

Butlletí d'Antídots de Catalunya

Vol. 3, núm. 1 · gener – maig de 2020



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí d'Antídots de Catalunya

- Blau de metilè.
- Flumazenil.
- Fomepizole.

Blau de metilè ■

Santiago Nogué Xarau. Grup de Treball Xarxa d'Antídots. Societat Catalana de Farmàcia Clínica-Societat Espanyola de Farmàcia Hospitalària.

Raquel Aguilar Salmerón. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Doctor Josep Trueta de Girona.

Grup de Treball Xarxa d'Antídots. Societat Catalana de Farmàcia Clínica-Societat Espanyola de Farmàcia Hospitalària.

■ Introducció

El clorur de metiltionini, també conegut com a *blau de metilè* (BM), és un fàrmac que es va començar a utilitzar com a antisèptic intestinal i urinari, així com a antimalàric feble, i que fins al 1933 no es va introduir com a antídote de les metahemoglobinèmies adquirides per continuat sent, gairebé cent anys després, el fàrmac d'elecció per al tractament d'aquest procés i, per tant, un medicament del qual es recomana que n'hi hagi disponibilitat a tots els serveis d'urgències hospitalaris.¹⁻³ Més recentment,

el BM s'ha utilitzat en intoxicacions molt greus per blocadors β i blocadors dels canals del calci.⁴

■ Mecanisme d'acció

En condicions fisiològiques, cada molècula d'hemoglobina conté quatre àtoms de ferro en estat ferrós (Fe^{2+}), la qual cosa permet que aquest pugui transportar oxigen. Però aquest estat de reducció és fruit d'un equilibri entre l'autooxidació de l'hemoglobina i les forces que la mantenen reduïda i que depenen fonamentalment del dinucleòtid NADH i de l'enzim NADH-metahemoglobina-reductasa, la qual cosa normalment manté el percentatge de metahemoglobina per sota del 2%. Aquesta metahemoglobina té el ferro oxidat (Fe^{3+}) i és incapaç d'unir-se a l'oxigen fet pel qual, si se n'augmenta la presència, deriva en un dèficit significatiu del transport d'oxigen cap als teixits amb la consegüent hipòxia tissular.

Els xenobiòtics implicats amb més freqüència en l'increment de la metahemoglobina són agents oxidants com els nitrats i nitrits, anestèsics locals com la benzocaïna, l'òxid nítric, la dapsona i la sulfona.⁵⁻⁸ Amb freqüència aquests productes accedeixen a l'organisme per via alimentària,^{9,10} per consum de

drogues d'abús,¹¹ per problemes relacionats amb l'ús de medicaments¹² o en relació amb un accident laboral.

El BM basa la seva acció antidòtica en la capacitat com a agent antioxidant, en potenciar el rol de la NADH-metahemoglobina-reductasa i aconseguir amb això la reducció de la metahemoglobina a hemoglobina, és a dir, la reconversió del Fe³⁺ en Fe²⁺ amb la consegüent recuperació de la capacitat de transport de l'oxigen cap a les cèl·lules.

La seva utilitat en el xoc refractari, que pot presentar-se en les intoxicacions greus per blocadors β i blocadors dels canals del calci, no està relacionada amb la metahemoglobina sinó amb la seva capacitat per revertir el descens de les resistències vasculares sistèmiques, ja que el BM inhibeix l'òxid nítric-sintasa i la guanilat-ciclasa en el múscul llis vascular.¹³

■ Indicacions i contraindicacions

El BM està indicat en pacients amb una metahemoglobinèmia simptomàtica, la qual cosa sol requerir concentracions de metahemoglobina $\geq 20\%$. Però en pacients anèmics, o amb patologia cardiovascular, respiratòria o neurològica central, aquests símptomes (cefalea, lipotímia, síncope, dispnea i d'altres) poden presentar-se amb concentracions inferiors. La sola presència de cianosi, sense altres signes (canvis d'ECG), símptomes (ja citats) o alteracions biològiques (acidosi metabòlica), no justificaria l'ús del BM. El BM no està indicat en el tractament de la sulfohemoglobinèmia.

Els pacients amb dèficit enzimàtic de la glucosa-6-fosfat deshidrogenasa no poden generar NADPH i, en conseqüència, no poden reduir la metahemoglobina, per la qual cosa l'ús del BM s'ha de considerar contraindicat. En aquests casos es pot recórrer a l'exsanguinotransfusió o a l'oxigenoteràpia hiperbàrica.

El BM tradicionalment s'ha elaborat com a fórmula magistral, generalment en ampul·les de 50 mg en 5 ml i, per tant, totes les seves indicacions són considerades d'ús compassiu. Recentment, a Espanya s'ha comercialitzat Proveblue®, una especialitat

farmacèutica injectable en ampul·les de 50 mg en 10 ml i de 10 mg en 2 ml. El clorur de metiltionini està indicat en infants i adults per al tractament simptomàtic agut de la metahemoglobinèmia induïda per medicaments i substàncies químiques.¹⁴

■ Dosificació

La dosi habitual del BM és d'1 mg per kg de pes corporal, dissolt en 50-100 ml de sèrum glucosat al 5% (SG5%) administrat en perfusió endovenosa en 5-15 minuts.^{14,15} L'administració per via subcutània i intratecal està contraindicada i tampoc hi ha dades suficients per recomanar-ne l'administració en infusió contínua.

Després de 45 minuts d'haver-se administrat cal fer una valoració clínica (síntomes, constants vitals, cianosi) i analítica (acidosi metabòlica, metahemoglobinèmia) i, si es considera necessari, es pot anar repetint la mateixa dosi i a idèntics intervals fins a un màxim de set vegades. No es recomana sobrepassar els 4 mg/kg i en cap cas administrar-ne més de 7 mg/kg pel risc d'hemòlisi. En cas de metahemoglobinèmia induïda per l'anilina o la dapsona, la dosi acumulada màxima recomanada durant tot el tractament és de 4 mg/kg.¹⁴

En els casos clínicament més greus, la dosi inicial serà de 2 mg/kg i no se sobrepassaran tampoc els 7 mg/kg de dosi total acumulada. L'objectiu no és aconseguir una metahemoglobinèmia del 0%, sinó reduir-la a menys del 10%. Quan no s'administri BM, es mantindrà una perfusió contínua de SG5%.

En infants, la dosi inicial és també d'1 mg/kg en 50 ml de SG5% en 15 minuts. Si no hi ha resposta, cal repetir la dosi al cap d'1 hora. No s'ha de superar la dosi màxima acumulada de 4 mg/kg per risc d'hemòlisi. Els nounats són més proclius a presentar efectes adversos i per aquest motiu la fitxa tècnica del fàrmac en recomana una dosi de 0,3-0,5 mg/kg en menors de 3 mesos. Aquesta dosi es pot repetir al cap d'1 hora si persisteix la indicació de l'antídot.

L'absència de resposta al BM suggereix la presència de sulfahemoglobina (intoxicació per àcid sulfhídric), l'existència prèvia d'un dèficit enzimàtic

intraeritrocític, una mala descontaminació del pacient que ha contactat per via cutània o digestiva amb un metahemoglobinitzant (que continua absorbint) o una sobredosi de BM. En aquestes situacions, si el pacient està greu i si la metahemoglobina és superior al 30-40%, és quan es planteja l'èxanguinotransfusió (sobretot en infants) o el tractament en cambra hiperbàrica (sobretot en adults).

■ Efectes secundaris

L'efecte advers, al mateix temps universal i innocu, és la cromatúria, és a dir, l'aparició, després de 15-30 minuts d'administrar el BM per via endovenosa, d'una coloració verd-blavosa en l'orina.¹⁶ També s'han descrit símptomes com disgèusia, sensació de calor, sudoració i marejos.

Si s'utilitza BM en dosis elevades (≥ 3 mg/kg) hi ha un risc paradoxal d'augment de la metahemoglobina, sobretot en pacients amb anormalitats en el sistema de la metahemoglobina-reductasa.¹⁷ També l'ús de BM en dosis molt altes (≥ 7 mg/kg) podria provocar una hemòlisi intravascular, en particular en pacients amb un dèficit de glucosa-6-fosfat deshidrogenasa. Els nounats, per la presència de l'hemoglobina F i la menor activitat de la metahemoglobina-reductasa, tenen un risc més elevat d'anèmia hemolítica.

El color intens del BM podria interferir en el càlcul de la saturació de l'oxihemoglobina, que es realitza amb un pulsioxímetre convencional,¹⁸ per la qual cosa s'aconsella mesurar sempre l'oxihemoglobina amb un cooxímetre.

El BM és irritant i la seva administració endovenosa pot ser dolorosa i causar mal local, fins i tot en absència d'extravasació.¹⁹

En pacients en tractament amb inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina o inhibidors de la monoamina-oxidasa, la utilització del BM podria desencadenar una síndrome serotoninèrgica.²⁰

■ Bibliografia

¹Howland MA. Methylene blue. A: 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.

²Aguilar-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 antidotos 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 antidotos. *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. A: 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.

⁷Alonso 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®. Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. Disponible en línia a: <<https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=111682002>> [Consulta: 18 maig 2020]

¹⁵ Nogué S, Alonso JR. Metahemoglobina. A: 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. Nephrol 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. Grup de Treball Xarxa d'Antídots. Societat Catalana de Farmàcia Clínica-Societat Espanyola de Farmàcia Hospitalària.

Raquel Aguilar Salmerón. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Doctor Josep Trueta de Girona.

Grup de Treball Xarxa d'Antídots. Societat Catalana de Farmàcia Clínica-Societat Espanyola de Farmàcia Hospitalària.

■ Introducció

El flumazenil és l'antídot específic per revertir la depressió del sistema nerviós central (SNC) causada per una sobredosificació o intoxicació per benzodiazepines. Aquest fàrmac va ser introduït en la pràctica clínica a la fi de la dècada dels vuitanta del segle passat¹ i atesa l'alta prevalença de les intoxicacions per benzodiazepines en el nostre entorn, s'ha convertit en un dels antídots més utilitzats en els serveis d'urgències.²

■ Mecanisme d'acció

Els receptors benzodiazepínics de l'SNC modulen l'efecte de l'àcid gamma-aminobutíric (GABA) sobre el receptor GABA_A en augmentar la freqüència d'obertura dels canals del clor, la qual cosa condueix a una hiperpolarització de la membrana.³ Els fàrmacs agonistes, com el diazepam, estimulen aquests receptors fet que es tradueix, a dosis terapèutiques, en un efecte ansiolític, anticonvulsivant, sedant, hipnòtic i relaxant muscular. En cas d'intoxicació es potencia aquesta acció i es deprimeix l'SNC, la qual cosa pot arribar a provocar el coma amb depressió respiratòria.

Encara que té una estructura química anàloga a la de les benzodiazepines, el flumazenil es comporta com un antagonista competitiu i reverteix els citats efectes, per la qual cosa pot despertar els malalts en

coma benzodiazepínic i millorar-ne la ventilació i oxigenació. Però, en condicions determinades, aquesta acció antagonica pot arribar a generar estats d'ansietat, agitació i convulsions.

■ Indicacions i contraindicacions

El flumazenil està indicat fonamentalment en tres situacions:

- a) Quan hi ha la sospita fundada que un pacient presenta una depressió de l'SNC causada per una intoxicació moderada o greu (coma, absència de resposta verbal i/o *Glasgow Coma Score* (GCS) < 12) en la qual participen les benzodiazepines o altres fàrmacs que també interactuen amb els receptors benzodiazepínics com la zopiclona. La seva efectivitat està ben acreditada, tant en serveis d'urgències^{4,5} com en unitats de cures intensives.⁶
- b) Quan un pacient és trobat en coma d'origen desconegut. En aquesta situació el flumazenil, com la naloxona, s'administren formant part de l'estratègia per al diagnòstic diferencial de la causa del coma.⁷ Si el presumpte intoxicat té un GCS > 12 o resposta verbal i reflex tussigen, encara que tingui una analítica positiva de benzodiazepines o afirmi que n'ha pres una gran quantitat (sobredosificació), no cal administrar l'antídot.
- c) Quan es vol recuperar l'estat de consciència de pacients sedats per realitzar procediments diagnòstics o terapèutics breus (colonoscòpia, per exemple) o que han rebut altes dosis de benzodiazepines a la Unitat de Cures Intensiva (UCI) perquè toleressin la intubació traqueal i la ventilació mecànica.⁸

El flumazenil està contraindicat, de forma absoluta, en casos com la presència de convulsions; i de forma relativa, en diversos casos com els antecedents epilèptics, l'associació en la intoxicació amb un agent convulsivant (els antidepressius tricíclics o tetracíclics, els inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina, la cocaïna o les amfetamines), l'addicció a les benzodiazepines o els estats d'agitació. No hi ha estudis controlats que hagin

demonstrat efectes teratogènics, per la qual cosa no n'està contraindicada l'administració en l'embaràs, com tampoc en el període de lactància.

■ Dosificació

El flumazenil es presenta en forma d'una solució injectable i habitualment en ampul·les que contenen 0,5 mg o 1 mg del principi actiu.⁹ En adults s'administra en forma d'embolada i. v. de 0,25 mg en 60 segons, amb intervals d'1 minut, fins a un màxim de 4-6 embolades i/o l'obtenció d'una resposta clínica satisfactòria (resposta verbal i/o GCS > 12). En infants, les embolades són de 10 µg/kg (màxim 200 µg). L'absència de resposta al flumazenil (6 embolades en 15 minuts) descarta raonablement la intoxicació pura per benzodiazepines.¹⁰

Després de l'administració de flumazenil és freqüent la resedació del pacient, especialment en persones majors de 60 anys i/o que han pres benzodiazepines amb una semivida d'eliminació prolongada. Per això, els pacients han de romandre en observació un mínim de 3 hores després d'administrar l'antídot. Si el pacient es reseda, s'administrarà una o més embolades de flumazenil fins a obtenir la resposta desitjada i s'iniciarà llavors una perfusió contínua de flumazenil (2 mg en 500 ml de sèrum fisiològic o glucosat en unes 4 hores); la velocitat d'aquesta infusió, així com la conveniència de repetir la perfusió, es regularà en funció de les necessitats del pacient. La perfusió contínua de flumazenil està justificada si el pacient té un GCS < 12 i si havia respost prèviament a les embolades.

Si el pacient està amb una infusió contínua de flumazenil, convé avaluar-ne cada 4 hores l'evolució per prendre la decisió de suspendre la perfusió. L'experiència en el Servei d'Urgències de l'Hospital Clínic de Barcelona és que aquesta perfusió sol mantenir-se entre 8 i 12 hores, però se sap també que, si la benzodiazepina és de semivida d'eliminació llarga (diazepam, clorazepat dipotàssic) o si el pacient té més de 60 anys, augmenten les probabilitats d'haver de prolongar la perfusió. En qualsevol cas, no hi ha cap contraindicació per mantenir aquest

tractament durant més de 24 hores si el malalt el necessita.

Quan s'administra flumazenil, en embolada o en perfusió, pot ser que el pacient s'agiti; en aquest cas s'aconsella la suspensió immediata de les embolades o de la perfusió. Si es presenten convulsions, se suspendrà definitivament l'administració de flumazenil i es valorarà l'administració de clonazepam o una altra benzodiazepina o un altre fàrmac que permeti el cessament de les crisis.

Com ja s'ha esmentat, els pacients de més de 60 anys, especialment si han ingerit benzodiazepines de semivida d'eliminació llarga, solen tenir una bona resposta inicial al flumazenil, però es reseden gairebé sempre. En aquest cas, cal pensar que la depressió de consciència en una persona gran, amb respiració superficial i reflex tussigen pobre, la predisposa a les atelèctasis i la pneumònia, i que per això és preferible mantenir una perfusió de flumazenil innòcua durant 24 hores o més que no exposar el pacient a complicacions respiratòries.

■ Efectes secundaris

Com s'ha esmentat, la capacitat antagònica del flumazenil fa que, si no se segueixen les pautes de dosificació proposades i no es respecten les contraindicacions, es puguin observar efectes secundaris. El més freqüent és l'agitació, que s'associa amb freqüència a una dosi excessiva de l'antídot o a la seva administració en pacients addictes a les benzodiazepines, i que pot formar part d'una síndrome d'abstinència (amb ansietat, conducta agressiva, nàusees, vòmits, dolor abdominal, sudoració i tremolors). La reacció adversa més greu són les convulsions, que s'observen amb major freqüència si l'antídot s'administra de forma massa ràpida (embolada), en pacients amb antecedents d'epilèpsia o que també han pres fàrmacs o substàncies proconvulsivants (cal veure les contraindicacions).¹¹ La utilització del flumazenil en situacions d'hiperexcitabilitat cardíaca, hipòxia o hipotensió arterial predisposa a les complicacions. Excepcionalment, s'han descrit arrítmies cardíques com una fibril·lació auricular.¹²

Però aquesta possibilitat innegable d'efectes secundaris no és motiu suficient per desaconsellar l'ús d'aquest antídot, com han fet alguns autors.¹³ En general, que s'observin efectes adversos no és atribuïble a l'antídot *per se*, sinó al fet que ha estat mal indicat (que no se n'han respectat les contraindicacions), mal dosificat (dosis excessives) o mal administrat (massa ràpid).

Davant d'aquests efectes secundaris, en la pràctica clínica el flumazenil ha aconseguit evitar la intubació traqueal i la ventilació mecànica de molts pacients intoxicats, n'ha millorat la capacitat respiratòria, n'ha augmentat la seguretat clínica en potenciar-ne la capacitat de defensa enfront de la broncoaspiració i ha permès extubar i retirar la ventilació assistida de pacients sedats amb benzodiazepines, per citar només alguns fets ben contrastats. Per tot això, la relació benefici-risc d'aquest antídot ha de ser valorada individualment en els pacients intoxicats, però és una opció que cal tenir en compte en les intoxicacions o sobredosificacions en les quals participen les benzodiazepines.¹⁴

■ Bibliografia

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

² Gómez Calderón EL MEU, 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. A: 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. Fitxa tècnica. Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris. Disponible en línia a: <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66725/66725_ft.pdf> [Consulta: 29 abril 2020]

¹⁰ Nogué S. Benzodiacepinas. A: 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 benzodiacepinas 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.

Fomepizole ■

Núria Pi Sala. Servei de Farmàcia. Clínica Girona.

Grup de Treball Xarxa d'Antídots. Societat Catalana de Farmàcia Clínica-Societat Espanyola de Farmàcia Hospitalària.

■ Introducció

El fomepizole (4-metilpirazole) és un antídote descobert el 1969 que està indicat principalment per al tractament de les intoxicacions per metanol, etilenglicol i dietilenglicol. Comparteix aquesta indicació amb un altre antídote, l'etanol, que, tot i que no està comercialitzat, té nombrosa evidència d'eficàcia en aquesta mena d'intoxicacions.¹

La literatura científica ha demostrat també que el fomepizole, a causa del seu mecanisme d'acció, té efectivitat com a antídote de les intoxicacions produïdes per etanol associades al consum concomitant del fàrmac disulfiram.²

■ Mecanisme d'acció

En la intoxicació per metanol, aquest alcohol *per se* només produeix depressió del sistema nerviós central (SNC), però són els seus metabòlits (formaldehid i àcid fòrmic) els principals responsables de l'efecte tòxic. El metanol és metabolitzat en el fetge mitjançant dos processos enzimàtics: el primer constitueix el pas de metanol a formaldehid mitjançant l'enzim alcohol deshidrogenasa (ADH) i el segon, la formació d'àcid fòrmic per mitjà de l'aldehid deshidrogenasa (ALDH); i es considera que el responsable de l'acidosi metabòlica generada és l'àcid fòrmic.

Un procés semblant es produeix en la intoxicació per etilenglicol. L'ADH catalitza la formació de glicolaldehid i l'ALDH, la formació dels àcids glicòlic, glioxílic i oxàlic, que són els màxims responsables dels seus efectes nocius.

El fomepizole és un ràpid i potent inhibidor competitiu de l'ADH, de manera que bloqueja les vies metabòliques en les quals intervé aquest enzim, disminuint la formació dels metabòlits tòxics en la intoxicació per metanol i etilenglicol.³ Té una afinitat per l'ADH 1.000 vegades superior a la de l'etanol, que també utilitza aquest mateix enzim per metabolitzar-se a acetaldehid.⁴

■ Indicacions i contraindicacions

Encara que el fomepizole només està aprovat per al tractament de la intoxicació per metanol i etilenglicol,⁵ en la pràctica clínica també se n'ha demostrat l'eficàcia en la interacció etanol-disulfiram en nombrosos casos.

El disulfiram (Antabus®) és un inhibidor de l'ALDH utilitzat en el tractament de la dependència en pacients amb alcoholisme crònic.⁶ Quan una persona en tractament amb disulfiram pren alcohol etílic, experimenta una acumulació d'acetaldehid a causa de la inhibició del metabolisme de l'etanol, i acaba desenvolupant els símptomes desagradables que caracteritzen la "ressaca alcohòlica". Aquests símptomes poden ser des d'enrogiment cutani, nàusees i vòmits, taquicàrdia o hipotensió arterial, fins a convulsions, arrítmies cardíques o coma. Pel fet que la semivida d'eliminació del disulfiram és prolongada, les manifestacions clíniques poden presentar-se fins a diversos dies després de suspendre el tractament i persistir durant moltes hores. En aquests casos, el fomepizole, en inhibir la formació d'acetaldehid, ha demostrat que pot tenir un paper molt important per tractar aquests pacients.⁷

El fomepizole està contraindicat únicament en pacients que presentin hipersensibilitat a aquesta molècula o a altres pirazoles.³

■ Dosificació

El fomepizole és un fàrmac d'administració parenteral que presenta la mateixa posologia en pacients adults i pediàtrics:

- Embolada inicial de 15 mg/kg i.v. en 100 ml de sèrum fisiològic (SF) o sèrum glucosat (SG) al 5% administrada en 30 minuts.
- Continuar amb 4 dosis de 10 mg/kg/12 h cada una. Si el tractament s'ha d'allargar més de 48 hores, cal administrar 15 mg/kg/12 h fins que les concentracions plasmàtiques del tòxic hagin disminuït.

Cal tenir en compte que, si el pacient està realitzant simultàniament hemodiàlisi, la pauta a seguir haurà de ser de 15 mg/kg/4 h administrada en 30 minuts. En finalitzar l'hemodiàlisi es recomana administrar-ne l'última dosi després de les 3 hores postdiàlisi, o el 50% de la dosi si es realitza entre 1 i 3 hores després.⁸

A Espanya el fomepizole no està comercialitzat, però es pot adquirir a través de la plataforma Gestió de Medicaments en Situacions Especials de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS). Actualment hi ha dues presentacions disponibles per a la importació: vials de 100 mg/20 ml i vials de 1.500 mg/1,5 ml.⁹

■ Efectes secundaris

El fomepizole es pot considerar un fàrmac segur ja que, encara que se n'hagin descrit molts efectes secundaris, aquests no són greus. Els més comuns són marejos i cefalea, però també pot causar efectes indesitjables gastrointestinals, cutanis o cardiovasculars.

■ Comparació de fomepizole i etanol

Com ja s'ha dit, tant el fomepizole com l'etanol s'utilitzen com a antídots en la intoxicació per metanol i etilenglicol, amb una eficàcia similar.¹⁰ Totes dues intoxicacions tenen amb freqüència un caràcter epidèmic, per la qual cosa no és inhabitual que en el mateix brot s'utilitzin tots dos antídots perquè és difícil tenir-ne disponibilitat.¹¹

El fomepizole presenta millor perfil de seguretat i facilitat de dosificació que l'etanol.¹² No produeix depressió de l'SNC, ni hipoglucèmia i és fàcil

mantenir-ne els valors en rang terapèutic sense necessitat de monitorar la concentració del fàrmac. No obstant això, té els inconvenients de la seva dificultat d'adquisició pel fet de ser un medicament estranger, el seu cost elevat i la seva menor experiència clínica.^{13,14}

Per tot això, en la pràctica clínica en general, l'etanol continua sent el tractament d'elecció utilitzat en aquestes intoxicacions i el fomepizole es reserva per al tractament d'intoxicacions molt greus per metanol en què estigui implicat el disulfiram, i de grups de població especials, com dones gestants i infants d'edat inferior a 14 anys.¹⁵

■ Bibliografia

- 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 línia a: <http://www.fetoc.es/asistencia/Metanol_Etilenglicol_Fomepizol.pdf> [Consulta: 3 març 2020]
- 5 Fomepizole. Ficha técnica. Gestión de medicamentos en situaciones especiales. Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris Disponible en línia a: <<https://mse.aemps.es/mse/documentosearch.do?metodo=buscardocumentos>> [Consulta: 29 abril 2020]
- 6 Antabus. Ficha técnica. Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris. Disponible en línia a: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/12723/ft_12723.html> [Consulta: 6 maig 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. A: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. Goldfrank's. Toxicological emergencies. Mc Graw Hill Education, Nova York, 2019; 1414-18.
- 9 Gestión de medicamentos en situaciones especiales. Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris. Disponible en línia a: <<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. Jambriña, 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>