

Butlletí d'Antídots de Catalunya

Vol. 3, núm. 2 · juny – setembre de 2020



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí d'Antídots de Catalunya

- Evolució de la Xarxa d'Antídots de Catalunya: resum dels primers cinc anys (2015 – 2020).
- Ús de glucagó en un cas d'intoxicació greu per blocadors beta i antagonistes dels canals de calci.

Evolució de la Xarxa d'Antídots de Catalunya: resum dels primers cinc anys (2015 – 2020) ■

Núria Pi Sala. Grup de Treball d'Antídots de la Societat Catalana de Farmàcia Clínica.

■ Introducció

Nombroses publicacions han posat de manifest l'heterogeneïtat i la falta de disponibilitat d'alguns antídots en l'àmbit sanitari.¹⁻³ Factors com la urgència d'administració de l'antídot, la freqüència de presentació d'una intoxicació en una zona geogràfica, les dificultats d'adquirir-lo quan no està comercialitzat a Espanya, l'elevat cost d'alguns d'ells i el seu curt període de validesa, poden condicionar la disponibilitat dels antídots als hospitals.⁴

Davant la inquietud generada per aquesta situació, a l'any 2013 es va crear el Grup de Treball d'Antídots de la Societat Catalana de Farmàcia Clínica (SCFC), integrat per farmacèutics i toxicòlegs clínics amb experiència en el tractament d'intoxicacions agudes, tant en pacients adults com en pacients pediàtrics. El seu objectiu principal va ser l'establiment d'unes recomanacions de disponibilitat qualitativa i quantitativa d'antídots als hospitals en funció de la seva complexitat.⁵ Ateses les dificultats per aplicar-les, es va dissenyar una plataforma virtual que permetés localitzar de forma instantània els hospitals que disposen dels antídots amb més dificultats de disponibilitat i que, al mateix temps, en facilités els préstecs entre hospitals.⁶ D'aquesta manera, el juliol del 2015, va entrar en funcionament la Xarxa d'Antídots de Catalunya l'activitat de la qual, després de dos anys de rodatge, es va començar a estendre a la resta d'altres comunitats autònomes; actualment, ja són cinc les comunitats autònomes que s'hi han adherit (Illes Balears, Comunitat Valenciana, Aragó, Navarra i Múrcia).

La plataforma virtual destinada a la gestió d'antídots es va integrar a la pàgina web www.redantidotos.org, que ofereix informació

d'interès en relació amb els antidòts i que també possibilita formular consultes no urgents sobre toxicologia clínica en general i sobre els antidòts en particular. Els professionals sanitaris que ho desitgen poden obtenir informació relacionada amb la disponibilitat o utilització dels antidòts enviant un correu electrònic a consultas@redantidotos.org. Aquesta eina està gestionada pel Grup de Treball d'Antidòts de la SCFC i dona resposta a l'usuari en un termini molt breu de temps.

En col·laboració amb el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, el Grup de Treball d'Antidòts també va elaborar, l'any 2016, la *Guia d'antidòts per als centres hospitalaris de Catalunya*, una recomanació qualitativa i quantitativa actualitzada sobre els antidòts de què haurien de disposar els hospitals de Catalunya, en funció del nivell de complexitat assistencial que tinguin, i que estableix les indicacions toxicològiques i les recomanacions més consensuades de posologia d'aquests medicaments, tant en adults com en infants. Aquesta col·laboració inicial es va consolidar l'any 2019 amb la constitució del Comitè sobre l'ús d'Antidòts de Catalunya, amb la finalitat de promoure activitats formatives per actualitzar coneixements i aportar novetats sobre aquests fàrmacs a tots els professionals sanitaris implicats en l'atenció del pacient intoxicat així com activitats adreçades a millorar la disponibilitat dels antidòts als hospitals.

L'experiència dels primers anys ha estat molt positiva, tant pel nombre d'hospitals adherits com pel nombre de préstecs realitzats i de consultes toxicològiques rebudes. A continuació, es mostra com ha evolucionat la Xarxa d'Antidòts de Catalunya en aquests primers cinc anys de funcionament.

■ Nombre d'hospitals adherits a la Xarxa d'Antidòts de Catalunya

A l'agost del 2020, són 93 els hospitals públics i privats que formen part de la Xarxa d'Antidòts a tot l'estat espanyol. Catalunya és la comunitat autònoma amb major nombre d'hospitals adherits (57), seguida de la Comunitat Valenciana (9), les Illes Balears (8), Múrcia (8), Aragó (7) i Navarra (4).

Centrant-nos en les dades de Catalunya, dels 57 hospitals que en formen part, 14 són hospitals considerats d'alta tecnologia o de referència a nivell provincial (nivell B) i 43 són hospitals comarcals (nivell A). Barcelona és la província que compta amb més hospitals (39), seguida de Girona (10), Lleida (6) i Tarragona (2).

■ Nombre de préstecs realitzats

Des de la creació de la plataforma virtual, a Catalunya s'han registrat 89 préstecs que corresponen a 14 antidòts diferents. D'aquests, els antidòts que més s'han sol·licitat han estat els següents: els anticossos antidigoxina (18), per revertir les complicacions de la intoxicació digitàlica; el sèrum antiofídic (12), per neutralitzar el verí inoculat en les mossegades d'escurçó; el glucagó (9), per tractar la intoxicació per blocadors β ; i el dantrolè (9), per tractar la hipertèrmia maligna i la síndrome neurolèptica maligna (taula 1).

Taula 1: Relació dels préstecs realitzats

Antidòt	Nombre de préstecs
Anticossos antidigoxina	18
Sèrum antiofídic	12
Dantrolè	9
Glucagó	9
Fomepizole	7
Sèrum antitoxina botulínica	6
Silibinina	6
Idarucizumab	5
Etanol	4
Hidroxocobalamina	4
Pralidoxima	4
EDTA	3
Defibrotida	1
Fisostigmina	1
Total	89

En relació amb la classificació dels hospitals que han efectuat els préstecs, aproximadament la meitat s'han realitzat entre dos hospitals d'alta complexitat (51,7%). Un 30,3% de les sol·licituds s'han realitzat des d'un hospital comarcal a un hospital d'alta complexitat; un 14,6% dels préstecs han estat demanats des d'un hospital d'alta complexitat a un

hospital comarcal; i només un 3,4% dels préstecs s'han dut a terme entre dos hospitals comarcals. Aquestes dades posen de manifest que la Xarxa permet una millor gestió dels recursos a tots els nivells assistencials.

Si ens fixem en la quantitat de préstecs sol·licitats anualment, l'any 2018 va ser el període que més peticions es van registrar (taula 2). Tot i que semblava que la tendència anava en augment, en aquests últims mesos s'ha observat una disminució de les sol·licituds. Aquest fet podria relacionar-se amb la pandèmia per la COVID-19 ja que, coincidint amb aquesta situació epidemiològica, s'ha constatat una reducció de les urgències toxicològiques en els hospitals.⁷

Taula 2. Préstecs sol·licitats per períodes

Període	Nombre de préstecs
Juliol 2015 - Desembre 2015	3
Gener 2016 - Desembre 2016	13
Gener 2017 - Desembre 2017	22
Gener 2018 - Desembre 2018	24
Gener 2019 - Desembre 2019	19
Gener 2020 - Juliol 2020	8
Total	89

■ Consultes toxicològiques rebudes

Pel que fa a les consultes toxicològiques, durant aquests cinc anys de funcionament se n'han respost un total de 122. No s'han comptabilitzat les preguntes relacionades amb el funcionament de la plataforma virtual, ni les que no han estat formulades per professionals sanitaris, perquè no tenien caràcter científic o assistencial.

La disponibilitat i els problemes de subministrament dels antidòts és la temàtica que més dubtes ha generat entre els professionals sanitaris (22,1%). Seguidament, el tema que més consultes ha produït, sobretot a l'inici d'aquest projecte, han estat les qüestions relacionades amb les recomanacions sobre la dotació qualitativa i quantitativa d'aquests fàrmacs (19,7%). El tractament específic d'intoxicacions (14,8%), l'evidència científica disponible (13,1%), aspectes relacionats amb l'administració d'antidòts

(10,6%), preguntes sobre les característiques tècniques dels antidòts (8,2%) i les relacionades amb la descontaminació digestiva (8,2%) són altres temes que s'han formulat a través del correu electrònic. A la taula 3 es mostra un recull de totes les consultes toxicològiques que s'han respost durant aquests cinc anys.

Taula 3. Temàtica de les consultes rebudes

Disponibilitat i problemes de subministrament (27 consultes; 22,1%)

Sèrum antiofídric de diferents espècies de serps (8); idarucizumab (6); com aconseguir antidòts en cas de catàstrofe (2); fomepizol (2); silibinina (2); andexanet (1); anticossos antidigoxina (1); blau de metilè (1); dimercaprol (1); fisostigmina (1); protamina (1) i triacetat d'uridina (1).

Estocs d'antidòts (24 consultes; 19,7%)

Dotació de determinats antidòts segons les característiques de l'hospital (24).

Tractament específic d'intoxicacions (18 consultes; 14,8%)

Posologia de les emulsions lipídiques (5); del sèrum antiofídric (2); de l'alcohol absolut (1); de la protamina (1); i del tiosulfat de sodi (1).

Tractament d'intoxicacions per anestèsics locals (1); àcid sulfhídric (1); àntrax (1); bolets (1); lleixiu (1); plom (1); tal·li (1) i calamina (1).

Evidència científica (16 consultes; 13,1%)

Ús de determinats antidòts (6); saturnisme per bales (2); sèrum antiofídric (2); sèrum antiloxòsceles (1); bioterrorisme (1); toxina vegetal ricina (1); toxicitat per adelfes (1); verí de gripau (1) i verola (1).

Administració d'antidòts (13 consultes; 10,6%)

Carnitina (2); dantrolè (2); emulsió lipídica (2); protamina (2); blau de metilè (1); folinat de calci (1); glucagó (1); gluconat de calci (1) i silibinina (1).

Característiques tècniques dels antidòts (10 consultes; 8,2%)

Composició Viperfav® vs. Snake Venom Antiserum® (9) i edetat de sodi i calci (1).

Descontaminació (10 consultes; 8,2%)

Xarop d'ipeacuana (6); sulfat de sodi vs. sulfat de magnesi (2), carbó activat (1) i Diphoterine® (1).

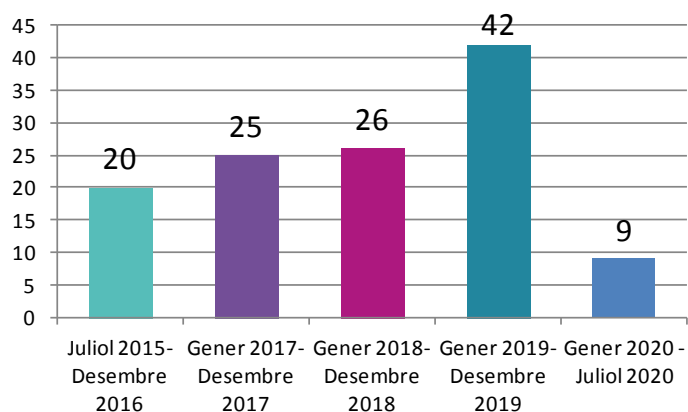
Altres (4 consultes; 3,3%)

Facturació (2); mostres (1) i additius (1).

Els farmacèutics hospitalaris són els professionals que més consultes han formulat, sobretot en relació amb la disponibilitat dels antídots. Les qüestions exposades pel col·lectiu mèdic s'han centrat principalment en dos aspectes: el tractament específic de les intoxicacions i l'evidència científica disponible relacionada amb l'ús dels antídots.

Si repassem les consultes rebudes per períodes, observem que hi ha una tendència a l'alça, excepte el primer semestre de l'any 2020 (figura 1). Segurament aquesta disminució de les consultes toxicològiques rebudes en aquests últims mesos rau també en l'efecte que la pandèmia per la COVID-19 ha tingut en tot el sistema sanitari.

Figura 1. Relació de les consultes rebudes per períodes



■ Conclusions

Analitzant les dades exposades, es constata que la Xarxa d'Antídots de Catalunya s'ha mostrat com una eina útil per ajudar en el tractament del pacient intoxicat, ja que ha permès el préstec d'antídots entre hospitals sempre que s'ha necessitat. La secció destinada a la resolució de consultes també ha permès millorar l'atenció del pacient intoxicat solucionant els dubtes que els professionals sanitaris han tingut en relació amb la disponibilitat i la utilització dels antídots.

En definitiva, la Xarxa d'Antídots de Catalunya ha tingut molt bona acollida entre els hospitals catalans i, de ben segur, continuarà amb la mateixa dinàmica en els pròxims anys.

■ Bibliografia

- ¹ Nogué S, Munné P, Soy D, Millá J. Disponibilidad, utilidad y coste de los antídotos en Cataluña. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:609-13.
- ² Aguilar R, Soy D, Nogué S. Disponibilidad de antídotos en los ámbitos sanitarios de Cataluña. *Med Clin (Barc)*. 2006;127;20:770-3.
- ³ Dart RC, Borron SW, Caravati EM, Cobaugh DJ, Curry SC, Falk JL, et al. Expert consensus guidelines for stocking of antidotes in hospitals that provide emergency care. *Ann Emerg Med*. 2009;54(3):386-94.e1.
- ⁴ Aguilar R, García M, Broto A, Fernández de Gamarra E, Martínez L, Nogué S. Xarxa d'antídots de Catalunya. Noves tecnologies informàtiques aplicades a la millora de la disponibilitat. *Ann Medicina*. 2017;100:68-72.
- ⁵ Aguilar-Salmerón R, Martínez-Sánchez L, Broto-Sumalla A, Fernández de Gamarra-Martínez E, García-Peláez M, Nogué-Xarau S. Xarxa d'antídots de Catalunya. Recomendaciones de disponibilidad y utilización de los antídotos en los hospitales según su nivel de complejidad asistencial. *Emergencias*. 2016;28:45-54.
- ⁶ Aguilar-Salmerón R, Fernández de Gamarra-Martínez E, García-Peláez M, Broto-Sumalla A, Martínez-Sánchez L, Nogué-Xarau S. Creation of a virtual antidotes network between pharmacy departments of catalan hospitals. *Farm Hosp*. 2017;41(3):317-33.
- ⁷ Puigurri Ferrando J, Salgado-García E, Nogué-Xarau S. Intoxicaciones atendidas en urgencias durante el confinamiento por la pandemia del COVID-19. *Emergencias*. 2020;32:300-1.

Ús de glucagó en un cas d'intoxicació greu per blocadors beta i antagonistes dels canals de calci ■

Dr. Emilio José Salgado García. Unitat de Toxicologia Clínica. Àrea d'Urgències. Hospital Clínic. Barcelona.

■ Introducció

Les intoxicacions per medicaments cardiovasculars, malgrat ser infreqüents, són potencialment letals i poden requerir un maneig intensiu, tant de suport com de descontaminació, a més de l'ús de determinats fàrmacs per contrarestar-ne l'efecte deleteri.

En l'informe anual de l'*American Association of Poison Control Centers / National Poison Data System* (NPDS) del 2018,¹ hi consta que aquest grup farmacològic va estar implicat en el 4,37% dels casos registrats (2,52% com a substància única); no obstant això, els blocadors dels canals del calci (BCC) van ocupar la sisena posició en el rànquing de les substàncies més letals (4,93% de les defuncions registrades; 6,43% com a substància única), seguits pels blocadors beta (BB) (3,90% de les morts; 3,05% com a substància única). A més, els fàrmacs cardiovasculars es van relacionar amb el 5,41% de les morts per intoxicacions en els infants amb edats ≤ 5 anys.

A continuació, s'exposa el cas d'una intoxicació greu per aquests fàrmacs i el seu maneig clínic.

■ Presentació del cas

Dona de 26 anys i 80 kg de pes, sense antecedents mèdics rellevants, que va ser atesa en el Servei d'Urgències de l'Hospital Clínic de Barcelona després

que els serveis d'emergències mèdiques extrahospitalaris (SEM) fossin alertats des del seu domicili. Havia ingerit, 210 minuts abans, una quantitat indeterminada d'alcohol etílic, a més dels fàrmacs següents: amlodipina 140 mg, propranolol 680 mg, diazepam 145 mg, paracetamol 7,5 g (94 mg/kg), àcid acetilsalicílic 7,8 g (98 mg/kg), antiinflamatoris no esteroïdals [naproxèn 17,5 g i ibuprofèn 10,2 g (128 mg/kg)], atorvastatina 120 mg i 6 comprimits d'Strepsils® (1,2 mg d'alcohol 2,4-diclorobenzílic i 0,6 mg d'amilmetacresol).

Quan va arribar a Urgències, la pacient es trobava hemodinàmicament estable, amb disminució del nivell de consciència [*Glasgow Coma Scale* (GCS) 8], que va millorar després de l'administració intravenosa (i.v.) de 0,25 mg de flumazenil (GCS: 13-14). La gasometria venosa, l'hemograma, la glucosa, la funció renal, la funció hepàtica, la creatina-cinasa i els ions no van mostrar alteracions. L'etanolèmia va ser d'1,72 g/L i la concentració de paracetamol sèric, indetectable. L'ECG va mostrar un ritme sinusal amb QTc i QRS normals.

Es van administrar 25 g de carbó activat per via oral, que la pacient va vomitar, juntament amb blísters sencers de la medicació ingerida. Vuitanta minuts després de la seva arribada a Urgències, va presentar una hipotensió progressiva, sense bradicàrdia associada, resistent a la infusió de sèrums cristal·loïdes (1.500 ml de sèrum salí al 0,9%), per la qual cosa es va iniciar una perfusió de noradrenalina (inicialment a dosi de 0,22 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, que es va incrementar progressivament fins a 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Es van administrar 6 mg de glucagó i. v. en embolada, seguit d'una perfusió a 4 mg/h. La pacient va ser traslladada a una unitat de cures intensives (UCI) 4 hores després de la seva arribada. Allà es van mantenir les perfusions de glucagó i noradrenalina. Després de 7 hores de la seva arribada a l'Hospital se li van administrar 2 ampul·les de gluconat de calci al 10% i. v. (184, 4 mg de calci elemental). El nivell de consciència de la pacient durant aquest període es va mantenir estable, amb somnolència lleu. L'ecocardiografia transtoràcica realitzada a peu de llit no va mostrar signes de disfunció ventricular. La diüresi es va mantenir estable, amb una progressiva normalització hemodinàmica, per la qual cosa es van

poder suspendre les perfusions de glucagó 8 hores després i de noradrenalina 14 hores després de la seva arribada a l'Hospital. Es va sol·licitar una salicilèmia, 14 hores de la ingesta, que va ser de 66,2 µg/ml (rang 50-200). No es van registrar altres alteracions analítiques destacables. La pacient va ser traslladada a una unitat d'hospitalització convencional 36 hores després de la seva arribada a Urgències i va ser donada d'alta hospitalària el tercer dia d'ingrés, després de la pertinent valoració psiquiàtrica.

■ Discussió

La pacient del cas exposat va desenvolupar un xoc distributiu amb un probable component de vasoparàlisi secundari a una sobredosi del BCC dihidropiridínic amlodipina en combinació amb el BB no selectiu propranolol. Entre les estratègies farmacològiques per contrarestar la seva toxicitat, s'ha estudiat l'efecte dels fàrmacs vasoactius (noradrenalina, dobutamina), l'atropina (en la toxicitat per BB), la infusió de calci (en els BCC), la infusió de dosis altes d'insulina (amb glucosa i potassi), el glucagó, el blau de metilè i l'emulsió lipídica, entre altres.²

El glucagó és una hormona de contrarregulació de naturalesa proteica, amb un pes molecular de 3500 Da, secretada per les cèl·lules α del pàncrees endocrí com a resposta a la hipoglucèmia. El seu volum de distribució és de 0,25 L/kg i té una ràpida metabolització sèrica, hepàtica i renal, per la qual cosa la seva semivida d'eliminació és breu (8-18 minuts).³ Clàssicament s'ha fet servir per al maneig ambulatori de la hipoglucèmia insulínica i, en toxicologia clínica, a partir dels anys setanta del segle passat, en el tractament de les intoxicacions per BB i BCC. Els estudis científics que n'avalen l'ús estan basats en experimentació animal i en la publicació de casos clínics.^{4,5}

En l'organisme es troben receptors de glucagó, a més del fetge i el ronyó, a les cèl·lules pancreàtiques, en els cardiomiòcits i a l'escorça cerebral. El seu mecanisme d'acció és augmentar la contractilitat miocardiàca, la freqüència cardíaca i la pressió

arterial mitjançant l'increment intracel·lular miocardiàc del monofosfat d'adenosina cíclic (AMPc) per una via diferent del receptor β -adrenèrgic. Aquest augment d'AMPc a la cèl·lula miocardiàca causaria un augment de la concentració de calci al reticle sarcoplasmàtic, fet pel qual s'incrementaria la contracció, i, a les cèl·lules cronotròpiques, un augment de la freqüència, tant en el node sinusal com en l'auriculoventricular (AV). El seu efecte és limitat en el temps, probablement a causa de la dessensibilització dels receptors (taquifilàxia).

Altres efectes observats experimentalment són la inhibició de la fosfodiesterasa 3 (PDE3), que potenciaria la formació d'AMPc, i l'estimulació de la fosfolipasa A2 per un fragment del glucagó, que afavoriria la formació d'àcid araquidònic, i aquest, la contractilitat miocardiàca.

En relació amb la seva eficàcia clínica, en els casos greus d'intoxicacions per BB no s'ha demostrat que millori la supervivència, comparada amb l'administració d'altres dosis d'insulina o de l'emulsió lipídica.⁶ De fet, les últimes recomanacions clíniques prefereixen la infusió d'altres dosis d'insulina en el maneig del xoc refractari per BB associat a una disfunció miocardiàca, encara que el seu nivell d'evidència és baix.^{2,5} Quant al seu potencial benefici en les intoxicacions greus per BCC, el nivell d'evidència és encara més escàs.⁴

Es recomana una dosi inicial de glucagó de 50 µg/kg i.v. (3-5 mg en un adult de 70 kg), infosos en 3-10 minuts, seguida d'una perfusió de 2-5 mg/h, que es modificaria segons la resposta hemodinàmica (dosi màxima 10 mg/h).

Els seus efectes adversos són dependents de la dosi, i s'han descrit nàusees i vòmits (en infusió ràpida), hiperglucèmia inicial, seguida d'hipoglucèmia i hipocalèmia (secundàries a la secreció compensadora d'insulina), relaxació del múscul llis i, de forma excepcional, urticària, destret respiratori i hipotensió.

En el cas presentat, sembla que la infusió de noradrenalina i glucagó van millorar els paràmetres hemodinàmics de la pacient; potser el glucagó va poder contrarestar la toxicitat miocardiàca del

propranolol, encara que el seu efecte net és difícil de demostrar.

■ Bibliografia

¹ Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Beuhler MC, Rivers LJ, et al. 2018 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 36th Annual Report. Clin Toxicol (Phila). 2019;57(12):1220-413.

² Graudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. Br J Clin Pharmacol. 2016; 81(3):453-61.

³ Howland MA, Smith SW. Antidotes in depth. Glucagon. A: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 11th ed. McGraw-Hill; 2019;941-4.

⁴ St-Onge M, Dubé PA, Gosselin S, Guimont C, Godwin J, Archambault PM, et al. Treatment for calcium channel blocker poisoning: a systematic review. Clin Toxicol (Phila). 2014;52(9): 926-44.

⁵ Rotella JA, Greene SL, Koutsogiannis Z, Graudins A, Leang YH, Kuan K, et al. Treatment for beta-blocker poisoning: a systematic review. Clin Toxicol (Phila). 2020;58(10):943-83.

⁶ Gerwin H, Behrman A, Goetz R, Otten E, Foertsch M, Hillebrand K, et al. Predictors of response to insulin, glucagon, and lipid emulsion in antihypertensive overdose. Crit Care Med. 2015;43(1):32.

© 2018. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Maria Sardà

Subdirectora: Clara Pareja

Comitè editorial: Raquel Aguilar, Edurne Fernández de Gamarra, Milagros García, M. José Gaspar, M. Angels Gispert, Anna M. Jambrina, Lúdia Martínez, Santiago Nogué, Núria Pi, Manel Rabanal.

Subscripcions: Si voleu rebre aquest butlletí caldrà que ens feu arribar una petició per correu electrònic a l'adreça electrònica butlletiantidots@gencat.cat, indicant el vostre nom i l'adreça de correu electrònic on voleu rebre el butlletí.

ISSN: 2604-7721.

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/BAC/>

Alguns drets reservats:



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement - NoComercial - SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>