

# *Bradiarritmia grave como efecto secundario del verapamilo SR en la insuficiencia renal crónica en hemodiálisis: presentación de dos casos y revisión de la literatura*

E. Coll, A. Cases, L. Pérez Oller, J. Calls y J. López Pedret  
Servicio de Nefrología. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

## RESUMEN

*Presentamos los casos de dos pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en programa de hemodiálisis que fueron tratados con verapamilo SR para el tratamiento de su hipertensión a las dosis recomendadas como tratamiento hipotensor, presentando como efecto secundario bradiarritmia severa (bloqueo aurículo-ventricular completo y ritmo nodal). Ambos casos presentaron simultáneamente hiperpotasemia e hipotensión asociadas, requiriendo soporte inotrópico y hemodinámico e implantación de marcapasos temporal en uno de ellos y hemodiálisis urgente en ambos para la corrección de la hipercalemia. Tras la corrección de la hipercalemia los trastornos del ritmo cardíaco revirtieron. En la literatura se han descrito otros nueve casos de bradiarritmia en pacientes urémicos por lo que se aconseja precaución a la hora de usar dicho fármaco en pacientes con insuficiencia renal crónica.*

Palabras clave: **Verapamilo SR. Bradiarritmia. Insuficiencia renal crónica. Hiperpotasemia.**

## SEVERE BRADYARRHYTHMIA AS A LIFE-THREATENING ADVERSE EFFECT OF VERAPAMIL SR IN TWO HEMODIALYZED PATIENTS

## SUMMARY

*Two patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis treated with verapamil SR at the recommended doses for hypertension suffered from a severe bradycardia as an adverse event (third-degree AV block and nodal bradycardia). Patients present with associated hyperkalemia and hypotension, requiring inotropic and hemodynamic support and one of them also required a temporary pacemaker. Both patients were treated with a haemodialysis session to correct hyperkalemia. After hyperkalemia was corrected by dialysis, cardiac rhythm distur-*

---

Recibido: 10-XII-97  
En versión definitiva: 20-II-98  
Aceptado: 20-II-98

---

Correspondencia: Dr. E. Coll Piera  
Servicio de Nefrología  
Hospital Clínic i Provincial  
Villarroel, 170  
08036 Barcelona

*bances returned to normal. Nine other similar case of severe bradyarrhythmia during verapamil treatment in chronic renal failure patients have been described so far. We recommend caution in treating chronic renal failure patients with this drug.*

Key words: **Verapamil SR. Bradyarrhythmia. End-stage renal disease. Hyperkalemia.**

## INTRODUCCION

El verapamilo es un fármaco calcioantagonista no dihidropiridínico perteneciente al grupo de las fenilalquilaminas ampliamente utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica y como agente antiarrítmico, cuyo uso está ampliamente extendido entre los pacientes con insuficiencia renal<sup>1-4</sup>. Se le atribuye además la capacidad de prevenir o retardar la progresión de la insuficiencia renal y tener un efecto neutro sobre el metabolismo de los lípidos y de los hidratos de carbono, por lo que se ha considerado un fármaco seguro en pacientes con insuficiencia renal y/o con trastornos metabólicos<sup>5</sup>.

Dado que dicho fármaco es principalmente metabolizado por el hígado, se ha recomendado clásicamente no disminuir la dosis en enfermos con deterioro de la función renal ni en aquellos que ya se hallan en hemodiálisis. Sin embargo, en una revisión de la literatura hemos hallado diez casos de bradiarritmia severa atribuida a verapamilo administrado a las dosis habituales, nueve de ellos en pacientes con insuficiencia renal<sup>6-10</sup>. Presentamos dos nuevos pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en programa de hemodiálisis que presentaron un bloqueo auriculoventricular de tercer grado tras recibir verapamilo SR para el tratamiento de su hipertensión y en el contexto de una hiperpotasemia asociada. Estas alteraciones revirtieron tras la hemodiálisis y la consiguiente corrección de los trastornos hidroelectrolíticos en ambos casos, sugiriendo el papel contribuyente de estos últimos en los trastornos del ritmo cardíaco asociados al tratamiento con verapamil en pacientes urémicos.

## EXPOSICIONDE LOSCASOS

### Caso 1

Varón de 38 años afecto de insuficiencia renal crónica terminal secundaria a nefropatía diabética en programa de hemodiálisis e hipertensión arterial severa en tratamiento con verapamilo SR y fosinopril

20 mg/día durante los seis meses previos. El paciente no había presentado previamente episodios de hiperkaliemia sintomática ni refería transgresiones dietéticas en los días previos. Durante el último mes se había duplicado la dosis de verapamilo SR a 240 mg cada 12 horas debido al mal control tensional. El paciente consulta en urgencias por cuadro de disnea progresiva y malestar general de 15 días de evolución, al que se añade dolor precordial y abdominal y náuseas en las últimas 24 horas.

A la exploración física en urgencias destacaba: TA sistólica > 70 mmHg y una frecuencia cardíaca de 40 ppm. Entre los datos analíticos destacaba: potasio 7 mEq/L, creatinina 12 mg/dL, glucosa 235 mg/dL, bicarbonato 18 mEq/L; así como una anemia moderada en el hemograma (hematocrito del 30%) sin leucocitosis y un perfil hepático y cardíaco normales. A los pocos minutos de llegar a urgencias presentó un síncope objetivándose en el electrocardiograma un bloqueo auriculoventricular completo y posterior asistolia resistente al tratamiento con atropina, adrenalina e isoproterenol, requiriendo la implantación de un marcapasos provisional, así como la práctica de una sesión de hemodiálisis urgente para corregir la hiperpotasemia. Un ecocardiograma practicado en aquel momento mostró una severa depresión de la contractilidad global del ventrículo izquierdo y moderada hipertrofia concéntrica. El paciente recuperó el ritmo sinusal y los parámetros hemodinámicos al cabo de 24 horas, pudiendo ser retirado el marcapasos. El paciente fue dado de alta en tratamiento hipotensor con doxazosina 12 mg/día, enalapril 20 mg/día y nifedipino GITS 120 mg/día, con buen control tensional y sin trastornos de la conducción cardíaca en el electrocardiograma.

### Caso 2

Mujer de 55 años afecta de insuficiencia renal crónica terminal secundaria a nefroangioesclerosis en programa de hemodiálisis, con hipertensión arterial crónica bajo tratamiento hipotensor con nifedipino, que consulta por un cuadro de disnea progresiva hasta hacerse de reposo en las últimas 24 horas. A

la exploración física destacaban signos de insuficiencia cardíaca biventricular (edemas bimaletales, ingurgitación yugular y crepitantes bibasales a la auscultación respiratoria) y taquicardia. La radiografía torácica mostró signos de fallo cardíaco izquierdo y el electrocardiograma mostraba una taquicardia sinusal a 100 ppm sin signos de isquemia. El perfil enzimático cardíaco fue normal. Durante el ingreso se practicaron varias sesiones de hemodiálisis sustractiva y descenso del peso seco con resolución clínica y radiológica de dicho cuadro. Dada la persistencia de la taquicardia (taquicardia sinusal en el ECG) se decidió sustituir el nifedipino GITS por verapamilo SR 120 mg/12 horas. Tres días después y 48 horas después de la última sesión de hemodiálisis, y estando previamente normotensa, la paciente presentó malestar general y sensación de inestabilidad objetivándose una hipotensión arterial (80/40 mm Hg), bradicardia (50 ppm) y la presencia en el electrocardiograma de un ritmo nodal. La analítica practicada en ese momento revelaba: potasio 6,5 mEq/L, glucemia 190 mg/dL, bicarbonato 20 mEq/L, hematocrito 28%, con perfil cardíaco y hepático normales. La paciente fue trasladada a una unidad de vigilancia intensiva para monitorización, en la cual se le practicó una sesión de hemodiálisis urgente normalizándose el electrocardiograma y la hemodinámica durante la misma. Se retiró el verapamilo SR y la paciente fue dada de alta bajo tratamiento hipotensor con enalapril a dosis de 20 mg/día y un ritmo sinusal en el ECG.

## DISCUSION

El verapamilo es un fármaco calcioantagonista no dihidropiridínico utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial y de la cardiopatía isquémica. Sus efectos secundarios a nivel cardiovascular incluyen la hipotensión, el bloqueo aurículo-ventricular y la insuficiencia cardíaca congestiva (debido a su efecto inotrópico negativo), que se agravan en caso de toxicidad. Entre sus efectos electrofisiológicos se hallan la lentificación de la conducción intranodal y la prolongación del período refractario del nódulo auriculoventricular. Se ha descrito que a nivel metabólico produce hiperglicemia leve (excepto en diabetes mellitus), la cual se ha atribuido a su capacidad para inhibir la liberación de insulina por el páncreas; acidosis metabólica (en ocasiones acidosis láctica) e hipercaliemia<sup>5</sup>. La hipercaliemia inducida por verapamil se ha atribuido a la disminución del intercambio de potasio entre los compartimentos intra y extracelulares al bloquear los canales de calcio, así como a una probable inhibición de la libe-

ración de aldosterona<sup>11</sup>, la cual podría verse favorecida por la disminución de la capacidad de excreción de potasio y la tendencia a la acidosis en la insuficiencia renal crónica.

En los últimos años se han descrito nueve casos de pacientes con insuficiencia renal crónica que bajo tratamiento con verapamilo a dosis terapéuticas han presentado toxicidad por dicho fármaco manifestada en forma de hipotensión, bradicardia, acidosis metabólica, hiperglicemia, hiperpotasemia y deterioro de la función renal entre los pacientes con insuficiencia renal terminal<sup>6-10</sup> (tabla I). La asociación de bradiarritmia por verapamilo e insuficiencia renal se ha descrito en pocos casos en relación a su amplio uso, lo que sugiere que la incidencia es baja. Además, los últimos estudios indican que las formas retardadas de este fármaco son bien toleradas en enfermos con insuficiencia renal avanzada, por lo que se ha propuesto que pueda haber una cierta idiosincrasia en caso de toxicidad a dosis terapéuticas.

Respecto a la farmacocinética de dicho fármaco, el 65-80% del verapamilo administrado se metaboliza por el hígado y el 74% del fármaco se excreta en orina como metabolito (70%) o inmodificado (4%). El principal metabolito del verapamilo es el norverapamilo, que presenta hasta un 20% de la actividad de su precursor<sup>5</sup>. Respecto a la farmacocinética de verapamilo en la insuficiencia renal la revisión de la literatura muestra resultados discrepantes, mientras Bennet y cols. aconsejan reducir la dosis a un 75-50% en pacientes con insuficiencia renal avanzada<sup>12</sup> y Storstein y cols. describieron que el aclaramiento total de verapamil, su volumen de distribución y la eliminación estaban disminuidas en seis pacientes ancianos con insuficiencia renal<sup>13</sup>, Mooi y cols. describieron que la farmacocinética de verapamilo en los pacientes hemodializados es similar a la de los sujetos con función renal normal<sup>14</sup>. El verapamilo y el norverapamilo se unen intensamente a proteínas (90%) por lo que no se eliminan significativamente mediante hemodiálisis<sup>12</sup>. Aunque sería de prever que en caso de disfunción hepática el riñón tome cierta relevancia en cuanto a la eliminación del fármaco, no parece que la disfunción hepática haya sido un factor contribuyente a la toxicidad, ya que ninguno de los nueve casos descritos presentaban disfunción hepática previa. En cuatro de los diez casos se objetivó una elevación de las enzimas hepáticas (en tres no consta el perfil hepático). Aunque algunos autores han sugerido que la hepatotoxicidad podría ser un factor desencadenante en el desarrollo de la toxicidad por el verapamilo<sup>15</sup>, ello nos parece improbable ya que sólo en cuatro de los diez casos descritos la fecha (incluyendo nuestros dos casos) se observó una alteración de las enzimas hepáticas.

**Tabla I.** Revisión de los principales hallazgos en los pacientes que presentaron toxicidad bajo tratamiento con verapamilo

N.º Ref.	Edad/sexo	Status renal	Tratamiento		TAs	Ritmo cardíaco	Trastornos metabólicos			
			(Dosis, mg/día, duración)				K+	Acid	Gluc	EH
1 (5)	66 F	Normal	240 mg/día	6 h	90	30	+	+	+	Ø
2 (6)	63 M	7 meses HD	120 mg/12 h	1 mes	160	80 disociación AV	+	+	-	+
3 (6)	61 M	18 meses CAPD	120 mg/12 h	3 meses	< 70	48 nodal	+	+	+	+
4 (6)	64 F	IRC	120 mg/12 h	8 días	90	57 nodal	+	+	+	+
5 (6)	53 M	24 meses CAPD	240 mg/12 h		HTA brad. severa nodal		+	-	+	-
6 (7)	64 M	IRC	120 mg/12 h	6 meses	120	30 nodal	+	+	+	+
7 (8)	76 F	IRC	120 mg/12 h	1 año	NTA	60 idioventricular	+	+	+	-
8 (9)	58 M	IRC	240 mg/día	3 días	140	40 nodal	+	+	+	Ø
9 (9)	66 F	IRC	240 + 120	3 días	85	26 nodal	+	+	Ø	Ø
10 (9)	67 F	IRC	120 1.ª dosis	6 H	70	20 AC X FA	Ø	Ø	Ø	Ø
11 Actual	38 M	3 años HD	240 mg/12 h	1 mes	< 70	40 disociación AV	+	+	+	-
12 Actual	55 F	4 años HD	120 mg/12 h	3 días	80	50 nodal	+	+	+	+

F = Femenino; M = Masculino; HD = Hemodiálisis; CAPD = diálisis peritoneal ambulatoria crónica; TAs = Tensión arterial sistólica; HTA = Hipertensión Arterial; NTA = Normotensión; brad = bradicardia; K+ = Hiperpotasemia; Acid = Acidosis; Gluc = Hiperglicemia; EH = enzimas hepáticas; AC x FA = Fibrilación auricular; + = presencia del signo; - = ausencia del signo; Ø = no solicitado y/o no reportado; & = solicitado tras iniciar tratamiento con bicarbonato e insulina EV.

En cuanto a nuestros pacientes (con electrocardiogramas previos normales) el bloqueo auriculoventricular y el ritmo nodal se dieron en el contexto de la asociación de verapamilo a hipercalemia, lo que hace hipotetizar que la asociación del efecto bradicardizante del verapamilo y la hiperkalemia han sido los responsables del cuadro clínico. Dado que la hemodiálisis es inefectiva para eliminar dicho fármaco y sus metabolitos<sup>12</sup>, la corrección del trastorno de la conducción cardíaca en nuestros casos tras la hemodiálisis también sugiere que los trastornos del ritmo cardíaco serían debidos al efecto asociado del verapamilo y la hiperpotasemia. Aunque la hiperpotasemia y la acidosis se han incluido como efectos secundarios del verapamilo, también debe considerarse que dichas alteraciones metabólicas son secundarias a la insuficiencia renal (especialmente si ade-

más se administran IECAs, como nuestro primer paciente) y que pueden potenciar los efectos deletéreos cardíacos del verapamilo. En nuestro segundo caso la hipotensión arterial es dudosamente atribuible a las diálisis iterativas que recibió los primeros días de su ingreso, ya que el cuadro ocurrió 48 horas después de la última sesión de hemodiálisis y se corrigió tras otra sesión de hemodiálisis y sin precisar reposición de volumen. En todos los casos de toxicidad descritos en la literatura en que constan las cifras de potasio, éstas se encontraban elevadas. Curiosamente, existe una amplia experiencia con otros fármacos con efecto bradicardizante en pacientes con insuficiencia renal crónica (betabloqueantes o diltiazem) y raramente se han descrito cuadros tan graves como los descritos con verapamilo a las dosis terapéuticas recomendadas.

Mientras estábamos escribiendo el manuscrito observamos un nuevo caso de bloqueo AV completo en una paciente en diálisis tras 4 días de tratamiento con verapamilo SR 120 mg/día. Dicha paciente fue intervenida de un recambio valvular aórtico, y durante el post-operatorio presentaba una taquicardia sinusal sostenida, por lo que a las tres semanas del postoperatorio se decidió administrar verapamilo SR por su efecto cronotrópico negativo. Tras cuatro días de tratamiento, la paciente presentó un cuadro de hipotensión severa asociada a un bloqueo AV de tercer grado con mala evolución clínica a pesar de las medidas de reanimación utilizadas. Los análisis practicados en dicho caso mostraban un perfil enzimático cardíaco negativo, así como una normocaliemia y un equilibrio ácido-base normal, aunque estos se realizaron tras haber iniciado tratamiento con bicarbonato y glucosa-insulina endovenosa empíricamente. Sin embargo, no hemos querido incluir este caso en la revisión dado el antecedente de cardiopatía y cirugía cardíaca reciente que podrían haber contribuido decisivamente en el desenlace de este caso.

A pesar de que en los principales textos de nefrología y farmacología no se propone la reducción de la dosis del verapamilo o su estrecha monitorización en los enfermos con insuficiencia renal, sería recomendable a nuestro parecer el uso restringido de verapamilo SR en pacientes con insuficiencia renal avanzada o en tratamiento sustitutivo renal, especialmente ante la sospecha de insuficiencia cardíaca asociada. En caso de prescribirlo debe monitorizarse estrechamente el ECG, especialmente si los pacientes presentan hipercaliemia asociada. La próxima introducción del nuevo antagonista de los canales de calcio tipo T mibefradil que, al igual que las dihidropiridinas, tiene un menor efecto sobre la conducción cardíaca y carece de efecto inotrópico negativo podría ser una alternativa terapéutica en el manejo de la hipertensión arterial en estos pacientes<sup>16</sup>.

## Bibliografía

1. Schohn D, Maarek M, Jahn H: Effects of verapamil on hemodynamics and renal function in patients with chronic renal failure. *Presse Méd* 22: 1856-1860, 1993.
2. Rodicio JL, Alcázar JM, Ruilope LM: The antihypertensive effect of verapamil in patients with chronic renal failure. *J Hum Hypertens* 6 (Supl. 2): S41-S43, 1992.
3. Lobos JM, Robles NR, García Pascual E, García Fernández ML: Verapamil de liberación retardada en la hipertensión arterial. *Nefrología* 11: 212-213, 1989.
4. Boero R, Quarello F, Guarena C, Piccoli G: Verapamil in arterial hypertension with renal disease. *Nephron* 44: 80, 1986.
5. Robertson RM, Robertson D: Drugs used for the treatment of myocardial ischemia. En: *The pharmacological basis of therapeutics*. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW and Goodman A (eds.) McGraw-Hill, New York pp. 759-780, 1996.
6. Roth A, Miller HI, Belhassen, Laniado S: Slow-release verapamil and hyperglycemic metabolic acidosis. *Ann Intern Med* 110: 171-172, 1989.
7. Pritz DR, Bierman MH, Hammeke MD: Acute toxic effects of sustained-release verapamil in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 151: 2081-2084, 1991.
8. Robles NR, García Díaz MC, Fernández Mora G, Sánchez Casado E: Intoxicación por verapamilo de liberación lenta en un enfermo urémico. *Med Clin (Barc)* 99: 741-742, 1992.
9. Tomás S, Duaso E, Llibre J: Efectos tóxicos del verapamilo en la insuficiencia renal crónica. *Med Clin (Barc)* 102: 478, 1994.
10. Vázquez C, Huelmos A, Alegría E y cols.: Verapamil deleterious effects in chronic renal failure. *Nephron* 72: 461-464, 1996.
11. Freed MI, Rastegar A, Bia MJ: Effects of calcium channel blockers on potassium homeostasis. *Yale J Biol Med* 64: 177-186, 1991.
12. Bennet WM, Aronoff GR, Golper TA y cols.: Drugs prescribing in renal failure. *Am Coll Phys* Philadelphia, P.A. 1987.
13. Storstein L, Larsen A, Midtboke H y cols.: Pharmacokinetics of calcium blockers in patients with renal insufficiency and in geriatric patients. *Acta Med Scand* 618 (Suppl): 25-30, 1984.
14. Mooy J, Schols M, Baak MV y cols.: Pharmacokinetics of verapamil in patients with renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 28: 405-410, 1985.
15. Hare DL, Horowitz JD: Verapamil hepatotoxicity: a hypersensitivity reaction. *Am Heart J* 111: 610-611, 1986.
16. Cases Amenós A, Calls Ginesta J, Esforzado Armengol N: Antagonistas de los canales de calcio tipo T. Una nueva familia de calcioantagonistas. *Hipertensión* 1998 (en prensa).