

Butlletí d'Antídots de Catalunya

Vol. 6, núm. 2 · junio – septiembre de 2023



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Boletín de Antídotos de Cataluña

- Dantroleno.
- Hidroxocobalamina.

Dantroleno ■

Núria Pi Sala y Santiago Nogué Xarau. Grupo de Trabajo de Antídotos. Societat Catalana de Farmàcia Clínica.

■ Introducción

El dantroleno es una molécula que se sintetizó por primera vez en 1967 y que se utilizó inicialmente por vía oral para tratar pacientes con espasticidad del músculo esquelético secundaria a trastornos neurológicos. Debido a la dificultad para formularlo en solución parenteral, no fue hasta el año 1982 que se utilizó por primera vez en humanos como antídoto por vía intravenosa para tratar la hipertermia maligna.¹

■ Características farmacológicas

El dantroleno es un derivado de la hidantoína, muy lipofílico y relativamente insoluble en agua, que se comercializa como antídoto para su uso por vía intravenosa. En plasma circula muy unido a la albúmina y es metabolizado en el hígado generando un metabolito activo (5-hidroxdantroleno) que se excreta por la orina.

La semivida de eliminación del dantroleno en adultos es de 6 a 9 horas y de 15 a 16 horas para su metabolito; en niños es de 10 horas y 9 horas respectivamente.

El rango terapéutico es de 2,8-4,2 µg/mL, pero la técnica analítica no suele estar disponible en los laboratorios clínicos.

■ Mecanismo de acción

A concentraciones terapéuticas, el dantroleno actúa bloqueando la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico, lo que se traduce en una disminución de la contracción del músculo esquelético al disociar el mecanismo de excitación-contracción. Concretamente, inhibe los receptores de rianodina (RYR), que son los canales de liberación del calcio intracelular expresados en la superficie del retículo sarcoplásmico.

Se han identificado tres isoformas diferentes de los RYR: RYR1, que se encuentra predominantemente en el músculo esquelético; RYR2, mayoritariamente en el músculo cardíaco; y RYR3, que se expresa en niveles comparativamente bajos en una variedad de tejidos, pero está particularmente asociado al diafragma y al cerebro. El dantroleno actúa directamente sobre

RYR1 y RYR3, lo que explica por qué el fármaco no tenga un efecto inotrópico negativo sobre el corazón.²

■ Indicaciones

Como se ha comentado, el dantroleno está indicado para tratar el síndrome de hipertermia maligna. Esta es una rara enfermedad genética, hereditaria y potencialmente mortal del músculo esquelético caracterizada por un estado hipermetabólico relacionado con la exposición a anestésicos inhalatorios (como el halotano, isoflurano y sevoflurano) o relajantes musculares despolarizantes como la succinilcolina. Esta reacción se observa en pacientes con una predisposición genética determinada y las manifestaciones clínicas más frecuentes son la taquicardia, hipercapnia, rigidez muscular e hipertermia.^{3,4}

Otro uso no contemplado en la ficha técnica es el tratamiento de la hipertermia y la espasticidad asociadas al síndrome neuroléptico maligno (SNM) desencadenado por el uso de antipsicóticos y otros fármacos antidopaminérgicos.^{5,6}

■ Contraindicaciones

El dantroleno está contraindicado en aquellos pacientes a los que también se les administra verapamilo, ya que estos dos fármacos interactúan y puede provocar hiperpotasemia e hipotensión arterial.¹

■ Dosificación

Su posología es la misma en pacientes adultos y pediátricos, pero varía según la indicación:⁷

Hipertermia maligna

Administrar un bolo inicial de 2,5 mg/kg por vía intravenosa directa (cada vial en 3 minutos) y preferiblemente por vía central. Se repetirá la dosis de 2-3 mg/kg IV cada 15 minutos hasta controlar los síntomas o alcanzar la dosis máxima de 10 mg/kg.

Durante las siguientes 24 horas, continuar con 1 mg/kg cada 6 horas, a pasar en 1 hora, y seguir otras 24 horas con la misma dosis, pero cada 12 horas.

Síndrome neuroléptico maligno

Administrar un bolo inicial de 1 mg/kg (algunos autores recomiendan una dosis de carga de 2,5 mg/kg) por vía intravenosa directa (cada vial en 3 minutos). Si la hipertermia y/o rigidez se reduce después de esta primera dosis, se puede continuar con 1 mg/kg cada 6 horas, a pasar en 1 hora.

La duración del tratamiento es controvertida. Algunos autores recomiendan suspenderlo después de un par de días, mientras que otros sugieren continuar durante 10 días, seguido de una reducción gradual para evitar el riesgo de recaída. En todo caso, se han de valorar los riesgos y beneficios por la posible hepatotoxicidad.

El dantroleno se comercializa en un vial de 20 mg de polvo liofilizado, el cual hay que reconstituir con 60 ml de agua para inyectables (nunca con suero fisiológico o suero glucosado, ya que precipita) y agitar durante varios minutos para su completa disolución. Después de la reconstitución, algunos viales pueden contener partículas visibles; para evitar que lleguen al paciente, hay que filtrar con un filtro de 5 micras antes de su administración.⁸

Para mejorar la comodidad de su administración, existe la posibilidad de transferir el total de la dosis prescrita a una bolsa estéril de plástico, tipo nutrición parenteral fotoprotectora. Esta opción podría resultar útil para las dosis sucesivas, pero para la dosis de carga se recomienda administrar directamente vial a vial para no demorar el tratamiento.¹

Cabe destacar que el dantroleno no está comercializado en España, pero se puede adquirir a través de la plataforma de Gestión de medicamentos en situaciones especiales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).⁹

■ Embarazo y lactancia

El dantroleno es considerado un medicamento de categoría C en el embarazo. Su administración debe realizarse tras valorar los riesgos y beneficios.

A pesar de excretarse por la leche materna, no se han descrito efectos graves en neonatos asociados a la administración de dantroleno. Aun así, se recomienda suspender transitoriamente la lactancia.

■ Efectos secundarios

Como efectos secundarios se han descrito debilidad muscular, disminución de la capacidad ventilatoria, náuseas y vómitos, vértigo, somnolencia, desorientación y visión borrosa, pero estos y otros efectos también podrían deberse a la enfermedad por la que se indica el antídoto. Los efectos adversos graves son muy raros si el dantroleno se administra durante un periodo corto de tiempo.^{1,2}

Hay que tener en cuenta que la solución reconstituida tiene un pH alcalino (9,5) que causa dolor local al inyectarla y tromboflebitis en el 9% de los pacientes; además, en caso de extravasación, puede producirse la necrosis local de los tejidos. Por todo ello, se recomienda administrar el fármaco por una vía central.

■ Referencias bibliográficas

¹ Guo CJ, Sutin KM. Dantrolene sodium. En: 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 Klincová 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, Valencia-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 Rio ME. Neuroleptic malignant syndrome in a postoperative

patient: a case report Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed). 2022;69:364-7.

⁶ Nogué S. Síndrome neuroléptico maligno. En: 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; pág. 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: Dirección General de Ordenación y Regulación Sanitaria; 2022. Disponible en: <<https://hdl.handle.net/11351/3380.2>>

⁸ Dantrium®. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Gestión de medicamentos en situaciones especiales. Disponible en: <<https://mse.aemps.es/mse>> [Consulta: 3 agosto 2023]

⁹ Gestión de medicamentos en situaciones especiales. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: <<https://mse.aemps.es/mse>> [Consulta: 3 agosto 2023]

Hidroxocobalamina ■

Àngels Gispert Ametller. Servicio de Urgencias.
Hospital Universitario de Gerona Doctor Josep
Trueta.

■ Introducción

La hidroxocobalamina es una forma activa hidroxilada de la vitamina B₁₂. En 1926, Minot, Murphy y Whipple¹ recibieron el premio Nobel de Fisiología por describir que existía una sustancia en el hígado que podía curar la anemia perniciosa, pero no fue hasta finales de la década de los cincuenta que Shorb y Folkers lograron aislar la molécula de vitamina B₁₂, que fue sintetizada por primera vez en 1972.

La vitamina B₁₂ o cobalamina es una vitamina de origen bacteriano que actúa como coenzima en la síntesis del ADN y la maduración celular. El organismo humano no es capaz de sintetizarla y debe obtenerla a través de la dieta, principalmente de alimentos de origen animal. Es esencial para la reproducción celular, el funcionamiento del sistema nervioso, el sistema inmunitario y para la eritropoyesis.

Existen diferentes formas sintéticas utilizadas en productos farmacéuticos (cianocobalamina, hidroxocobalamina, metilcobalamina y adenosilcobalamina), que se utilizan por vía oral o parenteral como suplementos nutricionales o para el tratamiento de estados carenciales, como la anemia perniciosa. Aparte, la hidroxocobalamina, por su afinidad a los iones de cianuro, se usa como antídoto en las intoxicaciones por cianuro.^{2,3}

El cianuro se ha empleado como veneno desde hace siglos pero, actualmente, las intoxicaciones por cianuro más frecuentes en nuestro entorno son las ocasionadas en el contexto de una inhalación de humos, por combustión de materiales nitrogenados (plástico o nylon), normalmente en entornos cerrados y donde se generan altas temperaturas.⁴ Se calcula que un 35% de las víctimas de incendios podrían tener niveles elevados de cianuro.

Existen otras causas de intoxicación por cianuro, más minoritarias, como puede ser la exposición laboral

(minería, joyería, fotografía, pesticidas, etc.), secundaria a tratamientos médicos (nitroprusiato sódico) y de medicinas alternativas, la ingesta de sales de cianuro con intencionalidad suicida u homicida, o su uso como arma química en ataques terroristas.

El cianuro (CN) es un agente asfijante mitocondrial que provoca la muerte celular por anoxia, al producir un bloqueo en la utilización mitocondrial del oxígeno por inhibición del citocromo oxidasa celular, sin alterar el transporte de oxígeno. El CN se puede encontrar en forma líquida (ácido cianhídrico –HCN–), sólida (cianuro de sodio –NaCN–, cianuro de potasio –KCN–, etc.) o en forma de vapor.

■ Intoxicación por cianuro

Los pacientes intoxicados con CN no presentan una clínica concreta. Pueden manifestar desde signos leves como taquicardia, taquipnea o cefalea, hasta estados más graves con hipotensión, choque, trastornos del ritmo cardíaco, agitación, convulsiones, estupor, coma o paro cardiorrespiratorio.⁵

En intoxicaciones agudas, el paciente puede presentar varios signos y síntomas, cuya gravedad dependerá de la vía de intoxicación –la inhalación produce sintomatología inmediata, la vía oral o cutánea puede demorarse desde minutos hasta horas–, la dosis y la duración del contacto con el tóxico.

- Sistema nervioso central: cefalea, angustia, confusión, vértigo, pérdida de conciencia o convulsiones.
- Sistema cardiovascular: inicialmente, taquicardia e hipertensión; después, bradicardia, hipotensión y arritmias.
- Sistema respiratorio: taquipnea inicial, posteriormente bradipnea, edema pulmonar.
- Sistema digestivo: vómitos y dolor abdominal. Necrosis hepática si el enfermo sobrevive más de 36 horas.
- Piel: coloración rojo-cereza, cianosis, dermatitis tipo eritema, prurito, edema, vesículas, etc.

- Sistema genitourinario: insuficiencia renal si el enfermo sobrevive más de 36 horas.
- Otros: rabdomiólisis, aliento con olor a almendras amargas.

Los pacientes que han sido expuestos de forma crónica al CN presentan una sintomatología más vaga, en forma de cefalea, disgeusia, vómitos, dolor torácico o abdominal o angustia. Se describen tres síndromes relacionados con la exposición crónica al CN: la ambliopía por tabaco, la neuropatía atáxica tropical (*Konzo*) y la neuropatía óptica hereditaria de Leber.

En la intoxicación aguda por CN, encontraremos analíticamente una acidosis metabólica con hiato aniónico elevado con hiperlactacidemia (≥ 8 mmol/L o ≥ 80 mg/dL). La diferencia arteriovenosa de oxígeno se reduce. En intoxicaciones por humo de incendio, es importante también valorar los niveles de carboxihemoglobina y metahemoglobina. Los niveles de CN en sangre no siempre tienen una correlación con la toxicidad que pueda presentar el paciente, y no suele disponerse de esa determinación analítica en los laboratorios de urgencias.

La hidroxocobalamina es el antídoto para esta intoxicación. Aparte del tratamiento con el antídoto, se tendrán que llevar a cabo medidas de reanimación y soporte, estabilizando la vía aérea en caso necesario y administrando oxígeno a alto flujo. La hipotensión se tratará con sueros y drogas vasoactivas si es necesario; las convulsiones, con benzodiazepinas.

Aquellos pacientes que sufran una intoxicación por vía inhalatoria o cutánea tendrán que ser retirados inmediatamente de la zona de exposición, habrá que quitarles la ropa y, en caso de contacto con la piel, hacerles una rápida descontaminación con agua y jabón. Un ambiente contaminado con CN podría intoxicar a los rescatadores que no portasen un sistema autónomo de respiración.

Si la intoxicación ha sido por vía digestiva, puede administrarse una dosis de 25 g de carbón activo, aunque su capacidad para adherirse al CN es muy limitada.

■ Mecanismo de acción

La hidroxocobalamina es un precursor de la cianocobalamina. La cianocobalamina actúa como coenzima para diversas funciones, como el metabolismo de las grasas y los carbohidratos y la síntesis de proteínas, utilizadas en la replicación celular y la hematopoyesis. En presencia de CN, cada molécula de hidroxocobalamina puede unirse a un ion cianuro, desplazando el ligando hidroxovinculado al ion de cobalto trivalente, formando cianocobalamina, que después se excreta por la orina.⁶

■ Indicaciones y contraindicaciones

Como se ha comentado anteriormente, los pacientes intoxicados por CN no presentan una clínica concreta. La simple sospecha diagnóstica de intoxicación aguda indica la administración de la terapia antidótica con hidroxocobalamina.⁷

Los criterios de Baud⁸ pueden ayudar al diagnóstico en caso de inhalación por humo de incendio (tabla 1).

Tabla 1. Criterios de Baud para la sospecha de una inhalación de ácido cianhídrico en un incendio

DATOS DEL ENTORNO

Síndrome de inhalación de humo

Espacio cerrado

Temperatura muy elevada

Combustión de productos sintéticos nitrogenados

DATOS CLÍNICOS

Paciente grave (alteraciones neurológicas, para cardiorrespiratorio)

Hipotensión sistólica

Acidosis metabólica

Hollín en fosas nasales o en cavidad oral

No existen contraindicaciones.

■ Embarazo y lactancia

No se han realizado estudios clínicos adecuados ni bien controlados sobre el uso de la hidroxocobalamina en mujeres embarazadas. Puede

utilizarse en mujeres con intoxicación grave, en las que el beneficio superaría el riesgo potencial.

La vitamina B₁₂ o hidroxocobalamina se encuentra naturalmente en la leche materna y se considera una medicación usualmente compatible con la lactancia.

■ Dosificación y preparación

En adultos la dosis inicial es de 5 g por vía IV, que debe infundirse en 15 minutos.⁹

En niños, la dosis inicial es de 70 mg/kg (máx. 5 g) por vía IV, que también deben infundirse en 15 minutos.

Dependiendo de la gravedad y la respuesta clínica, se puede administrar una segunda dosis pasada una hora de la primera. La velocidad de infusión de esta segunda dosis oscila entre 15 minutos (pacientes inestables) y 2 horas. La dosis máxima total es de 10 g y no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

La hidroxocobalamina disponible en España se presenta en forma de vial liofilizado con 5 g de principio activo. El *kit* también incluye un dispositivo de transferencia estéril, un dispositivo para la perfusión intravenosa estéril con filtro de 15 micras y un catéter corto estéril para la administración pediátrica.

El vial debe reconstituirse con 200 ml de suero fisiológico (o suero glucosado al 5%, si no se dispone de suero fisiológico), sin agitar, para evitar la formación de espuma. Dado que la solución reconstituida es de color rojo oscuro, es posible que no se puedan ver algunas partículas insolubles. Para ello, es necesario utilizar el equipo de perfusión proporcionado en el *kit*.

Si la solución no se puede administrar de inmediato, se ha demostrado estabilidad físico-química durante 6 horas en la nevera. No debe administrarse simultáneamente ningún medicamento por la misma vía que la hidroxocobalamina, por el riesgo de precipitación.

■ Efectos secundarios

El efecto secundario más frecuente, aunque no tiene ninguna consecuencia sobre el organismo, es la coloración roja reversible de la piel y las mucosas, que puede durar hasta 15 días, y la cromaturia, que es la coloración de rojo oscuro de la orina, sobre todo durante los primeros tres días postadministración, aunque puede persistir hasta 35 días.¹⁰

En la orina se pueden observar cristales de oxalato cálcico.

La administración de hidroxocobalamina puede ocasionar interferencias en la detección de algunos parámetros analíticos,¹¹ que pueden estar aumentados de forma artificial (creatinina, bilirrubina, triglicéridos, colesterol, proteínas, glucosa, albúmina, fosfatasa alcalina, hemoglobina) o disminuido (alanina aminotransferasa y amilasa). Estos parámetros se normalizan después de 24 horas de su administración.

Se han descrito reacciones alérgicas en forma de edema angioneurótico, erupción cutánea, urticaria y prurito.

Otras reacciones adversas menos frecuentes son irritación ocular, extrasístolas ventriculares, aumento transitorio de la presión arterial, sofocos, intranquilidad, mareo, cefalea, dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea, disfagia, linfopenia, disnea, dolor torácico e insuficiencia renal por necrosis tubular aguda.¹²

■ Conclusiones

Las intoxicaciones por CN y derivados son mortales. La hidroxocobalamina es el antídoto de primera elección, debido a su afinidad a los iones cianuro. La sospecha clínica de una intoxicación aguda es suficiente para indicar su administración, ya que el beneficio es superior a los efectos secundarios que se han descrito.

■ Referencias bibliográficas

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

² Ramezanpour Ahangar E, Annamaraju P (2023). Hydroxocobalamin. In StatPearls . StatPearls Publishing. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557632/>> [Consulta: 20 septiembre 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, Junio 2012. Disponible en: <https://www.socmue.cat/docs/gr_treball/PROTOCOL_FUM.PDF> [Consulta: 20 septiembre 2023]

⁵ Gómez-Gerbolés M, Garcia-Gibert L, Córdoba-Ruiz F. Humo de incendio. En: Nogué S, et al. Toxicología Clínica. Bases para el diagnóstico y el tratamiento de las intoxicaciones en servicios de urgencia, 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, Armillas Sebastián M, Fernández Gamarra Martínez E, García Peláez M, Gispert Almendro A, López Ramos MG, et al. Guia d'antídots per als centres hospitalaris de Catalunya. 5a ed. Barcelona: Direcció General de Ordenació y Regulació Sanitaria; 2022. Disponible en: <<https://hdl.handle.net/11351/3380.2>> [Consulta: 20 septiembre 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®. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <<http://www.aemps.gob.es>> [Consulta: 17 septiembre 2023].

¹⁰ Desai S. Cyanide poisoning. En: UpToDate, Schwarz E (Ed) Ganetsky M (Ed). Disponible en: <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 septiembre 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

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

Suscripciones: Si desea recibir este boletín será necesario que nos haga llegar una petición por correo electrónico a la dirección electrónica butlletiantidots@gencat.cat, indicando su nombre y la dirección de correo electrónico donde desea recibir el boletín.

ISSN: 2604-7721.

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/Boletin-de-Antidotos-de-Cataluna/>

Algunos derechos reservados:



Los contenidos de esta obra están sujetos a una licencia de Reconocimiento - NoComercial - SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La licencia se puede consultar en:

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