

Butlletí d'Antídots de Catalunya

Vol. 1, núm. 2 · junio – septiembre de 2018



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Boletín de Antídotos de Cataluña

- Utilización del EDTA y otros quelantes en la intoxicación por plomo (saturismo).
- Intoxicación por fluoropirimidinas.

Utilización del EDTA y otros quelantes en la intoxicación por plomo (saturismo) ■

Santiago Nogué Xarau. Sección de Toxicología Clínica, Área de Urgencias, Hospital Clínic de Barcelona.

Nuria Corominas. Servicio de Farmacia, Hospital Clínic de Barcelona.

■ Introducción

La intoxicación por plomo o saturnismo suele ser de origen laboral, pero también puede originarse en el ambiente doméstico o por contaminación alimentaria. Desde el punto de vista toxicológico, debe distinguirse entre el plomo metálico y sus compuestos inorgánicos, como el monóxido de plomo o litargirio, el trióxido o minio, el carbonato o cerusa, y sus derivados orgánicos, como el tetraetilo o el naftenato de plomo.

■ Fuentes de exposición al plomo

Los procesos laborales con mayor riesgo de exposición al plomo son los que corresponden a su fundición, soldadura, pulido de aleaciones, recuperación de baterías, pigmentos, antioxidantes, esmaltes para cerámica y vidrio, y remoción de viejas pinturas. Las fuentes más importantes de plomo orgánico son algunos aceites lubricantes con naftenato y, hasta hace poco, las gasolinas, pero este riesgo se ha reducido con los nuevos tipos de combustibles.

La contaminación alimentaria suele provenir de antiguas canalizaciones de plomo que vehiculan agua doméstica con un pH ácido, y de los vinos a granel y alimentos o bebidas ácidas depositados en recipientes de barro o cerámica que contienen sales de plomo. También se han descrito intoxicaciones plúmbicas en niños en edad preescolar, cuando tienen el hábito de arrancar y mascar trozos de pintura desconchada de las paredes de viviendas antiguas. También es posible el saturnismo al ingerir «medicamentos» con plomo, como puede ocurrir en el caso de la medicina ayurvédica.

■ Mecanismo de acción

El plomo se combina con grupos sulfhidrilo de las proteínas y con otros grupos para inhibir diversos sistemas enzimáticos y funciones fisiológicas, especialmente mitocondriales. Una de las repercusiones más importantes es la inhibición de la síntesis del hem de los eritroblastos de la médula ósea, al actuar sobre las enzimas ácido deltaaminolevulínico-deshidrasa y ferroquelatasa, lo que aboca a la disminución de la producción de hematíes y al acortamiento de su vida media.

■ Cuadro clínico

La ingesta aguda de plomo es excepcional pero posible (p. ej., de minio). Produce vómitos, dolores abdominales y diarrea, y pueden objetivarse hemólisis, citólisis hepática y afección tubular renal. En casos muy graves podría producirse una depresión del sistema nervioso central (SNC).

En la intoxicación crónica hay una fase de impregnación, en la cual los pacientes se encuentran asintomáticos, pero pueden tener ya alteraciones biológicas con concentraciones de plomo en sangre entre 30 y 50 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Se puede observar el depósito gris azulado de sulfuro de plomo en el borde libre de las encías, que se conoce como ribete de Burton.

La fase clínica se caracteriza inicialmente por astenia, debilidad, mialgias e irritabilidad. La repercusión hematológica se manifiesta, con concentraciones de plomo en sangre a partir de 50 $\mu\text{g}/\text{dL}$, con una anemia normocítica y ligeramente hipocroma, acompañada de sideroblastos, reticulocitosis, hipersideremia y punteado basófilo. Como signos digestivos, los pacientes refieren anorexia y estreñimiento y, en casos graves, dolores abdominales y vómitos.

Desde el punto de vista neurológico destaca la afección del SNC, que es mucho más frecuente en los niños. También se observan alteraciones de la

memoria, irritabilidad, dificultades de concentración y cefaleas, que pueden evolucionar con signos de hipertensión endocraneal. En el caso de los adultos, es frecuente la polineuropatía de predominio motor y en extremidades superiores, con una característica parálisis radial, al tiempo que las concentraciones de plomo en sangre suelen ser en esta fase superiores a 70 $\mu\text{g}/\text{dL}$.

Los derivados orgánicos del plomo tienen afinidad prioritaria por el SNC y causan cefalea, insomnio, síndrome maníaco y agitación y, en casos muy graves, convulsiones y coma. No suele haber anemia ni alteraciones en las porfirinas, y las concentraciones de plomo en sangre y orina son relativamente bajas.

■ Tratamiento

En la intoxicación aguda por plomo (ingesta oral), el tratamiento inicial se basa en las medidas de descontaminación digestiva habituales (vaciado gástrico y carbón activado), y en la intoxicación crónica, en la supresión de la fuente contaminante. En cualquier caso, debe decidirse si, además, se aplica un tratamiento con quelantes, los cuales forman complejos inertes y estables con el plomo que, en su mayoría, se excretan por vía renal. En las intoxicaciones agudas o crónicas en las que el enfermo esté sintomático o tenga signos de toxicidad biológica o con plumbemias superiores a 50 $\mu\text{g}/\text{dL}$, debe instaurarse siempre el tratamiento quelante.

Quelación en el saturnismo

El quelante de primera elección en una intoxicación por plomo es el EDTA cálcico disódico. Desde su introducción como tratamiento, a principios de los años cincuenta, se dispone de una amplia experiencia de uso del EDTA cálcico disódico, que muestra excelentes resultados en el saturnismo. Se trata de un agente quelante que se une fuertemente al plomo extracelular y forma un compuesto muy estable,

soluble y no ionizado, que es excretado rápidamente por la orina mediante filtración glomerular.

El EDTA cálcico disódico es prácticamente inabsorbible por vía oral. Se administra en perfusión endovenosa lenta, cada 12 horas, a dosis de 1 g en 500 ml de suero salino fisiológico (SSF) o suero glucosado (SG) al 5% (máx. 75 mg/kg/día) para adultos y de 25-50 mg/kg/día para niños, según la plumbemia. En el caso de pacientes pediátricos, la administración del quelante se realiza también diluyéndolo en SSF o SG al 5%, con una concentración máxima de 5 mg/ml. Esta tanda de tratamiento se administra durante 5 días y puede volver a repetirse tras al menos dos días de interrupción.

En caso de encefalopatía, mucho más prevalente en niños, debe administrarse el citado quelante muy lentamente por vía endovenosa (en infusión continua) o bien por vía intramuscular (dosis de 250 mg/m²/4 h) para evitar el aumento de la concentración de plomo en el SNC y disminuir el riesgo de edema cerebral. Algunos autores aconsejan su administración combinada con dimercaprol (BAL) a dosis de 4 mg/kg por vía intramuscular profunda cada 4 horas durante 2-7 días, según los niveles de plomo. Hay que señalar que BAL es un quelante que se administra únicamente por vía intramuscular (inyección muy dolorosa) y que tiene un perfil de toxicidad considerable, por lo que su uso como tratamiento se encuentra cada vez más limitado.

El efecto adverso más importante del EDTA cálcico disódico es la nefrotoxicidad (proteinuria, oliguria), que es usualmente reversible al finalizar el tratamiento y que puede ser reducida asegurando una adecuada hidratación durante el tratamiento con el citado antídoto. La necrosis tubular renal atribuible a este agente se ha relacionado con dosis que exceden las máximas recomendadas. Otros efectos adversos comunicados, la mayoría de ellos poco comunes, incluyen dolor de cabeza, fatiga, mialgia, anemia, mielosupresión transitoria, cambios en el

electrocardiograma y síntomas gastrointestinales. Con mayor frecuencia, se han comunicado elevaciones leves de las concentraciones séricas de alanil-aminotransferasa (ALT) o aspartatoaminotransferasa (AST) y disminuciones en las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina, que generalmente vuelven a la normalidad dentro de las 48 horas posteriores a la interrupción del tratamiento. En general, el EDTA cálcico disódico es un fármaco bien tolerado si se respetan sus condiciones de administración y posología recomendadas, y la experiencia al respecto en el Hospital Clínic de Barcelona es muy positiva.

Tanto en las intoxicaciones crónicas con plumbemias inferiores a 50 µg/dL como en las agudas, tras haber completado el tratamiento con EDTA, puede utilizarse la d-penicilamina oral. No obstante, este fármaco está siendo sustituido por agentes más eficientes y seguros, como son los ácidos dimercaptosuccínico (DMSA) y dimercaptopropanosulfónico (DMPS), considerados actualmente los quelantes orales de primera línea. A excepción de la d-penicilamina, los demás quelantes mencionados no se encuentran comercializados en España.

No se ha demostrado que los quelantes sean útiles en la intoxicación por compuestos orgánicos de plomo.

■ Bibliografía

Aaseth J, SKaug MA, Cao Y, Andersen O. Chelation in metal intoxication-Principles and paradigmes. *J Trace Elem Med Biol* 2015;31:260-6

Blanusa M, Varnai VM, Piasek M, Kostial K. Chelators as antidotes of metal toxicity: therapeutic and experimental aspects. *Curr Med Chem* 2005;12:2771-94.

Calcium edetate disodium®. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales. [citado 10 junio 2018]. Disponible en: <https://mse.aemps.es/mse>.

Fernández S, Pollio GA, Domínguez V, Nogué S, Torra M, Cardellach F. Brote de saturnismo asociado a un tratamiento basado en la medicina ayurvédica. *Med Clin (Barc)* 2015;144:166-9.

Nogué S. Metales. En: Rozman C. *Medicina Interna*. Elsevier (Barcelona) 2016; 2488-9.

Intoxicación por fluoropirimidinas ■

Berta Renedo Miró. Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Vall d'Hebron.

■ Introducción

Las fluoropirimidinas, como 5-fluorouracilo (5-FU) y su profármaco oral, capecitabina, son citostáticos antimetabolitos que se usan ampliamente en el tratamiento de distintos cánceres, como el colorrectal, el de mama, el gástrico y el de cabeza y cuello, entre otros.

En general, las fluoropirimidinas son citostáticos bien tolerados con una toxicidad controlable. Sus principales efectos adversos son mielosupresión, toxicidad gastrointestinal (diarrea, mucositis, náuseas) y toxicidad dermatológica, principalmente en forma de síndrome mano-pie. Ahora bien, existe una importante proporción de pacientes, entre un 10% y un 40% según los estudios, que padecen toxicidades graves (de grado 3 o superior) durante el tratamiento con fluoropirimidinas, especialmente citopenias y mucositis, aunque también pueden aparecer otras toxicidades menos frecuentes (< 10 %) pero potencialmente graves, como neurotoxicidad (somnolencia, parestesia, ataxia cerebelosa) o cardiotoxicidad. A menudo, el tratamiento de estas toxicidades implica interrumpir o suspender un tratamiento potencialmente eficaz, con las repercusiones que ello puede tener en un paciente con cáncer. Además, la toxicidad grave por fluoropirimidinas está asociada a una mortalidad de entre un 0,5 y un 1 %.¹

■ Mecanismo de acción y metabolismo

El 5-FU es un análogo del uracilo, una de las cuatro bases nitrogenadas que forman el RNA. Es un

profármaco que requiere de un metabolismo intracelular para dar lugar a sus metabolitos activos, monofosfato de fluorodesoxiuridina (FdUMP), trifosfato de fluorodesoxiuridina (FdUTP) y trifosfato de fluorouridina (FUTP), que son responsables de la acción citotóxica del fármaco. El FdUMP actúa inhibiendo la timidilato-sintasa, enzima que desempeña un papel clave en la replicación y reparación del DNA; el FdUTP se incorpora erróneamente al DNA y produce la rotura de las cadenas, mientras que el FUTP se incorpora al RNA y altera su correcto procesamiento y función. En conjunto, producen un daño celular irreparable que acaba conllevando la citólisis.²

La enzima limitante del catabolismo de las fluoropirimidinas es la dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD), que desempeña un papel clave tanto en la efectividad antineoplásica como en la toxicidad de estos fármacos. Más del 80 % de la dosis de fluoropirimidinas administrada es degradada rápidamente en el hígado por la enzima DPD. Un pequeño porcentaje, aproximadamente un 10%, se elimina directamente por vía renal y solo entre un 1 % y un 3 % del 5-FU administrado se transforma en metabolitos activos responsables de la acción farmacológica.³

■ Factores de riesgo

La toxicidad de las fluoropirimidinas está directamente relacionada con la exposición y, por lo tanto, cualquier factor que aumente la exposición al fármaco aumentará el riesgo de toxicidad. Existe una gran variabilidad interindividual en el riesgo de toxicidad que se explica por distintos factores.

Por un lado, se ha observado que determinadas características clínicas del paciente, concretamente la superficie corporal, la función renal y la edad, se asocian a un mayor riesgo de desarrollar toxicidad grave precoz en pacientes tratados con capecitabina.¹

Otro factor que puede contribuir a la variabilidad es la existencia de polimorfismos genéticos. Los más estudiados son los del gen DPYD, que codifica por la enzima DPD, responsable del catabolismo de más del 80 % de la dosis de fluoropirimidina administrada. Se estima que entre un 3 % y un 5% de la población presenta un déficit parcial de DPD, lo que conlleva hasta un 50 % menos de actividad enzimática y, por lo tanto, un riesgo importante de presentar toxicidad grave –o incluso, mortal– asociada al tratamiento con fluoropirimidinas. Existen distintos estudios que han demostrado que entre el 39% y el 61% de los pacientes que han padecido toxicidad grave asociada a fluoropirimidinas presentan una actividad reducida de la enzima DPD. La causa principal del déficit de DPD son los polimorfismos genéticos del gen DPYD. Se trata de un gen muy polimórfico, del que se han detallado más de 35 polimorfismos distintos, si bien más de la mitad de los casos de deficiencia de DPD están relacionados con cuatro variantes del gen: DPYD*2A, c.2846A>T, c.1679T>G y c.1236G>A.^{3,4}

Por otro lado, otra causa que puede conducir a un aumento de la exposición a fluoropirimidinas y, por lo tanto, a una mayor toxicidad es la interacción farmacológica, potencialmente mortal, con el antiviral brivudina (Nervinex®), de la que existen algunos casos publicados.^{5,6,7} La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha elaborado dos notas informativas en las que alerta a los profesionales sanitarios de la importancia de dicha interacción, ya que el sistema español de farmacovigilancia ha recibido notificaciones de casos mortales asociados a la administración conjunta de estos fármacos.⁸

La brivudina es un nucleósido análogo de la timidina con una potente actividad contra el virus de la varicela-zóster. Dicho fármaco está autorizado para el tratamiento precoz del herpes zóster en pacientes adultos inmunocompetentes,⁹ y presenta la ventaja con respecto al aciclovir que se administra en una

única toma diaria y que no requiere ajuste de la dosis en caso de insuficiencia renal. La brivudina se metaboliza en los microsomas hepáticos y da lugar a metabolitos inactivos que se eliminan por la orina, pero su metabolito principal, el bromovinil uracilo (BVU), mediante la unión covalente a la DPD, produce una inhibición irreversible de la enzima. En consecuencia, la principal vía metabólica de las fluoropirimidinas queda inhibida y se produce un aumento de la vida media y de las concentraciones plasmáticas, que pueden llegar a incrementar entre 5 y 15 veces con respecto al valor normal, lo que da lugar a una toxicidad importante, principalmente hematológica y gastrointestinal. La actividad enzimática normal de la DPD no se recupera hasta cuatro semanas después y, por lo tanto, es necesario respetar un intervalo mínimo de cuatro semanas entre la finalización del tratamiento con brivudina y la administración de fluoropirimidinas.⁷

■ Tratamiento

Hasta hace pocos años, el tratamiento en caso de sobreexposición a fluoropirimidinas se limitaba a medidas de apoyo, incluyendo la administración de factores estimulantes de colonias, antibióticos, antieméticos, fluidos intravenosos y monitorización en una unidad de cuidados intensivos, si bien la eficacia de estas medidas es muy baja.

Antídoto

En diciembre de 2015 la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos aprobó el primer fármaco para el tratamiento de la sobreexposición a fluoropirimidinas, el triacetato de uridina (Vistogard®). Está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con intoxicación por 5-FU o capecitabina o que presenten toxicidad grave o potencialmente mortal en las 96

horas posteriores a la finalización de la infusión de 5-FU o a la administración de capecitabina.¹⁰

El triacetato de uridina es un profármaco acetilado de la uridina que presenta una elevada biodisponibilidad oral y, una vez absorbido en el estómago, es hidrolizado rápidamente a uridina por esterasas inespecíficas presentes en el torrente sanguíneo. El exceso de uridina circulante es trifosforilado y se forma el trifosfato de uridina (UTP), que compite con el FUTP, uno de los metabolitos activos del 5-FU, por incorporarse al RNA. Al prevenir la incorporación del FUTP al RNA, se consigue atenuar el daño celular causado por las fluoropirimidinas, especialmente hematológico y gastrointestinal.^{11,12}

Ensayos clínicos

Los datos de eficacia y seguridad del triacetato de uridina provienen de dos estudios abiertos, multicéntricos, de un solo brazo. En uno se incluyeron pacientes que hubieran recibido una sobredosis de 5-FU o capecitabina (n = 147) y en el otro, pacientes que presentaran toxicidad grave precoz (n = 26), definida como aquella toxicidad que se presenta en las 96 horas posteriores a la administración de 5-FU o durante los 14 días del ciclo de capecitabina. En total, se incluyeron 173 pacientes adultos y pediátricos que recibieron tratamiento con triacetato de uridina (dosis para adultos: 10 g/6 h por 20 dosis; dosis pediátrica: 6,2 g/m²/6 h por 20 dosis) en cuanto fue posible desde la detección de la sobredosis o la aparición de la toxicidad. La variable de eficacia primaria fue la supervivencia o reinicio de la quimioterapia durante el periodo de seguimiento de treinta días. Como comparador se utilizó una cohorte de control histórica de pacientes tratados con medidas de apoyo obtenida a partir de la revisión de los casos publicados en la literatura o notificados a las autoridades sanitarias (FDA, ISMP). De los 173 pacientes tratados con triacetato de uridina, 158 (94%) sobrevivieron, en comparación con una

supervivencia de solo 4 de los 25 pacientes (16%) de la cohorte de control histórica. Además, de los 141 pacientes que padecieron sobredosis y que eran candidatos a reiniciar la quimioterapia, 53 (38%) lo pudieron hacer antes de treinta días. Es preciso destacar que de los 26 pacientes que recibieron triacetato de uridina por toxicidad precoz, 18 iniciaron el tratamiento durante las 96 horas posteriores a la finalización de la infusión de 5-FU y el 100% de estos pacientes sobrevivieron. En cambio, solo 3 de los 8 pacientes (37,5%) que iniciaron el tratamiento después de 96 horas sobrevivieron. En general, el tratamiento con triacetato de uridina se toleró bien. Los efectos adversos notificados con una incidencia $\geq 2\%$ fueron vómitos (n = 14; 8,1%), náuseas (n = 8; 4,6%) y diarrea (n = 6; 3,5%).¹³

Posología

La pauta posológica es de 10 g para pacientes adultos o 6,2 g/m² para pacientes pediátricos cada 6 horas para un total de 20 dosis, administrado con o sin alimentos. Se recomienda mezclar el contenido del sobre con un alimento de textura cremosa como yogur o compota de fruta. En caso necesario, se puede administrar por sonda nasogástrica o gastrostomía. No requiere ajuste de dosis por insuficiencia renal o hepática.¹⁰

Disponibilidad

Vistogard®, caja de 20 sobres de 10 g, está comercializado en los Estados Unidos por el laboratorio Wellstat Pharmaceuticals. En España no está comercializado y, por lo tanto, para conseguir el medicamento es necesario solicitar la autorización vía medicación extranjera a la AEMPS y a continuación contactar con el laboratorio fabricante por teléfono (Wellstat Safety Hotline: 1-240-479-1073) con el fin de gestionar el envío de la medicación.

■ Bibliografía

¹ Meulendijks D, van Hasselt JG, Huitema AD, van Tinteren H, Deenen MJ, Beijnen JH, et al. Renal function, body surface area, and age are associated with risk of early-onset fluoropyrimidine-associated toxicity in patients treated with capecitabine-based anticancer regimens in daily clinical care. *Eur J Cancer*. 2016;54:120-30.

² Longley D, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:330-8.

³ Henricks LM, Opdam FL, Beijnen JH, Cats A, Schellens JHM. DPYD genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update. *Ann Oncol*. 2017;28(12):2915-22.

⁴ Boisdron-Celle M, Capitain O, Faroux R et al. Prevention of 5-fluorouracil-induced early severe toxicity by pre-therapeutic dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency screening: assessment of a multiparametric approach. *Semin Oncol*. 2017;44(2):159-160.

⁵ Rätz Bravo AE, Hofer S, Krähenbühl S, Ludwig C. Fatal drug-drug interaction of brivudine and capecitabine. *Acta Oncol*. 2009;48(4):631-3.

⁶ Baena-Cañada JM, Martínez MJ, García-Olmedo O, Jiménez-Bárceñas R, Muriel-Cueto P. Interaction between capecitabine and brivudin in a patient with breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(1):55-8.

⁷ García Fernández V, Garrido Arévalo M, Labrada González E, Hidalgo Correa FJ. Interacción farmacológica mortal entre 5-fluorouracilo y brivudina. *Farm Hosp*. 2013;37(1):72-3.

⁸ Nota informativa MUH (FV), 9/2017. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_09-2017-brivudina-Nervinex.htm

⁹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Ficha técnica de Nervinex 125 comprimidos. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64917/FT_64917.html [citado 30 agosto 2018]

¹⁰ Vistogard® prescribing information. Food and Drug Administration. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/208159s000lbl.pdf [citado 30 agosto 2018].

¹¹ Cada DJ, Mbogu U, Bindler RJ, Baker DE. Formulary drug review: uridine triacetate. *Hosp Pharm*. 2016;51(6):484-8.

¹² Ison G, Beaver JA, McGuinn WD Jr, Palmby TR, Dinin J, Charlab R. FDA approval: uridine triacetate for the treatment of patients following fluorouracil or capecitabine overdose or exhibiting early-onset severe toxicities following administration of these drugs. *Clin Cancer Res*. 2016;22(18):4545-9.

¹³ Ma WW, Saif MW, El-Rayes BF, Fakhri MG, Cartwright TH, Posey JA. Emergency use of uridine triacetate for the prevention and treatment of life-threatening 5-fluorouracil and capecitabine toxicity. *Cancer*. 2017;123(2):345-56.

© 2018. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Neus Rams

Subdirector: Josep Davins

Comité editorial: Raquel Aguilar, Antoni Broto, Edurne Fernández de Gamarra, Milagros García, M. José Gaspar, Anna M. Jambina, Lidia Martínez, Santiago Nogué, Manel Rabanal.

Suscripciones: Si desean recibir este boletín deberán hacernos llegar una petición por correo electrónico a la dirección electrónica butlletiantidots@gencat.cat, indicando su nombre y su dirección de correo electrónico dónde desean recibir el boletín.

ISSN: En tramitación.

<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>