

Butlletí d'Antídots de Catalunya

Vol. 3, núm. 2 · junio – septiembre de 2020



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Boletín de Antídotos de Cataluña

- Evolución de la Red de Antídotos de Cataluña: resumen de los primeros cinco años (2015 – 2020).
- Uso de glucagón en un caso de intoxicación grave por bloqueantes beta y antagonistas de los canales de calcio.

Evolución de la Red de Antídotos de Cataluña: resumen de los primeros cinco años (2015 – 2020) ■

Núria Pi Sala. Grupo de Trabajo de Antídotos de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica.

■ Introducción

Numerosas publicaciones han puesto de manifiesto la heterogeneidad y la falta de disponibilidad de algunos antídotos en el ámbito sanitario.¹⁻³ Factores como la urgencia de administración del antídoto, la frecuencia de presentación de una intoxicación en una zona geográfica, las dificultades para adquirirlo cuando no está comercializado en España, el elevado coste de alguno de ellos y su corto periodo de validez, pueden condicionar la disponibilidad de los antídotos en los hospitales.⁴

Ante la inquietud generada por esta situación, en el año 2013 se creó el Grupo de Trabajo de Antídotos de la Societat Catalana de Farmàcia Clínica (SCFC), integrado por farmacéuticos y toxicólogos clínicos con experiencia en el tratamiento de intoxicaciones agudas, tanto en pacientes adultos como en pacientes pediátricos. El objetivo principal del grupo fue el establecimiento de unas recomendaciones de disponibilidad cualitativa y cuantitativa de antídotos en los hospitales en función de su complejidad.⁵ Debido a las dificultades para aplicarlas, se diseñó una plataforma virtual que permitiera localizar de forma instantánea los hospitales que disponen de los antídotos con más dificultades de disponibilidad y que, al mismo tiempo, facilitara los préstamos entre hospitales.⁶ De esta manera, en julio del 2015, entró en funcionamiento la Red de Antídotos de Cataluña cuya actividad, después de dos años de rodaje, se empezó a extender al resto de comunidades autónomas; actualmente, ya son cinco las comunidades autónomas que se han adherido (Islas Baleares, Comunidad Valenciana, Aragón, Navarra y Murcia).

La plataforma virtual destinada a la gestión de antídotos se integró en la página web

www.redantidotos.org, que ofrece información de interés en relación con los antidotos y que también posibilita formular consultas no urgentes sobre toxicología clínica en general y sobre los antidotos en particular. Los profesionales sanitarios que lo desean pueden obtener información relacionada con la disponibilidad o utilización de los antidotos enviando un correo electrónico a consultas@redantidotos.org. Esta herramienta está gestionada por el Grupo de Trabajo de Antidotos de la SCFC y da respuesta al usuario en un plazo muy breve de tiempo.

En colaboración con el Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña, el Grupo de Trabajo de Antidotos también elaboró, el año 2016, la *Guía de antidotos para los centros hospitalarios de Cataluña*, una recomendación cualitativa y cuantitativa actualizada sobre los antidotos que tendrían que disponer los hospitales de Cataluña, en función del nivel de su complejidad asistencial, y que establece las indicaciones toxicológicas y las recomendaciones más consensuadas de posología de estos medicamentos, tanto en adultos como en niños. Esta colaboración inicial se consolidó el año 2019 con la constitución del Comité sobre el uso de Antidotos de Cataluña, con la finalidad de promover actividades formativas para actualizar conocimientos y aportar novedades sobre estos fármacos a todos los profesionales sanitarios implicados en la atención del paciente intoxicado, así como actividades dirigidas a mejorar la disponibilidad de los antidotos en los hospitales.

La experiencia de los primeros años ha sido muy positiva, tanto por el número de hospitales adheridos como por el número de préstamos realizados y de consultas toxicológicas recibidas. A continuación, se expone cómo ha evolucionado la Red de Antidotos de Cataluña en estos primeros cinco años de funcionamiento.

■ Número de hospitales adheridos a la Red de Antidotos de Cataluña

En agosto de 2020, son 93 los hospitales públicos y privados que forman parte de la Red de Antidotos en todo el estado español. Cataluña es la comunidad

autónoma con mayor número de hospitales adheridos (57), seguida de la Comunidad Valenciana (9), las Islas Baleares (8), Murcia (8), Aragón (7) y Navarra (4).

Centrándonos en los datos de Cataluña, de los 57 hospitales que forman parte de ella, 14 son hospitales considerados de alta tecnología o de referencia a nivel provincial (nivel B) y 43 son hospitales comarcales (nivel A). Barcelona es la provincia que cuenta con más hospitales (39), seguida de Girona (10), Lleida (6) y Tarragona (2).

■ Número de préstamos realizados

Desde la creación de la plataforma virtual, en Cataluña se han registrado 89 préstamos que corresponden a 14 antidotos diferentes. De estos, los antidotos que más se han solicitado han sido los siguientes: los anticuerpos antidigoxina (18), para revertir las complicaciones de la intoxicación digitálica; el suero antiofídico (12), para neutralizar el veneno inoculado en las mordeduras de víbora; el glucagón (9), para tratar la intoxicación por bloqueantes β ; y el dantroleno (9), para tratar la hipertermia maligna y el síndrome neuroléptico maligno (tabla 1).

Tabla 1. Relación de los préstamos realizados

Antidoto	Número de préstamos
Anticuerpos antidigoxina	18
Suero antiofídico	12
Dantroleno	9
Glucagón	9
Fomepizol	7
Suero antitoxina botulínica	6
Silibinina	6
Idarucizumab	5
Etanol	4
Hidroxocobalamina	4
Pralidoxima	4
EDTA	3
Defibrotida	1
Fisostigmina	1
Total	89

En relación con la clasificación de los hospitales que han efectuado los préstamos, aproximadamente la

mitad se han realizado entre dos hospitales de alta complejidad (51,7%). Un 30,3% de las solicitudes se han realizado desde un hospital comarcal a un hospital de alta complejidad; un 14,6% de los préstamos han sido pedidos desde un hospital de alta complejidad a un hospital comarcal; y sólo un 3,4% de los préstamos se han llevado a cabo entre dos hospitales comarcales. Estos datos ponen de manifiesto que la Red permite una mejor gestión de los recursos en todos los niveles asistenciales.

Si nos fijamos en la cantidad de préstamos solicitados anualmente, el año 2018 fue el periodo que más peticiones se registraron (tabla 2). Aunque parecía que la tendencia iba en aumento, en estos últimos meses se ha observado una disminución de las solicitudes. Este hecho podría relacionarse con la pandemia por la COVID-19 ya que, coincidiendo con esta situación epidemiológica, se ha constatado una reducción de las urgencias toxicológicas en los hospitales.⁷

Tabla 2. Préstamos solicitados por periodos

Periodo	Número de préstamos
Julio 2015 - Diciembre 2015	3
Enero 2016 - Diciembre 2016	13
Enero 2017 - Diciembre 2017	22
Enero 2018 - Diciembre 2018	24
Enero 2019 - Diciembre 2019	19
Enero 2020 - Julio 2020	8
Total	89

■ Consultas toxicológicas recibidas

Con respecto a las consultas toxicológicas, durante estos cinco años de funcionamiento se han respondido un total de 122. No se han contabilizado las preguntas relacionadas con el funcionamiento de la plataforma virtual, ni las que no han sido formuladas por profesionales sanitarios, por carecer de carácter científico o asistencial.

La disponibilidad y los problemas de suministro de los antidotos es la temática que más dudas ha generado entre los profesionales sanitarios (22,1%). Seguidamente, el tema que más consultas ha producido, sobre todo al inicio de este proyecto, han

sido las cuestiones relacionadas con las recomendaciones sobre la dotación cualitativa y cuantitativa de estos fármacos (19,7%). El tratamiento específico de intoxicaciones (14,8%), la evidencia científica disponible (13,1%), aspectos relacionados con la administración de antidotos (10,6%), preguntas sobre las características técnicas de los antidotos (8,2%) y las relacionadas con la descontaminación digestiva (8,2%) son otros temas que se han formulado a través del correo electrónico. En la tabla 3 se muestra una recopilación de todas las consultas toxicológicas que se han respondido durante estos cinco años.

Tabla 3. Temática de las consultas recibidas

Disponibilidad y problemas de suministro (27 consultas; 22,1%)

Suero antiofídico de diferentes especies de serpientes (8); idarucizumab (6); como conseguir antidotos en caso de catástrofe (2); fomepizol (2); silibinina (2); andexanet (1); anticuerpos antidigoxina (1); azul de metileno (1); dimercaprol (1); fisostigmina (1); protamina (1) y triacetato de uridina (1).

Stocks de antidotos (24 consultas; 19,7%)

Dotación de determinados antidotos según las características del hospital (24).

Tratamiento específico de intoxicaciones (18 consultas; 14,8%)

Posología de las emulsiones lipídicas (5); del suero antiofídico (2); del alcohol absoluto (1); de la protamina (1); y del tiosulfato de sodio (1).

Tratamiento de intoxicaciones por anestésicos locales (1); ácido sulfhídrico (1); ántrax (1); setas (1); lejía (1); plomo (1); talio (1) y calamina (1).

Evidencia científica (16 consultas; 13,1%)

Uso de determinados antidotos (6); saturnismo por balas (2); suero antiofídico (2); suero antiloxóceles (1); bioterrorismo (1); toxina vegetal ricina (1); toxicidad por adelfas (1); veneno de sapo (1) y viruela (1).

Administración de antidotos (13 consultas; 10,6%)

Carnitina (2); dantroleno (2); emulsión lipídica (2); protamina (2); azul de metileno (1); folinato cálcico (1); glucagón (1); gluconato de calcio (1) y silibinina (1).

Características técnicas de los antídotos (10 consultas; 8,2%)

Composición Viperfav® vs. Snake Venom Antiserum®(9) y edetato de calcio y sodio (1).

Descontaminación (10 consultas; 8,2%)

Jarabe de ipecacuana (6); sulfato de sodio vs. sulfato de magnesio (2); carbón activado (1) y Diphoterine® (1).

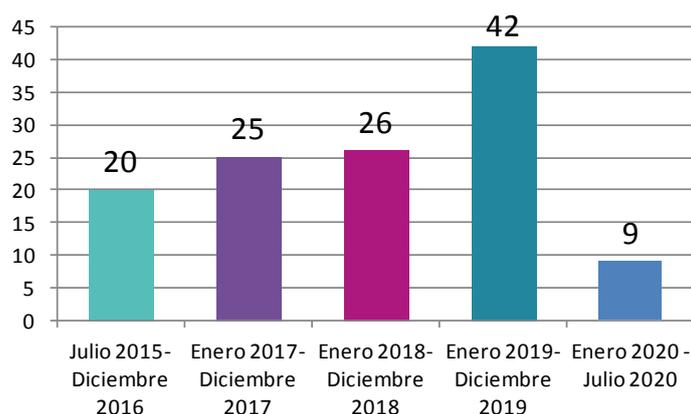
Otras (4 consultas; 3,3%)

Facturación (2); muestras (1) y aditivos (1).

Los farmacéuticos hospitalarios son los profesionales que más consultas han formulado, sobre todo en relación a la disponibilidad de los antídotos. Las cuestiones expuestas por el colectivo médico se han centrado principalmente en dos aspectos: el tratamiento específico de las intoxicaciones y la evidencia científica disponible relacionada con el uso de los antídotos.

Si repasamos las consultas recibidas por periodos, observamos que hay una tendencia al alza, excepto el primer semestre del año 2020 (figura 1). Seguramente esta disminución de las consultas toxicológicas recibidas de estos últimos meses radica también en el efecto que la pandemia por la COVID-19 ha tenido en todo el sistema sanitario.

Figura 1. Relación de las consultas recibidas por periodos



■ Conclusiones

Analizando los datos expuestos, se constata que la Red de Antídotos de Cataluña se ha mostrado como una herramienta útil para ayudar en el tratamiento del paciente intoxicado, ya que ha permitido el

préstamo de antídotos entre hospitales siempre que se ha requerido. La sección destinada a la resolución de consultas también ha permitido mejorar la atención al paciente intoxicado solventando las dudas que los profesionales sanitarios han tenido en relación con la disponibilidad y la utilización de los antídotos.

En definitiva, la Red de Antídotos de Cataluña ha tenido muy buena acogida entre los hospitales catalanes y, con toda seguridad, continuará con la misma dinámica en los próximos años.

■ Bibliografía

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 Puiguriguer 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.

Uso de glucagón en un caso de intoxicación grave por bloqueantes beta y antagonistas de los canales de calcio ■

Dr. Emilio José Salgado García. Unidad de Toxicología Clínica. Área de Urgencias. Hospital Clínic. Barcelona.

■ Introducción

Las intoxicaciones por medicamentos cardiovasculares, pese a ser infrecuentes, son potencialmente letales y pueden requerir un manejo intensivo, tanto de soporte como de descontaminación, además del uso de determinados fármacos para contrarrestar su efecto deletéreo.

En el informe anual de la *American Association of Poison Control Centers / National Poison Data System* (NPDS) del año 2018,¹ consta que este grupo farmacológico estuvo implicado en el 4,37% de los casos registrados (2,52% como sustancia única); sin embargo, los bloqueantes de los canales de calcio (BCC) ocuparon el sexto puesto en el *ranking* de las sustancias más letales (4,93% de los decesos registrados; 6,43% como sustancia única), seguido por los bloqueantes beta (BB) (3,90% de los fallecimientos; 3,05% como sustancia única). Además, los fármacos cardiovasculares se relacionaron con el 5,41% de los fallecimientos por intoxicaciones en los niños con edades ≤ 5 años.

A continuación, se expone el caso de una intoxicación grave por estos fármacos y su manejo clínico.

■ Presentación del caso

Mujer de 26 años y 80 kg de peso, sin antecedentes médicos relevantes, que fue atendida en el Servicio

de Urgencias del Hospital Clínic de Barcelona tras ser alertados los servicios de emergencias médicas extrahospitalarios (SEM) desde su domicilio. Había ingerido, 210 minutos antes, una cantidad indeterminada de alcohol etílico, además de los siguientes fármacos: amlodipino 140 mg, propranolol 680 mg, diazepam 145 mg, paracetamol 7,5 g (94 mg/kg), ácido acetilsalicílico 7,8 g (98 mg/kg), antiinflamatorios no esteroideos [naproxeno 17,5 g e ibuprofeno 10,2 g (128 mg/kg)], atorvastatina 120 mg y 6 comprimidos de Strepils® (1,2 mg de alcohol 2,4-diclorobencílico y 0,6 mg de amilmetacresol).

A su llegada a Urgencias, la paciente se encontraba hemodinámicamente estable, con disminución del nivel de conciencia [*Glasgow Coma Scale* (GCS) 8], que mejoró tras la administración intravenosa (i.v.) de 0,25 mg de flumazenilo (GCS: 13-14). La gasometría venosa, el hemograma, la glucosa, la función renal, la función hepática, la creatina-cinasa y los iones no mostraron alteraciones. La etanolemia fue de 1,72 g/L y la concentración de paracetamol sérico, indetectable. El ECG mostró un ritmo sinusal con QTc y QRS normales.

Se administraron 25 g de carbón activado por vía oral, que la paciente vomitó, junto con blísteres enteros de la medicación ingerida. A los 80 minutos de su llegada a Urgencias, presentó una hipotensión progresiva, sin bradicardia asociada, resistente a la infusión de sueros cristaloides (1.500 ml de suero salino al 0,9%), por lo que se inició una perfusión de noradrenalina (inicialmente a dosis de 0,22 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, que se incrementó progresivamente hasta 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Se administraron 6 mg de glucagón i.v. en bolus, seguido de una perfusión a 4 mg/h. La paciente fue trasladada a una unidad de cuidados intensivos (UCI) a las 4 horas de su llegada. Allí se mantuvieron las perfusiones de glucagón y noradrenalina. A las 7 horas de su llegada al Hospital se le administraron 2 ampollas de gluconato de calcio al 10% i.v. (184, 4 mg de calcio elemental). El nivel de conciencia de la paciente durante este periodo se mantuvo estable, con somnolencia leve. La ecocardiografía transtorácica realizada a pie de cama no mostró signos de disfunción ventricular. La diuresis se mantuvo estable, con una progresiva normalización hemodinámica, por lo que se pudieron suspender las

perfusiones de glucagón a las 8 horas y de noradrenalina a las 14 horas de su llegada al Hospital. Se solicitó una salicilemia a las 14 horas de la ingesta que fue de 66,2 µg/ml (rango 50-200). No se registraron otras alteraciones analíticas destacables. La paciente fue trasladada a una unidad de hospitalización convencional a las 36 horas de su llegada a Urgencias y fue dada de alta hospitalaria el tercer día de ingreso, tras la pertinente valoración psiquiátrica.

■ Discusión

La paciente del caso expuesto desarrolló un *shock* distributivo con un probable componente vasopléjico secundario a una sobredosis del BCC dihidropiridínico amlodipino en combinación con el BB no selectivo propranolol. Entre las estrategias farmacológicas para contrarrestar su toxicidad, se ha estudiado el efecto de los fármacos vasoactivos (noradrenalina, dobutamina), la atropina (en la toxicidad por BB), la infusión de calcio (en los BCC), la infusión de dosis altas de insulina (con glucosa y potasio), el glucagón, el azul de metileno y la emulsión lipídica, entre otros.²

El glucagón es una hormona contrarreguladora de naturaleza proteica, con un peso molecular de 3500 Da, secretada por las células α del páncreas endocrino en respuesta a la hipoglucemia. Su volumen de distribución es de 0,25 L/kg y tiene una rápida metabolización sérica, hepática y renal, por lo que su semivida de eliminación es breve (8-18 minutos).³ Clásicamente se ha empleado para el manejo ambulatorio de la hipoglucemia insulínica y, en toxicología clínica, a partir de los años setenta del siglo pasado, en el tratamiento de las intoxicaciones por BB y BCC. Los estudios científicos que avalan su uso están basados en experimentación animal y en la publicación de casos clínicos.^{4,5}

En el organismo se encuentran receptores de glucagón, además de en el hígado y el riñón, en las células pancreáticas, en los miocardiocitos y en la corteza cerebral. Su mecanismo de acción es aumentar la contractilidad miocárdica, la frecuencia cardíaca y la presión arterial mediante el incremento intracelular miocárdico del monofosfato de

adenosina cíclico (AMPC) por una vía diferente del receptor β -adrenérgico. Este aumento de AMPC en la célula miocárdica causaría un aumento de la concentración de calcio en el retículo sarcoplásmico, incrementándose así la contracción y, en las células cronotrópicas, un aumento de la frecuencia, tanto en el nodo sinusal como en el aurículoventricular (AV). Su efecto es limitado en el tiempo, probablemente debido a la desensibilización de los receptores (taquifilaxia).

Otros efectos observados experimentalmente son la inhibición de la fosfodiesterasa 3 (PDE3), que potenciaría la formación de AMPC, y la estimulación de la fosfolipasa A2 por un fragmento del glucagón, que favorecería la formación de ácido araquidónico, y éste, la contractilidad miocárdica.

Con relación a su eficacia clínica, en los casos graves de intoxicaciones por BB no se ha demostrado que mejore la supervivencia, comparada con la administración de altas dosis de insulina o de la emulsión lipídica.⁶ De hecho, las últimas recomendaciones clínicas prefieren la infusión de altas dosis de insulina en el manejo del *shock* refractario por BB asociado a una disfunción miocárdica, aunque su nivel de evidencia es bajo.^{2,5} En cuanto a su potencial beneficio en las intoxicaciones graves por BCC, el nivel de evidencia es aún más escaso.⁴

Se recomienda una dosis inicial de glucagón de 50 µg/kg i.v. (3-5 mg en un adulto de 70 kg), infundidos en 3-10 minutos, seguidos de una perfusión de 2-5 mg/h, que se modificaría según la respuesta hemodinámica (dosis máxima 10 mg/h).

Sus efectos adversos son dependientes de la dosis, y se han descrito náuseas y vómitos (en infusión rápida), hiperglucemia inicial, seguida de hipoglucemia e hipocalcemia (secundarias a la secreción compensadora de insulina), relajación del músculo liso y, de forma excepcional, urticaria, distrés respiratorio e hipotensión.

En el caso presentado, parece que la infusión de noradrenalina y glucagón mejoraron los parámetros hemodinámicos de la paciente; quizá el glucagón pudo contrarrestar la toxicidad miocárdica del

propranolol, aunque su efecto neto es difícil de demostrar.

■ Bibliografía

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 Gaudins 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. En: 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, Gaudins 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>