Butlletí
d'Antídots
de Catalunya

Volum 7 número 1 – gener-maig 2024

Sumari

- Actualització sobre l'ús d'antídots en els pacients amb aturada cardíaca o risc vital secundari a una intoxicació (primera part)

Actualització sobre l'ús d'antídots en els pacients amb aturada cardíaca o risc vital secundari a una intoxicació (primera part)

Àngels Gispert Ametller

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

Introducció

L'*American Heart Association* (AHA) estableix els estàndards de pràctica clínica en relació amb les malalties cardiovasculars, basant-se en l'evidència científica i publicant-ne actualitzacions anuals, si és necessari, o com a mínim cada 5 anys.

Entre els objectius de l'AHA hi ha la difusió del coneixement i el disseny d'ofertes educatives per arribar tant a professionals sanitaris com a la població general. L'any 2020 es van publicar les guies vigents de reanimació cardiopulmonar (RCP)[1] tant per a pacient adult com per a pediàtric. En aquestes guies ja es feia èmfasi especial sobre com actuar davant d'una sobredosi d'opiacis, amb algoritmes específics per a l'actuació de rescatadors i professionals. A més, en les mateixes guies s'establien recomanacions d'actuació específica per a nou grups més de tòxics, dins les causes reversibles d'aturada cardiorespiratòria (ACR).

El document que presentem mostra un resum dels aspectes més destacats de les guies publicades l'any 2023 per Lavonas et al, amb el títol *2023 American Heart Association focused update on the management of patients with cardiac arrest or life-threatening toxicity due to poisoning: An update to the American Heart Association's Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care*.[2] En aquesta actualització es descriuen 73 recomanacions per a 12 grups d'intoxicacions que poden ser crítiques i s'introdueix l'ús de l'oxigenació amb membrana extracorpòria venoarterial (ECMO-VA) en pacients amb xoc cardiogènic refractari, arrítmies persistents o ACR d'origen tòxic. Per a la majoria dels casos, l'evidència existent s'aplica al tractament dels estats previs a l'ACR més que al de l'aturada en si mateixa.

Per a cadascuna de les recomanacions s'estableix, de forma independent, un nivell d'intensitat de la recomanació i un nivell d'evidència, tal com mostra la taula 1. Tot i que no existeixin assaigs clínics que donin suport a una evidència, pot existir un consens clínic que determini la utilitat o eficàcia d'un tractament o d'una prova diagnòstica particular.

/Salut Generalitat de Catalunya

Taula 1 Classe de recomanació i nivell d'evidència

Classe (intensitat) de recomanació	Nivell (qualitat) de l'evidència
Classe 1 (alta): Benefici >>> Risc	**Nivell A (alt):** Més d'un assaig clínic, metanàlisi d'aquests, registres d'alta qualitat.
Classe 2a (moderada): Benefici >> Risc	**Nivell B-A (aleatoritzat):** Qualitat moderada d'un o més assaigs clínics o metanàlisi d'aquests.
Classe 2b (baixa): Benefici ≥ Risc	**Nivell B-NA (no aleatoritzat):** Qualitat moderada d'un o més estudis no aleatoritzats, estudis observacionals o metanàlisis d'aquests.
Classe 3-SB sense benefici (moderada): Benefici = Risc	**Nivell C-DL (dades limitades):** Estudis observacionals o de registre aleatoritzat o no amb limitacions en el disseny o l'execució. Metanàlisis d'aquests. Estudis fisiològics o farmacodinàmics en humans.
Classe 3-P perjudici (alta): Risc > Benefici	**Nivell C-OE (opinió d'experts):** Consens d'opinions d'experts basats en l'experiència clínica.

En el present butlletí, i en el número següent, es presenten els 12 tòxics per als quals es proposen recomanacions específiques sobre l'ús d'antídots.

Benzodiazepines

Les benzodiazepines són agonistes dels receptors GABA. En cas de sobredosi, provoquen una depressió del sistema nerviós central i, secundàriament, una pèrdua dels reflexos de protecció de la via aèria. Moltes de les intoxicacions són combinades amb altres tòxics, freqüentment opiacis o alcohol, i la majoria es beneficien d'un tractament de suport.

El flumazenil és l'antídot específic de les intoxicacions per benzodiazepines, però presenta un perfil de contraindicacions potencials (síndrome d'abstinència, convulsions, arrítmies, etc.), que fa que hàgim de ser prudents en fer-ne ús.[3]

Recomanacions

- Si se sospita una intoxicació combinada amb opiacis, és raonable administrar primer la naloxona com a antídot, en els casos de depressió respiratòria o aturada respiratòria (2a;B-NA).
- El flumazenil pot ser útil en els pacients que presentin una depressió respiratòria o aturada respiratòria per una intoxicació pura per benzodiazepines (intoxicacions accidentals en infants o sobredosis durant un procediment de sedació) i en els quals el flumazenil (2a;B-NA) no estigui contraindicat.
- No està indicat l'ús de flumazenil en l'ACR, ja que no presenta un efecte directe sobre el ritme cardíac o en la restauració de la circulació (3SE; C-OE).
- L'administració de flumazenil està associada a importants efectes adversos en pacients amb risc elevat de convulsions o arrítmies (3P; B-NA), com podrien ser els pacients en coma d'origen desconegut.

Blocadors ß

Els antagonistes dels blocadors d'adrenoreceptors ß (blocadors ß) són fàrmacs que produeixen hipotensió, bradicàrdia i disminució de la contractilitat cardíaca, mitjançant el bloqueig dels canals de sodi-potassi. A més, poden provocar arrítmies. Quan causen una intoxicació greu, aquesta és refractària al tractament únic amb vasopressors i, comunament, s'associen a hipoglucèmia.

El tractament amb una pauta d'insulina a dosis altes[4] millora l'efecte inotròpic en els casos de xoc cardiogènic, mitjançant l'administració de suplements de dextrosa per evitar la hipoglucèmia i el control de la hipercalèmia i la sobrecàrrega de volum. Aquesta pauta es pot associar a vasopressors

en els casos d'hipotensió refractària, per la seva disponibilitat i rapidesa d'actuació.

Recomanacions

- Es recomana l'administració d'insulina a altes dosis per al tractament de la hipotensió secundària en la intoxicació refractària per blocadors ß, associada a vasopressors (1; B-NA).
- Es recomana l'administració de vasopressors per al tractament de la hipotensió secundària en la intoxicació per blocadors ß (1;C-DL).
- És raonable l'ús d'un bolus de glucagó, seguit d'una perfusió contínua, per al tractament de la bradicàrdia i la hipotensió secundària en la intoxicació per blocadors ß (2a;C-DL).
- És raonable la instauració d'ECMO-VA en les intoxicacions crítiques per blocadors ß, amb xoc cardiogènic refractari (2a;C-DL).
- Pot ser raonable administrar atropina o intentar col·locar un marcapàs extern o un electrocatèter, per al tractament de la bradicàrdia induïda per blocadors ß (2b;C-DL).
- Pot ser raonable l'ús de l'hemodiàlisi en el cas d'intoxicacions crítiques per atenolol o sotalol (2b;C-DL).
- L'ús de l'emulsió lipídica no ofereix cap benefici en les intoxicacions crítiques per blocadors ß (3-SB;C-DL).

Antagonistes del calci

Existeixen dues famílies d'antagonistes del calci: les dihidropiridines (nifedipina, amlodipina) que, a dosis terapèutiques, provoquen vasodilatació perifèrica; i les no dihidropiridines (diltiazem, verapamil) amb un efecte cronotròpic negatiu. Davant d'una intoxicació, tots poden causar un xoc cardiogènic, que serà més acusat en els casos de presentacions farmacèutiques *retard*.

Recomanacions

- Es recomana l'administració de vasopressors[5] per al tractament de la hipotensió secundària en la intoxicació per antagonistes del calci (1;B-NA).
- Es recomana l'administració d'insulina a altes dosis[4] per al tractament de la hipotensió secundària en la intoxicació per antagonistes del calci (1;B-NA).
- És raonable l'administració de clorur de calci en la intoxicació per antagonistes del calci (2a;C-LD).
- És raonable l'administració d'atropina en cas de bradicàrdia per intoxicació per antagonistes del calci (2a;C-DL).
- És raonable la instauració d'ECMO-VA en cas de xoc cardiogènic refractari en la intoxicació per antagonistes del calci (2a;C-DL).
- Pot ser raonable col·locar un marcapàs extern o un electrocatèter per al tractament de la bradicàrdia refractària induïda per antagonistes del calci (2b;C-DL).
- La utilitat del glucagó i del blau de metilè en les intoxicacions per antagonistes del calci és incerta (2b;C-DL).
- No es recomana l'ús de l'emulsió lipídica en les intoxicacions per antagonistes del calci (3-SB;C-DL).

Cocaïna

Els efectes tòxics de la cocaïna són causats pel seu impacte sobre el sistema nerviós simpàtic i central, i per la seva acció com a anestèsic local. Pot provocar una síndrome simpaticomimètica, amb taquicàrdia i hipertensió per la inhibició de la recaptació de catecolamines, vasoespasme coronari, hipertèrmia, sudoració, increment de l'activitat psicomotora i convulsions. A més, l'efecte sobre els canals de sodi-potassi cardíacs pot desembocar en alteracions electrocardiogràfiques (QRS ample, allargament del QT, etc.), arrítmies i aturada cardíaca.

El tractament amb benzodiazepines està indicat en els casos d'hipertensió i agitació psicomotriu.

Recomanacions

- Es recomanen les mesures de refredament extern[6] per a la hipertèrmia crítica en la intoxicació per cocaïna (1;C-DL).
- És raonable administrar bicarbonat o lidocaïna per al tractament de les arrítmies de complex ample o l'ACR per cocaïna (2a;C-LD).
- És raonable l'administració de vasodilatadors com els nitrats, la fentolamina o el verapamil, per als pacients que presentin espasme coronari o emergència hipertensiva per cocaïna (2a;C-LD).

Cianur

El cianur inhibeix la respiració aeròbica provocant hipotensió, acidèmia làctica, convulsions, coma i pot arribar a ser letal. Les intoxicacions més freqüents es

produeixen pel fum d'incendis, a causa de la combustió incompleta de material amb nitrogen (plàstic, vinil, llana o seda), per la qual cosa sovint estaran associades a l'efecte del monòxid de carboni.

Cal iniciar el tractament antidòtic amb la simple sospita clínica.

La hidroxocobalamina[7] és l'antídot d'elecció per la facilitat d'ús i la rapidesa d'acció. Com a efectes adversos pot provocar hipertensió transitòria, erupció cutània i coloració de la pell, la conjuntiva i l'orina.

Recomanacions

- Es recomana l'administració d'hidroxocobalamina davant d'una intoxicació per cianur (1;C-DL).
- Es recomana l'administració de nitrit de sodi si no es pot disposar d'hidroxocobalamina (1;C-DL).
- És raonable l'administració de tiosulfat sòdic a més d'hidroxocobalamina o nitrit de sodi en les intoxicacions per cianur (2a;C-DL).
- És raonable administrar oxigen al 100% en les intoxicacions per cianur (2a;C-DL).

Digoxina

Els pacients intoxicats per digoxina o altres glucòsids cardíacs poden experimentar inicialment clínica gastrointestinal, que pot evolucionar a confusió, hipercalèmia i arrítmies (blocatge auriculoventricular, taquicàrdia, fibril·lació ventricular o asistòlia).

El tractament d'elecció són els anticossos antidigoxina,[8] que són fragments d'unió a antígens específics de la digoxina, que inactiven el tòxic. La dosi empírica ideal en els casos d'ACR és desconeguda (entre 400 i 800 mg) i difereix entre les intoxicacions per digoxina agudes, cròniques o per altres glucòsids cardíacs.

Recomanacions

- Es recomana l'administració d'anticossos antidigoxina en les intoxicacions per digoxina i digitoxina (1;B-NA).
- És raonable l'administració d'anticossos antidigoxina en les intoxicacions pel verí del gripau *Bufo* o pel de baladre (planta) (2a;C-DL), i podria ser raonable en les intoxicacions per altres glucòsids cardíacs (2b;C-DL).
- Seria raonable l'administració d'atropina o la instauració d'un marcapàs cardíac per al tractament de les bradiarrítmies causades per una intoxicació per digitàlics (2b;DL).
- Seria raonable l'administració de lidocaïna o fenitoïna per al tractament de les arrítmies ventriculars causades per digitàlics, mentre els anticossos antidigoxina no es puguin administrar (2b;C-DL).
- No es recomana l'ús de teràpies de reemplaçament renal per al tractament de la intoxicació per digoxina (3-NB;B-NA).

Anestèsics locals

Els anestèsics locals provoquen una unió reversible als canals del sodi. La intoxicació sistèmica per anestèsics locals (LAST) afecta el sistema nerviós central i cardiovascular. El pacient pot presentar convulsions, agitació, disàrtria, confusió i arrítmies que poden desembocar en asistòlia. En condicions d'hipoxèmia o acidèmia, el risc d'intoxicació és més important.

L'administració precoç iv de l'emulsió lipídica al 20%,[9] conjuntament amb les mesures de reanimació estàndards i la prevenció de la hipoxèmia i l'acidèmia, és eficaç en cas de LAST.

Recomanacions

- Es recomana l'administració d'emulsió lipídica endovenosa en les intoxicacions per anestèsics locals (1;C-DL).
- Es recomana l'ús de benzodiazepines per al tractament de les convulsions derivades d'una LAST (1;C-DL).
- És raonable administrar bicarbonat sòdic si es presenta una taquicàrdia crítica (amb afectació hemodinàmica) de complex ample associada a LAST (2a;C-DL).
- És raonable administrar atropina si es presenta una bradicàrdia crítica (amb afectació hemodinàmica) associada a LAST (2a;C-OE).
- És raonable instaurar ECMO-VA en el cas de xoc cardiogènic refractari per LAST (2a;C-OE).

Metahemoglobinèmia

La metahemoglobinèmia adquirida es produeix després de l'exposició a un oxidant (nitrats, nitrits, fàrmacs com dapsona, benzocaïna, etc.) que actua sobre el ferro de l'hemoglobina i el passa d'estat ferrós (Fe^{2+}) a fèrric (Fe^{3+}), impedint el transport de l'oxigen. El pacient intoxicat presentarà cianosi extrema, fatiga i dispnea. Els casos greus poden arribar a l'ACR i ser letals.

El tractament d'elecció és el blau de metilè,[10] però no és útil en els pacients amb dèficit de glucosa-6-fosfat deshidrogenasa.

Recomanacions

- Es recomana l'administració de blau de metilè en els casos de metahemoglobinèmia (1;B-NA).
- Seria raonable l'exsanguinotransfusió o el tractament amb oxigen hiperbàric en els casos de metahemoglobinèmia refractària (2b;C-DL)
- No es recomana l'administració de N-acetilcisteïna (3-NB;B-A) ni d'àcid ascòrbic (3-NB;C-DL) en els casos de metahemoglobinèmia.

Bibliografia

1. Merchant RM, Topjian AA, Panchal AR, et al; Adult Basic and Advanced Life Support, Pediatric Basic and Advanced Life Support, Neonatal Life Support, Resuscitation Education Science, and Systems of Care Writing Groups. Part 1: Executive Summary: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2020;142 (16_suppl_2):S337-S57.
2. Lavonas EJ, Akpunonu PD, Arens AM, et al; for the American Heart Association. 2023 American Heart Association focused update on the management of patients with cardiac arrest or life-threatening toxicity due to poisoning: an update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2023;148:e149-e84.
3. Penninga EI, Graudal N, Baekbo M, 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;118:37–44.
4. Schult RF, Nacca N, Grannell TL, et al. Evaluation of high-dose insulin/euglycemia therapy for suspected β-blocker or calcium channel blocker overdose following guideline implementation. Am J Health Syst Pharm. 2022;79:547–55.
5. Levine M, Curry SC, Padilla-Jones A, Ruha AM. Critical care management of verapamil and diltiazem overdose with a focus on vasopressors: a 25-year experience at a single center. Ann Emerg Med. 2013;62:252–8.
6. Sonder P, Janssens GN, Beishuizen A, et al. Efficacy of different cooling technologies for therapeutic temperature management: a prospective intervention study. Resuscitation. 2018;124:14–20.
7. Borron SW, Baud FJ, Megarbane B, Bismuth C. Hydroxocobalamin for severe acute cyanide poisoning by ingestion or inhalation. Am J Emerg Med. 2007;25:551–8
8. Chan BS, Isbister GK, Chiew A, et al. Clinical experience with titrating doses of digoxin antibodies in acute digoxin poisoning (ATOM-6). Clin Toxicol (Phila). 2022;60:433–9.
9. Gosselin S, Hoegberg LCG, Hoffman RS, et al. Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2016;54:899–923.
10. Clifton J 2nd, Leikin JB. Methylene blue. Am J Ther. 2003;10:289–91.

Crèdits

© 2024. 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. Jambrina Albiach, Lídia Martínez Sánchez, Santiago Nogué Xarau, Núria Pi Sala, Manel Rabanal Tornero, Neus Rams Pla i Emilio Salgado García.
Conflicte d'interès: Els membres del comitè editorial declaren que no hi ha cap conflicte d'interès relacionat amb els continguts d'aquesta publicació.
Subscripcions i baixes: 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