

Butlletí d'Antídots de Catalunya

Vol. 6, núm. 2 · juny – setembre de 2023



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí d'Antídots de Catalunya

- Dantrolè.
- Hidroxocobalamina.

Dantrolè ■

Núria Pi Sala i Santiago Nogué Xarau. Grup de Treball d'Antídots. Societat Catalana de Farmàcia Clínica

■ Introducció

El dantrolè és una molècula que es va sintetitzar per primera vegada el 1967 i que es va utilitzar inicialment per via oral per tractar pacients amb espasticitat del múscul esquelètic secundària a trastorns neurològics. A causa de la dificultat per formular-lo en solució parenteral, no va ser fins l'any 1982 que es va utilitzar per primera vegada en humans com a antídote per via intravenosa per tractar la hipertèmia maligna.¹

■ Característiques farmacològiques

El dantrolè és un derivat de la hidantoïna, molt lipofílic i relativament insoluble en aigua, que es comercialitza com a antídote per al seu ús per via intravenosa. En plasma circula molt unit a l'albumina i és metabolitzat al fetge generant un metabòlit actiu (5-hidroxidantrolè) que s'excreta per l'orina.

La semivida d'eliminació del dantrolè en adults és de 6 a 9 hores i de 15 a 16 hores per al seu metabòlit; en infants és de 10 hores i 9 hores respectivament.

El rang terapèutic és de 2,8-4,2 µg/mL, però la tècnica analítica no sol estar disponible als laboratoris clínics.

■ Mecanisme d'acció

A concentracions terapèutiques, el dantrolè actua bloquejant l'alliberament de calci del reticle sarcoplasmàtic, fet que es tradueix en una disminució de la contracció del múscul esquelètic en dissociar el mecanisme d'excitació-contracció. Concretament, inhibeix els receptors de rianodina (RYR), que són els canals d'alliberament del calci intracel·lular expressats a la superfície del reticle sarcoplasmàtic.

S'han identificat tres isoformes diferents dels RYR: RYR1, que es troba predominantment en el múscul esquelètic; RYR2, majoritàriament al múscul cardíac; i RYR3, que s'expressa en nivells comparativament baixos en una varietat de teixits, però està particularment associat al diafragma i al cervell. El dantrolè actua directament sobre RYR1 i RYR3, cosa que explica per què el fàrmac no té un efecte inotrópic negatiu sobre el cor.²

■ Indicacions

Com s'ha comentat, el dantrolè està indicat per tractar la síndrome d'hipertèrmia maligna. Aquesta és una rara malaltia genètica, hereditària i potencialment mortal del múscul esquelètic caracteritzada per un estat hipermetabòlic relacionat amb l'exposició a anestèsics inhalatoris (com l'halotà, isoflurà i sevoflurà) o relaxants musculars despolaritzadors com la succinilcolina. Aquesta reacció s'observa en pacients amb una predisposició genètica determinada i les manifestacions clíniques més freqüents són la taquicàrdia, la hipercàpnia, la rigidesa muscular i la hipertèrmia.^{3,4}

Un altre ús no indicat a la fitxa tècnica és el tractament de la hipertèrmia i l'espasticitat associades a la síndrome neurolèptica maligna (SNM) desencadenada per l'ús d'antipsicòtics i altres fàrmacs antidopaminèrgics.^{5,6}

■ Contraindicacions

El dantrolè està contraindicat en aquells pacients als quals també se'ls administra verapamil, ja que aquests dos fàrmacs interaccionen i pot provocar hiperpotassèmia i hipotensió arterial.¹

■ Dosificació

La seva posologia és la mateixa en pacients adults i pediàtrics, però varia segons la indicació:⁷

Hipertèrmia maligna

Administrar-ne un bol inicial de 2,5 mg/kg per via intravenosa directa (cada vial en 3 minuts) i preferiblement per via central. Es repetirà la dosi de 2-3 mg/kg IV cada 15 minuts fins a controlar els símptomes o assolir la dosi màxima de 10 mg/kg.

Durant les següents 24 hores, s'ha de continuar amb 1 mg/kg cada 6 hores, a passar en 1 hora, i seguir 24 hores més amb la mateixa dosi, però cada 12 hores.

Síndrome neurolèptica maligna

Administrar-ne un bol inicial d'1 mg/kg (alguns autors recomanen una dosi de càrrega de 2,5 mg/kg) per via intravenosa directa (cada vial en 3 minuts). Si la hipertèrmia i/o rigidesa es redueix després d'aquesta

primera dosi, es pot continuar amb 1 mg/kg cada 6 hores, a passar en 1 hora.

La durada del tractament és controvertida. Alguns autors recomanen suspendre'l després d'un parell de dies, mentre que altres suggereixen continuar durant 10 dies, seguit d'una reducció gradual per evitar el risc de recaiguda. En tot cas, s'ha de valorar el risc-benefici per hepatotoxicitat.

El dantrolè es comercialitza en un vial de 20 mg de pols liofilitzada, el qual cal reconstituir amb 60 ml d'aigua per a injectables (mai amb sèrum fisiològic o sèrum glucosat, ja que precipita) i agitar durant diversos minuts per a la seva completa dissolució. Després de la reconstitució, alguns vials poden contenir partícules visibles; per evitar que arribin al pacient, cal filtrar-lo amb un filtre de 5 micres abans de la seva administració.⁸

Per millorar la comoditat de la seva administració, hi ha la possibilitat de transferir el total de la dosi prescrita a una bossa estèril de plàstic, tipus nutrició parenteral fotoprotectora. Aquesta opció podria resultar útil per a les dosis successives, però per a la dosi de càrrega es recomana administrar directament vial a vial per no demorar el tractament.¹

Cal destacar que el dantrolè no està comercialitzat a Espanya, però es pot adquirir a través de la plataforma de Gestió de medicaments en situacions especials de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS).⁹

■ Embaràs i lactància

El dantrolè és considerat un medicament de categoria C en l'embaràs. La seva administració s'ha de fer després de valorar-ne el risc-benefici.

Tot i excretar-se per la llet materna, no s'han descrit efectes greus en nounats associats a l'administració de dantrolè. Tot i així, es recomana suspendre transitòriament la lactància.

■ Efectes secundaris

Com a efectes secundaris s'han descrit debilitat muscular, disminució de la capacitat ventilatòria,

nàusees i vòmits, vertigen, somnolència, desorientació i visió borrosa, però aquests i altres efectes també podrien ser produïts per la malaltia per la qual s'indica l'antídot. Els efectes adversos greus són molt rars si el dantrolè s'administra durant un període curt de temps.^{1,2}

Cal tenir en compte que la solució reconstituïda té un pH alcalí (9,5) que causa dolor local en injectar-la i tromboflebitis en el 9% dels pacients; a més, en cas d'extravasació, es pot produir la necrosi local dels teixits. Per tot això, es recomana administrar el fàrmac per una via central.

■ Referències bibliogràfiques

¹ Guo CJ, Sutin KM. Dantrolene sodium. A: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. Goldfrank's. Toxicologic emergencies. McGraw Hill, New York, 2019;1029-31.

² Yang HS, Choi JM, In J, Sung TY, Kim YB, Sultana S. Current clinical application of dantrolene sodium. *Anesth Pain Med* (Seoul). 2023;18:220-32.

³ Klinecova M, Stepánková D, Schröderová I, Klabusayová E, Stourac P. Malignant hyperthermia in PICU-from diagnosis to treatment in the light of up-to-date knowledge. *Children* (Basel). 2022;9:1692.

⁴ García-Muro C, Sáenz-Moreno I, Riaño-Méndez B, Gutiérrez-Delgado JM, València-Ramos J, Esteban-Zubero E. Malignant hyperthermia syndrome: A rare entity. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2020;77(6):337-40.

⁵ Fervienza A, López-Baamonde M, Jacas A, Muñoz G, Ibáñez C, Del Río ME. Neuroleptic malignant syndrome in postoperative patient: a cas report *Rev Esp Anestesiol Reanim* (Engl Ed). 2022;69:364-7.

⁶ Nogué S. Síndrome neuroléptico maligno. A: Nogué S. Toxicología clínica. Bases para el diagnóstico y tratamiento de las intoxicaciones en los servicios de urgencias, áreas de vigilancia intensiva y unidades de toxicología. Elsevier, Barcelona, 2019; pàg. 550-1.

⁷ Aguilar Salmerón R, Armelles Sebastià M, Fernández de Gamarra Martínez E, García Peláez M, Gispert Ametller A, López Ramos MG, et al. Guia d'antídots per als centres hospitalaris de Catalunya. 5a ed. Barcelona: Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitària; 2022. Disponible a: <<https://hdl.handle.net/11351/3380.2>>

⁸ Dantrium®. Fitxa tècnica del medicament. Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris. Gestión de medicamentos en situaciones especiales. Disponible a: <<https://mse.aemps.es/mse>> [Consulta: 3 agost 2023]

⁹ Gestión de medicamentos en situaciones especiales. Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris. Disponible a: <<https://mse.aemps.es/mse>> [Consulta: 3 agost 2023]

Hidroxocobalamina ■

Àngels Gispert Ametller. Servei d'Urgències. Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta.

■ Introducció

La hidroxocobalamina és una forma activa hidroxilada de la vitamina B₁₂. El 1926, Minot, Murphy i Whipple¹ van rebre el premi Nobel de Fisiologia per descriure que existia una substància al fetge que podia curar l'anèmia perniciosa, però no va ser fins a finals de la dècada dels cinquanta que Shorb i Folkers van aconseguir aïllar la molècula de vitamina B₁₂, que va ser sintetitzada per primera vegada el 1972.

La vitamina B₁₂ o cobalamina és una vitamina d'origen bacterià que actua com a coenzim en la síntesi de l'ADN i la maduració cel·lular. L'organisme humà no és capaç de sintetitzar-la i l'ha d'obtenir a través de la dieta, principalment d'aliments d'origen animal. És essencial per a la reproducció cel·lular, el funcionament del sistema nerviós, el sistema immunitari i per a l'eritroposi.

Existeixen diferents formes sintètiques utilitzades en productes farmacèutics (cianocobalamina, hidroxocobalamina, metilcobalamina i adenosilcobalamina), que s'utilitzen per via oral o parenteral com a suplementos nutricionals o per al tractament d'estats carencials, com l'anèmia perniciosa. A part, la hidroxocobalamina, per la seva afinitat als ions de cianur, s'usa com a antídot en les intoxicacions per cianur.^{2,3}

El cianur s'ha emprat com a verí des de fa segles però, actualment, les intoxicacions per cianur més freqüents en el nostre entorn són les ocasionades en el context d'una inhalació de fums, per combustió de materials nitrogenats (plàstic o niló), normalment en entorns tancats i on es generen altes temperatures.⁴ Es calcula que un 35% de les víctimes d'incendis podrien tenir nivells elevats de cianur.

Hi ha altres causes d'intoxicació per cianur, més minoritàries, com pot ser l'exposició laboral (mineria, joieria, fotografia, pesticides, etc.), secundària a tractaments mèdics (nitroprussiat sòdic) y de

medicines alternatives, la ingesta de sals de cianur amb intencionalitat suïcida o homicida, o l'ús com a arma química en atacs terroristes.

El cianur (CN) és un agent asfixiant mitocondrial que provoca la mort cel·lular per anòxia, en produir un bloqueig en la utilització mitocondrial de l'oxigen per inhibició de la citocromo-oxidasa cel·lular, sense alterar el transport d'oxigen. El CN es pot trobar en forma líquida (àcid cianhídric –HCN–), sòlida (cianur de sodi –NaCN–, cianur de potassi –KCN–, etc.) o en forma de vapor.

■ Intoxicació per cianur

Els pacients intoxicats amb CN no presenten una clínica concreta. Poden manifestar des de signes lleus com taquicàrdia, taquipnea o cefalea, fins a estats més greus amb hipotensió, xoc, trastorns del ritme cardíac, agitació, convulsions, estupor, coma o aturada cardiorespiratòria.⁵

En intoxicacions agudes, el pacient pot presentar diversos signes i símptomes, la gravetat dels quals dependrà de la via d'intoxicació –la inhalació produeix simptomatologia immediata, la via oral o cutània es pot demorar des de minuts fins a hores–, la dosi i la durada del contacte amb el tòxic.

- Sistema nerviós central: cefalea, angoixa, confusió, vertigen, pèrdua de consciència o convulsions.
- Sistema cardiovascular: inicialment, taquicàrdia i hipertensió; després, bradicàrdia, hipotensió i arrítmies.
- Sistema respiratori: taquipnea inicial, posteriorment bradipnea, edema pulmonar.
- Sistema digestiu: vòmits i dolor abdominal. Necrosi hepàtica si el malalt sobreviu més de 36 hores.
- Pell: coloració vermell-cirera, cianosi, dermatitis tipus eritema, pruija, edema, vesícules, etc.
- Sistema genitourinari: insuficiència renal si el malalt sobreviu més de 36 hores.
- Altres: rabdomiòlisi, alè amb olor d'ametlles amargues.

Els pacients que han estat exposats de forma crònica al CN presenten una simptomatologia més vaga, en forma de cefalea, disgèusia, vòmits, dolor toràcic o abdominal o angoixa. Es descriuen tres síndromes relacionades amb l'exposició crònica al CN: l'ambliopia per tabac, la neuropatia atàxica tropical (*Konzo*) i la neuropatia òptica hereditària de Leber.

A la intoxicació aguda per CN, hi trobarem analíticament una acidosi metabòlica amb hiat aniónic elevat amb hiperlactacidèmia (≥ 8 mmol/L o ≥ 80 mg/dL). La diferència arteriovenosa d'oxigen es redueix. En intoxicacions per fum d'incendi, és important també valorar els nivells de carboxihemoglobina i metahemoglobina. Els nivells de CN en sang no sempre tenen una correlació amb la toxicitat que pugui presentar el pacient, i no s'acostuma a disposar d'aquesta determinació analítica en els laboratoris d'urgències.

La hidroxocobalamina és l'antídot per a aquesta intoxicació. A banda del tractament amb l'antídot, s'hauran de dur a terme mesures de reanimació i suport, estabilitzant la via aèria en cas necessari i administrant oxigen a alt flux. La hipotensió es tractarà amb sèrums i drogues vasoactives si cal; les convulsions, amb benzodiazepines.

Aquells pacients que pateixin una intoxicació per via inhalatòria o cutània hauran de ser retirats immediatament de la zona d'exposició, caldrà treure'ls la roba i, en cas de contacte amb la pell, fer-los una ràpida descontaminació amb aigua i sabó. Un ambient contaminat amb CN podria intoxicar als rescatadors si no portessin un sistema de respiració autònom.

Si la intoxicació ha estat per via digestiva, pot administrar-se una dosi de 25 g de carbó actiu, encara que la seva capacitat per adherir-se al CN és molt limitada.

■ Mecanisme d'acció

La hidroxocobalamina és un precursor de la cianocobalamina. La cianocobalamina actua com a coenzim per a diverses funcions, com ara el metabolisme dels greixos i els carbohidrats i la síntesi de proteïnes, utilitzades en la replicació cel·lular i

l'hematopoesi. En presència de CN, cada molècula d'hidroxicobalamina pot unir-se a un ió cianur, desplaçant el lligand hidroxó vinculat a l'ió de cobalt trivalent, formant cianocobalamina, que després s'excreta per l'orina.⁶

■ Indicacions i contraindicacions

Com s'ha comentat anteriorment, els pacients intoxicats per CN no presenten una clínica concreta. La simple sospita diagnòstica d'intoxicació aguda indica l'administració de la teràpia antidòtica amb hidroxicobalamina.⁷

Els criteris de Baud⁸ poden ajudar al diagnòstic en el cas d'inhalació per fum d'incendi (taula 1).

Taula 1. Criteris de Baud per a la sospita d'una inhalació d'àcid cianhídric en un incendi

DADES DE L'ENTORN

Síndrome d'inhalació de fum

Espai tancat

Temperatura molt elevada

Combustió de productes sintètics nitrogenats

DADES CLÍNiques

Pacient greu (alteracions neurològiques, aturada cardiorespiratòria)

Hipotensió sistòlica

Acidosis metabòlica

Sutge a fosses nasals o a cavitat oral

No hi ha contraindicacions.

■ Embaràs i lactància

No s'han fet estudis clínics adequats ni ben controlats sobre l'ús de l'hidroxicobalamina en dones embarassades. Es pot utilitzar en dones amb intoxicació greu, en què el benefici superaria el risc potencial.

La vitamina B₁₂ o hidroxicobalamina es troba naturalment a la llet materna i es considera una medicació usualment compatible amb la lactància.

■ Dosificació i preparació

En adults la dosi inicial és de 5 g per via IV, que s'ha d'infondre en 15 minuts.⁹

En infants, la dosi inicial és de 70 mg/kg (màx. 5 g) per via IV, que també s'han d'infondre en 15 minuts.

Depenent de la gravetat i la resposta clínica, se'n pot administrar una segona dosi una hora després de la primera. La velocitat d'infusió d'aquesta segona dosi oscil·la entre 15 minuts (pacients inestables) i 2 hores. La dosi màxima total és de 10 g i no cal ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal o hepàtica.

La hidroxicobalamina disponible a l'Estat espanyol es presenta en forma de vial liofilitzat amb 5 g de principi actiu. El *kit* també inclou un dispositiu de transferència estèril, un dispositiu per a la perfusió intravenosa estèril amb filtre de 15 micres i un catèter curt estèril per a l'administració pediàtrica.

El vial s'ha de reconstituir amb 200 ml de sèrum fisiològic (o sèrum glucosat al 5%, si no es disposa de sèrum fisiològic), sense agitar, per evitar la formació d'escuma. Com que la solució reconstituïda és de color vermell fosc, és possible que no es puguin veure algunes partícules insolubles. Per això, cal utilitzar l'equip de perfusió proporcionat en el *kit*.

Si la solució no es pot administrar immediatament, s'ha demostrat estabilitat fisicoquímica durant 6 hores a la nevera. No s'ha d'administrar simultàniament cap medicament per la mateixa via que la hidroxicobalamina, pel risc de precipitació.

■ Efectes secundaris

L'efecte secundari més freqüent, encara que no té cap conseqüència sobre l'organisme, és la coloració vermella reversible de la pell i les mucoses, que pot durar fins a 15 dies, i la cromatúria, que és la coloració de vermell fosc de l'orina, sobretot durant els primers tres dies postadministració, tot i que pot persistir fins a 35 dies.¹⁰

A l'orina es poden observar cristalls d'oxalat de calci.

L'administració d'hidroxicobalamina pot ocasionar interferències en la detecció d'alguns paràmetres

analítics,¹¹ que poden estar augmentats de forma artificial (creatinina, bilirubina, triglicèrids, colesterol, proteïnes, glucosa, albúmina, fosfatasa alcalina, hemoglobina) o disminuïts (alanina aminotransferasa i amilasa). Aquests paràmetres es normalitzen després de 24 hores de la seva administració.

S'han descrit reaccions al·lèrgiques en forma d'edema angioneuròtic, erupció cutània, urticària i pruija.

Altres reaccions adverses menys freqüents són irritació ocular, extrasístoles ventriculars, augment transitori de la pressió arterial, fogots, intranquil·litat, mareig, cefalea, dispèpsia, nàusees, vòmits, diarrea, disfàgia, limfopènia, dispnea, dolor toràcic i insuficiència renal per necrosi tubular aguda.¹²

■ Conclusions

Les intoxicacions per CN i derivats són mortals. La hidroxocobalamina és l'antídot de primera elecció, per la seva afinitat als ions cianur. La sospita clínica d'una intoxicació aguda és suficient per indicar-ne l'administració, ja que el benefici és superior als efectes secundaris que s'han descrit.

■ Referències bibliogràfiques

¹ The Nobel Prize in Medicine. Disponible a: <<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/>> [Consulta: 20 setembre 2023]

² Ramezanzpour Ahangar E, Annamaraju P (2023). Hydroxocobalamin. In StatPearls. StatPearls Publishing. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557632/>> [Consulta: 20 setembre 2023]

³ Parker-Cote JL, Rizer J, Vakkalanka JP, Rege SV, Holstege CP. Challenges in the diagnosis of acute cyanide poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2018;56:609-17.

⁴ Soto JM, Jiménez X, Olivé M, Desola J, Oliu G, Inoriza JM, et al. Actuació inicial en intoxicacions agudes per fum, monòxid de carboni i cianhídric. Generalitat de Catalunya, Juny 2012. Disponible a: <https://www.socmue.cat/docs/gr_treball/PROTOCOL_FUM.PDF> [Consulta: 20 setembre 2023]

⁵ Gómez-Gerbolés M, Garcia-Gibert L, Córdoba-Ruiz F. Humo de incendio. A: Nogué S, et al. Toxicología Clínica. Bases para el diagnóstico y el tratamiento de las intoxicaciones en servicios de

urgencias, áreas de vigilancia intensiva y unidades de toxicología. Elsevier, Barcelona, 2019.

⁶ Thompson JP, Marrs TC. Hydroxocobalamin in cyanide poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2012;50(10):875-85.

⁷ Aguilar Salmerón R, Armelles Sebastià M, Fernández de Gamarra Martínez E, García Peláez M, Gispert Ametller A, López Ramos MG, et al. Guia d'antídots per als centres hospitalaris de Catalunya. 5a ed. Barcelona: Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitària; 2022. Disponible a: <<https://hdl.handle.net/11351/3380.2>> [Consulta: 20 setembre 2023]

⁸ Borron SW, Baud FJ. Acute cyanide poisoning: clinical spectrum, diagnosis, and treatment. Arh Hig Rada Toksikol. 1996;47(3):307-22.

⁹ Cyanokit®. Fitxa tècnica del medicament. Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. Disponible a: <<http://www.aemps.gob.es>> [Consulta: 17 setembre 2023].

¹⁰ Desai S. Cyanide poisoning. A: UpToDate, Schwarz E (Ed) Ganetsky M (Ed). Disponible a: <https://146.219.19.12/contents/cyanide-poisoning?search=cyanide%20poisoning&source=search_result&selectedTitle=1~54&usage_type=default&display_rank=1> [Consulta: 20 setembre 2023]

¹¹ Beckerman N, Leikin SM, Aitchinson R, Yen M, Wills BK. Laboratory interferences with the newer cyanide antidote: hydroxocobalamin. Semin Diagn Pathol. 2009;26(1):49-52.

¹² Pruskowski KA, Britton GW, Cancio LC. Outcomes after the administration of hydroxocobalamin. Int J Burns Trauma. 2020;10(5):231-6.

© 2018. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Clara Pareja Rossell

Comitè editorial: Raquel Aguilar Salmerón, Edurne Fernández de Gamarra Martínez, Milagros García Peláez, M. Àngels Gispert Ametller, Anna M. Jambriña Albiach, Lúdia Martínez Sánchez, Santiago Nogué Xarau, Núria Pi Sala, Manel Rabanal Tornero, Neus Rams Pla i Emilio Salgado García.

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>