

Butlletí d'Antídots de Catalunya

Vol. 4, núm. 1 · enero – mayo de 2021



Boletín de Antídotos de Cataluña

- Indicaciones y contraindicaciones del flumazenilo.
- Contraindicaciones y no indicaciones del flumazenilo.
- Registro de la utilización de los antídotos solicitados a través de la red de antídotos.

Indicaciones y contraindicaciones del flumazenilo ■

Emilio Salgado García. Unidad de Toxicología Clínica.
Área de Urgencias. Hospital Clínic. Barcelona.

He leído con atención el documento sobre el flumazenilo que publicaron en el *Butlletí d'Antídots de Catalunya* de enero-mayo del año 2020.¹ En dicho artículo, consideran que este antídoto está indicado en el diagnóstico diferencial del coma de origen desconocido y que su utilización en la coingesta de antidepresivos tricíclicos tiene una contraindicación “relativa”.

En los últimos 20 años se han intentado reducir los efectos adversos relacionados con el uso indiscriminado del flumazenilo en situaciones de coma de presunto origen toxicológico (*coma cocktail*). De hecho, el artículo de revisión que ustedes citan de Sivilotti² concluye que las medidas

de soporte y control de la vía aérea no pueden ser sustituidas por medidas farmacológicas “a ciegas”, en contradicción con el principio de la pirámide asistencial del paciente intoxicado.³ Por lo tanto, el concepto “uso diagnóstico de un antídoto” debería ser superado.

Además, en el artículo citado, también se indica que es posible predecir el desarrollo de efectos adversos graves tras su uso, especialmente en presencia de convulsiones, antecedentes de traumatismo craneal, la coingesta de fármacos proconvulsivantes y en consumidores crónicos de benzodiazepinas. Dada la prevalencia tan elevada del consumo de fármacos hipnosedantes en nuestro medio —prevalencia del 8,6% de la población entre 15 y 64 años, en los últimos 30 días según el estudio EDADES 2019/2020—,⁴ el hecho de ser un consumidor crónico habría de ser una contraindicación relativa para su uso.

Sin embargo, les rogaría que se considere como una contraindicación absoluta, además de la no indicación (GCS>11), la coingesta presunta o cierta de fármacos o drogas proconvulsivantes, en especial, de antidepresivos heterocíclicos, inhibidores selectivos

de la recaptación de la serotonina (ISRS) como el citalopram o el escitalopram, antidepresivos atípicos como el bupropión o la trazodona, u opioides como el tramadol.

■ Bibliografía

¹ Nogué S, Aguilar R. Flumazenilo. Butl Antídots Cat. 2020 gen.-maig;03(01):4-7.

² Sivilotti ML. Flumazenilo, naloxone and the “coma cocktail”. Br J Clin Pharmacol. 2016;81(3):428-36.

³ Salgado, E. Toxicología Clínica. Generalidades y toxíndromes. En: Rozman C, Cardellach F. Medicina Interna. 19ª edición. Barcelona: Elsevier; 2020.

⁴ Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Encuesta sobre alcohol y drogas en población general en España. EDADES 1995-2019/2020. Madrid. Ministerio de Sanidad. Servicios Sociales e Igualdad. Informe 2020. Disponible en: <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2019-20_Informe_EDADES.pdf>

Contraindicaciones y no indicaciones del flumazenilo ■

Santiago Nogué y Raquel Aguilar. Grupo de Antídotos de la Sociedad Catalana de Farmacia Clínica. Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y de Baleares.

Agradecemos los comentarios del doctor Salgado a nuestro documento sobre el flumazenilo, recientemente publicado.¹ El flumazenilo es el antídoto más utilizado en la práctica clínica en nuestro país^{2,3} y, por ello, es de gran importancia resaltar sus indicaciones y contraindicaciones. La carta de Salgado se centra en este último aspecto y muy en particular en su posible contraindicación en el coma de origen desconocido, en los consumidores crónicos de hipnosedantes y en la coingesta de fármacos o drogas proconvulsivantes.

El coma de origen desconocido es un tipo de emergencia casi diaria en los servicios de urgencias y emergencias, que debe poner en marcha elementos diagnósticos urgentes, fundamentalmente de tipo clínico y analítico. Cuando el coma es profundo, con riesgo de hipoventilación o broncoaspiración, en un contexto compatible con una sobreingesta de medicamentos y/o de opiáceos, la administración de flumazenilo y/o naloxona forma parte de la práctica habitual. A pesar de las controversias existentes al respecto,⁴ muchos autores utilizan estos antídotos para el diagnóstico *ex jubantibus* sin observar complicaciones.⁵ Esto no significa darle carta blanca al flumazenilo para su uso indiscriminado, sino ajustar bien sus indicaciones, personalizar su dosificación y estar preparado para la presentación de posibles reacciones adversas.⁶ Durante unos años se promovió el uso de un “cóctel de antídotos” para el coma de origen desconocido a base de glucosa, tiamina, naloxona y flumazenilo. Una revisión sistemática de los estudios publicados, que evaluaron los resultados y los efectos adversos de esta política,⁷ sugirió que era razonable usar glucosa y tiamina en pacientes no seleccionados. También, que la naloxona y el

flumazenilo sólo deberían administrarse de forma selectiva⁸ y ésta es nuestra propuesta.

El segundo aspecto al que acertadamente hace referencia Salgado es en relación al hecho de que ser un consumidor crónico de hipnosedantes podría considerarse una contraindicación relativa para el uso del flumazenilo. En efecto, en nuestro artículo decíamos textualmente que la adicción a las benzodiazepinas es una contraindicación relativa para indicar este antídoto, por la probabilidad de generar un síndrome de abstinencia y/o convulsiones aunque, en series largas de hasta 1.700 pacientes, la incidencia de convulsiones por flumazenilo fue muy baja (0,82%).⁹ De nuevo, la relación beneficio-riesgo de esta terapia ha de ser evaluada de forma individual, por la habitual dificultad en “cuantificar” el grado de adicción. Para este grupo de pacientes, si se indica el antídoto, la dosificación de este ha de ser muy cautelosa —la dosis total administrada en bolo debería ser < 1 mg—¹⁰ y se debe suspender su administración en cuanto se alcance el objetivo terapéutico o aparezca una reacción adversa.

Y el último punto en el escrito de Salgado es su propuesta de considerar una “contraindicación absoluta” para el uso del flumazenilo la presunta coingesta de fármacos o drogas proconvulsivantes —antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), entre otros—. En efecto, esta contraindicación ya la habíamos contemplado también en nuestro escrito, aunque la adjetivamos de “relativa”. De nuevo, la relación beneficio-riesgo ha de ser valorada. Coincidimos con Salgado en que, si alguno de estos pacientes ya ha presentado convulsiones, la contraindicación es absoluta. En el caso de los antidepresivos cíclicos, la amplitud del complejo QRS en el ECG no es solo indicativa de una cardiotoxicidad sino que, si el QRS es superior a 100 mseg, aumentan las probabilidades de que el paciente presente convulsiones¹¹ y, por tanto, el uso del flumazenilo estaría contraindicado. El grupo de los ISRS es muy amplio y, en caso de intoxicación, no todos se comportan del mismo modo, en especial el citalopram y el escitalopram, que son los más convulsionantes. En las intoxicaciones por estos fármacos concretos los complejos QT y QRS suelen prolongarse¹² y, de nuevo,

podrían actuar como un marcador para contraindicar el uso del flumazenilo. Y es por todo ello que en la ficha técnica del flumazenilo se especifica como contraindicación absoluta las intoxicaciones mixtas con benzodiazepinas y antidepresivos tricíclicos y/o tetracíclicos.¹³

El flumazenilo es un antídoto seguro y eficaz, y puede reducir significativamente la necesidad de intubación traqueal y de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos de pacientes graves intoxicados con benzodiazepinas.¹⁴ Pero, al igual que ocurre con cualquier otro fármaco, su indicación no puede ser rutinaria al no estar exenta de efectos secundarios.¹⁵ Generalmente, éstos suelen asociarse a una indicación incorrecta y/o a una dosificación inadecuada, ya sea por la administración de una dosis excesiva o por la rapidez con la que se administran los bolos.¹⁶ Todos estos aspectos son tan importantes como sus contraindicaciones y es por ello que la correcta administración de flumazenilo es uno de los indicadores de calidad en toxicología clínica, tanto en el terreno de los adultos¹⁷ como en el pediátrico.¹⁸

Teniendo en cuenta todos los argumentos aportados y la bibliografía revisada, el Comité Editorial del *Butlletí d'Antídots de Catalunya* valora positivamente los comentarios del doctor Salgado y modificará la ficha del flumazenilo en la tercera edición de la *Guia d'antídots*, que se publicará en el 2021.

■ Bibliografía

¹ Nogué S, Aguilar R. Flumazenilo. *Butlletí Antídots Cat.* 2020 gen-maig;3(1):4-7.

² Gómez MI, Monforte S, Castellà M, Nogué 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 Aguilar R, Soy D, Nogué S. Utilización y coste de los antídotos en dos servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias.* 2009; 21:276-82.

⁴ Sivilotti ML. Flumazenilo, naloxone and the “coma cocktail”. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(3):428-36.

⁵ Lund et al. A one-year observational study of all hospitalized acute poisonings in Oslo: complications, treatment and sequelae. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012 20:49.

⁶ Flumazenilo: Drug information. Disponible en: <www.uptodate.com> [Consulta: 3 enero 2021].

⁷ Hoffman RS, Goldfrank LR. The poisoned patient with altered consciousness. Controversies in the use of a 'coma cocktail'. JAMA. 1995;274(7):562-9.

⁸ Young GB. Stupor and coma in adults. Disponible en: <www.uptodate.com> [Consulta: 3 enero 2021].

⁹ Amrein R, Leishman B, Bentzinger C, Roncari G. Flumazenilo in benzodiazepine antagonism: actions and clinical use in intoxications and anaesthesiology. Med Toxicol Adverse Drug Exp. 1987;2(6):411-29.

¹⁰ Howland MA. Flumazenilo. En: 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.

¹¹ Valento M, Liebelt M. Cyclic antidepressants. En: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. Goldfrank's. Toxicological emergencies. Mc Graw Hill Education, New York, 2019;1044-53.

¹² Stork CM. Serotonin reuptake inhibitors and atypical antidepressants. En: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS. Goldfrank's. Toxicological emergencies. Mc Graw Hill Education, New York, 2019;1054-64.

¹³ Flumazenilo. Ficha técnica del medicamento. Centro de Información de Medicamentos. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <<https://cima.aemps.es>> [Consulta: 12 enero 2021].

¹⁴ Razavizadeh AS, Zamani N, Ziaeefer P, Ebrahimi S, Hassaniyan-Moghaddam H. Protective effect of flumazenilo infusion in severe acute benzodiazepine toxicity: a pilot randomized trial. Eur J Clin Pharmacol. 2020;77(4):547-54.

¹⁵ Penninga EI, Graudal N, Ladekarl MB, Jürgens G. Adverse events associated with flumazenilo 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.

¹⁶ Nogué S. Benzodiazepinas. En: 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. Barcelona: Ed. Elsevier, 2019; 395-6.

¹⁷ Nogué S, Puiguriguer J, Amigó M. Indicadores de calidad para la asistencia urgente de pacientes con intoxicaciones agudas (Calitox-2006). Rev Calid Asist 2008;23(4):173-91.

¹⁸ Martínez L, Mintegi S, Molina JC. Indicadores de calidad en intoxicaciones pediátricas. Madrid: Sociedad Española de Urgencias de Pediatría, 2017. Disponible en: <https://seup.org/pdf_public/gt/intox_indicadores.pdf> [Consulta: 25 enero 2021].

Registro de la utilización de los antidotos solicitados a través de la red de antidotos ■

Núria Pi Sala y Raquel Aguilar Salmerón. Grupo de Trabajo de la Red de Antídotos. Sociedad Catalana de Farmacia Clínica (SCFC). Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

■ Introducción

La mayor parte de las intoxicaciones asistidas en los servicios de urgencias hospitalarios son de carácter leve y requieren tan solo de un tratamiento de soporte general. Sin embargo, alrededor de un 5% de los intoxicados pueden mostrar gravedad y requerir incluso ingreso en unidades de cuidados intensivos. En determinados casos, la administración de un antidoto específico es el tratamiento de elección y puede condicionar la favorable evolución del paciente intoxicado.

Dada la baja utilización de algunos antidotos, son pocos los datos disponibles de eficacia y seguridad tras su administración. Además son fármacos que, en ocasiones, presentan problemas de disponibilidad en los hospitales debido, fundamentalmente, a la dificultad de su adquisición y del mantenimiento de un *stock* adecuado.

La Red de Antídotos es un proyecto que nació en julio de 2015 que interconecta virtualmente a los hospitales que están adheridos a la misma con la finalidad, por un lado, de mejorar el conocimiento a tiempo real de la disponibilidad de determinados antidotos y, por otro, de facilitar los préstamos entre los diferentes servicios de farmacia.^{1,2,3}

Actualmente, en la plataforma de la Red está informada la dotación de 18 antidotos de los hospitales participantes. Se trata de un listado dinámico que podría ir cambiando para incluir aquellos antidotos que podrían tener problemas de disponibilidad en los hospitales. Durante los seis años de funcionamiento de la Red de Antídotos se han solicitado préstamos interhospitalarios de 15

antídotos diferentes. A pesar de que durante este período se han realizado un número considerable de préstamos, se desconocían los datos relativos a la indicación, eficacia y seguridad de los antídotos utilizados. Por ello, desde enero de 2020 se activó dentro de la plataforma un pequeño cuestionario sobre el uso de los antídotos que habían sido prestados a través de la Red de Antídotos para ser cumplimentado por los solicitantes una vez finalizado el tratamiento. A continuación, se exponen los datos recogidos.

■ Resultados

Durante el primer año y medio de implementación del cuestionario (enero 2020 - mayo 2021) se registraron 20 préstamos a través de la plataforma *online* de la Red de Antídotos que correspondieron a 9 antídotos diferentes, necesarios para el tratamiento de 18 pacientes intoxicados. Los antídotos solicitados fueron: los anticuerpos antidigoxina en siete ocasiones (35%), el dantroleno y el edetato disódico de calcio en tres ocasiones cada uno (15%), la fisostigmina en dos ocasiones y el fomepizol, el glucagón, el idarucizumab, el dimercaprol y el suero antiofídico en una ocasión cada uno. La mitad de los pacientes a los que se les administró el antídoto fueron mujeres y, en una ocasión, el antídoto fue solicitado para tratar una intoxicación en un paciente pediátrico.

Respecto al tipo de tóxico implicado en dichos préstamos, el 65% (13) de las intoxicaciones fueron causadas por fármacos (digoxina, antipsicóticos y dabigatrán), seguidas por metales (4 préstamos para el tratamiento de dos pacientes intoxicados por plomo y sulfato de cobre, respectivamente), animales (mordedura de víbora) y otras sustancias. La vía de intoxicación fue la oral en todos los casos excepto en un caso, que fue la cutánea, a causa de una mordedura de víbora. Respecto al motivo de la indicación, en un 25% de los casos el antídoto se prescribió a causa de la inestabilidad hemodinámica que presentaban los pacientes, en un 15% para revertir el trastorno del ritmo cardíaco y en otro 15% para tratar una hipertermia maligna o un síndrome

neuroléptico maligno, y el resto para revertir otros efectos específicos causados por el tóxico.

Los servicios implicados en la asistencia de los pacientes intoxicados y, por tanto, responsables de solicitar el fármaco al Servicio de Farmacia fueron, en el 62,5% de los casos, los servicios de urgencias; en el 25%, los servicios de medicina intensiva; en el 6,5%, los servicios de psiquiatría; y en el 6,5% restante no pudo ser precisado el origen de la demanda.

En tres ocasiones el antídoto no se llegó a utilizar. De los 17 antídotos restantes, en cuatro ocasiones (24%) se consideró que el antídoto tuvo un impacto clínico decisivo en la buena evolución del paciente y en el resto contribuyó a su mejoría. En el 65% de los casos se consideró que, de forma global, el antídoto había sido eficaz y en el resto no pudo llegar a valorarse dentro del conjunto de medidas aplicadas. Se consideró que el antídoto contribuyó a evitar la administración de otros tratamientos en el 31,3% de los casos y a reducir las horas de estancia hospitalaria en el 18,8% de ellos.

Respecto a la seguridad, se produjeron efectos adversos tras la administración de tres antídotos: flebitis tras la administración de edetato disódico de calcio, dolor generalizado intenso, contracciones musculares y parestesias tras la administración de dimercaprol y, por último, hipotensión transitoria tras la administración de anticuerpos antidigoxina.

Por último, los usuarios de la Red de Antídotos hacen una valoración media de la utilidad de la plataforma *online* de 9,7 sobre un total de 10.

■ Conclusiones

La Red de Antídotos es una herramienta que ayuda a garantizar la disponibilidad de antídotos con dificultades de adquisición en los hospitales y a agilizar la administración del tratamiento del paciente intoxicado cuando sea necesario.

La experiencia del primer año y medio de funcionamiento del registro de utilización de los antídotos solicitados muestra que su administración en general es segura. También contribuye a la mejoría clínica del paciente intoxicado, a evitar la

administración de otros tratamientos y, en ocasiones, a reducir la estancia hospitalaria del paciente intoxicado.

■ Bibliografía

¹Aguilar R, García M, Broto A, Fernández de Gamarra E, Martínez L, Nogué S. Xarxa d'antídots de Catalunya. Noves tecnologies informàtiques aplicades a la millora de la disponibilitat. Ann Medicina. 2017;100:68-72.

² Aguilar-Salmerón R, Martínez-Sánchez L, Broto-Sumalla A, Fernández de Gamarra-Martínez E, García-Peláez M, Nogué-Xarau S. Xarxa d'Antídots de Catalunya. Recomendaciones de disponibilidad y utilización de los antídotos en los hospitales según su nivel de complejidad asistencial. Emergencias. 2016;28:45-54.

³ Aguilar-Salmerón R, Fernández de Gamarra-Martínez E, García-Peláez M, Broto-Sumalla A, Martínez-Sánchez L, Nogué-Xarau S. Creation of a virtual antidotes network between pharmacy departments of catalan hospitals. Farm Hosp. 2017;41:317-33.

© 2018. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Maria Sardà

Subdirectora: Clara Pareja

Comitè editorial: Raquel Aguilar, Mercè Armelles, Edurne Fernández de Gamarra, Milagros García, M. Angels Gispert, Anna M. Jambrina, Lídia 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>