnalati da altri autori.

Effetti del bicarbonato di sodio in altre intossicazioni acute da sostanze cardiotossiche

In una recente segnalazione [19], la quetiapina, nuovo antipsicotico “atipico” ha determinato, in una overdose, effetti cardiotossici (> QRS) di tipo chinidino-simile responsivi alla somministrazione endovenosa di bicarbonato di sodio. A causa dei modesti effetti emodinamici legati ad intossicazioni acute degli antipsicotici atipici, l'uso routinario di bicarbonato di sodio, non è tuttavia raccomandato. Bicarbonato di sodio è stato impiegato con successo per trattare alterazioni del QRS, del QT e blocco di branca dx in un paziente che aveva ingerito una dose tossica di citalopram [20]; anche per la fluoxetina esistono segnalazioni di effetti cardiotossici (allungamento di QRS e QT) trattati efficacemente con bicarbonato di sodio [21]. Queste esperienze richiedono una ulteriore futura valutazione della cardiotossicità degli antidepressivi inibitori del reuptake della serotonina nelle overdose e dei vantaggi clinici dell'uso del bicarbonato di sodio.

Bibliografia

1. Kerr GW, McGuffie AC, Wilkie S. Tricyclic antidepressant overdose: a review. *Emerg Med J* 2001; 18: 236-241.
2. Beckman KJ, Parker RB, Harman RJ, *et al.* Hemodynamic and electrophysiological actions of cocaine. Effects of sodium bicarbonate as an antidote in dogs. *Circulation* 1991; 83: 1799-1807.
3. Parker RB, Perry GY, Horan LG, Flowers NC. Comparative effects of sodium bicarbonate and sodium chloride on reversing cocaine-induced changes in the electrocardiogram. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999; 34 (6): 864-869.
4. Stork CM, Redd JT, Fine K, Hoffman RS. Propoxyphene-induced wide QRS complex dysrhythmia responsive to sodium bicarbonate--a case report. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33 (2): 179-183.
5. Clark RF, Vance MV. Massive diphenhydramine poisoning resulting in a wide-complex tachycardia: successful treatment with sodium bicarbonate. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 318-321.
6. Spiker D, Biggs J. Tricyclic antidepressants: prolonged plasma levels after overdose. *JAMA* 1976; 236: 1711-1712.
7. Frommer DA, Kulig KW, Marx JA, Rumack B. Tricyclic antidepressant overdose. A review. *JAMA* 1987; 257: 521-526.
8. Ansel GM, Coyne K, Arnold S, Nelson SD. Mechanisms of ventricular arrhythmia during amitriptyline toxicity. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (6): 798-803.
9. Perry PJ, Bruce A, Ellingrod VL. Antidepressant overdose and treatment. Clinical psychopharmacology seminar 1996-1997. The virtual hospital. <http://www.vh.org/Providers/Conferences/CPS/31.html>
10. Foulke GE, Albertson TE. QRS interval in tricyclic antidepressant overdosage: inaccuracy as a toxicity indicator in emergency settings. *Ann Emerg Med.* 1987; 16 (2): 160-163.

11. Boehnert MT, Lovejoy FH Jr. Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants. *N Engl J Med* 1985; 313 (8): 474-479.
12. Wax PM, Hoffman RS. Sodium Bicarbonate. *Critical Care Toxicology*. Churchill Livingstone Publication, 1991.
13. Pentel PR, Benowitz NL. Tricyclic antidepressant poisoning. Management of arrhythmias. *Med Toxicol* 1986; 1 (2): 101-121.
14. Segel DL, Hantsch C, Zavoral T, Wrenn K. Variability of recommendations for serum alkalization in tricyclic antidepressant overdose: a survey of U.S. poison center medical directors. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41: 331-338.
15. Pentel P, Petwerson CD. Asystole complicating physostigmine treatment of tricyclic antidepressant overdose. *Ann Emerg Med* 1980; 283: 1107.
16. Kim SY, Benowitz NL. Poisoning due to class IA antiarrhythmic drugs. Quinidine, procainamide and disopyramide *Drug Saf* 1990; 5 (6): 393-420.
17. Lovecchio F, Berlin R, Brubacher JR, Sholar JB. Hypertonic sodium bicarbonate in an acute flecainide overdose. *Am J Emerg Med* 1998; 16 (5): 534-537.
18. Goldman MJ, Mowry JB, Kirk MA. Sodium bicarbonate to correct widened QRS in a case of flecainide overdose. *J Emerg Med* 1997; 15 (2): 183-186.
19. Rivera W, Gracia R, Roth B, Velez L, Garrison J, Idemudia S. Quinidine-like effects from quetiapine overdose with documented serum levels. Abstracts of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists XXIII International Congress, May 2003, Rome, Italy
20. Engebretsen KM, Harris CR, Wood JE. Cardiotoxicity and late onset seizures with citalopram overdose. *J Emerg Med* 2003; 25 (2):163-166.
21. Graudins A, Vossler C, Wang R. Fluoxetine-induced cardiotoxicity with response to bicarbonate therapy. *Am J Emerg Med* 1997; 15 (5): 501-503.