

Butlletí d'Antídots de Catalunya

Vol. 3, núm. 1 · enero – mayo de 2020



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Boletín de Antídotos de Cataluña

- Azul de metileno.
- Flumazenil.
- Fomepizol.

Azul de metileno ■

Santiago Nogué Xarau. Grupo de Trabajo Red de Antídotos. Sociedad Catalana de Farmacia Clínica-Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Raquel Aguilar Salmerón. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Doctor Josep Trueta de Girona.

Grupo de Trabajo Red de Antídotos. Sociedad Catalana de Farmacia Clínica-Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

■ Introducción

El cloruro de metiltioninio, también conocido como *azul de metileno* (AM), es un fármaco que empezó a utilizarse como antiséptico intestinal y urinario, así como un débil antimalárico, y no fue hasta 1933 cuando se introdujo como antídoto de las metahemoglobinemias adquiridas continuando, casi cien años después, como el fármaco de elección para el tratamiento de este proceso y su disponibilidad

está recomendada para todos los servicios de urgencias hospitalarios.¹⁻³ Más recientemente, el AM se ha utilizado en intoxicaciones muy graves por betabloqueantes y antagonistas del calcio.⁴

■ Mecanismo de acción

En condiciones fisiológicas, cada molécula de hemoglobina contiene cuatro átomos de hierro en estado ferroso (Fe^{2+}), lo que permite que éste pueda transportar oxígeno. Pero este estado de reducción es fruto de un equilibrio entre la autooxidación de la hemoglobina y las fuerzas que la mantienen reducida y que dependen fundamentalmente del dinucleótido NADH y de la enzima NADH-metahemoglobina-reductasa, lo que normalmente mantiene el porcentaje de metahemoglobina por debajo del 2%. Esta metahemoglobina tiene el hierro oxidado (Fe^{3+}) y es incapaz de unirse al oxígeno por lo que, si aumenta su presencia, deriva en un significativo déficit del transporte de oxígeno hacia los tejidos con la consiguiente hipoxia tisular.

Los xenobióticos implicados con mayor frecuencia en el incremento de la metahemoglobina son agentes oxidantes como los nitratos y nitritos, anestésicos locales como la benzocaína, el óxido nítrico, la

dapsona y la sulfona.⁵⁻⁸ Con frecuencia estos productos acceden al organismo por vía alimentaria,^{9,10} por consumo de drogas de abuso,¹¹ por problemas relacionados con el uso de medicamentos¹² o en relación a un accidente laboral.

El AM basa su acción antidótica en la capacidad como agente antioxidante, al potenciar el rol de la NADH-metahemoglobina-reductasa y conseguir con ello la reducción de la metahemoglobina a hemoglobina, es decir, la reconversión del Fe³⁺ en Fe²⁺ con la consiguiente recuperación de la capacidad de transporte del oxígeno hacia las células.

Su utilidad en el choque refractario, que puede presentarse en las intoxicaciones graves por betabloqueantes y antagonistas del calcio, no está relacionada con la metahemoglobina sino con su capacidad para revertir el descenso de las resistencias vasculares sistémicas, ya que el AM inhibe la óxido nítrico sintasa y la guanilil ciclasa en el músculo liso vascular.¹³

■ Indicaciones y contraindicaciones

El AM está indicado en pacientes con una metahemoglobinemia sintomática, lo que suele requerir concentraciones de metahemoglobina \geq 20%. Pero en pacientes anémicos, o con patología cardiovascular, respiratoria o neurológica central, estos síntomas (cefalea, lipotimia, síncope, disnea y otros) pueden estar presentes a concentraciones inferiores. La sola presencia de cianosis, sin otros signos (cambios de ECG), síntomas (ya citados) o alteraciones biológicas (acidosis metabólica), no justificaría el uso del AM. El AM no está indicado en el tratamiento de la sulfohemoglobinemia.

Los pacientes con déficit enzimático de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa no pueden generar NADPH y, en consecuencia, no pueden reducir la metahemoglobina, por lo que el uso del AM debe considerarse contraindicado. En estos casos puede recurrirse a la exanguinotransfusión o a la oxigenoterapia hiperbárica.

El AM tradicionalmente se ha elaborado como fórmula magistral, generalmente en ampollas de 50

mg en 5 ml siendo, por tanto, todas sus indicaciones consideradas como de uso compasivo. Recientemente, en España se ha comercializado Proveblue®, una especialidad farmacéutica inyectable en ampollas de 50 mg en 10 ml y de 10 mg en 2 ml. El cloruro de metiltionino está indicado en niños y adultos para el tratamiento sintomático agudo de la metahemoglobinemia inducida por medicamentos y sustancias químicas.¹⁴

■ Dosificación

La dosis habitual del AM es de 1 mg por kg de peso corporal, disuelto en 50-100 ml de suero glucosado al 5% (SG5%) administrado en perfusión endovenosa en 5-15 minutos.^{14,15} La administración por vía subcutánea e intratecal está contraindicada y tampoco hay datos suficientes para recomendar su administración en infusión continua.

A los 45 minutos de su administración hay que hacer una valoración clínica (síntomas, constantes vitales, cianosis) y analítica (acidosis metabólica, metahemoglobinemia) y, si se considera necesario, se puede ir repitiendo la misma dosis y a idénticos intervalos hasta un máximo de siete veces. No se recomienda sobrepasar los 4 mg/kg y en ningún caso administrar más de 7 mg/kg por el riesgo de hemólisis. En caso de metahemoglobinemia inducida por la anilina o la dapsona, la dosis acumulada máxima recomendada durante todo el tratamiento es de 4 mg/kg.¹⁴

En los casos clínicamente más graves, la dosis inicial será de 2 mg/kg y no se sobrepasarán tampoco los 7 mg/kg de dosis total acumulada. El objetivo no es conseguir una metahemoglobinemia del 0%, sino reducirla a menos del 10%. Cuando no se administre AM, se mantendrá una perfusión continua de SG5%.

En niños, la dosis inicial es también de 1 mg/kg en 50 ml de SG5% en 15 minutos. Si no hay respuesta, hay que repetir la dosis en 1 hora. No se debe superar la dosis máxima acumulada de 4 mg/kg por riesgo de hemólisis. Los recién nacidos son más proclives a presentar efectos adversos y por este motivo la ficha técnica del fármaco recomienda una dosis de 0,3-0,5 mg/kg en menores de 3 meses. Esta dosis puede

repetirse en 1 hora si persiste la indicación del antídoto.

La ausencia de respuesta al AM sugiere la presencia de sulfohemoglobina (intoxicación por ácido sulfhídrico), la existencia previa de un déficit enzimático intraeritrocitario, una mala descontaminación del paciente que ha contactado por vía cutánea o digestiva con un metahemoglobinizante (que sigue absorbiendo) o una sobredosis de AM. En estas situaciones, si el paciente está grave y si la metahemoglobina es superior al 30-40%, es cuando se plantea la exanguinotransfusión (sobre todo en niños) o el tratamiento en cámara hiperbárica (en particular en adultos).

■ Efectos secundarios

El efecto adverso, al mismo tiempo universal e inocuo, es la cromaturia, es decir, la aparición, a los 15-30 minutos de administrar el AM por vía endovenosa, de una coloración verde azulada en la orina.¹⁶ También se han descrito síntomas como disgeusia, sensación de calor, sudoración y mareos.

Si se utiliza el AM a elevadas dosis (≥ 3 mg/kg) hay un riesgo paradójico de aumentar la metahemoglobina, en particular en pacientes con anomalías en el sistema de la metahemoglobina-reductasa.¹⁷ También el uso del AM a muy altas dosis (≥ 7 mg/kg) podría provocar una hemólisis intravascular, en particular en pacientes con un déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Los recién nacidos, por la presencia de la hemoglobina F y la menor actividad de la metahemoglobina-reductasa, tienen mayor riesgo de anemia hemolítica.

El color intenso del AM podría interferir en el cálculo de la saturación de la oxihemoglobina que se realiza con un pulsioxímetro convencional,¹⁸ por lo que se aconseja medir siempre la oxihemoglobina con un cooxímetro.

El AM es irritante y su administración endovenosa puede ser dolorosa y causar daño local, incluso en ausencia de extravasación.¹⁹

En pacientes en tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina o inhibidores de la monoamino oxidasa, la utilización del AM podría desencadenar un síndrome serotoninérgico.²⁰

■ Bibliografía

¹ Howland MA. Methylene blue. En: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. Goldfrank's. Toxicological emergencies. Mc Graw Hill Education, New York, 2019;1713-6.

² Aguilar-Salmerón R, Martínez-Sánchez L, Broto-Sumalla A, Fernández de Gamarra-Martínez E, García-Peláez M, Nogué-Xarau S. Recomendaciones de disponibilidad y utilización de antídotos en los hospitales según su nivel de complejidad asistencial. *Emergencias*. 2016;28(1):45-54.

³ Nogué S, Aguilar R, Corominas N, Soy D. Metahemoglobinemia, azul de metileno y stock de antídotos. *Med Clin (Barc)*. 2009;132(13):526.

⁴ Rotella JA, Greene SL, Koutsogiannis Z, Graudins A, Hung Leang Y, Kuan K et al. Treatment for beta-blocker poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;1-41.

⁵ Price DP. Methemoglobin inducers. En: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. Goldfrank's. Toxicological emergencies. Mc Graw Hill Education, New York, 2019;1703-12.

⁶ Núñez Díaz S, Rodríguez Palmero I, Jerez Díaz P. Metahemoglobinemia adquirida y anemia hemolítica inducidas por intoxicación aguda con sulfona. A propósito de un caso. *Emergencias*. 1995;7(5):264-6.

⁷ Alonso Vega L, Gutiérrez Conde ML, Canduela Martínez V, Hernández Herrero M, Tazón Varela M, Pérez Mier LA. Metahemoglobinemia en una lactante por consumo de puré vegetal. *Emergencias*. 2007;19(5):283-5.

⁸ Moreno M, López MC, Giner P, Cantero J. Metahemoglobinemia debida a la administración de anestésico local previa a depilación con láser. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(5):198-9.

⁹ Nogué S, García X, Argelich R, Miró O. Metahemoglobinemia de origen alimentario. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(7):275-6.

¹⁰ Martínez JM, García JP, Domínguez M. Metahemoglobinemia en lactantes mayores de un año. *Med Clin (Barc)* 2018; 151:278-80.

¹¹ Pajarón M, Claver G, Nogué S, Munné P. Metahemoglobinemia secundaria al consumo de popers con ánimo recreativo. *Med Clin (Barc)*. 2003;121(9):358.

¹² Pérez-Caballero Macarrón C, Pérez Palomino A, Moreno Fernández L. Probable metahemoglobinemia tras la administración de EMLA®. *An Pediatr*. 2005;63(2):175-84.

¹³ Tataru AP, Warrick BJ, Smolinske S. A systematic analysis of methylene blue for drug-induced shock in humans. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017;55(3):228.

¹⁴ Ficha técnica Proveblue®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en línea en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=111682002> > [Consulta: 18 mayo 2020]

¹⁵ Nogué S, Alonso JR. Metahemoglobina. En: 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*. Ed. Elsevier, Barcelona, 2019; 497-8.

¹⁶ Prischl FC, Hofinger I, Kramar R. Fever, shivering... and blue urine. *Nehrol Dial Transplant* 1999;14(9):2245-6.

¹⁷ Balwani MR, Bawankule CP, Ramteke V, Tolani P, Vakil S, Yadav R. Methylene blue induced methemoglobinemia with acute kidney injury in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient patient. *Indian J Nephrol*. 2017; 27(6):465-7.

¹⁸ Coleman MD, Coleman NA. Drug-induced methaemoglobinemia. *Drug Saf*. 1996; 14(6):394-405.

¹⁹ Raimer SS, Quevedo EM, Johnston RV. Dye Rashes. *Cutis* 1999;63(2):103-6.

²⁰ Hashmi AT, Gupta SS, Shankar S, Seneviratne C, Yoon TS, Kupfer Y. Life-threatening serotonin syndrome due to methylene blue-citalopram interaction. *Am J Ther*. 2019;26(6): e740-1.

Flumazenil ■

Santiago Nogué Xarau. Grupo de Trabajo Red de Antídotos. Sociedad Catalana de Farmacia Clínica-Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Raquel Aguilar Salmerón. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Doctor Josep Trueta de Girona.

Grupo de Trabajo Red de Antídotos. Sociedad Catalana de Farmacia Clínica-Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

■ Introducción

El flumazenil es el antídoto específico para revertir la depresión del sistema nervioso central (SNC) causada por una sobredosificación o intoxicación por benzodiazepinas. Este fármaco fue introducido en la práctica clínica a finales de la década de los ochenta del pasado siglo¹ y dada la alta prevalencia de las intoxicaciones por benzodiazepinas en nuestro medio, se ha convertido en uno de los antídotos más utilizados en los servicios de urgencias.²

■ Mecanismo de acción

Los receptores de benzodiazepinas del SNC modulan el efecto del ácido gamma-aminobutírico (GABA) sobre el receptor GABA_A al aumentar la frecuencia de apertura de los canales del cloro, lo que conduce a una hiperpolarización de la membrana.³ Los fármacos agonistas, como el diazepam, estimulan dichos receptores lo que se traduce, a dosis terapéuticas, en un efecto ansiolítico, anticonvulsivante, sedante, hipnótico y relajante muscular. En caso de intoxicación se potencia esta acción y se deprime el SNC, pudiendo llegar a provocar el coma con depresión respiratoria.

Aunque tiene una estructura química análoga a la de las benzodiazepinas, el flumazenil se comporta como un antagonista competitivo y revierte los citados efectos, por lo que puede despertar a los enfermos en

coma benzodiazepínico y mejorar su ventilación y oxigenación. Pero, en condiciones determinadas, esta acción antagónica puede llegar a generar estados de ansiedad, agitación y convulsiones.

■ Indicaciones y contraindicaciones

El flumazenil está indicado fundamentalmente en tres situaciones:

- a) Cuando hay la sospecha fundada de que un paciente presenta una depresión del SNC causada por una intoxicación moderada o grave (coma, ausencia de respuesta verbal y/o *Glasgow Coma Score* (GCS) < 12) en la que participan las benzodiazepinas u otros fármacos que también interactúan con los receptores benzodiazepínicos como la zopiclona. Su efectividad está bien acreditada, tanto en servicios de urgencias^{4,5} como en unidades de cuidados intensivos.⁶
- b) Cuando un paciente es encontrado en coma de origen desconocido. En esta situación el flumazenil, como la naloxona, se administran formando parte de la estrategia para el diagnóstico diferencial de la causa del coma.⁷ Si el presunto intoxicado tiene un GCS > 12 o respuesta verbal y reflejo tusígeno, aunque tenga una analítica positiva de benzodiazepinas o afirme que ha tomado una gran cantidad (sobredosificación), no hay que administrar el antídoto.
- c) Cuando se quiere recuperar el estado de conciencia de pacientes sedados para realizar procedimientos diagnósticos o terapéuticos breves (colonoscopia, por ejemplo) o que han recibido altas dosis de benzodiazepinas en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para que tolerasen la intubación orotraqueal y la ventilación mecánica.⁸

El flumazenil tiene una contraindicación absoluta, como la presencia de convulsiones; y varias contraindicaciones relativas, como los antecedentes epilépticos, la asociación en la intoxicación con un agente convulsionante (los antidepressivos tricíclicos o tetracíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, la cocaína o las

anfetaminas), la adicción a las benzodiazepinas o los estados de agitación. No hay estudios controlados que hayan demostrado efectos teratogénicos, por lo que su administración no está contraindicada en el embarazo, como tampoco en el período de lactancia.

■ Dosificación

El flumazenil se presenta en forma de una solución inyectable y habitualmente en ampollas que contienen 0,5 mg o 1 mg del principio activo.⁹ En adultos se administra en forma de bolo i.v. de 0,25 mg en 60 segundos, con intervalos de 1 minuto, hasta un máximo de 4-6 bolos y/o la obtención de una respuesta clínica satisfactoria (respuesta verbal y/o GCS > 12). En niños, los bolos son de 10 µg/kg (máximo 200 µg). La ausencia de respuesta al flumazenil (6 bolos en 15 minutos) descarta razonablemente la intoxicación pura por benzodiazepinas.¹⁰

Después de la administración de flumazenil es frecuente la resedación del paciente, especialmente en personas mayores de 60 años y/o que han tomado benzodiazepinas con una semivida de eliminación prolongada. Por ello, los pacientes han de permanecer en observación un mínimo de 3 horas después de administrar el antídoto. Si el paciente se reseda, se administrará uno o más bolos de flumazenil hasta obtener la respuesta deseada y se iniciará entonces una perfusión continua de flumazenil (2 mg en 500 ml de suero fisiológico o glucosado en unas 4 horas); la velocidad de esta infusión, así como la conveniencia de repetir la perfusión, se regulará en función de las necesidades del paciente. La perfusión continua de flumazenil está justificada si el paciente tiene un GCS < 12 y si había respondido previamente a los bolos.

Si el paciente está con una infusión continua de flumazenil, conviene evaluar cada 4 horas su evolución para tomar la decisión de suspender la perfusión. La experiencia en el Servicio de Urgencias del Hospital Clínic de Barcelona es que esta perfusión suele mantenerse entre 8 y 12 horas, pero se sabe también que, si la benzodiazepina es de semivida de eliminación larga (diazepam, clorazepato dipotásico)

o si el paciente es mayor de 60 años, aumentan las probabilidades de tener que prolongar la perfusión. En cualquier caso, no hay ninguna contraindicación para mantener este tratamiento durante más de 24 horas, si el enfermo lo precisa.

Cuando se administra flumazenil, en bolo o en perfusión, el paciente puede agitarse; en este caso se aconseja la suspensión inmediata de los bolos o de la perfusión. Si se presentan convulsiones, se suspenderá definitivamente la administración de flumazenil y se valorará la administración de clonazepam u otra benzodiacepina u otro fármaco que permita el cese de las crisis.

Como ya se ha mencionado, los pacientes mayores de 60 años, especialmente si han ingerido benzodiacepinas de semivida de eliminación larga, suelen tener una buena respuesta inicial al flumazenil, pero se resedan casi siempre. En este caso, hay que pensar que la depresión de consciencia en una persona mayor, con respiración superficial y reflejo tusígeno pobre, le predispone a las atelectasias y la neumonía, y que por ello es preferible mantener una inocua perfusión de flumazenil durante 24 horas o más que no exponer al paciente a complicaciones respiratorias.

■ Efectos secundarios

Como se ha mencionado, la capacidad antagónica del flumazenil hace que, si no se siguen las pautas de dosificación propuestas y no se respetan las contraindicaciones, puedan observarse efectos secundarios. El más frecuente es la agitación, que se asocia con frecuencia a una dosis excesiva del antídoto o a su administración en pacientes adictos a las benzodiacepinas, pudiendo formar parte de un síndrome de abstinencia (con ansiedad, conducta agresiva, náuseas, vómitos, dolor abdominal, sudoración y temblores). La reacción adversa más grave son las convulsiones, que se observan con mayor frecuencia si el antídoto se administra de forma demasiado rápida (bolo), en pacientes con antecedentes de epilepsia o que también han tomado fármacos o sustancias proconvulsivantes (ver contraindicaciones).¹¹ La utilización del flumazenil en situaciones de hiperexcitabilidad cardíaca, hipoxia o

hipotensión arterial predispone a las complicaciones. Excepcionalmente, se han descrito arritmias cardíacas como una fibrilación auricular.¹²

Pero esta posibilidad innegable de efectos secundarios no es motivo suficiente para desaconsejar el uso de este antídoto, como han hecho algunos autores.¹³ En general, que se observen efectos adversos no es atribuible al antídoto *per se*, sino al hecho que ha estado mal indicado (que no se han respetado las contraindicaciones), mal dosificado (dosis excesivas) o mal administrado (demasiado rápido).

Frente a estos efectos secundarios, en la práctica clínica el flumazenil ha conseguido evitar la intubación traqueal y la ventilación mecánica de muchos pacientes intoxicados, ha mejorado su capacidad respiratoria, ha aumentado la seguridad clínica al potenciar su capacidad de defensa frente a la broncoaspiración y ha permitido extubar y retirar la ventilación asistida de pacientes sedados con benzodiacepinas, por citar solo algunos hechos bien contrastados. Por todo ello, la relación riesgo-beneficio de este antídoto ha de ser valorada individualmente en los pacientes intoxicados, pero es una opción a contemplar en las intoxicaciones o sobredosificaciones en las que participan las benzodiacepinas.¹⁴

■ Bibliografía

¹ Haefely W, Hunkeler W. The story of flumazenil. Eur J Anaesthesiol Suppl. 1988;2:3-13.

² Gómez Calderón MI, Monforte Castro S, Castellà Kastner M, Nogué Xarau 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 Howland MA. Flumazenil. En: 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.

⁴ Kreshak AA, Cantrell FL, Clark RF, Tomaszewski CA. A Poison Center's ten-year experience with flumazenil administration to acutely poisoned adults. J Emerg Med. 2012;43(4):677-82.

⁵ Ngoa ASY, Anthonya CR, Samuelb M, Wonga E, Ponampalam R. Should a benzodiazepine antagonist be used in unconscious patients presenting to the emergency department? *Resuscitation*. 2007;74(1):27-37.

⁶ Betten DP, Vohra RB, Cook MD, Matteucci MJ, Clark RF. Antidote use in the critically ill poisoned patient. *J Intensive Care Med*. 2006;21(5):255-77.

⁷ Sivilotti ML. Flumazenil, naloxone and the "coma cocktail". *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(3):428-36.

⁸ Rhoney DH, Murry KR. National survey of the use of sedating drugs, neuromuscular blocking agents, and reversal agents in the intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 2003;18(3):139-45.

⁹ Flumazenilo. Ficha técnica. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en línea en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66725/66725_ft.pdf [Consulta: 29 abril 2020]

¹⁰ Nogué S. Benzodicepinas. En: 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. Ed. Elsevier, Barcelona, 2019;395-6.

¹¹ Melo OL, Nogué S, Trullás JC, Aguiló S, Maciel A. Convulsiones secundarias a la administración de flumazenilo en un caso de sobredosis de benzodicepinas y antidepresivos tricíclicos. *Rev Toxicol*. 2004;21:38-40.

¹² Martín Pérez B, Dueñas Laita A, Castro Villamor MA. Fibrilación auricular tras la administración de flumazenilo en un paciente con intoxicación aguda. *Emergencias*. 2013;25:240.

¹³ Mathieu-Nolf M, Babé MA, Coquelle-Couplet V, Billaut C, Nisse P, Mathieu D. Flumazenil use in an emergency department: a survey. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001;39(1):15-20.

¹⁴ 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.

Fomepizol ■

Núria Pi Sala. Servicio de Farmacia. Clínica Girona.

Grupo de Trabajo Red de Antídotos. Sociedad Catalana de Farmacia Clínica-Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

■ Introducción

El fomepizol (4-metilpirazol) es un antídoto descubierto en 1969 cuya principal indicación es el tratamiento de las intoxicaciones por metanol, etilenglicol y dietilenglicol. Comparte esta indicación con otro antídoto, el etanol que, aunque no está comercializado, tiene numerosa evidencia de eficacia en este tipo de intoxicaciones.¹

La literatura científica ha demostrado también que el fomepizol, debido a su mecanismo de acción, tiene efectividad como antídoto de las intoxicaciones producidas por etanol asociadas al consumo concomitante del fármaco disulfiram.²

■ Mecanismo de acción

En la intoxicación por metanol, este alcohol *per se* sólo produce depresión del sistema nervioso central (SNC), pero son sus metabolitos (formaldehído y ácido fórmico) los principales responsables del efecto tóxico. El metanol es metabolizado en el hígado mediante dos procesos enzimáticos: el primero constituye el paso de metanol a formaldehído mediante la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH) y el segundo, la formación de ácido fórmico por medio del aldehído deshidrogenasa (ALDH), considerándose al ácido fórmico como responsable de la acidosis metabólica generada.

Un proceso parecido ocurre en la intoxicación por etilenglicol. La ADH cataliza la formación de glicolaldehído y la ALDH, la formación de los ácidos glicólico, glioxílico y oxálico, que son los máximos responsables de sus efectos nocivos.

El fomepizol es un rápido y potente inhibidor competitivo de la ADH, de manera que bloquea las vías metabólicas en las que interviene esta enzima, disminuyendo la formación de los metabolitos tóxicos en la intoxicación por metanol y etilenglicol.³ Tiene una afinidad por la ADH 1.000 veces superior a la del etanol, que también utiliza esta misma enzima para metabolizarse a acetaldehído.⁴

■ Indicaciones y contraindicaciones

Aunque el fomepizol solo está aprobado para el tratamiento de la intoxicación por metanol y etilenglicol,⁵ en la práctica clínica también ha demostrado su eficacia en la interacción etanol-disulfiram en numerosos casos.

El disulfiram (Antabus®) es un inhibidor de la ALDH utilizado en el tratamiento de la dependencia en pacientes con alcoholismo crónico.⁶ Cuando una persona en tratamiento con disulfiram toma alcohol etílico, experimenta una acumulación de acetaldehído debido a la inhibición del metabolismo del etanol, desarrollando los síntomas desagradables que caracterizan la “resaca alcohólica”. Estos síntomas pueden ser desde enrojecimiento cutáneo, náuseas y vómitos, taquicardia o hipotensión arterial, hasta convulsiones, arritmias cardíacas o coma. Debido a que la semivida de eliminación del disulfiram es prolongada, las manifestaciones clínicas pueden presentarse hasta varios días después de suspender el tratamiento y persistir durante muchas horas. En estos casos, el fomepizol, al inhibir la formación de acetaldehído, ha demostrado que puede tener un papel muy importante para tratar a estos pacientes.⁷

Las únicas contraindicaciones descritas del fomepizol son en aquellos pacientes que presenten hipersensibilidad a esta molécula o a otros pirazoles.³

■ Dosificación

El fomepizol es un fármaco de administración parenteral que presenta la misma posología en pacientes adultos y pediátricos:

- Bolo inicial de 15 mg/kg i.v. en 100 ml de suero fisiológico (SF) o suero glucosado (SG) al 5% administrada en 30 minutos.
- Continuar con 4 dosis de 10 mg/kg/12 h cada una. Si el tratamiento se tiene que alargar más de 48 horas, administrar 15 mg/kg/12 horas hasta que las concentraciones plasmáticas del tóxico hayan disminuido.

Hay que tener en cuenta que, si el paciente está realizando simultáneamente hemodiálisis, la pauta a seguir tendrá que ser de 15 mg/kg/4 h administrada en 30 minutos. Al finalizar la hemodiálisis se recomienda administrar la última dosis después de las 3 horas postdiálisis, o el 50% de la dosis si se realiza entre 1 y 3 horas después.⁸

En España el fomepizol no está comercializado, pero se puede adquirir a través de la plataforma Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Actualmente hay dos presentaciones disponibles para su importación: viales de 100 mg/20 ml y viales de 1.500 mg/1,5 ml.⁹

■ Efectos secundarios

El fomepizol se puede considerar un fármaco seguro ya que, aunque se hayan descrito muchos efectos secundarios, éstos carecen de gravedad. Los más comunes son mareos y cefalea, pero también puede causar efectos indeseables gastrointestinales, cutáneos o cardiovasculares.

■ Comparación de fomepizol y etanol

Como se ha mencionado, tanto el fomepizol como el etanol se utilizan como antídotos en la intoxicación por metanol y etilenglicol, con una eficacia similar.¹⁰ Ambas intoxicaciones tienen con frecuencia un carácter epidémico, por lo que no es inhabitual que en el mismo brote se utilicen ambos antídotos por dificultades en su disponibilidad.¹¹

El fomepizol presenta mejor perfil de seguridad y facilidad de dosificación que el etanol.¹² No produce depresión del SNC, ni hipoglucemia y es fácil mantener sus valores en rango terapéutico sin necesidad de monitorizar la concentración del fármaco. Sin embargo, tiene los inconvenientes de su dificultad de adquisición al ser un medicamento extranjero, su elevado coste y su menor experiencia clínica.^{13,14}

Por todo ello, en la práctica clínica en general, el etanol continúa siendo el tratamiento de elección utilizado en estas intoxicaciones, reservando el fomepizol para el tratamiento de intoxicaciones muy graves por metanol en que esté implicado el disulfiram, y de grupos de población especiales, como mujeres gestantes y niños de edad inferior a 14 años.¹⁵

■ Bibliografía

- 1 McMartin K, Jacobsen D, Hovda KE. Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(3):505-15.
- 2 Sande M, Thompson D, Monte AA. Fomepizole for severe disulfiram-ethanol reactions. *Am J Emerg Med*. 2012;30(1):262.e3-5.
- 3 Ng PCY, Long BJ, Davis WT, Sessions DJ, Koefman A. Toxic alcohol diagnosis and management: an emergency medicine review. *Int Emerg Med*. 2018;13:375-83.
- 4 Guía clínica para el tratamiento de las intoxicaciones por metanol y etilenglicol. Indicaciones del fomepizol. 2006. Disponible en línea en: http://www.fetoc.es/asistencia/Metanol_Etilenglicol_Fomepizol.pdf [Consulta: 3 marzo 2020]
- 5 Fomepizole. Ficha técnica. Gestión de medicamentos en situaciones especiales. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios Disponible en línea en: <https://mse.aemps.es/mse/documentoSearch.do?metodo=buscarDocumentos> [Consulta: 29 abril 2020]
- 6 Antabus. Ficha técnica. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en línea en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/12723/FT_12723.html [Consulta: 6 mayo 2020]
- 7 Schicchi A, Besson H, Rasamison R, Berleur MP, Mégarbane B. Fomepizole to treat disulfiram-ethanol reaction: a case series. *Clin Toxicol (Phila)*. 2019;26:1-4.
- 8 Howland MA. Fomepizol. En: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. Goldfrank's. *Toxicological emergencies*. Mc Graw Hill Education, New York, 2019; 1414-18.
- 9 Gestión de medicamentos en situaciones especiales. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en línea en: <https://mse.aemps.es/mse/documentoSearch.do?metodo=buscarDocumentos> [Consulta: 29 abril 2020]
- 10 Rietjens SJ, de Lange DW, Meulenbelt J. Ethylene glycol or methanol intoxication: which antidote should be used, fomepizole or ethanol? *Neth J Med*. 2014;72(2):73-9.
- 11 Zakharov S, Pelcova D, Navratil T, Belacek J, Komarc M, Eddleston M et al. Fomepizole versus ethanol in the treatment of acute methanol poisoning: Comparison of clinical effectiveness in a mass poisoning outbreak. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015;53(8):797-806.
- 12 Rasamison R, Besson H, Berleur MP, Schicchi A, Mégarbane B. Analysis of fomepizole safety based on a 16-year post-marketing experience in France. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;58(7):742-7.
- 13 Kruse J. Methanol and Ethylene Glycol Intoxication. *J Crit Care Clin*. 2012;28(4):661-711.
- 14 Rulisek J, Balik M, Polak F, Waldauf P, Pelcova D, Belohlavek J et al. Cost-effectiveness of hospital treatment and outcomes of acute methanol poisoning during the Czech Republic mass poisoning outbreak. *J Crit Care*. 2017;39:190-8.
- 15 Hassanian-Moghaddam H, Zamani N, Roberts DM, Brent J, McMartin K, Aaron C et al. Consensus statements on the approach to patients in a methanol poisoning outbreak. *Clin Toxicol (Phila)*. 2019;57(12):1129-36.

© 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>