



Las medicinas y el calor

Para personal de salud

Esta herramienta fue diseñada para ayudar a personal médico y farmacéutico a identificar los medicamentos que pueden aumentar el riesgo de daños a pacientes durante eventos de calor extremo. Este documento incluye algunos medicamentos de uso común asociados a mayores riesgos para pacientes que los utilizan en temperaturas más cálidas.

La lista aquí presentada se basa en una combinación de efectos farmacológicos conocidos y mecanismos de sensibilización al calor de distintas clases de medicamentos, así como en estudios epidemiológicos más amplios que encontraron mayores riesgos de morbilidad entre quienes toman ciertos medicamentos durante eventos de calor extremo. En general, los medicamentos y el clima cálido interactúan de varias maneras, hecho que puede aumentar el riesgo de daños a pacientes en los meses de verano; ciertas medicinas alteran los mecanismos de respuesta termorreguladora y/o el estado de líquidos y electrolitos y con ello, aumenta el riesgo de sobrecalentamiento, deshidratación u otros peligros en climas cálidos.¹⁻³ La exposición al calor y la deshidratación pueden alterar la farmacocinética de los medicamentos (es decir, su absorción, distribución o eliminación) y por consiguiente, se puede incrementar el riesgo de efectos adversos.⁴ Ejemplo de ello son la insulina (aumenta su absorción con la exposición al calor y, por ende, el riesgo de hipoglucemia) y el litio (aumenta sus concentraciones séricas y produce toxicidad aguda con la deshidratación).^{1,4,5}

Si bien no existe evidencia suficiente para orientar de manera específica dosificaciones o cambios de medicamentos para disminuir riesgos durante el calor extremo, al final de este documento se incluyen algunas sugerencias útiles para el manejo de pacientes. Una revisión periódica y exhaustiva de los medicamentos, incluida la evaluación de medicamentos de venta libre y suplementos, pueden ayudar a identificar dichos medicamentos, evaluar el riesgo de sus pacientes y abordar de forma proactiva los posibles problemas relacionados con los medicamentos.

Asimismo, debe tenerse en cuenta que las altas temperaturas pueden degradar o dañar medicinas y dispositivos médicos: las medicinas llegan a perder eficacia y los dispositivos a presentar fallas de funcionamiento. Informe a sus pacientes acerca de los métodos adecuados para almacenar y proteger sus medicamentos y dispositivos durante temperaturas elevadas, incluidos los fármacos usados en inhaladores, el EpiPen y la insulina y equipos como medidores de la glucosa en sangre y tiras reactivas.⁶⁻⁸

Aunque muchos productos indican en su etiqueta que se deben mantener sólo bajo refrigeración, se pueden permitir algunas variaciones de temperatura según el fármaco de que se trate.⁹ Por ejemplo, si bien el fabricante recomienda que las ampollas inyectores de insulina sin abrir se mantengan entre 36 y 46° F (2.2 y 7.7° C), estudios recientes han sugerido que cuando no es posible refrigerarla, la insulina mantendrá su estabilidad durante períodos de tiempo más largos a temperaturas fuera de dicho rango si se almacena en condiciones que eviten que suba mucho su temperatura (por ejemplo, en recipientes con aislantes que mantienen el contenido entre 77 y 80° F (25 y 26.6° C)).¹⁰ Informe a sus pacientes acerca del almacenamiento adecuado de medicamentos y de la importancia de tener un plan alternativo para mantener aquéllos que requieran refrigeración lo más frescos posible al transportarlos durante eventos de calor o en caso de cortes de energía que afecten el funcionamiento del refrigerador.

Medicinas que le sensibilizan al calor

Las siguientes categorías y clases generales de medicamentos se asocian con alteraciones en la respuesta termorreguladora y mayores riesgos de deshidratación y/o de anomalías electrolíticas en climas cálidos.

Medicinas psicotrópicas

Son medicamentos que pueden aumentar tanto la sensibilidad al calor como los riesgos en climas calurosos. Asimismo, las personas con trastornos de uso de sustancias o que utilizan drogas recreativas corren riesgos más elevados durante una ola de calor.¹¹⁻¹⁵ No todas las medicinas conllevan el mismo riesgo; existe evidencia de que la carga y los efectos anticolinérgicos y en general varios fármacos psicotrópicos podrían acarrear riesgos aditivos.¹⁶⁻¹⁹

Clase de medicamento	Efecto en la termorregulación y sensibilidad al calor ¹⁻³
Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina (IRSN)	Deterioro de termorregulación central, aumento de sudoración y del riesgo de deshidratación y anomalías electrolíticas ¹
Antidepresivos tricíclicos	Deterioro de termorregulación central, aumento de sudoración y del riesgo de deshidratación y anomalías electrolíticas ¹ Deterioro de termorregulación central, disminución de sudoración. Sedación o alteración cognitiva que afecta la respuesta conductual al calor ^{1, 16}
Antipsicóticos	Deterioro de termorregulación central y de la sudoración; mayor sedación, los efectos cognitivos podrían disminuir el estado de alerta y afectar el juicio y la percepción de calor con repercusiones en la respuesta conductual a la temperatura elevada. Los antipsicóticos que aumentan los efectos anticolinérgicos (e.g., clozapina, olanzapina, quetiapina) podrían producir un deterioro aditivo de la termorregulación y mayores riesgos ^{16,18}
Estimulantes	Deterioro de termorregulación central, metabolismo acelerado que produce calor excesivo e hipertermia y altera la percepción del calor ^{20,21}
Benzodiacepinas	Sedación, alteración cognitiva que afecta la respuesta conductual al calor ¹
Estabilizadores del estado de ánimo	Desequilibrios electrolíticos; riesgo de toxicidad en presencia de deshidratación ¹
Opioides	Sedación, alteración cognitiva que afecta la respuesta conductual al calor; posibilidad de diagnosticar erróneamente una sobredosis de opioides en vez de golpe de calor y con ello, retrasar el inicio del tratamiento apropiado ¹²

Alcohol	Aumento de sudoración combinado con efectos diuréticos que derivan en deshidratación. Sedación, alteración cognitiva, percepción alterada del calor que afecta la respuesta conductual a éste ^{11,13,22}
Cocaína	Deterioro de termorregulación central, retraso y disminución de sudoración, aumento de termogénesis, disminución de la vasodilatación cutánea y alteración de la percepción del calor ²³
MDMA (Éxtasis)	Aumento de la temperatura corporal y metabolismo acelerado, retraso de sudoración ^{24,25}

Medicinas cardiovasculares

Los medicamentos cardiovasculares de uso común pueden alterar la termorregulación, el estado de hidratación, el equilibrio electrolítico y/o la presión arterial y aumentar así los riesgos durante la exposición al calor mediante distintos mecanismos. La combinación de IECA y diuréticos se ha asociado en varios estudios a riesgos particularmente elevados, hallazgo que señala la necesidad de una evaluación y seguimiento cuidadosos de pacientes que los utilizan en climas cálidos.^{26,27} El personal médico debe ejercer precaución y proporcionar recomendaciones específicas para cada paciente sobre el manejo de la hidratación y la dosificación de medicamentos cuando las afecciones que padecen requieran un manejo cuidadoso del equilibrio de líquidos (p. ej., insuficiencia cardíaca, enfermedades renales). Los diuréticos también pueden ocasionar desequilibrios electrolíticos (por ejemplo, hiponatremia, hipopotasemia) que a su vez se pueden exacerbar por la sobrehidratación con sólo agua.^{28,29}

Pocos estudios han encontrado una disminución de riesgos con el uso de algunos medicamentos durante eventos de calor extremo. En uno de ellos, el uso de estatinas se asoció a menor mortalidad por todas las causas durante dichos eventos y un estudio similar identificó una reducción en riesgos también en calor extremo en pacientes a quienes se les recetaron suplementos empíricos de potasio y usaban ≥ 40 mg de furosemida al día.^{30,31}

Clase de medicamento	Efecto en la termorregulación y sensibilidad al calor^{1-3,26}
Diuréticos	Mayor riesgo de deshidratación e hipovolemia; riesgo de anomalías electrolíticas; riesgo de hipotensión y desmayos/caídas ^{1,3,5}
IECA y BRA	Supresión de la sensación de sed que a su vez afecta los comportamientos de ingesta de líquidos y aumenta el riesgo de deshidratación; mayor riesgo de lesión renal por deshidratación; mayor riesgo de hiperpotasemia y otras anomalías electrolíticas; riesgo de hipotensión y desmayos/caídas ³²
Bloqueadores beta	Alteración de la respuesta termorreguladora mediante la inhibición de la vasodilatación cutánea y disminución de la respuesta al sudor; riesgo de hipotensión y desmayos/caídas ³
Bloqueadores del canal de calcio	Mayor riesgo de hipotensión y desmayos/caídas; riesgo de anomalías electrolíticas ²
Antiplaquetarios	Se ha demostrado que tanto la aspirina como el clopidogrel debilitan las respuestas termorreguladoras durante estrés térmico pasivo y por esfuerzo porque reducen el flujo sanguíneo de la piel y posiblemente suprimen las respuestas de sudoración. ³

Medicinas para la diabetes

Frecuentemente se prescriben a pacientes con diabetes numerosos medicamentos que aumentan el riesgo de daños relacionados con el calor. Quienes usan insulina pueden correr mayor riesgo de hipoglucemia porque el calor aumenta la absorción de dicho medicamento y la vasodilatación cutánea. Un estudio epidemiológico encontró que el riesgo de sufrir eventos hipoglucémicos graves entre quienes usan insulina era alrededor de 40% más alto en días con índices de calor iguales o superiores al percentil 99 que con índices de calor entre los percentiles 25 y 74.⁵ Se deben dar instrucciones a pacientes que usan insulina sobre cómo monitorear diligentemente su nivel de glucosa en la sangre durante eventos de calor extremo y recomendarles que tengan un plan para el manejo de la hipoglucemia.

Clase de medicamento	Efecto en la Termorregulación y Sensibilidad al Calor ¹⁻³
Insulina	Alteraciones de la respuesta termorreguladora; aumento de absorción subcutánea de insulina que deriva en emergencias hipoglucémicas ^{4,5}
SGLT2i	Aumento de diuresis osmótica y del riesgo de deshidratación y ésta a su vez podría aumentar el riesgo de CAD euglucémica por el uso de inhibidores SGLT2 ^{3,33,34}
Metaformina y aGLP-1	Aumento de trastornos gastrointestinales y diarrea al iniciar el tratamiento o aumentar la dosis y, por ende, mayor riesgo de deshidratación ³

Medicinas anticolinérgicas

Las medicinas anticolinérgicas influyen en la termorregulación y la respuesta al calor mediante distintos mecanismos, tales como alteraciones en la termorregulación central, disminución de la sudoración y de la vasodilatación periférica y sedación o efectos cognitivos que pueden afectar la percepción de calor e inhibir las respuestas conductuales para promover el enfriamiento.⁴ Algunas evidencias sugieren que el aumento tanto de efectos anticolinérgicos relativos de medicamentos específicos como de la carga anticolinérgica podrían asociarse a mayor riesgo de daños ocasionados por el calor.^{16,35} El uso de anticolinérgicos se debe evaluar en particular en personas adultas mayores y se debería optar por dejar de prescribirlos o tomar [otras medidas para disminuir la carga anticolinérgica](#) siempre que el riesgo supere el beneficio. Entre los medicamentos anticolinérgicos que podrían asociarse a mayores riesgos relacionados con el calor se encuentran los siguientes:^{1,3,36,37}

- Antihistamínicos (p. ej., difenhidramina, clorfeniramina)
- Medicamentos para la incontinencia urinaria (p. ej., oxibutinina, solifenacina)
- Antieméticos (p. ej., meclizina, prometazina, escopolamina)
- Antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina, nortriptilina)
- Antipsicóticos (p. ej., clozapina, olanzapina, quetiapina)
- Relajantes musculares (p. ej., carisoprodol, metocarbamol, tizanidina)
- Medicamentos para el insomnio (p. ej., doxilamina, hidroxicina, doxepina)
- Antiespasmódicos (p. ej., hiosciamina, dicyclomina)

Temperatura ambiente, alteraciones en el estado de los líquidos y farmacocinética

La farmacocinética de algunos medicamentos podría sufrir alteraciones durante períodos de temperaturas ambientales elevadas. Cambios termorreguladores en la vasodilatación y la circulación podrían afectar la absorción y/o distribución de los fármacos. La exposición al calor, la deshidratación y la hipovolemia disminuyen el flujo sanguíneo al hígado y los riñones y, a su vez, aumentan el riesgo de daño orgánico y reducen la eliminación de medicinas.³⁸ Los incrementos resultantes en las concentraciones séricas y en particular de medicamentos de índice terapéutico estrecho pueden dar lugar a episodios de toxicidad aguda. A continuación incluimos ejemplos de medicamentos cuya farmacocinética podría sufrir alteraciones durante períodos de calor extremo.

- Medicinas de índice terapéutico estrecho: litio, digoxina^{39,40}
- Anticoagulantes orales directos (apixabán, rivaroxabán, dabigatrán)¹
- Medicinas transdérmicas (e.g., parches de fentanilo)⁴
- Medicinas subcutáneas (e.g., insulina)^{4,5}

Qué puede hacer

El personal médico y farmacéutico debe revisar las listas de medicinas de sus pacientes para evaluar los riesgos de utilizarlos durante eventos de calor y hacer planes específicos para cada paciente para poder ejecutarlos durante dichos eventos. Las medicinas antes presentadas no constituyen una lista exhaustiva. Tanto las medicinas que requieren receta médica como las de venta libre, los suplementos y las hierbas pueden afectar el equilibrio de líquidos y electrolitos, la hemodinámica, el valor de referencia termorregulador y/o la cognición y el estado de alerta. Es importante contar en todas las visitas con una lista completa y precisa de los medicamentos de cada paciente, incluidos los de venta libre, para evaluar plenamente los riesgos que conlleva su utilización. Los esfuerzos por reducir la carga de medicamentos y suspender los de alto riesgo se deben considerar parte de la atención habitual, especialmente en personas mayores entre quienes la polifarmacia es una preocupación frecuente. Existe poca evidencia para proporcionar orientación detallada sobre el manejo de fármacos durante eventos de calor. Sin embargo, los planes personalizados para pacientes podrían incluir lo siguiente:

- Instruir a sus pacientes sobre los riesgos derivados del uso de medicamentos y acerca de las estrategias de automonitoreo; conocer signos y síntomas que podrían indicar problemas relacionados con los medicamentos durante temperaturas altas, y tener un plan que describa las acciones adecuadas que se han de tomar si sus pacientes experimentan dichos síntomas (es decir, usar automonitoreo o solicitar atención).
- Evitar o retrasar el inicio de tratamientos con medicamentos sensibilizadores al calor o aumentos de las dosis utilizadas si se pronostican altas temperaturas en un futuro cercano.
- Considerar ajustes a las restricciones de líquidos y/o menores dosis de diuréticos durante climas calurosos, además de monitorear el peso en casa para evaluar el estado de los líquidos.
- Considerar ajustes a las dosis de medicinas sensibilizadoras al calor durante períodos de temperaturas elevadas, en especial si sus pacientes toman varios medicamentos que aumentan los riesgos relacionados con el calor (p. ej., IECA/BRA y diuréticos) o si tienen otros factores de riesgo (p. ej., ser personas mayores).
- Tomar decisiones compartidas y optar por dejar de prescribir dichas medicinas, de ser posible, si el riesgo supera el beneficio y en particular las medicinas consideradas de alto riesgo y de alta prioridad para ya no prescribirlas (p. ej., anticolinérgicos para personas mayores, agonistas de los receptores de benzodiazepinas, opioides, terapia antidepresiva a largo plazo).

Basado en materiales desarrollados por Hayley Blackburn, Doctora en Farmacia, profesora asociada de la Escuela Skaggs de Farmacia de la Universidad de Montana.

Referencias

1. Westaway K, Frank O, Husband A, et al. Medicines can affect thermoregulation and accentuate the risk of dehydration and heat-related illness during hot weather. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40(4):363-367. doi:10.1111/jcpt.12294
2. Heat and Medications – Guidance for Clinicians. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Heat Health. Accessed June 18, 2024. <https://www.cdc.gov/heat-health/hcp/heat-and-medications-guidance-for-clinicians.html>
3. Wee J, Tan XR, Gunther SH, et al. Effects of Medications on Heat Loss Capacity in Chronic Disease Patients: Health Implications Amidst Global Warming. Daws L, ed. *Pharmacol Rev.* 2023;75(6):1140-1166. doi:10.1124/pharmrev.122.000782
4. Vanakoski J, Seppälä T. Heat Exposure and Drugs: A Review of the Effects of Hyperthermia on Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1998;34(4):311-322. doi:10.2165/00003088-199834040-00004
5. Visaria A, Huang SP, Su CC, et al. Ambient Heat and Risk of Serious Hypoglycemia in Older Adults With Diabetes Using Insulin in the U.S. and Taiwan: A Cross-National Case-Crossover Study. *Diabetes Care.* 2024;47(2):233-238. doi:10.2337/dc23-1189
6. Hoye WL, Mogalian EM, Myrdal PB. Effects of extreme temperatures on drug delivery of albuterol sulfate hydrofluoroalkane inhalation aerosols. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62(21):2271-2277. doi:10.2146/ajhp050067
7. Apiratmateekul N, Duanginta W, Phetree M, Kongros K, Treebuphachatsakul W. Effects of Simulated Adverse Environmental Conditions Related to Actual Conditions at Health Promoting Hospitals on the Performance of Blood Glucose Testing by Glucose Meters. *J Diabetes Sci Technol.* 2023;17(1):125-132. doi:10.1177/19322968211042343
8. Lam M, Louie RF, Curtis CM, et al. Short-Term Thermal-Humidity Shock Affects Point-of-Care Glucose Testing: Implications for Health Professionals and Patients. *J Diabetes Sci Technol.* 2014;8(1):83-88. doi:10.1177/1932296813514325
9. Cohen V, Jellinek SP, Teperikidis L, Berkovits E, Goldman WM. Room-temperature storage of medications labeled for refrigeration. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(16):1711-1715. doi:10.2146/ajhp060262
10. Richter B, Bongaerts B, Metzendorf MI. Thermal stability and storage of human insulin. Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;2023(11). doi:10.1002/14651858.CD015385.pub2
11. Pires D, Ambar Akkaoui M, Laaidi K, et al. Impact of meteorological factors on alcohol use disorders: A study in emergency departments. *Chronobiol Int.* 2022;39(3):456-459. doi:10.1080/07420528.2021.2002351
12. Ryus C, Bernstein SL. A New Syndemic: Complications of Opioid Use Disorder During a Heat Wave. *J Health Care Poor Underserved.* 2022;33(3):1671-1677. doi:10.1353/hpu.2022.0092
13. Cusack L, De Crespigny C, Athanasos P. Heatwaves and their impact on people with alcohol, drug and mental health conditions: a discussion paper on clinical practice considerations: Heatwaves impact mental health conditions. *J Adv Nurs.* 2011;67(4):915-922. doi:10.1111/j.1365-2648.2010.05551.x
14. Parks RM, Rowland ST, Do V, et al. The association between temperature and alcohol- and substance-related disorder hospital visits in New York State. *Commun Med.* 2023;3(1):118. doi:10.1038/s43856-023-00346-1
15. Henderson SB, McLean KE, Ding Y, et al. Hot weather and death related to acute cocaine, opioid and amphetamine toxicity in British Columbia, Canada: a time-stratified case-crossover study. *CMAJ Open.* 2023;11(3):E569-E578. doi:10.9778/cmajo.20210291
16. Cheshire WP, Fealey RD. Drug-Induced Hyperhidrosis and Hypohidrosis: Incidence, Prevention and Management. *Drug Saf.* 2008;31(2):109-126. doi:10.2165/00002018-200831020-00002
17. Nordon C, Martin-Latry K, de Roquefeuil L, et al. Risk of Death Related to Psychotropic Drug Use in Older People During the European 2003 Heatwave: A Population-Based Case-Control Study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009;17(12):1059-1067. doi:10.1097/JGP.0b013e3181b7ef6e

18. Martin-Latry K, Goumy MP, Latry P, et al. Psychotropic drugs use and risk of heat-related hospitalisation. *Eur Psychiatry*. 2007;22(6):335-338. doi:10.1016/j.eurpsy.2007.03.007
19. Lee CP, Chen PJ, Chang CM. Heat stroke during treatment with olanzapine, trihexyphenidyl, and trazodone in a patient with schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr*. 2015;27(6):380-385. doi:10.1017/neu.2015.29
20. Bowyer JF, Hanig JP. Amphetamine- and methamphetamine-induced hyperthermia: Implications of the effects produced in brain vasculature and peripheral organs to forebrain neurotoxicity. *Temperature*. 2014;1(3):172-182. doi:10.4161/23328940.2014.982049
21. Verdejo-Garcia A, Crossin R. Nutritional and metabolic alterations arising from stimulant use: A targeted review of an emerging field. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;120:303-306. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.11.006
22. Hajat S, O'Connor M, Kosatsky T. Health effects of hot weather: from awareness of risk factors to effective health protection. *The Lancet*. 2010;375(9717):856-863. doi:10.1016/S0140-6736(09)61711-6
23. Crandall CG, Vongpatanasin W, Victor RG. Mechanism of Cocaine-Induced Hyperthermia in Humans. *Ann Intern Med*. 2002;136(11):785. doi:10.7326/0003-4819-136-11-200206040-00006
24. Parrott AC. MDMA and temperature: A review of the thermal effects of 'Ecstasy' in humans. *Drug Alcohol Depend*. 2012;121(1-2):1-9. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.08.012
25. Freedman RR, Johanson CE, Tancer ME. Thermoregulatory effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;183(2):248-256. doi:10.1007/s00213-005-0149-6
26. Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Le Blanc VT, Westaway K, Roughead EE. Increased risk of hospital admission for dehydration or heat-related illness after initiation of medicines: a sequence symmetry analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(5):503-507. doi:10.1111/jcpt.12418
27. Sagy I, Vodonos A, Novack V, Rogachev B, Haviv YS, Barski L. The Combined Effect of High Ambient Temperature and Antihypertensive Treatment on Renal Function in Hospitalized Elderly Patients. Eller K, ed. *PLOS ONE*. 2016;11(12):e0168504. doi:10.1371/journal.pone.0168504
28. Hix JK, Silver S, Sterns RH. Diuretic-Associated Hyponatremia. *Semin Nephrol*. 2011;31(6):553-566. doi:10.1016/j.semnephrol.2011.09.010
29. Lin Z, Wong LYF, Cheung BMY. Diuretic-induced hypokalaemia: an updated review. *Postgrad Med J*. 2022;98(1160):477-482. doi:10.1136/postgradmedj-2020-139701
30. Nam YH, Bilker WB, Leonard CE, Bell ML, Alexander LM, Hennessy S. Effect of statins on the association between high temperature and all-cause mortality in a socioeconomically disadvantaged population: a cohort study. *Sci Rep*. 2019;9(1):4685. doi:10.1038/s41598-019-41109-0
31. Nam YH, Bilker WB, Leonard CE, Bell ML, Hennessy S. Outdoor temperature and survival benefit of empiric potassium in users of furosemide in US Medicaid enrollees: a cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(2):e023809. doi:10.1136/bmjopen-2018-023809
32. Sica DA. Angiotensin II and Thirst: Therapeutic Considerations. *Congest Heart Fail*. 2001;7(6):325-328. doi:10.1111/j.1527-5299.2001.00274.x
33. Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT 2 Inhibitors: A Systematic Review of Diabetic Ketoacidosis and Related Risk Factors in the Primary Literature. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2017;37(2):187-194. doi:10.1002/phar.1881
34. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther*. 2016;38(12):2654-2664.e1. doi:10.1016/j.clinthera.2016.11.002
35. Manivannan A, Kabbani D, Levine D. Use of multiple anticholinergic medications can predispose patients to severe non-exertional hyperthermia. *BMJ Case Rep*. 2021;14(3):e239873. doi:10.1136/bcr-2020-239873
36. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a Measure of Drug-Related Anticholinergic Burden: Associations With Serum Anticholinergic Activity. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(12):1481-1486. doi:10.1177/0091270006292126
37. Nishtala PS, Salahudeen MS, Hilmer SN. Anticholinergics: theoretical and clinical overview. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(6):753-768. doi:10.1517/14740338.2016.1165664
38. Vanakoski J, Seppä T. Heat Exposure and Drugs: A Review of the Effects of Hyperthermia on Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34(4):311-322. doi:10.2165/00003088-199834040-00004

39. Gamboa L, Lafuente AS, Morera-Herreras T, Garcia M, Aguirre C, Lertxundi U. Analysis of heat stroke and heat exhaustion cases in EudraVigilance pharmacovigilance database. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79(5):679-685. doi:10.1007/s00228-023-03487-3
40. Andrews P, Anseeuw K, Kotecha D, Lapostolle F, Thanacoody R. Diagnosis and practical management of digoxin toxicity: a narrative review and consensus. *Eur J Emerg Med.* 2023;30(6):395-401. doi:10.1097/MEJ.0000000000001065