

Butlletí d'Antídots de Catalunya

Vol. 4, núm. 1 · gener – maig de 2021



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí d'Antídots de Catalunya

- Indicacions i contraindicacions del flumazenil.
- Contraindicacions i no indicacions del flumazenil.
- Registre de la utilització dels antídots sol·licitats a través de la xarxa d'antídots.

Indicacions i contraindicacions del flumazenil ■

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

He llegit amb atenció el document sobre el flumazenil que van publicar en el *Butlletí d'Antídots de Catalunya* de gener-maig de l'any 2020.¹ A l'esmentat article, consideren que aquest antídote està indicat en el diagnòstic diferencial del coma d'origen desconegut i que la seva utilització en la coingesta d'antidepressius tricíclics té una contraindicació "relativa".

En els últims 20 anys s'han intentat reduir els efectes adversos relacionats amb l'ús indiscriminat del flumazenil en situacions de coma de presumpte origen toxicològic (*coma cocktail*). De fet, l'article de revisió que vostès citen de Sivilotti² conclou que les mesures de suport i control de la via aèria no poden ser substituïdes per mesures farmacològiques "a cegues", en contradicció amb el principi de la piràmide assistencial del pacient intoxicat.³

Per tant, el concepte "ús diagnòstic d'un antídote" hauria de ser superat.

A més, a l'article citat, també s'indica que és possible predir el desenvolupament d'efectes adversos greus després de fer-ne ús, especialment en presència de convulsions, antecedents de traumatisme cranial, la coingesta de fàrmacs proconvulsius i en consumidors crònics de benzodiacepins. Atesa la prevalença tan elevada del consum de fàrmacs hipnosedants en el nostre medi —prevalença del 8,6% de la població entre 15 i 64 anys, en els últims 30 dies segons l'estudi EDADES 2019/2020—,⁴ el fet de ser un consumidor crònic hauria de ser una contraindicació relativa per fer-ne ús.

Tanmateix, els pregaria que es considerés com una contraindicació absoluta, a més de la no-indicació (GCS>11), la coingesta presumpta o certa de fàrmacs o drogues proconvulsivants, en especial, d'antidepressius heterocíclics, inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina (ISRS) com el citalopram o l'escitalopram, antidepressius atípics com el bupropió o la trazodona, o opioides com el tramadol.

■ Bibliografia

¹ Nogué S, Aguilar R. Flumazenil. Butll Antídots Cat. 2020 gen.-maig;03(01):4-7.

² Sivilotti ML. Flumazenil, naloxone and the “coma cocktail”. Br J Clin Pharmacol. 2016;81(3):428-36.

³ Salgado, E. Toxicología Clínica. Generalidades y toxíndromes. A: Rozman C, Cardellach F. Medicina Interna. 19ª edició. Barcelona: Elsevier; 2020.

⁴ Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Encuesta sobre alcohol y drogas en población general en España. EDADES 1995-2019/2020. Madrid. Ministeri de Sanitat. Serveis Socials i Igualtat. Informe 2020. Disponible a: <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2019-20_Informe_EDADES.pdf>

Contraindicacions i no indicacions del flumazenil ■

Santiago Nogué i Raquel Aguilar. Grup d'Antídots de la Societat Catalana de Farmàcia Clínica. Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de les Balears.

Agraïm els comentaris del doctor Salgado al nostre document sobre el flumazenil, recentment publicat.¹ El flumazenil és l'antídot més utilitzat en la pràctica clínica al nostre país^{2,3} i, per això, és de gran importància ressaltar-ne les indicacions i contraindicacions. La carta de Salgado se centra en aquest últim aspecte i molt en particular en la seva possible contraindicació en el coma d'origen desconegut, en els consumidors crònics d'hipnosedants i en la coingesta de fàrmacs o drogues proconvulsivants.

El coma d'origen desconegut és un tipus d'emergència gairebé diària en els serveis d'urgències i emergències, que ha de posar en marxa elements diagnòstics urgents, fonamentalment de tipus clínic i analític. Quan el coma és profund, amb risc d'hipoventilació o broncoaspiració, en un context compatible de sobreingesta de medicaments i/o d'opiacis, l'administració de flumazenil i/o naloxona forma part de la pràctica habitual. Malgrat les controvèrsies existents en aquest sentit,⁴ molts autors utilitzen aquests antídots per al diagnòstic *ex jubantibus*, sense observar complicacions.⁵ Això no significa donar carta blanca per fer un ús indiscriminat del flumazenil, sinó per ajustar-ne bé les indicacions, personalitzar-ne la dosificació i estar preparat per a la presentació de possibles reaccions adverses.⁶ Durant uns anys es va promoure l'ús d'un “còctel d'antídots” per al coma d'origen desconegut a base de glucosa, tiamina, naloxona i flumazenil. Una revisió sistemàtica dels estudis publicats, que va avaluar els resultats i els efectes adversos d'aquesta política,⁷ va suggerir que era raonable utilitzar glucosa i tiamina en pacients no seleccionats. També, que la naloxona i el flumazenil només s'haurien d'administrar de forma selectiva⁸ i aquesta és la nostra proposta.

El segon aspecte al que encertadament fa referència Salgado és en relació amb el fet que ser un consumidor crònic d'hipnosedants podria considerar-se una contraindicació relativa per a l'ús del flumazenil. En efecte, al nostre article dèiem textualment que l'addicció a les benzodiazepines és una contraindicació relativa per indicar aquest antídote, per la probabilitat de generar una síndrome d'abstinència i/o convulsions encara que, en sèries llargues de fins a 1.700 pacients, la incidència de convulsions per flumazenil va ser molt baixa (0,82%).⁹ De nou, la relació benefici-risc d'aquesta teràpia ha de ser avaluada de forma individual, per la dificultat habitual de "quantificar" el grau d'addicció. Per a aquest grup de pacients, si s'indica l'antídote, se n'ha d'establir la dosificació amb molta cautela —la dosi total administrada en embolada hauria de ser < 1 mg—¹⁰ i se n'ha de suspendre l'administració quan s'assoleixi l'objectiu terapèutic o aparegui una reacció adversa.

I l'últim punt en l'escrit de Salgado és la seva proposta de considerar una "contraindicació absoluta" per a l'ús del flumazenil i la presumpta coingesta de fàrmacs o drogues proconvulsivants —antidepressius tricíclics o inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina (ISRS), entre d'altres—. En efecte, aquesta contraindicació ja l'havíem prevista també en el nostre escrit, encara que l'adjectivem de "relativa". De nou, la relació benefici-risc ha de ser valorada. Coincidim amb Salgado que, si algun d'aquests pacients ja ha presentat convulsions, la contraindicació és absoluta. En el cas dels antidepressius cíclics, l'amplitud del complex QRS en l'ECG no només és indicativa d'una cardiotoxicitat sinó que, si el QRS és superior a 100 ms, augmenten les probabilitats que el pacient presenti convulsions¹¹ i, per tant, l'ús del flumazenil estaria contraindicat. El grup dels ISRS és molt ampli i, en cas d'intoxicació, no tots es comporten de la mateixa manera, en especial el citalopram i l'escitalopram, que són els més proconvulsivants. En les intoxicacions per aquests fàrmacs els complexos QT i QRS solen prolongar-se¹² i, de nou, podrien actuar com un marcador per contraindicar l'ús del flumazenil. I és per tot això que a la fitxa tècnica del flumazenil s'especifica com a contraindicació absoluta les intoxicacions mixtes amb

benzodiazepines i antidepressius tricíclics i/o tetracíclics.¹³

El flumazenil és un antídote segur i eficaç, i pot reduir significativament la necessitat d'intubació traqueal i d'ingrés a la unitat de cures intensives de pacients greus intoxicats amb benzodiazepines.¹⁴ Però, tal com succeeix amb qualsevol altre fàrmac, la seva indicació no pot ser rutinària en no estar exempta d'efectes secundaris.¹⁵ Generalment, aquests se solen associar a una indicació incorrecta i/o a una dosificació inadequada, bé sigui per l'administració d'una dosi excessiva o per la rapidesa amb què s'administren les embolades.¹⁶ Tots aquests aspectes són tan importants com les seves contraindicacions i és per això que la correcta administració de flumazenil és un dels indicadors de qualitat en toxicologia clínica, tant en el terreny dels adults¹⁷ com en el pediàtric.¹⁸

Tenint en compte tots els arguments aportats i la bibliografia revisada, el Comitè Editorial del *Butlletí d'Antídots de Catalunya* valora positivament els comentaris del doctor Salgado i modificarà la fitxa del flumazenil en la tercera edició de la *Guia d'antídots*, que es publicarà el 2021.

■ Bibliografia

¹ Nogué S, Aguilar R. Flumazenil. *Butll Antídots Cat.* 2020 gen.-maig;3(1):4-7.

² Gómez MI, Monforte S, Castellà M, Nogué S. Indicación y coste de los antídotos utilizados en el tratamiento de las intoxicaciones agudas atendidas en un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias.* 2020;32(2):140-1.

³ Aguilar R, Soy D, Nogué S. Utilización y coste de los antídotos en dos servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias.* 2009; 21:276-82.

⁴ Sivilotti ML. Flumazenil, naloxone and the "coma cocktail". *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(3):428-36.

⁵ Lund et al. A one-year observational study of all hospitalized acute poisonings in Oslo: complications, treatment and sequelae. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012 20:49.

⁶ Flumazenil: Drug information. Disponible a: <www.uptodate.com> [Consulta: 3 gener 2021].

⁷ Hoffman RS, Goldfrank LR. The poisoned patient with altered consciousness. Controversies in the use of a 'coma cocktail'. *JAMA.* 1995;274(7):562-9.

⁸ Young GB. Stupor and coma in adults. Disponible a: <www.uptodate.com> [Consulta: 3 gener 2021].

⁹ Amrein R, Leishman B, Bentzinger C, Roncari G. Flumazenil in benzodiazepine antagonism: actions and clinical use in intoxications and anaesthesiology. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 1987;2(6):411-29.

¹⁰ Howland MA. Flumazenil. A: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. *Goldfrank's. Toxicological emergencies.* Mc Graw Hill Education, New York, 2019;1094-8.

¹¹ Valento M, Liebelt M. Cyclic antidepressants. A: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. *Goldfrank's. Toxicological emergencies.* Mc Graw Hill Education, New York, 2019;1044-53.

¹² Stork CM. Serotonin reuptake inhibitors and atypical antidepressants. A: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. *Goldfrank's. Toxicological emergencies.* Mc Graw Hill Education, New York, 2019;1054-64.

¹³ Flumazenilo. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información de Medicamentos. Madrid: Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. Disponible a: <<https://cima.aemps.es>> [Consulta: 12 gener 2021].

¹⁴ Razavizadeh AS, Zamani N, Ziaeeafar P, Ebrahimi S, Hassanian-Moghaddam H. Protective effect of flumazenil infusion in severe acute benzodiazepine toxicity: a pilot randomized trial. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;77(4):547-54.

¹⁵ Penninga EI, Graudal N, Ladekarl MB, Jürgens G. Adverse events associated with flumazenil treatment for the management of suspected benzodiazepine intoxication. A systematic review with meta-analyses of randomised trials. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;118(1):37-44.

¹⁶ Nogué S. Benzodiazepinas. A: Nogué S. *Toxicología clínica. Bases para el diagnóstico y el tratamiento de las intoxicaciones en servicios de urgencias, áreas de vigilancia intensiva y unidades de toxicología.* Barcelona: Ed. Elsevier, 2019; 395-6.

¹⁷ Nogué S, Puiguríguer J, Amigó M. Indicadores de calidad para la asistencia urgente de pacientes con intoxicaciones agudas (Calitox-2006). *Rev Calid Asist* 2008;23(4):173-91.

¹⁸ Martínez L, Mintegi S, Molina JC. Indicadores de calidad en intoxicaciones pediátricas. Madrid: Societat Espanyola d'Urgències de Pediatria, 2017. Disponible a: <https://seup.org/pdf_public/gt/intox_indicadores.pdf> [Consulta: 25 gener 2021].

Registre de la utilització dels antídots sol·licitats a través de la xarxa d'antídots ■

Núria Pi Sala i Raquel Aguilar Salmerón. Grup de Treball de la Xarxa d'Antídots. Societat Catalana de Farmàcia Clínica (SCFC). Societat Espanyola de Farmàcia Hospitalària (SEFH).

■ Introducció

La major part de les intoxicacions assistides en els serveis d'urgències hospitalaris són de caràcter lleu i requereixen tan sols d'un tractament de suport general. Tanmateix, al voltant d'un 5% dels intoxicats poden mostrar gravetat i requerir fins i tot ingrés en unitats de cures intensives. En casos determinats, l'administració d'un antídote específic és el tractament d'elecció i pot condicionar l'evolució favorable del pacient intoxicat.

Atesa la baixa utilització d'alguns antídots, són poques les dades disponibles d'eficàcia i seguretat després de la seva administració. A més són fàrmacs que, a vegades, presenten problemes de disponibilitat en els hospitals a causa, fonamentalment, de la dificultat d'adquirir-ne i mantenir-ne un estoc adequat.

La Xarxa d'Antídots és un projecte que va néixer el juliol de 2015, que interconnecta virtualment els hospitals que hi estan adherits amb la finalitat, d'una banda, de millorar el coneixement a temps real de la disponibilitat d'antídots determinats i, de l'altra, de facilitar-ne els préstecs entre els diferents serveis de farmàcia.^{1,2,3}

Actualment, a la plataforma de la Xarxa hi ha informada la dotació de 18 antídots dels hospitals participants. Es tracta d'una llista dinàmica que podria anar canviant per incloure aquells antídots que podrien tenir problemes de disponibilitat als hospitals. Durant els sis anys de funcionament de la Xarxa d'Antídots s'han sol·licitat préstecs

interhospitalaris de 15 antídots diferents. Malgrat que durant aquest període s'han realitzat un nombre considerable de préstecs, es desconeixien les dades relatives a la indicació, eficàcia i seguretat dels antídots utilitzats. Per això, des del gener de 2020 es va activar dins de la plataforma un petit qüestionari sobre l'ús dels antídots que s'havien prestat a través de la Xarxa d'Antídots perquè el formalitzessin els sol·licitants un cop finalitzat el tractament. A continuació, se n'exposen les dades recollides.

■ Resultats

Durant el primer any i mig d'implementació del qüestionari (gener 2020 - maig 2021) es van registrar 20 préstecs a través de la plataforma en línia de la Xarxa d'Antídots que van correspondre a 9 antídots diferents, necessaris per al tractament de 18 pacients intoxicats. Els antídots sol·licitats van ser: els anticossos antidigoxina en set ocasions (35%), el dantrolè i l'edetat càlcic disòdic en tres ocasions cada un (15%), la fisostigmina en dues ocasions i el fomepizole, el glucagó, l'idarucizumab, el dimercaprol i el sèrum antiotífic en una ocasió cada un. La meitat dels pacients a qui es va administrar l'antídote van ser dones i, en una cas, l'antídote va ser sol·licitat per tractar una intoxicació en un pacient pediàtric.

Respecte al tipus de tòxic implicat en els préstecs esmentats, el 65% (13) de les intoxicacions van ser causades per fàrmacs (digoxina, antipsicòtics i dabigatran), seguides per metalls (4 préstecs per al tractament de dos pacients intoxicats per plom i sulfat de coure, respectivament), animals (mossegada d'escurçó) i altres substàncies. La via d'intoxicació va ser l'oral en tots els casos excepte en un cas, que va ser la cutània, a causa d'una mossegada d'escurçó. Respecte al motiu de la indicació, en un 25% dels casos l'antídote es va prescriure a causa de la inestabilitat hemodinàmica que presentaven els pacients, en un 15% per revertir el trastorn del ritme cardíac i en un altre 15% per tractar una hipertèrmia maligna o una síndrome neurolèptica maligna, i la resta per revertir altres efectes específics causats pel tòxic.

Els serveis implicats en l'assistència dels pacients intoxicats i, per tant, responsables de sol·licitar el fàrmac al Servei de Farmàcia van ser, en el 62,5% dels casos, els serveis d'urgències; en el 25%, els serveis de medicina intensiva; en el 6,5%, els serveis de psiquiatria; i en el 6,5% restant no es va poder detallar l'origen de la demanda.

En tres casos l'antídote no es va arribar a utilitzar. Dels 17 antídots restants, en quatre casos (24%) es va considerar que l'antídote va tenir un impacte clínic decisiu en la bona evolució del pacient i en la resta va contribuir a la seva millora. En el 65% dels casos es va considerar que, de forma global, l'antídote havia estat eficaç i en la resta no es va poder arribar a valorar dins del conjunt de mesures aplicades. Es va considerar que l'antídote va contribuir a evitar l'administració d'altres tractaments en el 31,3% dels casos i que en va reduir les hores d'estada hospitalària en un 18,8%.

Respecte a la seguretat, es van produir efectes adversos després de l'administració de tres antídots: flebitis després de l'administració d'edetat càlcic disòdic, dolor generalitzat intens, contraccions musculars i parestèsies després de l'administració de dimercaprol i, finalment, hipotensió transitòria després de l'administració d'anticossos antidigoxina.

Finalment, els usuaris de la Xarxa d'Antídots fan una valoració mitjana de la utilitat de la plataforma en línia de 9,7 sobre un total de 10.

■ Conclusions

La Xarxa d'Antídots és una eina que ajuda a garantir la disponibilitat d'antídots amb dificultats d'adquisició als hospitals i a agilitar l'administració del tractament del pacient intoxicat quan sigui necessari.

L'experiència del primer any i mig de funcionament del registre d'utilització dels antídots sol·licitats mostra que la seva administració en general és segura. També contribueix a la millora clínica del pacient intoxicat, a evitar l'administració d'altres tractaments i, de vegades, a reduir l'estada hospitalària del pacient intoxicat.

■ Bibliografia

¹ 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.

² 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.

³ 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;41:317-33.

© 2018. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Maria Sardà

Subdirectora: Clara Pareja

Comitè editorial: Raquel Aguilar, Mercè Armelles, Edurne Fernández de Gamarra, Milagros García, M. Angels Gispert, Anna M. Jambriña, Lídia 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>