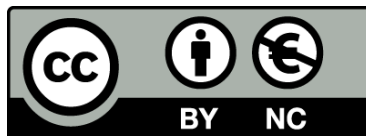


Evidència científica en l'ús dels antídots

Nuria Corominas Garcia



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial 3.0. Espanya de Creative Commons**.

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial 3.0. España de Creative Commons**.

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0. Spain License**.



FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE SALUT PÚBLICA

Programa de Doctorat: Salut Pública bienni 2007-2009

EVIDÈNCIA CIENTÍFICA EN L'ÚS DELS ANTÍDOTS

Núria Corominas Garcia

Barcelona 2012



FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE SALUT PÚBLICA

Programa de Doctorat: Salut Pública bienni 2007-2009

EVIDÈNCIA CIENTÍFICA EN L'ÚS DELS ANTÍDOTS

Memòria presentada per **Núria Corominas Garcia**
per optar al grau de Doctor per la Universitat de Barcelona, i dirigida per:

Dr. Santiago Nogué Xarau

Dra. Dolors Soy Muner

A la memòria del meu pare

A la meva mare

Agraïments

La presentació d'aquesta tesi doctoral no hagués estat possible sense l'ajut i el suport d'un bon nombre de persones. A elles vull expressar el meu agraïment.

En primer lloc, vull donar les gràcies a la Dra. Dolors. Soy i al Dr. Santi Nogué, directores d'aquesta Tesi, per la seva inestimable ajuda, per tot el que he après d'ells i per haver confiat amb mi més que jo mateixa. El seu interès, entusiasme i tenacitat, m'han acompanyat sempre.

Agrair especialment a la Dra. D. Soy la dedicació que he rebut per part seva, més enllà de la que marca una relació estrictament professional. M'agradaria destacar la seva capacitat i seguretat a l'hora de guiar-me en els moments d'indecisió, cosa que m'ha permès convertir el que em semblaven grans problemes en petits entrebancs que he pogut superar.

Gràcies Dolors, la teva ajuda i amistat han estat claus.

Agrair, de tot cor, al Dr. Santi Nogué l'haver-me endinsat en el món dels antídots. El seu assessorament expert i la seva forma de ser, tant propera, han fet créixer el meu interès per les intoxicacions i el seu tractament.

Gràcies Santi, per transmetre'm el teu coneixement d'una forma tant generosa i per fer-me partícip de les teves inquietuds científiques.

Al Dr. Josep Ribas, Cap de Servei de Farmàcia, per la seva proximitat i, sempre, bona disposició, per haver valorat, en tot moment, les meves iniciatives fent el possible per a que aquestes arribessin a bon terme.

A tots els companys farmacèutics i a la resta de membres del Servei de Farmàcia pel suport que m'han donat, dia rere dia, i que ha facilitat, en gran mesura, la meva feina. En especial, al Dr. Carles Codina per la confiança que m'ha dipositat sempre, recordant que, fa uns quans anys, ell em va proposar venir a aquest Servei de Farmàcia, a la Montse Tuset pels seus intel·ligents consells i observacions, a la Montse Castellà per haver estat sempre disponible quan li he demanat ajut, i a la Carme López i a la Laura Guerrero pel seu afecte, interès i pels ànims sincers que m'han donat.

En la vessant personal, agrair el meu marit David i als meus fills Ignasi i Aniol, el haver "conviscut" amb la meva Tesi respectant en tot moment el temps que li he dedicat.

A tots, moltes gràcies.

Glossari de termes

AAPCC=	American Association of Poison Control Centers
ADH =	Alcohol deshidrogenasa
ALDH =	Aldehid deshidrogenasa
ALT =	Alanin-aminotransferasa
AST =	Aspartat- aminotransferasa
DE =	Desviació Estàndard
ECML =	Escala del Coma de Mattew i Lawson
EICG =	Escala d'Impressió Clínica Global
EMA =	European Medicines Agency
FDA =	Food and Drugs Administration
G =	Grams
GCS =	Escala del Coma de Glasgow
GAHC =	Guía d'Antídots de l'Hospital Clínic
GABA =	Àcid gamma-aminobutíric
H =	Hora
IC =	Interval de confiança
Kg =	Kilogram
L =	Litre
MBE =	Medicina Basada en l'Evidència
mEq =	Miliequivalents
META =	Methylpyrazole for Toxic Alcohols
ng =	Nanogram
mg =	Miligram
mL =	Mililitre
mmol =	Milimols
mOsm =	Miliosmols
NAC =	N-acetilcisteïna
NAPQI=	N-acetil-para-benzo-quinonimina
OTC =	Over-the-counter
Ppm =	Parts per milió
RR =	Risc Relatiu
SNC =	Sistema nerviós central
UCI =	Unitat de Cures Intensives
UI =	Unitats Internacionals
µg =	Micrograms
µmol =	Micromols

I.	INTRODUCCIÓ	17
I.1	Antecedents històrics	19
I.2	Antídots: utilització racional.	20
I.3	Disponibilitat d'antídots.	22
I.4	Informació sobre antídots	23
I.5	Medicina basada en l'evidència (MBE). Generalitats	24
I.6	Metodologia de la MBE	26
I.7	Limitacions de la MBE en el context de tractament de les intoxicacions agudes	28
II.	HIPÒTESI I OBJECTIUS	31
II.1	Hipòtesi de treball	34
II.2	Objectius de la Memòria Doctoral	34
III.	MATERIAL I MÈTODE	35
III.1	Antídots seleccionats. Justificació	37
III.2	Descripció dels antídots avaluats i dels tòxics sobre els que actúen	38
III.3	Selecció de l'evidència científica	38
III.4	Determinació de la qualitat dels estudis.	40
III.5	Síntesi de resultats	41
III.6	Nivells d'evidència	41
IV.	RESULTATS	43
IV.1	FRAGMENTS Fab D'ANCTICOSSOS ANTIDIGITAL. INTOXICACIO PER DIGOXINA	45
IV.1.1	PATOLOGIA: INTOXICACIÓ PER DIGOXINA	45
IV.1.1.1	Antecedents	45
IV.1.1.2	Etiologia	47
IV.1.1.3	Fisiopatologia.	48
IV.1.1.3.a	Toxicocinètica de la digoxina	48
IV.1.1.3.b	Mecanisme d'acció del tòxic.	49
IV.1.1.3.c	Factors que predisponen a la toxicitat per digoxina.	50
IV.1.1.3.d	Monitorització de les concentracions sèriques de digoxina	52
IV.1.1.4	Clínica	55

IV.1.2	TRACTAMENT ANTIDOTIC: FRAGMENTS Fab D'ANTICOSSOS ANTIDIGITAL	56
IV.1.2.1	Antecedents	56
IV.1.2.2	Farmacocinètica	57
IV.1.2.3	Fonament de la utilització de l'antídot	57
IV.1.2.3.a	Indicacions per a l'ús dels fragments Fab d'anticossos antidigoxina	57
IV.1.2.3.b	Pautes de tractament	58
IV.1.2.3.c	Reaccions adverses	60
IV.1.2.4	Evidència científica	60
IV.1.3	RESUM	65
IV.1.4	TAULES D'EVIDÈNCIA	65
IV.1.5	NIVELL D'EVIDÈNCIA	75
IV.2	FLUMAZENIL. INTOXICACIO PER BENZODIAZEPINES	77
IV.2.1	PATOLOGIA: INTOXICACIÓ PER BENZODIAZEPINES	77
IV.2.1.1	Antecedents	77
IV.2.1.2	Etiologia	79
IV.2.1.3	Fisiopatologia.	80
IV.2.1.3.a	Toxicocinètica de les benzodiazepines.	80
IV.2.1.3.b	Mecanisme d'acció del tòxic	81
IV.2.1.4	Clínica	81
IV.2.2	TRACTAMENT ANTIDOTIC: FLUMAZENIL	82
IV.2.2.1	Antecedents	82
IV.2.2.2	Farmacocinètica	83
IV.2.2.3	Fonament de la utilització de l'antídot	83
IV.2.2.3.a	Pautes de tractament	84
IV.2.2.3.b	Controvèrsa en la utilització del flumazenil	84
IV.2.2.4	Evidència científica	85
IV.2.3	RESUM	92
IV.2.4	TAULES D'EVIDÈNCIA	93
IV.2.5	NIVELL D'EVIDÈNCIA	103
IV.3	FOMEPIZOL. INTOXICACIO PER METANOL I ETILENGLICOL	105
IV.3.1	PATOLOGIA: INTOXICACIO PER METANOL I ETILENGLICOL.	105
IV.3.1.1	Antecedents	105
IV.3.1.2	Etiologia	106

IV.3.1.3	Fisiopatologia	107
IV.3.1.3.a	Toxicocinètica del metanol i de l'etilenglicol	107
IV.3.1.3.b	Mecanisme d'acció del tòxic	108
IV.3.1.4	Clínica	110
IV.3.1.4.a	Metanol	110
IV.3.1.4.b	Etilenglicol	112
IV.3.2	TRACTAMENT ANTIDOTIC: FOMEPIZOL	113
IV.3.2.1	Antecedents	113
IV.3.2.2	Farmacocinètica	113
IV.3.2.3	Fonament de la utilització de l'antídot	114
IV.3.2.3.a	Pautes de tractament	114
IV.3.2.3.b	Fomepizol <i>versus</i> etanol	114
IV.3.2.4	Evidència científica	116
IV.3.3	RESUM	120
IV.3.4	TAULES D'EVIDÈNCIA	121
IV.3.5	NIVELL D'EVIDÈNCIA	127
IV.4	HIDROXICOBALAMINA. INTOXICACIO PER CIANUR.	129
IV.4.1	PATOLOGIA: INTOXICACIÓ PER CIANUR.	129
IV.4.1.1	Antecedents	129
IV.4.1.2	Etiologia	130
IV.4.1.2.a	Intoxicació per fum d'incendis	130
IV.4.1.2.b	Intoxicacions en l'àmbit laboral.	132
IV.4.1.2.c	Intoxicació intencionada	132
IV.4.1.2.d	Intoxicació iatrogènica de cianur	133
IV.4.1.3	Fisiopatologia	133
IV.4.1.3.a	Toxicocinètica del cianur	133
IV.4.1.3.b	Mecanisme d'acció del cianur	134
IV.4.1.4	Clínica	134
IV.4.2	TRACTAMENT ANTIDOTIC: HIDROXOCOBALAMINA	135
IV.4.2.1	Antecedents	135
IV.4.2.2	Farmacocinètica	136
IV.4.2.3	Fonament de la utilització de l'antídot	137
IV.4.2.4	Evidència científica	137
IV.4.3	RESUM	146
IV.4.4	TAULES D'EVIDÈNCIA	147
IV.4.5	NIVELL D'EVIDÈNCIA.	153

IV.5 N-ACETILCISTEÏNA. INTOXICACIÓ PER PARACETAMOL	155
IV.5.1 PATOLOGIA: INTOXICACIÓ PER PARACETAMOL	155
IV.5.1.1 Antecedents	155
IV.5.1.2 Etiologia	156
IV.5.1.2.a Sobredosificació intencionada <i>versus</i>	
no intencionada	156
IV.5.1.2.b Factors de risc associats a la intoxicació	157
IV.5.1.3 Fisiopatologia	158
IV.5.1.3.a Toxicocinètica del paracetamol	158
IV.5.1.3.b Mecanisme d'acció del tòxic	159
IV.5.1.3.c Factors de risc d'hepatotoxicitat en la	
intoxicació per paracetamol	159
IV.5.1.4 Clínica	160
IV.5.2 TRACTAMENT ANTIDOTIC: N-ACETILCISTEÏNA	161
IV.5.2.1 Antecedents	161
IV.5.2.2 Farmacocinètica	162
IV.5.2.3 Fonament de la utilització de l'antídote	162
IV.5.2.3.a Avaluació del risc de toxicitat per paracetamol	163
IV.5.2.3.b Pautes de tractament de N-acetilcisteïna	165
IV.5.2.3.c Reaccions adverses a la N-acetilcisteïna	166
IV.5.2.4 Evidència científica	168
IV.5.3 RESUM	174
IV.5.4 TAULES D'EVIDÈNCIA	175
IV.5.5 NIVELL D'EVIDÈNCIA	187
V. DISCUSIÓ	189
V.1 FRAGMENTS Fab D'ANTICOSSOS ANTIDIGITAL	191
V.1.1 Eficàcia	191
V.1.2 Seguretat.	193
V.1.3 Cost-efectivitat	193
V.1.4 Avaluació final.	194
V.2 FLUMAZENIL	195
V.2.1 Eficàcia	195
V.2.2 Seguretat	196
V.2.3 Relació risc-benefici en la utilització del flumazenil	198
V.2.4 Avaluació final	199

V.3	FOMEPIZOL	201
V.3.1	Eficàcia	201
V.3.2	Seguretat	203
V.3.3	Alternatives antidòtiques al fomepizol	204
V.3.4	Avaluació final	205
V.4	HIDROXOCOBALAMINA	207
V.4.1	Eficàcia	207
V.4.2	Seguretat	208
V.4.3	Alternatives antidòtiques a la hidroxocobalamina	209
V.4.4	Avaluació final	210
V.5	N-ACETILCISTEÏNA	211
V.5.1	Eficàcia	211
V.5.2	Seguretat	212
V.5.3	Administració precoç o retardada de la NAC	214
V.5.4	Règims d'administració de la NAC: via oral <i>versus</i> via endovenosa	215
V.5.5	Criteris per iniciar l'administració de la NAC	217
V.5.6	Avaluació final	219
VI.	LIMITACIONS	221
VII.	CONCLUSIONS	225
VIII.	REFERENCIES	229
IX.	ANNEXES	251
IX.1	Escala de gradació de l'evidència científica. Scottish Intercollegiate Guidelines Network	253
IX.2	Plantilla de lectura crítica per assaig clínic. Scottish Intercollegiate Guidelines Network	255
IX.3	Plantilla de lectura crítica per series de casos. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba).	257

I. INTRODUCCIÓ

I. INTRODUCCIÓ

Els antídots són un conjunt de medicaments que, a través de mecanismes diversos, impedeixen, milloren o fan desaparèixer alguns signes, símptomes i/o alteracions biològiques de les intoxicacions.

I.1 Antecedents històrics

La paraula antídote deriva del grec *antídotos* que significa un remei que contraresta un verí. L'ús dels verins o tòxics en les Antigues Grècia i Roma anava acompanyat d'una recerca simultània de l'antídote universal.

Una de les primeres referències específiques sobre les propietats protectores d'un agent contra un tòxic es pot trobar a "La Odissea" d'Homero, on Ulises es aconsella per Hermes de prendre's un antídote anomenat "*moly*" per protegir-se dels encanteris de la deessa i bruixa Circe. Circe enverina als amics d'Ulises amb un potent agent psicotròpic que els provoca al·lucinacions fent-los pensar que son porcs i com a tals es comporten. S'ha especulat que "*moly*" es podria referir al *Gallanthus nivalis* (vulgarment, lliri de neu) que conté galantamina, un inhibidor de la colinesterasa. Aquest agent podria haver estat utilitzat, també, com antídote natural contra plantes al·lucinògenes com la *Datura stramonium* (estramoni), la qual conté alcaloides com la escopolamina, l'atropina i la hiosciamina que poden provocar una síndrome anticolinèrgica.¹

Més enllà en el temps, en el segle II a.C. el metge i poeta grec Nicandro de Colofón es va referir a la *Theriaca*, fórmula amb múltiples ingredients, com a antídote universal pel tractament de les mossegades d'animals verinosos. Aquest remei absolut va superar, durant segles, qualsevol obstacle o contratemps. Ningú s'atrevia a discutir la seva eficàcia i quan fallava s'imputava del fracàs als "boticaris" amb la creença de que aquests no incorporaven, de forma acurada, els components de la fórmula.²

En l'afany per la recerca de l'antídote universal, molts personatges de la Història van elaborar les seves *theriaques* modificant o ampliant els ingredients de les barreges. Una *theriaca* especialment valorada va ser la veneciana, la preparació de la qual s'atribueix a Andròmaco (37-68 d.C.), metge personal de Nerón. Lluny del rigor científic i de la metodologia emprada en la investigació mèdica actual, Galeno (120-

200 d.C.) va demostrar que si a un gall al que s'havia enverinat mortalment se li administrava aquesta *theriaca* sobrevivia a un altre animal enverinat al que no l'havia administrat la mescla.³

L'eficàcia de la *theriaca* es atribuïda, segons alguns autors, a un cert efecte antisèptic sobre el tracte gastrointestinal, mentre que altres sostenen que l'únic benefici d'aquest polifàrmac radica en l'important quantitat d'opi que contenia. El cert és que els poders de la *theriaca* van estar vigents fins al Renaixement i no va ser fins al 1745 en que la seva eficàcia va ser obertament qüestionada pel metge anglès Willian Heberden en un tractat de títol: la *Antitheriaca: An Essay on Mithradatum and Theriaca*. Pocs anys més tard, la *Royal College of Physicians of Edinburgh*, va excloure les *theriaques* de la seva farmacopea. No obstant, les farmacopees francesa, espanyola i alemanya van continuar llistant aquestes preparacions fins a l'últim quart del segle XIX essent encara disponible a Itàlia i Turquia a principis del segle XX.⁴

I.2 Antídots: utilització racional

L'antídot universal és una utopia, no obstant, hi ha una gran varietat d'antídots que són efectius en el tractament de moltes intoxicacions específiques.

Els antídots actuen enfront de riscos naturals com el verí d'animals, les bacteries o les toxines d'algunes plantes, contra intoxicacions ocupacionals i també, contra els agents químics utilitzats en les operacions militars i actes de terrorisme. Per altre part, els tòxics inclouen substàncies molt heterogènies, des de metalls pesats a estructures químiques complexes, raó per la qual els antídots requerits tenen configuracions i mecanismes d'acció extremadament diferents. No obstant, hi ha una característica comú de tots els antídots: han d'estar disponibles en un període breu de temps en el lloc adequat on poden ser utilitzats de manera adient. Aquest fet requereix que tant els aspectes logístics com els relacionats amb la seva administració estiguin ben determinats i protocolaritzats.

L'atenció del pacient amb intoxicació aguda es centra en els principis bàsics de la medicina d'emergència. En molts casos les mesures de suport, adreçades a restituir la funció respiratòria i la circulació del pacient, seran suficients per resoldre el quadre agut. En el 2008, segons la *American Association of Poison Control Centers* (AAPCC), la teràpia específica més freqüentment instaurada en la

intoxicació aguda, va ser l'administració intravenosa de fluids seguida de l'administració d'oxigen.⁵ Per tant, els antídots han de ser considerats com un element més en el tractament del pacient intoxicat, addicionat a la teràpia de suport i a les maniobres bàsiques que faciliten la disminució de l'absorció o increment de l'eliminació del tòxic.

L'administració d'antídots es pot considerar adequada quan:

- (i) existeix un antídote específic per a la intoxicació de la que es tracta,
- (ii) la gravetat real o potencial de la intoxicació es elevada,
- (iii) els beneficis esperats per l'administració de l'antídote superen el risc associat i no hi ha contraindicacions per a la seva administració.

Els antídots redueixen dràsticament la morbi-mortalitat d'algunes intoxicacions; no obstant no estan exempts d'efectes secundaris i per tant, cal valorar el risc/benefici de la seva administració.

En opinió d'alguns autors: "mentre que la teràpia de suport constitueix el pilar principal del tractament de les intoxicacions, la falta d'antídote pot ser catastròfica".⁶

No s'ha d'oblidar, que en certes circumstàncies, els antídots permeten reduir, en gran mesura, els recursos mèdics necessaris pel tractament, escurçar l'estada hospitalària i inclús arribar a salvar la vida del pacient intoxicat.⁷ Però cal recordar que només es disposa d'un nombre limitat d'antídots, i que solament s'utilitzen en el 5-10% de les intoxicacions.

Els punts bàsics per a una utilització racional dels antídots son els següents:⁸

1. Els antídots només s'han d'utilitzar per a una intoxicació precisa, ja que alguns posseeixen toxicitat pròpia.
2. Alguns antídots poden i han de ser emprats en toxicologia prehospitalària, la qual cosa els confereix un major marge d'eficàcia

I.3 Disponibilitat d'antídots

A Espanya els antídots disponibles són medicaments i com a tals, regulats per la *Ley de Garantias y Uso racional de Medicamentos* (26/2006. Art. 8).⁹

A Europa, des de l'any 1995 l'*European Medicines Agency* (EMA) i les agències estatals, pròpies de cada país, com ara l'*Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios* (AEMPS), són els òrgans reguladors que garanteixen l'autorització de comercialització (llicència del producte) dels medicaments, i en aquest cas particular, dels antídots.

Quan l'AEMPS autoritza el registre d'un medicament, aprova al mateix temps la seva Fitxa Tècnica anomenada també, Resum de les Característiques del Producte, traducció de l'anglès dels termes *Summary of Product Characteristics* (SPC). Aquest és un document oficial, i en permanent revisió, que recull les situacions clíniques i condicions d'ús equivalents a aquelles que s'han investigat en els estudis (assaigs clínics) que han avalat la seva autorització.^{9,10} Tota informació rellevant sobre el medicament que impliqui una modificació en la Fitxa Tècnica ha de ser autoritzada per l'AEMPS.

Actualment, la hidroxocobalamina (Cianokit[®]) es l'únic antídota aprovat per la EMA per procediment centralitzat. Aquest tipus de procediment implica l'autorització de comercialització d'aquest medicament en tots els països de la Unió Europea alhora, per decisió unànime o majoria dels seus membres. Per contra, el procediment descentralitzat (també conegut com a "reconeixement mutu") implica l'extensió de comercialització existent en un estat membre a d'altres estats membres.

Per altre banda, els medicaments que són fórmules magistrals (Ex. blau de metilè, etanol etc.) no disposen de Fitxa Tècnica. En aquest cas, el text de referència on podem trobar les seves indicacions i condicions d'ús és *El Formulario Nacional*, editat per l'AEMPS.⁹

Considerar també que alguns antídots són medicaments comercialitzats a altres països però no al nostre i per tant, la seva disponibilitat depèn de l'autorització d'importació per part de l'AEMPS. Aquests fàrmacs segueixen la normativa establerta d'importació de medicaments segons la AEMPS.

A l'Hospital Clínic de Barcelona es disposa de la guia d'antídots, des de la seva primera edició (1995), ***Guia d'antídots de l'Hospital Clínic (GAHC)***¹¹, recentment

revisada (juliol del 2008) i en la que hi consten 37 medicaments. Aquesta Guia reflecteix l'ús d'aquests agents en la pràctica clínica habitual en el tractament de les intoxicacions ateses al Servei d'Urgències del nostre centre.

Els antidòts inclosos a la GAHC són, majoritàriament, medicaments elaborats industrialment (Especialitats Farmacèutiques) i, en menor proporció, fórmules magistrals. La GAHC conté 27 medicaments comercialitzats al nostre país i 10 medicaments estrangers. Aquest és el cas dels anticossos antidigital, el dimercaprol, l'edta càlcic disòdic, l'edta dicobàltic, la fisostigmina, el fomepizol, la pralidoxima, el sèrum antitotulínic, el sèrum antiofídic, i el sulfat magnèsic. Les fórmules magistrals amb acció antidòtica son 8: albúmina seca, blau de metilè, etanol, gluconat càlcic formulat en forma de gel, xarop d'ípecacuana, midó, sulfat sòdic i tiosulfat sòdic, 4 dels quals es preparen al Servei de Farmàcia (albúmina i midó en sobres que contenen pólvores, gel tòpic de gluconat càlcic i xarop d'ípecacuana).

I.4 Informació sobre antidòts

La informació sobre els antidòts és promoguda pels organismes internacionals, en particular per la Organització Mundial de la Salut (OMS), el Programa Mediambiental de les Nacions Unides (*United Nations Environment Programme*, UNEP) i l'Organització Internacional del Treball (*International Labour Organization*, ILO). La col·laboració d'aquests organismes va donar lloc al programa internacional sobre seguretat química (*International Programme on Chemical Safety*, IPCS) creat el 1980. L'IPCS, juntament amb la Comissió de la Unió Europea han publicat una sèrie de documents que proporcionen orientació definida i autoritzada sobre la prevenció i tractament de les intoxicacions. Entre aquests documents s'inclouen monografies d'antidòts que resumeixen i avaluen el seu ús clínic, mecanisme d'acció, efectivitat i informació relacionada.

Un comitè *ad hoc* de la Comissió Europea va compilar els antidòts que havien d'estar disponibles en tots els estats membres. Apart dels antidòts específics, aquesta llista enumera: (i) substàncies per evitar l'absorció gastrointestinal i percutània dels tòxics, (ii) agents per incrementar la seva eliminació i, (iii) emètics i laxants.¹²

L'EMA també va publicar, a principis del 2000, un document per l'ús dels antídots contra agents químics que podrien ser utilitzats per atacs terroristes.¹³

I.5 Medicina basada en l' evidència. Generalitats

La Medicina Basada en l'Evidència té els seus orígens a París en la meitat del segle XIX. En aquella època, la realització de la sangria era una pràctica terapèutica habitual per a multitud de patologies. Pierre C. Alexander Louis, metge francès, va decidir aplicar el seu "mètode numèric" per valorar l'eficàcia de la sangria en diverses patologies. Va comparar els resultats obtinguts en pacients que tenien la mateixa patologia i que no havien estat sotmesos a aquesta teràpia constatant resultats similars, o millor dit, no va trobar diferències entre els tractaments. Louis va crear al 1834 un moviment al que va denominar "*Médecine d'observation*", i a través d'experiments com el descrit va contribuir a l'eradicació de teràpies inútils, com la sangria. Aquestes troballes van tenir gran repercussió en aquella època, a França, Anglaterra i Estats Units.¹⁴

La terminologia de "*Evidence based medicine*" va ser adoptada als anys 80 per designar l'estratègia d'aprenentatge utilitzada en l'Escola de Medicina de la Universitat McMaster del Canadà. Aquesta orientació didàctica emfatitza la importància de la revisió de les proves procedents de la investigació i de la interpretació cautelosa de la informació clínica derivada de les observacions no sistemàtiques.¹⁵

El concepte de "*Evidence based medicine*", traduït al castellà com la medicina basada en evidències o en proves (MBE), va ser donat a conèixer l'any 1991 a través d'un editorial en la revista ACP (*American College of Physicians Journal Club*), primera revista que va començar a publicar resums estructurats d'estudis rellevants procedents d'altres revistes. La seva difusió es va ampliar amb la publicació d'un article en el JAMA l'any 1992 (268:2420-5) pel grup de treball de MBE, un grup d'internistes i epidemiòlegs clínics, liderat per David Sackett i Gordon Guyatt vinculats a la citada universitat canadenca. Aquests autors es van declarar hereus de la "*Médecine d'observation*" de Louis i van proposar un canvi de paradigma per la pràctica de la medicina.¹⁴

En paraules de David Sackett:

“la MBE es la utilització conscient, explícita i judiciosa de la millor evidència clínica disponible per prendre decisions en l’atenció dels pacients individuals”.¹⁶

D’acord amb l’antic paradigma, els metges resolen els problemes clínics als que s’enfronten reflexionant sobre la pròpia experiència o sobre la fisiopatologia subjacent, conferint un elevat valor a l’autoritat científica tradicional, i sovint intentant trobar resposta en les publicacions d’experts locals o internacionals. En els postulats dels nous paradigmes es constata un valor molt menor de l’autoritat enfront a la millor de les investigacions clínico-epidemiològiques possibles. L’esperit crític i la incertesa son principis bàsics d’aquesta filosofia.

Practicar la MBE significa integrar la competència clínica individual amb la millor evidència clínica externa disponible a partir de la investigació sistemàtica.

Per competència clínica individual s’entén l’habilitat i el bon judici que el clínic adquireix a través de l’experiència i de la pràctica clínica. La major competència es reflecteix de moltes maneres, però sobre tot en un diagnòstic més efectiu i eficient i una identificació més prudent i maneig compassiu dels problemes, drets i preferències del pacient individual en prendre decisions clíniques sobre la seva atenció.

La millor evidència clínica externa disponible denota la investigació clínicament rellevant, sovint des de les ciències bàsiques de la medicina, però sobretot des de la investigació clínica centrada en: (i) el pacient cap a l’exactitud i precisió de las proves diagnòstiques (inclòs l’examen clínic), (ii) la potència dels marcadors pronòstics i (iii) l’eficàcia i seguretat dels règims terapèutics, de rehabilitació i prevenció.¹⁶

La MBE ens prevé contra les decisions basades només en la pròpia experiència o en la extrapolació de la investigació bàsica. Incorporant, a més, les últimes tendències de la bioètica establint un model per la presa de decisions que inclou tres components:

- l’experiència del clínic
- les preferències del pacient i,
- l’evidència procedent de la investigació clínica.

En essència, la MBE pretén aportar més ciència a l’art de la medicina essent el seu objectiu disposar de la millor informació científica disponible (l’evidència) per aplicar-la a la pràctica clínica.

I.6 Metodologia de la MBE

En el procés de desenvolupament de l'evidència científica es reconeixen almenys 4 passos que assegurin la seva consecució:¹⁴

a) Formulació de manera precisa d'una pregunta a partir d'un problema clínic del pacient

Consisteix en convertir les necessitats d'informació, determinades pel problema essencial del pacient, en una pregunta simple i clarament definida que ens permeti trobar els documents adients per contestar-la.

b) Localització de les evidències o proves disponibles en la literatura.

Implica establir una estratègia de busca adequada per trobar la literatura rellevant. La selecció de les diverses fonts disponibles varia en funció de la disponibilitat i accessibilitat. Sens dubte *Internet* ha aprofitat enormement la informació a l'usuari final. Actualment molts recursos d'interès per la MBE estan accessibles en la Xarxa en forma de bases de dades, tals com:

(i) Un dels recursos més assequibles i àmpliament utilitzat es **MEDLINE**[®] (*Medical Literature, Analysis, and Retrieval System Online*), base de dades bibliogràfica de la Biblioteca Nacional de Medicina dels EEUU que conté cites d'unes 4000 revistes de ciències de Salut des de 1966. **MEDLINE**[®] es gratuïta des de molts llocs d'Internet disposant d'un sistema de recuperació conegut com a PubMed que inclou estratègies de busca "predefinides", dissenyades per ajudar a buscar els estudis de forma més efectiva i eficient (major probabilitat de ser rellevants i vàlids per a la pràctica clínica). A través de serveis "en línia" com *Ovid* es pot obtenir el text complet de la referència seleccionada.¹⁷

(ii) Una altre base de dades de màxim interès es la **Biblioteca Cochrane**, elaborada per la **Colaboración Cochrane**, una eina fonamental de revisions sistemàtiques i assajos clínics sobre intervencions sanitàries. Conté quatre bases de dades:¹⁷

- **Base de dades Cochrane de revisions sistemàtiques.** Conté revisions sistemàtiques realitzades pels membres dels Grups Cochrane de Revisions.

- **Base de dades de Resums de Revisions de l'Evidència.** Conté altres revisions sistemàtiques publicades fora del grup Cochrane.

- **Registre Cochrane d'Assajos Clínics Controlats.** Es tracta d'una extensa base de dades de cites d'assajos clínics.

- **Metodologia Cochrane de Revisió.** Conté cites de com efectuar revisions sistemàtiques.

Actualment la **Base de dades Cochrane de revisions sistemàtiques** s'ha incorporat a **MEDLINE**[®]. Un servei bibliogràfic integrat d'*Ovid* permet que una cerca en **MEDLINE**[®] que recuperi un assaig clínic determinat proporcioni un enllaç d'hipertext amb una revisió Cochrane, sempre i quan l'assaig hagi estat revisat per aquesta entitat.¹⁷

(iii) **TRIP database** es un altre sistema de busca de documents, elaborat amb metodologia de MBE, amb més de 17.000 referències incloses en 60 bases de dades i revistes conegudes de resums. L'accés als documents trobats depèn de cada base de dades concreta.

(iv) **UpToDate** es també un recurs electrònic útil, en forma de monografia, que ajuda a les decisions basades en l'evidència proporcionant un gran nombre de cites de revistes i actualitzant freqüentment els seus textos.¹⁷

c) Avaluació científica i jerarquització de l'evidència disponible

Consisteix en avaluar de forma crítica els documents trobats analitzant aspectes claus com:

(i) La validesa interna.

Aquest terme es refereix al rigor d'un estudi, es a dir, fins a quin punt la manera en que ha estat dissenyat i realitzat ens permet estar raonablement convençuts de que els resultats reflecteixen el verdader efecte de la intervenció.

Dit d'una altre manera, expressa la probabilitat d'inclusió de biaixos. Els aspectes del disseny que es consideren son:

- l'assignació aleatòria als grups experimental i control de la intervenció a avaluar,
- l'existència d'un grup control concurrent en el temps, i el sentit prospectiu de l'estudi,
- l'emascarament dels pacients i investigadors participants respecte a la tecnologia/fàrmac objecte d'estudi,
- la inclusió en l'estudi d'un nombre de pacients suficient com per detectar diferències estadísticament significatives en la determinació de l'efecte del procediment que s'avalua.

(ii) L'aplicabilitat.

Expressa la mesura en que els resultats de l'estudi es poden extrapolar als pacients diana.

En funció del rigor científic i la qualitat dels estudis, es poden construir escales de classificació jeràrquica de l'evidència (nivells d'evidència) a partir de les quals s'estableixen recomanacions respecte a la adopció d'un determinat procediment mèdic, tractament o intervenció sanitària.¹⁸

Mencionar, que el Centre de Medicina Basada en l'Evidència (CEBM) de la Universitat de Oxford, una de les primeres entitats que va desenvolupar taules de gradació de l'evidència (1988), ha publicat en l'any 2011, una nova versió de la seva taula. Ells mateixos expliquen que aquesta nova taula es una eina útil no tant en la gradació de l'evidència sinó en la cerca per trobar-la. Una singularitat d'aquesta nova versió es que incorpora una sèrie de qüestions clíniques, a més de les relacionades amb els efectes del tractament, que permeten valorar l'evidència en relació a la prevalença, la precisió de proves diagnòstiques i prognosi d'una malaltia, la freqüència dels efectes adversos de la intervenció i la utilitat de les proves de detecció precoç. Aquest sistema permet donar resposta a la pregunta clínica en un context més real (www.cebm.net/index.aspx?0=5513).

d) Aplicació dels resultats d'aquest procés a la pràctica diària

Traslladar el coneixement adquirit al seguiment d'un pacient individual o a la modificació d'una actuació es l'últim pas.

Es tracta d'establir una integració dels passos anteriors amb la pròpia experiència per oferir al pacient les millors alternatives.

I.7 Limitacions de la MBE en el context del tractament de les intoxicacions agudes

En una primera aproximació al tema de l'evidència científica en l'ús dels antidòts, a través d'articles d'opinió i de revisió general, es desprèn que la base del coneixement en aquesta àrea sembla ser poc sòlida.^{7,12,19-22}

Les consideracions ètiques que prevenen als pacients o als voluntaris sans, de l'exposició a les toxines que causen lesions irreversibles o potencialment mortals, han estat identificades com una de les raons principals que limitaria la

recerca en aquest camp, sobretot quan a la realització d'assajos clínics contrastats.^{12,19,21}

La obtenció del consentiment informat del pacient, requeriment imprescindible per a la seva inclusió en l'estudi, pot ser també una tasca difícil en tant que aquests pacients es troben freqüentment confusos o letàrgics en la fase aguda de la intoxicació i, per tant, incapaços de complir amb aquest requisit.^{12,19}

Els antídots poden ser equiparats als medicaments orfes en el sentit de que tracten una malaltia rara (poc prevalent), greu i potencialment mortal. Aquest fet ben segur pot limitar el nombre de malalts a incloure en l'estudi o establir la necessitat de portar a terme assaigs clínics multicèntrics d'execució complexa i cara.

Sortosament, la majoria de pacients amb intoxicació aguda que arriben a l'hospital sobreviuen i es recuperen completament. Aquests bons resultats son deguts a l'abordatge terapèutic integrat per les mesures de suport i de l'administració de l'antídot. Per tant, cal plantejar estudis amb un disseny metodològic adient per mesurar la contribució de l'acció antidòtica al benefici final. L'eficàcia d'un antídot es encara un paràmetre relatiu mentre el lapse de temps des de la ingesta tòxica a l'administració de l'antídot, sigui una qüestió determinant pel resultat clínic.

Afortunadament, actualment es disposa d'un arsenal de medicaments amb acció antidòtica específica que juntament amb les mesures de suport i de tractament general fan que el pronòstic del malalt intoxicat hagi millorat substancialment en les últimes dècades. No obstant, davant d'una determinada intoxicació, podem garantir que disposem de l'antídot més eficaç i segur? Hem après de la recerca científica que la opció més valuosa avui pot estar desacreditada demà.

Ben segur que l'eficàcia atorgada a alguns dels antídots que utilitzem en l'actualitat està sent discutida per alguns investigadors. La cada cop més creixent investigació farmacològica, a través d'estudis contrastats i realitzats amb una metodologia rigorosa, posa al nostre abast la millor evidència científica per poder prendre decisions optimitzant l'atenció al malalt intoxicat.

II. HIPÒTESI I OBJECTIUS

II. HIPÒTESI I OBJECTUS

Els antídots son medicaments i com a tals han de ser autoritzats per les Agències Reguladores per ser comercialitzats. A Europa es segueixen les directrius marcades per la Unió Europea, a través de la EMA, que inclouen la demostració de la consistència científica del concepte, basant-se en models animals, les dades farmacocinètiques i farmacodinàmiques en animals, en voluntaris sans i malalts (assaig clínic fase I i II) i, finalment, la informació obtinguda en els pacients demostrant eficàcia i seguretat (assaigs clínics fase III).

L'assaig clínic controlat i prospectiu es considera el "gold standard" de la medicina basada en l'evidència, comparant l'efectivitat d'una nova intervenció amb el tractament estàndard, el placebo o l'absència de tractament en una situació clínica determinada.

La literatura mèdica descrita en la introducció de la present Memòria Doctoral, que constitueix un primer examen del concepte d'evidència científica en l'ús dels antídots, ens autoritza a pensar que la utilització d'aquests medicaments en la pràctica clínica diària té el seu fonament en estudis de tipus observacionals (descripció de casos individuals o de series de casos) més que en el disseny experimental d'un assaig clínic.

Les raons de tipus ètic, el fet de que la intoxicació aguda sigui un problema de salut minoritari i la importància en la precocitat del tractament antidòtic, determinant en la evolució i pronòstic de la patologia, s'han proposat, entre altres, com a factors que minimitzen la oportunitat de dur a terme assajos clínics controlats.

Per altre banda, es ben coneguda la qualificació d'alguns antídots com insubstituïbles (Ex. N-acetilcisteïna, hidroxocobalamina, anticossos Fab antidigital)²⁵ que atorga a alguns d'aquests medicaments una titularitat permanent en l'arsenal terapèutic per poder tractar intoxicacions agudes amb risc vital elevat.

Tot i que la majoria d'intoxicacions requereixen únicament teràpia de suport, en el context d'una situació aguda, cal saber amb certesa quan està indicada l'administració d'un antídote considerant al mateix temps, els riscos i beneficis d'aquest

tractament. Així doncs, per tal d'aportar informació quan aquest tema, es va plantejar la possibilitat d'avaluar el grau d'evidència científica que fonamenta l'ús dels antídots.

II.1 Hipòtesi de treball

- Tenint en compte la metodologia habitual de la MBE, es considera que l'evidència científica disponible, quan a l'eficàcia i seguretat, dels antídots emprats en la pràctica clínica diària en situacions d'intoxicació aguda, no està totalment avalada per estudis d'evidència científica sòlida, amb rigor científic i qualitat suficients. Tot i així, la selecció dels antídots inclosos a la GAHC s'ha realitzat en base a la millor evidència científica d'eficàcia i seguretat.

II.2 Objectius de la Memòria Doctoral

Principal

Identificar i avaluar l'evidència científica, pel que fa a l'eficàcia i seguretat, que recolza l'ús dels següents antídots inclosos a la GAHC: Anticossos Fab antidigoxina, Flumazenil, Fomepizol, Hidroxocobalamina i N-acetilcisteïna.

Secundari

Constatar que les recomanacions d'ús establertes en la GAHC dels antídots revisats en aquesta Memòria Doctoral son les adequades en base a la millor evidència científica disponible d'eficàcia i seguretat.

III. MATERIAL I MÈTODE

III. MATERIAL I MÈTODE

III.1 Antídots que s'han seleccionat per a la seva avaluació. Justificació

L'avaluació de la evidència científica que es presenta en aquesta Memòria Doctoral es centra en 5 antídots: **Anticossos Fab Angidigoxina, Flumazenil, Fomepizol, Hidroxocobalamina i N-acetilcisteïna.**

Paral·lelament a l'acció antidòtica específica d'aquests medicaments, hi ha certs aspectes, inherents a cada un d'ells, que han motivat la seva elecció i que s'especifiquen a continuació:

- ANTICOSSOS Fab ANTIDIGITAL. Antídot indicat en el tractament de la intoxicació per digoxina. Es tracta d'un medicament estranger, de preu elevat i que s'ha catalogat com a antídot "insubstituïble". No obstant, s'ha constatat una manca de la seva disponibilitat en els Serveis d'Urgències i/o de Farmàcies de centres hospitalaris de referència (nivell Iib) i d'alta tecnologia (nivell III).²³
- FLUMAZENIL. Antídot indicat per neutralitzar l'efecte sedant central de les benzodiazepines. Malgrat que es un dels antídots més utilitzats,²⁴ el seu us en la intoxicació aguda es objecte de debat. Aquesta àmplia utilització ha promogut l'interès en avaluar la seva evidència científica.
- FOMEPIZOL. Antídot indicat en el tractament de la intoxicació dels alcohols tòxics metanol i etilenglicol. Es un medicament estranger, de preu molt elevat. Per aquesta mateixa indicació es disposa d'un altre antídot, l'etanol, opció, a priori, de similar eficàcia i molt més econòmica. Ambdós antídots estan inclosos en la Guia d'Antídots de l'Hospital Clínic.
- HIDROXOCOBALAMINA. Antídot indicat en la intoxicació per cianur i considerat "insubstituïble"²⁵. Es l'únic antídot que ha estat aprovat per aquesta indicació, a través del procediment centralitzat, per la EMA.
- N-ACETILCISTEÏNA, antídot indicat en la intoxicació per paracetamol, considerat "insubstituïble"²⁵. Tot i que no es qüestiona la seva eficàcia en

aquesta indicació, resten alguns temes per resoldre com son els criteris de selecció de pacients, la via d'administració i la durada del tractament.

III.2 Descripció dels antídots avaluats i dels tòxics sobre els que actuen

En aquesta Memòria Doctoral, la informació es presenta en forma de monografia que es divideix en dues parts, la que fa referència al tòxic i la que ho fa a l'antídot. Cada una d'aquestes parts s'estructura d'acord amb els apartats que consten en la taula I

Taula I. Apartats que descriuen els antídots avaluats i els tòxics sobre els que actuen	
Part I. Patologia de la intoxicació	Part II. Tractament antidòtic
Antecedents	Antecedents
Etiologia	Farmacocinètica
	Fonament de la utilització de l'antídot
Fisiopatologia	Evidència científica identificada i avaluada
Clínica	Resum
	Taula d'evidència
Nivell d'evidència	

III.3 Selecció de l'evidència científica

Per conèixer quina evidència científica recolza l'ús d'un antídot inclòs a la GAHC (Guia d'antídots de l'Hospital Clínic), s'ha realitzat una cerca bibliogràfica en la base de dades PubMed (<http://www.pubmed.gov>) recuperant la literatura biomèdica original com a font primària d'anàlisi d'eficàcia.

L'estratègia de busca ha estat la combinació d'aquests dos grups de paraules: (a) ["nom de l'antídot" AND ("therapeutic use" OR "therapy" OR "antidotes")] AND ["nom del tòxic" AND poisoning OR "suggested management" OR "acute tòxic poisoning").

Els criteris de selecció dels estudis han estat els següents:

- Participants (P). Pacients adults i nens amb sobredosificació per agents digitàlics (digoxina i digitoxina), benzodiazepines, alcohols tòxics (metanol i etilenglicol), cianur i paracetamol, corresponents a les intoxicacions tractades amb els antídots seleccionats.
- Intervenció (I)/Comparació(C). Administració dels l'antídots seleccionats en la indicació clínica especificada en la GAHC, en comparació amb altres alternatives, placebo o cap intervenció. S'ha considerat l'administració per via sistèmica.
- Resultats (O, *outcomes*). S'inclouran estudis que aportin dades d'eficàcia clínica del tractament antidòtic en termes de mortalitat i, en funció de l'antídot revisat i la intoxicació tractada, les següents variables clíniques de morbiditat:
 - (i) resolució d'arítmies potencialment mortals, en el cas dels anticossos Fab antidigital,
 - (ii) milloria en el nivell de consciència, en cas del flumazenil,
 - (iii) seqüeles neurològiques i milloria de l'estat hemodinàmic, en l'ús de la hidroxocobalamina,
 - (iv) disminució de la concentració dels metabòlits tòxics, normalització del pH arterial, insuficiència renal, seqüeles visuals i neurològiques, en l'administració de fomepizol i,
 - (v) prevenció d'hepatotoxicitat i fallida hepàtica fulminant en el cas de la NAC.

Així mateix, s'analitzaran les dades de seguretat en la utilització dels antídots en els estudis identificats.

- Tipus d'estudis. S'ha considerat la inclusió d'estudis analítics d'intervenció (assaig clínic) i observacionals (cas-control i de cohorts), i dels estudis descriptius (series de casos),
- Llengua de publicació. Espanyol i anglès.

S'han exclòs els estudis en animals i les comunicacions d'un cas.

A priori no s'ha establert un límit pel que fa a l'any de publicació de l'estudi.

Per completar la busca s'han consultat els recursos electrònics Trip data base (www.tripdatabase.com) i UpToDate (www.uptodate.com/contents/search). Així

mateix, s'ha revisat el llistat de referències dels articles seleccionats per tal d'identificar estudis potencialment rellevants.

III.4 Determinació de la qualitat dels estudis

Un cop s'han seleccionat els estudis el següent pas es avaluar la seva qualitat i validesa. Aquesta avaluació es realitza complimentant una plantilla de lectura crítica ("checklist") que consta d'una sèrie de preguntes específiques sobre el disseny i els resultats de l'estudi. Les plantilles de lectura crítica son instruments que permeten, a través d'una lectura ordenada dels articles, extreure les dades rellevants dels estudis que posteriorment facilitaran l'avaluació de la qualitat dels mateixos. Les plantilles son diferents segons el disseny de l'estudi (assaigs clínics, estudis de cohort, etc).

En aquest treball s'han utilitzat les plantilles del *Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*²⁶ per a tots els tipus d'estudis, exceptuant els de series de casos que s'han valorat mitjançant la plantilla de la *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba)*,²⁷ donat que SIGN no disposa de plantilles per aquest tipus d'estudi.

L'avaluació de la qualitat global dels estudis es reflecteix en les taules II i III corresponents al sistema SIGN i Osteba, respectivament.

Taula II. Valoració general de la qualitat de l'estudi. Sistema SIGN	
++	S'han complert tots o la majoria dels criteris de qualitat metodològica. En els punts en que no s'han complert, es considera molt poc probable que aquest incompliment pugui afectar a les conclusions de l'estudi o revisió
+	S'han complert alguns dels criteris de qualitat metodològica. Es considera poc probable que els criteris que no s'han complert o que no es descriuen de forma adequada puguin afectar a les conclusions.
-	S'han complert tan sols alguns criteris de qualitat metodològica, o cap d'ells. Es considera probable o molt probable que això afecti a les conclusions.

Taula III. Valoració general de la qualitat de l'estudi. Sistema Osteba			
	Mètode BÉ	Mètode REGULAR	Mètode DOLENT
Reste de criteris BÉ	QUALITAT ALTA	QUALITAT MITJANA	QUALITAT BAIXA
Reste de criteris REGULAR	QUALITAT MITJANA	QUALITAT MITJANA	QUALITAT BAIXA
Reste de criteris MALAMENT	QUALITAT BAIXA	QUALITAT BAIXA	QUALITAT BAIXA
No classificable: l'estudi no aporta suficient informació per poder respondre a les preguntes			

Els criteris de valoració s'unificaran d'acord amb el sistema SIGN. Així doncs, en l'avaluació de la qualitat de l'evidència dels estudis de series de casos, es realitzarà la següent aproximació:

- (i) "qualitat alta" = "++";
- (ii) "qualitat mitjana" = "+";
- (iii) "qualitat baixa" = "-".

III.5 Síntesi de resultats

Un cop completada la qualitat de l'evidència científica s'ha portat a terme un resum dels estudis inclosos. Per tal de resumir les característiques principals i els resultats de cada estudi, i al mateix temps comparar-los, s'ha confeccionat una **taula d'evidència**.

La taula d'evidència inclou la següent informació:

- Referència bibliogràfica,
- Estudi: objectius, disseny i període de realització.
- Població: nombre de participants/grup. Característiques dels participants
- Intervencions – seguiment: Intervenció. Període de seguiment. Nombre de pèrdues.
- Resultats.
- Conclusions.
- Comentaris.
- Qualitat de l'evidència.

III.6 Nivells d'evidència

Per tal de conèixer quin és el rigor científic sobre el que es basa la utilització de l'antídot, en la situació clínica especificada a la GAHC, s'assignarà un nivell d'evidència als estudis seleccionats segons l'escala de gradació del SIGN²⁸ (Annex IX.1).

IV. RESULTATS

IV. RESULTATS

IV.1 FRAGMENTS Fab D'ANTICOSSOS ANTIDIGITAL. INTOXICACIÓ PER DIGOXINA

IV.1.1 PATOLOGIA: INTOXICACIÓ PER DIGOXINA

IV.1.1.1 Antecedents

La digoxina es un glicòsid cardíac amb efectes inotròpics sobre el miocardi. Es tracta d'un derivat semisintètic obtingut d'un extracte de les fulles de la planta *Digitalis lanata* coneguda comunment com a didalera grega. S'han identificat 300 glicòsids cardíacs que estan presents en diverses plantes entre les que s'inclouen, a més de la *Digitalis lanata*, la *Digitalis purpurea* (didalera), el *Nerium oleander* (baladre o llorer rosa) i la *Convallaria majalis* (lliri de les valls). També s'han trobat en la pell d'algunes espècies de gripaus com el *Bufo sp.*²⁹

Sembla ser que les propietats terapèutiques dels glicòsids cardíacs es coneixen des de fa més de 3000 anys, tal i com es desprèn del *Papiro Ebers*, un dels tractats mèdics més antics que es coneixen, redactat en l'Antic Egipte. També, hi ha evidències de l'ús terapèutic dels glicòsids cardíacs durant l'imperi romà, en el que es feia servir la pols del bulb d'una planta anomenada *Escila marítima* que conté un glicòsid cardíac, com a diürètic i medicament pel cor.

Malgrat l'ús empíric tan antic dels glicòsids cardíacs, no va ser fins a l'any 1785 en que el metge anglès William Withering va sistematitzar el seu ús amb base científica i va descobrir, al mateix temps, algunes accions nocives d'aquestes substàncies. La discussió i la comunicació dels 163 casos als quals Withering havia prescrit una decocció de fulles de *Digitalis sp* i la seva correspondència mantinguda amb altres metges sobre aquest tema, comprenen el primer treball relacionat amb l'ús mèdic dels glicòsids cardiotònics.³⁰ Posteriorment a la comunicació d'aquests casos, els glicòsids cardíacs van esdevenir la base del tractament de la insuficiència cardíaca i del control del ritme cardíac en la fibril·lació auricular.

Els glicòsids digitàlics digoxina i digitoxina, són els dos glicòsids cardíacs d'ús predominant en la pràctica mèdica. La digoxina té un marge terapèutic estret, el que vol dir que la diferència existent entre la dosi terapèutica i la dosi tòxica és petita, i per tant, és relativament freqüent l'aparició de toxicitat a dosis

terapèutiques. S'ha estimat que més del 15% dels pacients ingressats en un hospital rebrà tractament amb digoxina i gairebé el 35% dels mateixos pot manifestar signes de toxicitat per aquest fàrmac.³¹

En els últims anys, els avenços en el coneixement de la fisiologia d'algunes patologies (per ex., la insuficiència cardíaca) i l'augment de l'arsenal terapèutic han ocasionat que la digoxina perdi el seu paper predominant en el tractament de la insuficiència cardíaca i de la fibril·lació auricular i tingui actualment, un ús més reservat. La digoxina ha demostrat disminuir la incidència d'ingressos hospitalaris en insuficiència cardíaca³² però no ha demostrat reduir la mortalitat en aquesta situació com ho han fet els betabloquejants³³ o els inhibidors de l'enzima convertidora de l'angiotensina (IECAs)^{34,35}. No obstant, la digoxina continua exercint un paper important en el tractament de la fibril·lació auricular³⁶ i la insuficiència cardíaca.³⁷

Un estudi en el que es va analitzar la incidència de les intoxicacions per digoxina, des de 1991 fins al 2004, comparant dades dels EEUU i del Regne Unit, va observar que la intoxicació per aquest fàrmac presentava un descens espectacular en els últims anys en ambdós països.³⁸ Als EEUU aquest descens estava relacionat principalment amb una reducció de l'ús mentre que al Regne Unit semblava ser degut a una reducció de la dosi. Tot i que els resultats de l'estudi van posar en dubte una possible infradosificació de la digoxina, més pronunciada als EEUU, es van considerar com a causes potencials de la davallada de la toxicitat un millor coneixement del seu ús, una menor incidència d'errors de medicació i el possible paper protector dels antagonistes de l'aldosterona en el tractament de la insuficiència cardíaca, per la seva acció d'increment de potassi, donat que la hipopotassèmia es un dels factors relacionats amb la intoxicació per digoxina. Els resultats observats de reducció de dosi estaven sustentats per estudis previs que havien demostrat que una disminució de la concentració sèrica diària de la digoxina es relacionava amb una reducció de la incidència de mortalitat i d'hospitalització per insuficiència cardíaca.^{38,39}

Segons l'informe anual del 2007 de l'AAPCC es van comunicar 2565 exposicions tòxiques per digitàlics que van incloure 10 morts.⁵ La mateixa font va comunicar, pel període comprès entre 1999 i 2003, 13900 exposicions de glicòsids digitàlics que van produir 73 morts.³⁰ Certament, la incidència d'intoxicació per

digitals s'ha reduït en els últims anys, tan en els pacients hospitalitzats com ambulatoris.⁴⁰ Els estudis realitzats en els anys 70 mostraven que els efectes tòxics de la digoxina es desenvolupaven d'un 6 a un 29% dels pacients que prenién digitals. Actualment, aquesta incidència es menora situant-se entre un 2 i un 5%.⁴¹ La intoxicació digital, no obstant, continua essent un problema clínic important essent una causa freqüent de visites al servei d'urgències i d'ingrés hospitalari⁴²⁻⁴⁴, i ocasionalment, de mortalitat.⁴⁵

IV.1.1.2 Etiologia

Els nens i les persones d'edat avançada son les poblacions amb major incidència d'intoxicació per digoxina.^{46,47} La intoxicació aguda es el resultat d'una sobredosi del fàrmac que sol ser accidental en els nens, derivada d'errors de medicació, i deliberada en els adults. La intoxicació crònica, tot i que també pot ser conseqüència d'un error en la dosificació, en prendre dosis superiors a les prescrites, es deu principalment, a les interaccions de la digoxina amb altres medicaments integrants del règim terapèutic o bé als canvis en les funcions fisiològiques de l'organisme que condueixen a una acumulació d'aquest fàrmac com per exemple, la insuficiència renal. Els pacients d'edat avançada (>65 anys) amb patologia cardíaca, amb comorbiditat i polimedicats constitueixen una subpoblació especialment susceptible d'intoxicació crònica per digoxina.³⁰ Sens dubte, un coneixement dels factors que alteren la farmacocinètica de la digoxina es imprescindible per aconseguir un ús racional del fàrmac i reduir la incidència de toxicitat.

En contraposició a una major incidència d'intoxicació crònica, la intoxicació aguda es inusual.⁴⁸ En un estudi multicèntric en el que es valorava el resultat de l'administració de l'antídot de digoxina a 150 pacients greument intoxicats, per glicòsids digitals (digoxina i digitoxina), l'etiologia de la intoxicació va ser la següent: el 50% dels pacients rebien tractament crònic, el 10% havien pres una sobredosi de forma accidental i el 39% havien ingerit una sobredosi amb la intenció de suïcidar.⁴⁹

L'exposició a plantes o a productes dietètics que contenen glicòsids cardíacs també pot ocasionar toxicitat.³⁰ La ingesta de llavors de la *Thevetia peruviana*

(adelfa groga) constitueix un problema important en les àrees rurals d'alguns països de l'Àsia.⁵⁰

IV.1.1.3 Fisiopatologia

IV.1.1.3.a Toxicocinètica de la digoxina

La biodisponibilitat de la digoxina per via oral es situa entre un 60% i un 70% segons la forma farmacèutica administrada (comprimits, solució). Les concentracions màximes sèriques s'assoleixen als 60-90 minuts després de l'administració.⁵¹ L'absorció es veu afectada en el 10% dels pacients degut a la presència de bacteries en l'intestí (*Eubacterium lentum*) que inactiven metabòlicament a la digoxina.⁵² En aquests individus, més del 40% de la dosi s'excreta en orina en forma de productes reduïts sense cap acció cardioactiva.⁵³ Un cop la digoxina arriba a la circulació sistèmica es distribueix per diferents fluids i teixits del organisme. La figura 1 mostra el descens de la concentració de la digoxina sèrica després d'una dosi única endovenosa. La primera fase de la corba, de disminució ràpida (α), es una fase mixta que representa la distribució del fàrmac en diferents components de l'organisme i també la seva eliminació des del torrent sanguini. Un cop s'ha completat la distribució, la corba es caracteritza per una segona fase, de descens lent (β), en la que la digoxina es troba en estat "d'equilibri" entre el sèrum i el teixit. Es durant aquesta última fase quan les concentracions de digoxina sèrica reflecteixen la seva activitat cardíaca.⁵¹

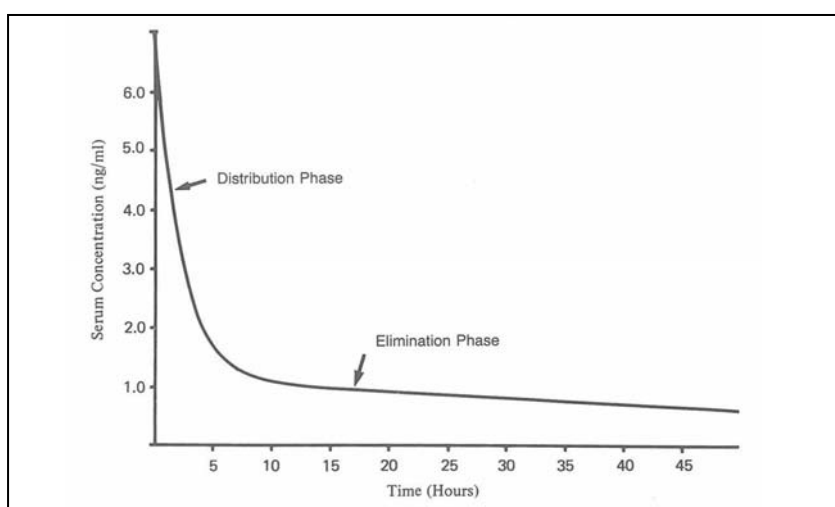


Fig.1 Disminució de la concentració de digoxina sèrica després de l'administració d'una dosi de 0,75 mg. (Adaptada de la referència N. 51)

De la petita proporció de digoxina que circula en plasma, aproximadament un 25% es troba unida a l'albumina. La digoxina s'uneix àmpliament als teixits corporals pel que presenta un volum aparent de distribució molt alt, d'aproximadament 6L/kg en els pacients amb una funció renal normal. Tantmateix però, les concentracions més elevades de digoxina s'observen en el múscul esquelètic mentre que la seva distribució en el teixit adipós es molt pobre. Això fa que la dosis s'hagi de calcular d'acord amb la massa magra corporal i no amb el pes total corporal.⁵¹ La concentració de la digoxina en el cor es, com a promig, 30 vegades superior a la concentració en la circulació sistèmica.⁵³

La digoxina es metabolitza poc en el fetge (10-20%) i s'elimina per via renal, el 75-80% de forma inalterada; així doncs, canvis en la funció renal tindran conseqüències significatives.⁵¹

La semivida d'eliminació de la digoxina, en pacients amb funció renal normal, es de 36 ± 8 h (mitjana \pm desviació estàndard) per la qual cosa, s'assoleixen concentracions plasmàtiques estables al voltant de 7 dies (5 vegades la semivida d'eliminació). Per aquest motiu es necessari administrar una pauta d'impregnació que arribi a concentracions terapèutiques des de l'inici de la teràpia en aquelles situacions que per la seva gravetat ho requereixin.⁵¹ Per realitzar aquesta pauta, anomenada de digitalització, s'estableixen nomogrames que assegurin la seva eficàcia i minimitzen els efectes adversos.⁵⁴

La digoxina també es pot excretar per via biliar en un 30% de forma inalterada, però en l'intestí experimenta un procés de recirculació enterohepàtica, de tal manera que la eliminació diària per mecanismes extrarenals arriba al 14%. Aquesta recirculació contribueix també a la seva prolongada semivida d'eliminació.⁵²

IV.1.1.3.b Mecanisme d'acció del tòxic

- Accions directes sobre el múscul cardíac. La capacitat de la digoxina per augmentar la contractibilitat miocardiàca constitueix el principal i més conegut mecanisme d'acció d'aquest fàrmac.

La digoxina es fixa de manera específica, saturable i reversible a la superfície extracel·lular de la subunitat α de la enzima ATPasa dependent de Na^+/K^+ (bomba de sodi-potassi) que intercanvia l'entrada de dos ions K^+ per la sortida de tres ions Na^+ . Aquesta fixació de la digoxina bloqueja l'enzima la qual cosa condueix a una sortida del potassi des de la cèl·lula i, en proporció al grau d'inhibició de l'ATPasa, un increment en la concentració interna de Na^+ . Aquesta

acumulació de Na^+ activa l'intercanviador $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ incrementant l'entrada de Ca^{2+} que s'intercanvia pel Na^+ a la vegada que disminueix la sortida de Ca^{2+} . El resultat es un augment de la concentració de Ca^{2+} que s'emmagatzema en el reticul sarcoplasmàtic i s'allibera d'aquest durant la sístole incrementant el nombre d'interaccions entre l'actina i la miosina i la contractibilitat cardíaca (acció inotròpica positiva).⁵⁵

- Accions indirectes sobre el sistema cardiovascular. La digoxina exerceix el mateix efecte sobre el mecanisme d'intercanvi $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ en les cèl·lules del sistema nerviós autònom estimulants-les per exercir activitat cardíaca indirecta entre les que s'inclouen: una acció vagotònica que es responsable de la disminució de la velocitat de conducció de l'impuls a través del nodus sinoauricular i del nodus auriculoventricular (efectes electrofisiològics); i un augment de la sensibilització dels baroreceptors del sinus carotídi que provoca una marcada inhibició de l'activitat del sistema nerviós simpàtic.⁵⁶ Aquesta última acció comporta, que de forma indirecta, la digoxina redueixi la renina plasmàtica i l'alliberació de vasopressina (inhibició neurohumoral).⁵⁷

IV.1.1.3.c Factors que predisposen a la toxicitat per digoxina

Existeixen una sèrie de factors que poden incrementar les concentracions sèriques de la digoxina i/o la seva resposta i, per tant, precipitar la toxicitat.

- Certes alteracions metabòliques com l'acidosi i algunes alteracions electrolítiques com la hipopotassèmia, la hipernatrèmia, la hipomagnesèmia o la hipercalcèmia incrementen els efectes cardiovasculars de la digoxina degut als seus efectes depressors sobre l'enzima ATPasa dependent de la bomba sodi-potassi.⁵⁸
- La presència de malalties cardíques o pulmonars poden predisposar als pacients a la toxicitat. S'ha observat una major prevalença de malaltia cardíaca greu en els pacients intoxicats per digoxina. Igualment, la prevalença de malaltia pulmonar obstructiva crònica s'ha vist que es superior en els pacients intoxicats *versus* els no intoxicats la qual cosa reflecteix l'efecte de la hipoxèmia aguda com a factor de risc en la intoxicació per digoxina. La isquèmia miocardiàca, l'infart agut de miocardi, la miocarditis aguda i les lesions valvulars, també són factors que incrementen la sensibilitat als efectes de la digoxina.⁵¹

En els pacients amb hipotiroidisme el volum aparent de distribució de la digoxina es troba disminuït.⁵¹ L'alteració d'aquest paràmetre farmacocinètic

comporta un augment de les concentracions plasmàtiques del fàrmac i, conseqüentment, un major risc d'efectes tòxics.⁵⁹ Així mateix, aquells estats patològics en que l'excreció renal de la digoxina es trobi limitada, augmentaran el risc de toxicitat. Aquest es el cas dels pacients amb insuficiència cardíaca que tenen una perfusió renal disminuïda, degut a un volum sistòlic reduït.⁵²

- Les interaccions medicamentoses constitueixen una de les causes més comuns d'intoxicació per digoxina. Així, la hipopotassèmia, implicada sovint en el desenvolupament d'arítmies per toxicitat digitalica, es conseqüència, en molts casos, de l'ús concurrent de la digoxina amb els diürètics de l'assa amb un efecte potent d'eliminació de potassi. Altres fàrmacs, en canvi, produeixen un augment dels nivells de digoxina sèrica, per diversos mecanismes. Fàrmacs com l'amiodarona o la quinidina redueixen l'aclariment de la digoxina. Alguns antibiòtics com la tetraciclina o la eritromicina redueixen la flora intestinal evitant així el metabolisme presistèmic que pateix la digoxina per l'acció de la bacteria *Eubacterium lentum*.⁵⁷ En la Taula IV es mostren els fàrmacs que s'han identificat com a causants de la toxicitat per digoxina i el mecanisme pel qual la produeixen.

- Els canvis farmacocinètics de la digoxina relacionats amb l'edat inclouen principalment alteracions en la distribució i l'eliminació del fàrmac. La massa muscular esquelètica disminueix amb l'edat; donat que es en aquest teixit on prioritàriament s'uneix la digoxina, el volum de distribució d'aquest fàrmac també es troba disminuït.⁶⁰ Per aquest motiu, en l'edat avançada, a una determinada dosi, s'incrementen les concentracions plasmàtiques de digoxina. Per altre banda, l'excreció de la digoxina s'efectua predominantment pels ronyons essent proporcional al grau de filtració glomerular.⁶¹ Si hi ha una disminució de la massa muscular esquelètica amb l'edat, l'estimació de la funció renal únicament considerant els nivells de la creatinina sèrica donaria un resultat poc fidedigne. Es recomana, per tant, l'ús de paràmetres més precisos com l'aclariment de creatinina estimat mitjançant la creatinina sèrica, l'edat i el pes.⁶² La disminució de la funció renal causada per l'edat amb la coexistència de patologies (per ex. la insuficiència cardíaca, la hipertensió, la diabetis mellitus) i l'ús de medicaments que alteren la funció renal (ex. antiinflamatoris no esteroídics) prolonga significativament la semivida d'eliminació del fàrmac i predisposa als pacients ancians a patir toxicitat per digoxina.^{56,63}

Taula IV. Interaccions farmacològiques de la digoxina		
Fàrmac	Mecanisme d'acció	Efectes
Diürètics no estalviadors de potassi	Hipopotassèmia, hipomagnessèmia. Potenciació de la inhibició de la bomba N^+-K^+	Increment del risc d'arítmies
Calci endovenós	Increment del calci del miòcit	Increment del risc d'arítmies
Quinidina, verapamil, propafenona, amiodarona, itraconazol alprazolam, espirolactona	Reducció de l'aclariment plasmàtic de digoxina i disminució del volum de distribució	Increment de la concentració plasmàtica de digoxina
Eritromicina, claritromicina, tetraciclina	Increment de l'absorció de digoxina per inactivació del seu metabolisme intestinal	Increment de la concentració plasmàtica de digoxina
Propantelina, difenoxilat	Increment de l'absorció de digoxina per inactivació de la motilitat intestinal	Increment de la concentració plasmàtica de digoxina
Antiàcids, antineoplàstics, colestiramina, kaolin-pectina, metoclopramida, neomicina, sulfasalazina	Disminució de l'absorció de la digoxina	Disminució de la concentració sèrica de digoxina
Rifampicina	Increment de l'aclariment no renal de la digoxina	Disminució de la concentració sèrica de digoxina
Fàrmacs tiroïdals	Incrementen l'esta metabòlic	Disminució de la concentració sèrica de digoxina
Simpaticomimètics	Increment de l'automaticitat	Increment del risc d'arítmies
Bloquejants β -adrenèrgics, verapamil, flecainida, disopiramida, bepridil	Disminueixen la conducció de nodus sinoauricular i atrioventricular	Incrementen el risc de bloqueig sinoauricular o atrioventricular
Inhibidors de l'enzima convertora d'angiotensina Antiinflamatoris no esteroïdics	Disminució de la funció renal	Increment de la concentració plasmàtica de digoxina

IV.1.1.3.d Monitorització de les concentracions sèriques de digoxina.

Al 1969 es va introduir un test de radioimmunoanàlisi que feia possible la mesura de la concentració de digoxina en sèrum. Aquest fet va permetre confirmar el diagnòstic de toxicitat per digitàlics diagnosticada fins aleshores únicament amb criteris clínics.^{64,65}

El grau d'inhibició de l'enzima ATPasa de la bomba sodi – potassi determina el tipus i la intensitat de l'efecte cardíac i està directament relacionat amb les concentracions sèriques de digoxina.^{51,66} L'àmbit de concentracions sèriques de la digoxina dins del qual existeix una probabilitat elevada d'aconseguir eficàcia amb el mínim risc de toxicitat (marge terapèutic) es situa entre 0,8 i 2 ng/mL. Dins d'aquest marge terapèutic, existeixen diferents concentracions plasmàtiques

òptimes segons la indicació. Així, en el control de la fibril·lació auricular es recomanen digoxinemies properes a 2 ng/mL o inclús superiors (<2,5 ng/mL);⁵⁴ en el tractament de la insuficiència cardíaca s'ha observat un major benefici amb digoxinemies entre 0,5 i 0,8 ng/mL.⁶⁷

No existeix una relació lineal entre la digoxinemia i la magnitud de l'efecte inotròpic positiu o l'aparició de signes de toxicitat. S'ha observat que un 10% de pacients amb concentracions de digoxina dins del marge terapèutic presenta signes d'intoxicació.^{52,68} Per altre banda, alguns pacients resten asimptomàtics tot i tenir concentracions sèriques de digoxina >2 ng/mL.⁴⁰

Un dels objectius de la monitorització de les concentracions sèriques de digoxina es la individualització posològica donat que existeixen múltiples factors que influencien la resposta al fàrmac. En la recomanació de la dosi, cal tenir present que aquesta monitorització no solament considera el valor de la digoxinemia sinó que el relaciona amb els nivells sèrics de potassi tenint en compte els signes i símptomes clínics del malalt, així com els resultats de l'electrocardiograma. Es possible que en presència d'hipopotassèmia es desencadeni toxicitat amb concentracions sèriques de digoxina inferiors a 2 ng/mL.⁵⁸

Per poder interpretar bé els valors de digoxinemia cal que la mostra de sang sigui extreta en el moment idoni, es a dir, 8 hores després de la última dosi ja que aquest es el temps requerit pel fàrmac per completar la fase de distribució. La mesura de la concentració sèrica abans d'aquest temps reflectirà concentracions falsament elevades que en cap cas poden ser utilitzades per avaluar l'efecte del fàrmac, ja que no s'ha assolit l'estat d'equilibri (Fig.2).⁶¹

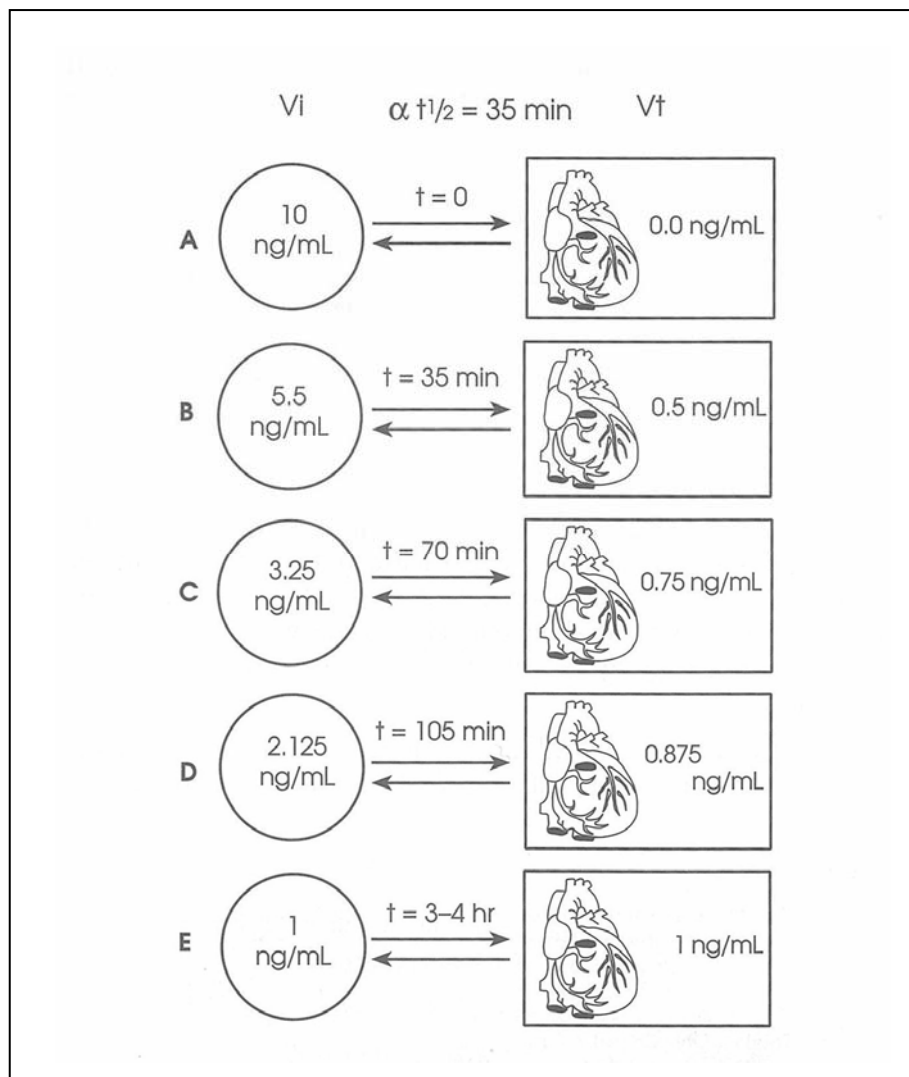


Fig 2. Model bicompartimental teòric de la digoxina. El volum de distribució inicial (V_i) es molt més petit que el volum de distribució en el teixit (V_t). El miocardi o òrgan diana respon a la concentració teòrica de la digoxina en V_t . Completada la distribució, s'assumeix que les concentracions en V_i i V_t són iguals i que l'efecte farmacològic es màxim. La Figura 2.A representa la distribució que segueix la digoxina immediatament després d'un bolus endovenós. Tot el fàrmac es troba en V_i i la concentració plasmàtica es de 10ng/mL. La Figura 2.E representa la distribució completa. Els dos compartiments estan en equilibri essent la concentració de digoxina en ambdós de 1ng/mL. En aquest punt, la concentració sèrica reflecteix de forma acurada les concentracions de digoxina en el compartiment tissular. Les Figures 2.B, 2.C i 2.D, representen les concentracions relatives de la digoxina en V_i i V_t després d'una, dues i tres semivides de distribució ($\alpha t_{1/2}$). Després de tres ($\alpha t_{1/2}$) s'assoleix el 87,5% de l'efecte farmacològic; no obstant es encara massa d'hora per obtenir concentracions de digoxina ja que la concentració en V_i es el 100% superior a la concentració final en equilibri (Adaptada de la referència N. 61).

IV.1.1.4 Clínica

Durant la intoxicació digitàlica apareixen reaccions adverses cardíques i extracardíaques.

Les manifestacions cardíques consisteixen amb l'aparició de qualsevol tipus d'arítmia que, sovint, precedeix a les manifestacions extracardíaques; no obstant, altres vegades l'electrocardiograma pot ser totalment inespecífic. En el nodus sinoauricular pot produir bradicàrdia i inclús parada cardíaca per bloqueig sinoauricular complet. A nivell supraventricular, provoca extrasístoles i taquicàrdies paroxístiques que poden convertir-se en flúter o fibril·lació auricular; a nivell ventricular apareixen extrasístoles, taquicàrdia i inclús fibril·lació ventricular.⁵²

Els signes i símptomes extracardiàcs comprenen un gran ventall de manifestacions de diferent tipologia:⁵⁶

a) gastrointestinals: les nàusees i els vòmits son les més comuns encara que també es poden presentar diarrees i dolor abdominal.

b) neurològiques: cefalees, fatiga, neuràlgies i parestèsies. També poden aparèixer canvis en l'estat mental que son molt més freqüents en les persones d'edat avançada i es manifesten com confusió, desorientació, al·lucinacions o apatia.⁶⁰

c) visuals: visió borrosa, alteració de la percepció dels colors (discromatopsia pels colors groc i vert) que semblen ser degudes a l'acumulació del fàrmac en el nervi òptic.

d) anomalies electrolítiques: hiperpotassèmia. La concentració sèrica de potassi juga un paper important en el diagnòstic i tractament de la toxicitat digitàlica. En la toxicitat aguda, la hiperpotassèmia es un signe predictor de morbiditat i mortalitat reflectint el grau d'inhibició de la bomba sodi-potasi: com més elevat es el nivell de potassi més elevats son els nivells de digoxina en els teixits i pitjor es el pronòstic. En un estudi publicat anteriorment a l'ús de l'antídot de la digoxina, els pacients amb toxicitat aguda i nivells sèrics de potassi <5,0 mEq/dL tenien una mortalitat del 0%, aquells amb nivells de potassi entre 5,0 i 5,5 mEq/dL presentaven una mortalitat del 50% i en els que la potassèmia era >5,5 mEq/dL la mortalitat era del 100%.⁶⁹

IV.1.2 TRACTAMENT ANTIDÒTIC: FRAGMENT Fab d'ANTICOSSOS ANTIDIGITAL

IV.1.2.1 Antecedents

El tractament específic de la intoxicació greu per digoxina es la infusió endovenosa de fragments Fab d'anticossos específics antidigoxina. Aquest antídote s'obté per proteòlisi d'un anticòs contra la digoxina induït en la ovella, te poca capacitat immunològica per l'home, una alta afinitat per la digoxina i una gran rapidesa d'acció.⁷⁰

Els anticossos Fab antidigoxina es van introduir a finals dels anys 70 i principis dels 80⁷¹ i des d'aleshores s'han convertit en el tractament d'elecció per la intoxicació digitàlica en molts països⁷². Tot i que es tracta d'anticossos específics per la digoxina, s'han utilitzat també en intoxicacions per altres digitàlics (digitoxina, extracte de la *Digitalis purpurea* o altres glicòsids continguts en les fulles del *Nerium oleander*) amb resultats similars d'eficàcia.⁷³

El tractament amb els anticossos Fab antidigoxina es considera generalment segur i de maneig més fàcil que la teràpia convencional (fàrmacs antiarítmics o implantació de marcapàs). En les primeres series publicades d'utilització dels fragments Fab es va comunicar una mortalitat del 20 al 25%.^{49,70,74-77} Aquesta dada cal interpretar-la amb precaució ja que prové d'estudis que difereixen en la població, en els criteris d'ús de l'antídote i en els que no sempre es defineix la gravetat de la intoxicació o els factors de risc del malalt. Es probable que part de la mortalitat atribuïda al fracàs del tractament antidòtic sigui deguda a l'evolució de la cardiopatia subjacent o a altres malalties concomitants.⁴⁹ En una sèrie més recent, on s'avalua l'efectivitat dels fragments Fab antidigoxina com a únic tractament d'aplicació immediata, en la intoxicació digitàlica, es documenta una mortalitat del 7,6%.⁷⁸

Els anticossos Fab antidogoxina no es comercialitzen al nostre país. Per tant, la seva disponibilitat està lligada a la importació de Digifab[®], medicament registrat al Regne Unit amb un contingut de 40 mg d'anticossos antidigital per vial.⁷⁹ Cal tenir present que Digifab[®] és un antídote amb un cost elevat, de 150 € per vial.

IV.1.2.2 Farmacocinètica

L'acció antidòtica dels fragments Fab d'anticossos antidigoxina s'evidència entre els 2 i els 30 minuts de la seva administració endovenosa. La semivida d'eliminació dels anticossos antidigoxina es de 15 – 20 hores en els pacients amb funció renal normal. Aquesta semivida d'eliminació es pot prolongar fins a 10 vegades el seu valor normal en pacients amb insuficiència renal. Els fragments Fab antidigoxina tenen un volum de distribució de 0,40 L/kg, valor que excedeix lleugerament el volum extracel·lular la qual cosa fa pensar que una petita proporció de l'antídot entri a les cèl·lules.⁸⁰

Durant les primeres 12 hores després de la infusió dels fragments Fab antidigoxina tota la digoxina sèrica s'uneix als fragments Fab i per tant, resta inactiva. Els fragments Fab circulants son filtrats a través del glomèrul i son ràpida i extensivament reabsorbits pel túbul proximal on son catabolitzats.⁷⁰ S'ha observat que la digoxina pot dissociar-se del complex, amb la conseqüent reaparició dels signes d'intoxicació, quan la eliminació del complex es retarda per la insuficiència renal.^{70,81}

IV.1.2.3 Fonament de la utilització de l'antídot

Immediatament després de l'administració, els fragments Fab dels anticossos antidigoxina s'uneixen a la digoxina lliure intravascular i del líquid intersticial neutralitzant-la. S'estableix un gradient de concentració que facilita el moviment de la digoxina intracel·lular cap el compartiment central on es novament captada per ser inactivada per l'anticòs la qual cosa produeix una remissió de la simptomatologia.⁷⁰

IV.1.2.3.a Indicacions per l'ús dels Fragments Fab d'anticossos antidigoxina

L'administració del fragments Fab es recomana davant la intoxicació per digoxina en les següents situacions clíniques:³¹

- arítmies ventriculars greus o bloqueig cardíac de segon o tercer grau (refractari a atropina) potencialment mortals,
- presència d'hiperpotassèmia superior a 5,5 mEq /L,
- Ingesta de digoxina >10 mg en adults i >4 mg en nens i,
- Concentració sèrica de digoxina >10 ng/mL (8 hores postingesta).

IV.1.2.3.b Pautes de tractament

L'objectiu del tractament amb fragments Fab antidigoxina es el de neutralitzar la quantitat total de digoxina corporal amb una dosi equimolar de l'antídot. La quantitat total de digoxina corporal es pot estimar de dues maneres:

- Intoxicació amb una quantitat coneguda de digoxina. En una intoxicació aguda, la quantitat total de digoxina corporal es gairebé la mateixa que la quantitat ingerida en mg de digoxina multiplicada per 0,80 (biodisponibilitat aproximada de la digoxina del 80%) (Fig.3).⁷⁰
- Intoxicació amb una quantitat desconeguda de digoxina. En aquest cas, la quantitat total de digoxina corporal en mg, s'estima multiplicant la concentració plasmàtica de digoxina (µg/L) per 0,005 x kg de pes corporal. El factor de concentració plasmàtica deriva del volum de distribució de la digoxina (5-6 L/kg) dividit pe 1000 per tal d'obtenir el valor en mg (Fig 3)⁷⁰.

Estimació de la quantitat corporal de digoxina

1. Dosi ingerida (mg) coneguda, multiplicar per 0,8 (biodisponibilitat oral de la digoxina del 80%)
2. Dosi ingerida (mg) desconeguda:

$$\frac{\text{Concentració plasmàtica de digoxina } (\mu\text{g/L}) \times 5 \text{ (L/kg)} \times \text{pes corporal (kg)}}{1000}$$

Càlcul de la dosi dels Fragments Fab

Cada vial de Digifab[®] conté 40 mg de fragments Fab purificats d'anticossos antidigoxina els quals segresten aproximadament 0,5 mg de digoxina. Així doncs, el nombre de vials requerits es calcula de la següent manera:

$$\frac{\text{Quantitat total de digoxina corporal en (mg)}}{0,5}$$

Fig 3. Estimació de la dosi requerida de fragments Fab d'anticossos antiditoxina en la intoxicació per digoxina

Normalment, la mostra sanguínia per determinar digoxina s'extreu a les 8 hores post dosi per tal d'assegurar que el fàrmac s'ha absorbit i es distribuït completament. Després d'una sobredosificació aguda massiva la determinació de

les concentracions plasmàtiques abans d'aquestes 8 hores mostrarà una concentració de digoxina que sobreestimarà la quantitat total de fàrmac en la biofase, i en conseqüència, la dosi d'anticòs requerida. En aquestes circumstàncies, seria apropiat retardar la mesura de les concentracions plasmàtiques de digoxina sempre i quan les condicions clíniques del malalt ho permetin; no obstant, si la intoxicació posa en perill la vida del pacient, es preferible no retardar l'extracció i administrar els anticossos Fab antidigoxina de forma empírica. Segons el prospecte del medicament, en aquesta situació, 20 vials de Digifab® (800 mg) serien suficients. Com a alternativa es pot considerar l'administració de 10 vials (400 mg) de Digifab® observant la resposta del pacient i, si clínicament es considera indicat, continuar amb els altres 10 vials (400 mg).⁷⁹

L'administració dels fragments Fab es realitza dissolent el contingut d'un vial de Digifab® en 4 mL d'aigua per injecció. El promig de la dosi sol ser de 10 vials (400 mg) els quals es dilueixen posteriorment amb un volum adient d'una solució de clorur sòdic al 0,9% per obtenir concentracions al voltant de 1mg/mL. La perfusió d'aquesta solució es realitza a través d'un filtre de 0,22 micres en 30 minuts. Davant d'una imminent aturada cardíaca els fragments Fab es poden administrar en un bolus endovenós directe.⁷⁹

Alguns autors han proposat una pauta alternativa de dosificació dels anticossos basada en la utilització d'una quantitat d'antídote que no es equimolar amb la de la digoxina que ha de ser neutralitzada.

L'estudi farmacocinètic de Schaumann et al.⁸² mostra que una dosi de fragments Fab molt inferior a la calculada (segons les concentracions sèriques de digoxina) es suficient per contrarestar els efectes de la intoxicació aguda per aquest fàrmac. Les dades d'aquest estudi indiquen que la quantitat de digoxina unida al fragment d'anticòs és generalment, molt inferior a la capacitat potencial d'unió de l'antídote administrat. Al mateix temps s'observa que la meitat d'aquest antídote s'elimina del plasma abans que la digoxina tingui temps d'arribar al torrent sanguini des dels dipòsits tissulars. Els autors recomanen administrar la meitat de la dosi dels fragments Fab (calculada a través de les concentracions sèriques o de la història clínica) i monitoritzar al pacient. En cas de que no hi hagi resposta clínica s'administra una segona dosi. Aquest règim posològic es extensible també a la intoxicació crònica.⁸³

IV.1.2.3.c Reaccions adverses

Rarament s'ha comunicat una resposta al·lèrgica atribuïble als fragments Fab d'anticossos antidigoxina. El desenvolupament d'efectes adversos lleus com l'erupció cutània pruriginosa (amb o sense enrogiment facial o inflor) o els calfreds pot produir-se durant el dia del tractament. Per tant, un test d'al·lèrgia rutinari que retardaria un tractament urgent no es imprescindible.⁷⁹

El risc d'anafilaxi en l'administració de dosis repetides no ha estat avaluat formalment en humans, no obstant hi un cas publicat d'un pacient que va rebre anticossos Fab antidigital en tres ocasions diferents en el transcurs d'un any, per múltiples intents de suïcidi, sense desenvolupar reaccions al·lèrgiques⁸⁴.

Altres efectes adversos atribuïbles a l'administració dels fragments Fab son la hipopotassèmia, degut al moviment del potassi dins de les cèl·lules, l'exacerbació de la insuficiència cardíaca i una resposta ventricular incrementada en pacients amb fibril·lació auricular.⁸⁵

IV.4.1.2.4 Evidència científica

L'efectivitat i la seguretat dels fragments Fab d'anticossos antidigoxina s'ha posat de manifest a través de diversos estudis observacionals de series de casos que son els que es citen a continuació.

Smolarz et al.⁷⁴ van comunicar 34 casos d'intoxicació digitalica greu (31 relacionats amb digoxina i 3 amb digitoxina) dels quals 27 eren deguts a un intent d'autòlisi. La població d'estudi incloïa pacients d'edat compresa entre 2 i 80 anys (promig d'edat de 44 anys). Tots els pacients presentaven arítmies cardíques significatives i en tots ells hi havia evidència confirmada d'una ingesta substancial de digitàlics (entre 3 i 40 mg de digoxina i entre 3,3 i 9,9 mg de digitoxina). Els primers 6 pacients van rebre els fragments Fab en infusió endovenosa de 4-5 hores de durada i en els casos subsegüents l'antídote es va administrar en 30 minuts. Els autors no comenten una diferencia de resultats d'eficàcia entre aquests dos grups. Dos pacients van morir, no obstant, en la majoria dels casos es va observar un benefici clínic significatiu, particularment en aquells amb fibril·lació auricular i altres arítmies greus, els quals van estabilitzar el seu ritme cardíac en un termini de 0,5 a 13 hores (mitjana de 3,2h).

La tolerància de la infusió dels fragments Fab va ser bona, no observant-se reaccions d'hipersensibilitat (Taula V, apartat IV.1.4).

Resultats similars d'eficàcia i seguretat dels anticossos Fab antidigital van ser comunicats per Wenger et al.⁷⁵ (Taula VI, apartat IV.1.4)

Un dels primers estudis que ha inclòs un nombre considerable de casos en l'avaluació de l'efectivitat dels fragments Fab antidigoxina ha estat el realitzat per Antman et al.⁴⁹ Es tracta d'un estudi prospectiu, obert, multicèntric en el que es van incloure 150 pacients, 125 adults (mediana d'edat 65 anys) i 25 nens (mediana edat 3 mesos), amb intoxicació digitalica potencialment mortal. En un 93% dels casos la digoxina era el glicòsid responsable de la intoxicació. Els fragments Fab eren administrats a una dosi equimolar a la quantitat de glicòsid corporal, estimada a partir de la determinació de les concentracions sèriques o de la informació de la història clínica. L'antídot es va administrar mitjançant una perfusió endovenosa de 20 -30 minuts. En el 80% dels casos, els fragments Fab van aconseguir revertir els signes i símptomes de la intoxicació digitalica (amb un milloria clínica a l'hora d'haver acabat la infusió i una resposta completa a les 4 hores); en un 10% dels pacients, es va documentar una millora del quadre tòxic amb una resolució parcial de la simptomatologia i en el 10% restant, no va haver-hi resposta. En un anàlisi posterior dels casos que no van respondre (n=15), es van identificar 5 pacients en estat crític en el moment de l'administració de l'antídot, 4 pacients es van catalogar com a definitivament no intoxicats per digitàlics, 5 es van catalogar com a probablement no intoxicats per digitàlics i el pacient restant es va classificar com a veritable no responent a la teràpia. Entre les causes de resposta parcial s'inclouïa la malaltia cardíaca subjacent, com a veritable etiologia de les manifestacions de la sospita de toxicitat digitalica. La supervivència va ser del 71% (107/150). En el grup de pacients que van presentar aturada cardíaca la supervivència es va situar en un 54% (30/56).

Els efectes adversos previsibles deguts a una ràpida reversió dels efectes digitàlics (exacerbació de la insuficiència cardíaca, hipopotassèmia o hipotensió) es van produir en menys d'un 10% dels pacients. No es van documentar reaccions al·lèrgiques atribuïbles a l'administració dels fragments Fab.

Els autors conclouen que en pacients amb un evidència sòlida d'intoxicació digitalica potencialment mortal es pot esperar una resposta clínica en almenys un 90% dels casos, benefici que contrasta amb el mal pronòstic del tractament

convencional (per ex, inserció de marcapàs, cardioversió etc.) (Taula VII, apartat IV.1.4).

Al 1991, Hickey et al.⁷⁶ van comunicar els resultats d'una sèrie de 717 pacients adults que havien rebut fragments Fab per tractar els efectes tòxics de la digoxina. La majoria de pacients tenien una edat igual o superior a 70 anys i havien desenvolupat toxicitat en el transcurs de la teràpia crònica amb digoxina. El 50% dels pacients van experimentar una completa recuperació dels símptomes i signes de intoxicació; un 24% va tenir una resposta parcial i un 12% cap resposta. No es van comunicar els resultats o aquests van ser incerts en un 14% del casos. Vint pacients (2,8%) van presentar un agreujament de la toxicitat entre 12 hores i 3 dies després de rebre l'antídot. La dosi de fragments Fab es va repetir en 6 pacients dels quals en 5 es va revertir la toxicitat.

En una anàlisi posterior, es va demostrar que el risc de recurrència era més freqüent en els pacients que havien rebut una dosi inicial de fragments Fab inferior a la calculada; concretament, aquest risc s'incrementava en 6 vegades quan la dosi inicial administrada era un 50% inferior a la recomanada.

El tractament amb factors Fab va causar reaccions adverses en un 7% dels casos; en un 0,8% es va tractar de reaccions al·lèrgiques.

Es conclou en l'estudi que l'administració amb anticossos específics antidigoxina, en pacients d'edat avançada amb una intoxicació de risc vital per digoxina, es una teràpia generalment ben tolerada i clínicament efectiva (Taula VIII, apartat IV.1.4).

L'ús d'anticossos específics contra la digoxina en nens va ser comunicat per Woolf et al.⁸⁶ Es van incloure a l'estudi 29 casos, entre nens i adolescents (mediana d'edat de 1,5 anys), amb intoxicació digitalica greu; tots ells presentaven hiperpotassèmia (concentració sèrica promig de potassi de 5,5 mEq/L), arítmia cardíaca o ambdues. Els fragments Fab es van administrar amb una pauta posològica igual a la dels adults. Dels 24 pacients dels quals es disposava d'informació, 13 van rebre medicació antiarítmica, 4 la implantació d'un marcapàs i 7 ambdós tractaments abans de la teràpia antidòtica. En 27 pacients (93%) la toxicitat digitalica es va resoldre després de l'administració dels fragments Fab. Tres pacients (10%) van requerir una segona dosi entre 4-16 hores després de la primera. Quinze dels 19 pacients pels quals es disposava dels temps de resposta, van tenir una recuperació completa als 180 minuts de l'administració de l'antídot. El

temps promig en assolir la resposta completa i de l'inici de la resposta va ser de 90 minuts i de 25 minuts, respectivament. Set pacients van morir, no obstant les causes de la mort no es van relacionar amb l'administració dels fragments Fab.

No es van documentar reaccions al·lèrgiques atribuïbles a l'administració de l'antídot.

Els autors estableixen en aquest estudi les indicacions específiques per l'ús dels fragments Fab antidigoxina, prioritari al dels antiarítmics o al de la implantació del marcapàs, en intoxicacions greus en la població pediàtrica i adolescent. Afegeixen, que els adolescents són més sensibles als efectes de la digoxina que els nens petits i per tant, poden requerir tractament amb Fab tot i haver ingerit una dosi menor de digoxina (Taula IX, apartat IV.1.4).

Taboulet et al.⁷⁷ van presentar una sèrie de 92 casos d'intoxicació digitàlica, ingressats a la unitat de cures intensives. Tots els pacients van rebre tractament convencional (rentant gàstric, carbó activat i atropina per contrarestar la bradicàrdia). Quaranta-un pacients van sobreviure sense tractament addicional i 51 van requerir tractament per l'arítmia cardíaca que incloïa la inserció de marcapàs i/o l'administració de fragments Fab. De forma retrospectiva es va comparar l'eficàcia d'aquests dos tractaments definida com la capacitat d'evitar arítmies mortals (asístole ventricular o fibril·lació ventricular). També es va valorar la seguretat del tractament documentant els efectes adversos. La dosi dels fragments Fab es va administrar en una quantitat equimolar al tòxic en els casos d'arítmies mortals i a una dosi inferior (la meitat de la quantitat equimolar) en aquells casos en que l'estat del pacient era satisfactori però s'evidenciaven factors de mal pronòstic, en un intent d'atenuar la gravetat de la intoxicació abans de l'aparició sobtada de l'arítmia. La prevenció de les arítmies amb risc vital va fallar en el 8% dels casos del grup d'anticossos antidigitàlics i en el 23% en el grup de marcapàs (les diferències no van ser significatives).

Els esdeveniments adversos relacionats amb la implantació de marcapàs van ser freqüents (36 %, 14/39), entre ells, la inducció d'arítmies i les complicacions infeccioses, essent fatals en un 13% dels pacients. No es va observar iatrogènia associada a l'administració de fragments Fab.

Assenyalar que el desenllaç fatal (n=8) en els pacients que havien rebut Fab es va produir en 4 pacients que van rebre l'antídot massa tard, en un pacient de 93 anys amb intoxicació mixta digoxina-fenobarbital i en tres pacients en els quals la dosi de Fab va ser insuficient (67%, interval 50-80%).

L'estudi arriba a la conclusió que la implantació de marcapas com a tractament específic en la intoxicació digitàlica té un efecte terapèutic limitat a més de ser una estratègia de difícil maneig i causant d'esdeveniments adversos greus. Es proposa la utilització dels fragments Fab, un antídoto potent, segur i d'ús senzill, com a tractament de primera línia posposant la inserció de marcapàs al fracàs del tractament amb immunoteràpia (Taula X, apartat IV.1.4).

Una revisió sistemàtica que inclou els estudis anteriors conclou que hi ha un elevat grau de concordança, en les publicacions revisades, sobre l'efectivitat i la indicació dels fragments Fab. No obstant, s'aprecia una certa tendència a l'ús del tractament tradicional en les intoxicacions sobrevingudes durant el tractament habitual amb digitàlics respecte a les intoxicacions accidentals³¹.

Més recentment, Lapostolle et al.⁷⁸ han publicat els resultats d'una sèrie de casos amb intoxicació digitàlica en els quals el tractament de primera línia ha estat l'administració dels fragments Fab d'anticossos antidigoxina. De forma retrospectiva, es van revisar les històries clíniques de 141 pacients ingressats a la unitat de cures intensives, des de 1990 fins a 2004, els quals van ser tractats únicament amb fragments Fab. Es van excloure aquells pacients que havien rebut teràpia combinada (fragments Fab i marcapàs o fàrmacs antiarítmics, a excepció d'atropina). Els fragments Fab van ser administrats en dos règims posològics diferents, un a dosis equimolar a la quantitat del tòxic, en pacients amb toxicitat de risc vital (arítmia ventricular, freqüència cardíaca <40 batecs/minut, potassi sèric >5mEq/L i shock cardiogènic) i l'altre, a dosis "preventives" (meitat de la dosi equimolar) en pacients amb, almenys, dos factors de mal pronòstic però amb una toxicitat potencialment no mortal (sexe masculí, edat>55 anys, malaltia cardíaca subjacent, bradicàrdia bloqueig auriculoventricular de segon o tercer grau, freqüència cardíaca <60 batecs/minut i potassi sèric >4,5 mEq/L).

El tractament amb Fab va ser administrat a 66 pacients (46,8%) dels quals el 31,8% van rebre un règim amb la dosi equimolar a la quantitat del tòxic i el 68,2% preventiu.

No es van observar reaccions adverses associades a l'administració de la immunoteràpia. La mortalitat observada en els pacients que van rebre Fab va ser del 7,6% (5/66), inferior a la comunicada en estudis anteriors, d'un 20 a un 25%.

Comenten els autors que en les sèries publicades anteriorment a la seva, el retard en el tractament de fragments Fab, supeditat al fracàs d'altres estratègies

(antiarítmics, tècniques de reanimació o inserció de marcapàs) explicaria l'elevada taxa de mortalitat observada. Es conclou a l'estudi, que l'administració de fragments Fab en primera línia de tractament, i amb caràcter urgent, es efectiu i segur. Al mateix temps, es subratlla la importància d'ús de les dosis preventives de Fab per tal d'evitar complicacions posteriors que poden arribar a ser fatals (Taula XI, apartat IV.1.4).

IV.1.3 Resum

- L'evidència científica en l'ús dels fragments Fab d'anticossos antidigital en la intoxicació digitalica greu, es limita a estudis observacionals de series de casos. Malgrat que la qualitat d'evidència d'aquests estudis es baixa, tots ells mostren resultats favorables pel que fa a la neutralització de la cardiotoxicitat provocada per aquesta patologia.
- Les dades de seguretat observades mostren que els anticossos antidigital son ben tolerats amb una mínima incidència de reaccions adverses.
- Salvant les limitacions metodològiques inherents a aquest tipus d'estudis (absència de grup control, caràcter retrospectiu,), es posa de manifest que el tractament amb fragments Fab es probablement superior a altres intervencions terapèutiques. No obstant, la carència d'estudis controlats i aleatoritzats no permet dimensionar la magnitud d'aquest benefici ni establir amb exactitud les circumstàncies en les que l'administració dels fragments Fab seria més eficient.

IV.1.4 Taules d'evidència

Referència	Tipus estudis	Qualitat de l'evidència	Nº Taula
Smolarz et al. ⁷⁴	Serie de Casos. Prospectiu	(-)	V
Wenger et al. ⁷⁵	Serie de Casos. Prospectiu	(-)	VI
Antman et al. ⁴⁹	Serie de Casos. Prospectiu	(+)	VII
Hickey et al. ⁷⁶	Serie de Casos. Retrospectiu	(-)	VIII
Woolf et al. ⁸⁶	Serie de Casos. Prospectiu	(-)	IX
Taboulet et al. ⁷⁷	Serie de Casos. Retrospectiu	(-)	X
Lapostolle et al. ⁷⁸	Serie de Casos. Retrospectiu	(-)	XI

	INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
nts: dat de per kina. ció greu na.	<p>Intervenció: Administració en perfusió endovenosa d'anticossos Fab a dosis determinades segons la gravetat de la intoxicació i la quantitat del glicòsid corporal present.</p> <p>Període de seguiment: No especificat.</p>	<p>El benefici dels anticossos Fab va ser més evident en els pacients amb fibril·lació ventricular i altres arítmies greus en els que el ritme cardíac es va restablir entre les 0,5 i 13 hores (promig 3.2 hores) després de la dosi de l'antidot.</p> <p><u>Mortalitat</u> 5,8% (2/34).</p>	<p>- El tractament de la intoxicació digitàlica greu amb fragments Fab antidigoxina constitueix un destacat avanç terapèutic.</p> <p>- El tractament amb fragments Fab antidigoxina es un tractament vital en intoxicacions greus que prèviament, sovint, eren fatals.</p> <p><u>SEGURETAT</u> - La tolerància a la infusió de fragments Fab va ser bona. No es van observar reaccions d'hipersensibilitat.</p>	<p>- En l'estudi s'indica que en la majoria dels casos no es coneixia la quantitat precisa de tòxic i que, per tant, aquesta era estimada aproximadament (80% absorció, 10-20% excreció en el vòmit...).</p> <p>- Mostra molt petita.</p>	<p>(-)</p>

	INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
	<p>Intervenció: Administració en perfusió endovenosa d'anticossos Fab en dosi equimolar a la quantitat total corporal del glicòsid. Administració iv en 15-30'</p> <p>Període de seguiment: No especificat.</p> <p>Nombre de pèrdues: 7 pacients: dosi errònia (2), estat agònic (3) i diagnòstic erroni (2).</p>	<p>- La toxicitat digitàlica va revertir en el 94% (53/56) pacients. En un cas es va produir recaiguda per haver rebut la meitat de la dosi calculada, posteriorment va morir.</p> <p>- En els tres pacients que no van respondre, el diagnòstic d'intoxicació digitàlica era dubtós: 2 pacients amb malaltia cardíaca severa que van presentar arítmies ventriculars greus anteriors a la elevació de la digoxina plasmàtica i 1 pacient amb fibril·lació ventricular per intoxicació mixta per digoxina i antidepressius tricíclics.</p> <p>- L'inici de la resposta als fragments Fab es va produir als 30 minuts de la seva administració.</p> <p>- En tots els pacients amb concentracions sèriques de potassi elevades, el tractament amb Fab va revertir la hiperpotassèmia.</p> <p><u>Mortalitat</u> 7,6% (5/66)</p>	<p>- La intoxicació digitàlica potencialment mortal pot ser revertida de forma ràpida i segura pel tractament amb fragments d'anticossos Fab específics contra la digoxina.</p> <p><u>SEGURETAT</u> No es van comunicar reaccions adverses atribuïbles als anticossos Fab.</p>	<p>- La quantitat total de digoxina o digitoxina era estimada a partir de les determinacions sèriques, de la història clínica del malalt o d'ambdues fonts.</p>	(-)

	INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
ts: e 1 i 4 at >16 per na i 6 per s del ues s per la ent t	<p>Intervenció: <u>Intervenció:</u> Administració en perfusió endovenosa d'anticossos Fab, prèvia prova de sensibilitat cutània. La dosi administrada era equimolar a la quantitat de digoxina corporal, estimada a través de la història clínica o per determinacions sèriques de digoxina i digitoxina.</p> <p>Període de seguiment: Fins alta hospitalària o mort.</p> <p>Nombre de pèrdues: 2 pacients amb manca d'informació sobre la resposta als fragments Fab.</p>	<p>- El 80% (119/148) van resoldre tots els signes i símptomes de la toxicitat digitàlica (s'inclouen els intoxicats per digitoxina), el 10% (14/148) van millorar i 10% (15/148) no van respondre.</p> <p>- En la majoria de pacients que van respondre es va evidenciar milloria clínica al cap d'una hora d'acabada la infusió; la milloria va ser completa després de 4 hores de la infusió dels fragments Fab.</p> <p>- D'entre els 14 pacients que van millorar, 2 eren moribunds a l'hora d'administrar l'antidot, 2 van rebre una dosi inadequada, 2 tenien toxicitats concomitants amb altres fàrmacs cardioactius i 8 presentaven condicions clíniques coincidents que van causar signes i símptomes inicialment atribuïbles als digitàlics.</p> <p>- D'entre els 15 casos que no van respondre, 5 eren moribunds a l'hora de rebre l'antidot, 9 van ser considerats, en un anàlisi posterior, no tenir, definitivament (4) o probablement (5) intoxicació digitàlica i 1 va ser classificat com a pacient verdaderament refractari a la teràpia.</p> <p>- 71% (107/150) van sobreviure i donats d'alta. Quaranta-tres pacients van morir la majoria dels quals degut a la malaltia cardíaca subjacent a pesar d'haver-se resolt la toxicitat digitàlica.</p> <p>- Dos pacients van patir recurrència de la toxicitat</p>	<p>- El tractament amb fragments Fab comporta una resposta esperable en almenys un 90% dels pacients amb evidència sòlida d'intoxicació digitàlica avançada i potencialment mortal.</p> <p><u>SEGURETAT</u> 1 pacient dels 94 als que es va realitzar la prova de sensibilitat cutània, va presentar eritema local, sense inflor ni induració.</p> <p>- El 9% (14/150) dels pacients van presentar efectes adversos possible o probablement relacionats amb els fragments Fab: hipotassèmia (6), exacerbació de la seva insuficiència cardíaca (4), hipotensió lleugera (2), nàusea (1), apnea durant la infusió (1 nonat de varies setmanes de vida).</p>	<p>- Estudi de revisió d'històries clíniques que introdueix un biaix d'informació.</p>	(+)

INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>Intervenció: Intervenció: Administració en perfusió endovenosa d'anticossos Fab antidigoxina (Digibind[®])</p> <p>Període de seguiment: 3 setmanes .</p> <p>Nombre de pèrdues: No es va obtenir informació avaluable en el 14% (99/717) dels casos.</p>	<p>-La majoria dels pacients (94%) tenien una malaltia cardiovascular subjacent.</p> <p>- El 71% (508/717) d'intoxicacions es van desenvolupar durant la teràpia de manteniment i dosis convencionals de digoxina.</p> <p>- El 47% (340/717) dels casos va rebre anticossos Fab abans que qualsevol altre tractament per revertir la toxicitat digitalica.</p> <p>- En el 50% (357/717) dels casos es van revertir completament tots els signes d'intoxicació digitalica. El 24% (172/717) van tenir una resposta parcial i el 12% (99/717) cap resposta.</p> <p><u>Distribució dels no responedors segons el tipus de dosi causant de la intoxicació:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 14% dels intoxicats amb dosi de manteniment, - 20% dels les intoxicats després d'una dosi de càrrega o en tractament hospitalari, - 15% dels intoxicats amb malaltia cardíaca per ingesta d'una sobredosi, - Cap pacient sense malaltia cardíaca amb ingesta d'una sobredosi. <p><u>Mortalitat</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 24% (171/717). Les morts no es van relacionar amb l'administració d'anticossos Fab. - El 2,8% (20/717) va patir recrudescència de la intoxicació que es va relacionar amb una dosi inicial insuficient de Fab. El risc de recrudescència dels pacients que van rebre una dosi <50% va ser de 5,8 superior al dels pacients que van rebre el 100% de la dosi estimada (95% IC 3,7 – 9,0). 	<p>-El tractament amb anticossos Fab antidigoxina proporciona un benefici substancial inclús en els pacients d'edat avançada que presenten un estat clínic deteriorat, tant per la intoxicació digitalica com per la malaltia cardíaca subjacent, i s'associa a una baixa incidència d'efectes adversos.</p> <p><u>SEGURETAT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - El 7% (52/717) dels casos va patir algun tipus de reacció adversa atribuïble als anticossos Fab. - Sis d'aquests pacients, 4 dels quals tenien antecedents d'al·lèrgia o asma, van desenvolupar probables reaccions al·lèrgiques durant el tractament. 	<p>- Es tracta d'un estudi de "vigilància post-comercialització" dels anticossos antidigoxina.</p> <p>- La informació sobre els pacients, la intoxicació i la resposta al tractament era sol·licitada per la companyia farmacèutica a través d'uns formularis que eren complimentats pels clínics.</p> <p>- En alguns casos l'avaluació de la resposta del pacient al tractament antidòtic i la causa dels esdeveniments adversos va ser difícil donada la gravetat de la malaltia subjacent, la poca capacitat per determinar, amb seguretat, que es tractava d'una intoxicació digitalica i la manca d'un grup control comparatiu. Un cardiòleg independent actuava com a revisor per avaluar la probabilitat de que un esdeveniment fos atribuïble als anticossos Fab, a la malaltia subjacent o a una recrudescència de la intoxicació. Aquesta es una limitació de l'estudi ja que es tracta d'un anàlisi retrospectiu amb informació retrospectiva i limitada.</p>	<p>(-)</p>

	INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
ants: d'edat ó per oxina. s ació per .	<p>Intervenció: Administració en perfusió endovenosa d'anticossos Fab en dosi equimolar a la quantitat total corporal del glicòsid.</p> <p>Període de seguiment: No especificat.</p> <p>Nombre de pèrdues: No especificat.</p>	<p>- 24 pacients, dels quals es disposava la informació, van rebre tractament previ als anticossos Fab, amb marcapàs, antiarítmics o ambdós.</p> <p>- En el 93% (27/29) dels casos es van resoldre tots els signes i símptomes atribuïbles a la intoxicació digitàlica. Quinze dels 19 pacients dels quals es va recollir els temps de resposta, van tenir una recuperació completa en els 180 minuts següents a l'administració de l'antídot.</p> <p>- 1 pacient va millorar sense presentar resposta completa (intoxicació concomitant amb quinidina).</p> <p>- 1 pacient va ser refractari al tractament amb Fab (malaltia cardíaca greu subjacent).</p> <p><u>Mortalitat</u> 24,1% (7/29). Les morts no es van relacionar amb l'administració d'anticossos Fab. En aquests pacients no es va presentar cap signe/síntoma de toxicitat digitàlica després de l'administració dels anticossos.</p>	<p>- Segons els resultats d'aquest estudi, es recolza la utilització immediata dels anticossos Fab, potser, abans de la implantació del marcapàs o de l'ús d'antiarítmics, en nens amb intoxicació digitàlica confirmada que presentin arítmies potencialment mortals, inestabilitat hemodinàmica o increment del potàssic sèric i en aquells amb ingestió massiva. Cal una segona dosi d'anticossos Fab si hi ha recurrència de la toxicitat atribuïble als digitàlics o aquesta no s'ha resolt.</p> <p><u>SEGURETAT</u> No es van comunicar reaccions al·lèrgiques en front dels anticossos Fab. Un pacient va desenvolupar hipotassèmia i arítmia relacionada amb l'administració de Fab que es va resoldre amb suplement de potassi. Un altre pacient va patir una apnea transitòria en relació als anticossos Fab.</p>	- Mostra molt petita.	(-)

INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>Intervenció: - Administració en perfusió endovenosa d'anticossos Fab a: - dosis curatives (quantitat equimolar que neutralitza la carga corporal total del glicòsid) en aritmies potencialment mortals. - dosis profilàctiques (quantitat corresponent a la meitat de la equimolar) quan el quadre clínic del pacient era satisfactori però amb factors de mal pronòstic coexistents.</p> <p>Període de seguiment: Fins alta hospitalària o mort.</p> <p>Nombre de pèrdues: 2 pacients van ser refractaris a la immunoteràpia i van morir poques hores després de la seva administració, amb temps insuficient per valorar l'eficàcia dels anticossos Fab.</p>	<p>23 pacients van ser tractats només amb marcapàs, 12 únicament amb anticossos Fab i 16 amb ambdós tractaments.</p> <p><u>Fracàs del tractament (incapacitat per evitar les aritmies mortals com l'asístole ventricular o la fibril·lació ventricular).</u> - Pacients amb marcapassos: 23% (9/39) - Pacients amb tractament amb Fab: 8% (2/26).</p> <p><u>Mortalitat</u> - Pacients amb marcapassos: 23% (9/39). - Pacients amb Fab: 29% (8/28).</p> <p>En 4 casos l'administració dels anticossos Fab es va fer amb retard, després de l'aparició de l'arítmia potencialment mortal, en 3 casos es va administrar una dosi insuficient de l'antídote.</p> <p>- Els factors limitants per l'eficàcia dels anticossos Fab van ser les aritmies induïdes pel marcapàs, i l'administració retardada o insuficient de la immunoteràpia.</p>	<p>- En la intoxicació digitàlica, el marcapàs te uns efectes preventius i curatius limitats, es difícil de manegar i exposa als pacients a accidents iatrogènics greus.</p> <p>- Els fragments Fab actuen com un poderós antídote i son més segurs i fàcils d'utilitzar que el marcapàs.</p> <p>- Els fragments Fab haurien d'utilitzar-se com a tractament de primera línia en la intoxicació per digital.</p> <p>- Si la immunoteràpia fracassa en revertir la bradicàrdia greu, s'utilitzaria el marcapàs.</p> <p>- Una administració precoç i una dosi ajustada de l'antídote contribueixen a incrementar l'eficàcia del tractament.</p> <p><u>SEGURETAT</u> - El 36% (14/39) dels pacients als que se'ls hi va implantar marcapàs van patir accidents iatrogènics: aritmies induïdes pel marcapàs (6), anomalies del marcapàs (6), infeccions (2). Cinc d'aquests pacients van morir. - No es va produir iatrogènia associada a la immunoteràpia.</p>	<p>- Estudi de revisió d'històries clíniques que introdueix un biaix d'informació.</p> <p>- Mostra molt petita.</p> <p>- Possibilitat de biaix de selecció ja que la gravetat del procés en els grups es diferent</p>	<p align="center">(-)</p>

	INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
	<p>Intervenció: <u>Intervenció:</u> Administració en perfusió endovenosa d'anticossos Fab a: - dosis curatives (quantitat equimolar que neutralitza la carga corporal total del glicòsid) en pacients amb toxicitat potencialment mortal (arítmia ventricular, freqüència cardíaca <40 min, hiperpotassèmia >5 mmol/L i xoc cardiogènic. - dosis profilàctiques (quantitat corresponent a la meitat de la equimolar) en pacients amb almenys dos factors de mal pronòstic però sense toxicitat potencialment mortal (sexe masculí, >55 anys, malaltia cardíaca subjacent, bradicàrdia amb bloqueig auriculoventricular de segon o tercer grau, freqüència cardíaca < 60/min i hiperpotassèmia >4,5 mmol/L). - La dosi curativa s'administrava tant ràpid com era possible i la profilàctica en 1-2 hores</p> <p>Període de seguiment: No especificat.</p> <p>Nombre de pèrdues: No especificat.</p>	<p>- L'objectiu del tractament amb Fab va ser curatiu en el 31,8% (21/66) del pacients, i profilàctic en el 68,2% (45/66).</p> <p>- La majoria de pacients (98%) van presentar alteracions en la conducció (incloent bradicàrdia) abans del tractament amb Fab; l'arítmia ventricular va ser infreqüent, tant abans del tractament (en 6 pacients) com després d'aquest.</p> <p><u>Mortalitat</u> - 7,6% (5/66).</p>	<p>- La baixa mortalitat evidenciada en l'estudi podria ser deguda al tractament profilàctic precoç que va evitar el desenvolupament d'alteracions de la conducció més greus i arítmies ventriculars relacionades amb la bradicàrdia.</p> <p>- L'administració de fragments Fab com a teràpia de primera línia en la intoxicació digitàlica s'associa a una baix mortalitat.</p> <p>- La presència de factors de mal pronòstic precisa de tractament profilàctic abans de que apareguin símptomes potencialment mortals.</p> <p>- El tractament amb els fragments Fab és segur i efectiu quan s'administra lentament i immediatament després de l'ingrés del pacient a l'hospital.</p> <p><u>SEGURETAT</u> No es van comunicar reaccions adverses atribuïbles als anticossos Fab.</p>	<p>- Manca de grup control.</p> <p>- Estudi retrospectiu.</p> <p>- Possible biaix d'informació</p>	<p>(-)</p>

IV.1.5 Nivell d'evidència científica

Scottish Intercollegiate Guidelines Network²⁸

**ANTICOSSOS Fab ANTIDIGOXINA EN LA INTOXICACIÓ
PER DIGOXINA I DIGITOXINA:
NIVELL D'EVIDÈNCIA 3**

Nivell d'evidència	Tipus d'estudi
1++	Metanàlisi de gran qualitat, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats o assaigs clínics aleatoritzats amb molt baix risc de biaixos
1+	Metanàlisi ben realitzats, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats o assaigs clínics aleatoritzats amb baix risc de biaixos
1-	Metanàlisi, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats o assaigs clínics aleatoritzats amb alt risc de biaixos
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos-controls. Estudis de cohorts o de casos-controls d'alta qualitat amb molt baix risc de biaixos i una alta probabilitat de que la relació sigui causal
2+	Estudis de cohorts o de casos-controls ben realitzats amb baix risc de biaixos i una moderada probabilitat de que la relació sigui causal
2-	Estudis de cohorts o de casos y controls amb alt risc de biaixos i una important probabilitat de que la relació no sigui causal
3	Estudis no analítics, com informes de casos (<i>case reports</i>), series de casos.
4	Opinió d'experts

IV. 2 FLUMAZENIL. INTOXICACIÓ PER BENZODIAZEPINES

IV.2.1 PATOLOGIA: INTOXICACIÓ PER BENZODIAZEPINES

IV.2.1.1 Antecedents

Les benzodiazepines son fàrmacs amb una moderada activitat depressora del SNC que s'utilitzen en clínica des dels anys 60. Van representar una autèntica revolució en el camp de la psicofarmacologia donat que van substituir als barbitúrics, fàrmacs disponibles des de l'any 1903 i àmpliament utilitzats, durant la primera meitat del segle XX, per combatre l'ansietat, l'insomni i altres trastorns nerviosos similars. La toxicitat dels barbitúrics, amb un quocient benefici/risc relativament baix, i un potencial d'abús substancial, va esdevenir un problema sanitari important. En la dècada dels 50, els barbitúrics van estar freqüentment implicats en casos de sobredosi essent els responsables de la majoria de suïcidis relacionats amb medicaments.⁸⁷ Amb aquesta perspectiva i davant la necessitat de trobar alternatives menys tòxiques, a l'any 1954 el científic austríac Leo Henryk Sternbach va sintetitzar el clordiazepòxid, primer representant de les benzodiazepines. Tres anys més tard, aquesta molècula va ser comercialitzada pels laboratoris Hoffman-LaRoche amb el nom de Librium[®]. Posteriorment, a l'any 1963, es va comercialitzar el diazepam i en anys subseqüents es van anar incorporant al mercat farmacèutic altres medicaments del mateix grup. Actualment, es troben comercialitzades més de 50 benzodiazepines diferents arreu del mon.⁸⁸

Les benzodiazepines s'han classificat en dos grans grups, les ansiolítiques i les hipnòtiques (Taula XII), però també s'utilitzen en el tractament d'altres problemes mèdics entre ells, l'abstinència a l'alcohol, les convulsions, l'agitació i per aconseguir sedació pre i postquirúrgica. Degut a aquesta gran varietat d'indicacions, les benzodiazepines constitueixen un dels grups farmacològics més prescrits a Espanya i en la majoria de països occidentals.^{89,90} A més, a pesar de ser fàrmacs que requereixen recepta mèdica per ser dispensats, exhibeixen un ampli component d'autonomia en el seu us. En un estudi en el que s'analitza l'evolució del consum dels ansiolítics i hipnòtics a Espanya durant 8 anys (1995-2002) es va observar un creixement del consum del 56% que es va concentrar en un nombre reduït de principis actius, la majoria dels quals pertanyien al grup de les benzodiazepines d'acció intermèdia. Així, l'alprazolam, el lorazepam i el lormetazepam explicaven prop del 90% de l'increment total al llarg del període d'estudi.⁹¹ Dos d'aquests fàrmacs, el lorazepam i l'alprazolam, van formar part de la

llista dels 10 principis actius més prescrits a càrrec del Sistema Nacional de Salut a l'any 2005.⁸⁹

Taula XII. Benzodiazepines comercialitzades a Espanya		
Acció. (Semivida d'eliminació, hores)	Benzodiazepines ansiolítiques	Benzodiazepines hipnòtiques
Curta (<8)	Bentazepam Clotiazepam	Brotizolam Midazolam Triazolam
Intermèdia (8-24)	Alprazolam Bromazepam Clobazam Ketazolam Lorazepam Oxazepam Pinazepam	Flunitrazepam Loprazolam Lormetazepam
Llarga (>24)	Clorazepat dipotàssic Diazepam Halazepam Medazepam Prazepam	Flurazepam Quazepam

Actualment, les recomanacions terapèutiques de consens i guies clíniques indiquen que el tractament amb benzodiazepines no ha de sobrepassar les quatre o sis setmanes de consum continuïtat per a la majoria d'indicacions.⁹²⁻⁹⁴ No obstant, la realitat és que existeix un gran nombre de pacients que consumeixen aquests fàrmacs regularment durant mesos o anys.^{95,96} En un estudi realitzat a Catalunya, la prevalença global del consum perllongat de benzodiazepines (consum continuat durant 3 mesos o més) va ser del 6,9%, superior en dones que en homes i augmentant amb l'edat (fins a un 27,3% en pacients de 75 anys o més).⁹⁵

Cal recordar que les benzodiazepines tenen capacitat per produir tolerància i dependència, el que dificulta la seva retirada i contribueix al seu consum perllongat.

Es calcula que la dependència es presenta en un terç dels pacients amb una prescripció regular de benzodiazepines durant 4 setmanes o més.⁹⁵ La síndrome d'abstinència per supressió brusca de benzodiazepines cursa, freqüentment, amb una simptomatologia lleu, no obstant, s'han descrit alguns casos en els que s'ha

originat un quadre clínic greu, com per exemple, el desencadenament d'un *status* epilèptic.⁹⁷ Durant els últims anys s'ha promogut l'ús d'anàlegs de les benzodiazepines (zopiclona i zolpidem) en el tractament de l'insomni basant-se en que tenen un millor perfil de seguretat, un menor potencial per desencadenar síndrome de retirada i una menor capacitat de produir tolerància que les benzodiazepines.⁹⁸ No obstant, també s'ha descrit abús, ansietat, dependència, tolerància i alteracions psiquiàtriques en relació a l'ús dels anàlegs.⁹⁹

Paral·lelament als pacients que prenen benzodiazepines de forma crònica, normalment sota prescripció mèdica i a dosis no excessivament elevades, existeixen també els casos de consumidors abusius amb finalitats recreatives o que les utilitzen com a substitutius d'altres substàncies.¹⁰⁰ A Espanya, l'ús del flunitrazepam per persones addictes a les drogues constitueix un problema de salut pública ben conegut davant del qual les autoritats sanitàries han hagut de prendre mesures per frenar l'ús il·lícit del fàrmac.¹⁰¹

L'amplia disponibilitat de les benzodiazepines que comporta en alguns casos un ús indiscriminat de les mateixes, es presenta actualment com la intoxicació medicamentosa més freqüent^{102,103}.

IV.2.1.2 Etiologia

Les intoxicacions agudes per benzodiazepines poden produir-se per aquest grup de fàrmacs o pels seus anàlegs que es comporten farmacològicament igual.

La majoria de les intoxicacions son d'intenció suïcida, d'escassa gravetat i, amb freqüència participen en intoxicacions mixtes tant amb altres medicaments com amb drogues d'abús. Estudis americans impliquen a las benzodiazepines en el 40-60% de les intoxicacions amb intenció suïcida durant els anys 80.^{104,105}

En un estudi realitzat en el nostre medi d'avaluació dels casos d'intoxicació per benzodiazepines en un període de 10 anys, es va confirmar analíticament una intoxicació per aquests fàrmacs en 1222 casos de les 9322 urgències toxicològiques. La causa de la intoxicació va ser d'intensió suïcida en 1013 casos i accidental en 165 casos. En el 56% de les intoxicacions les benzodiazepines es trobaven associades a altres substàncies, especialment medicaments i alcohol.¹⁰²

Un estudi europeu va avaluar la incidència d'intoxicacions agudes tractades a l'hospital durant un any i el perfil dels tòxics que les ocasionaven. Es van produir 947 ingressos dels quals un 18% van ser motivats per benzodiazepines, un 17%

per etanol i un 12% per paracetamol. Els percentatges van ser inferiors per la resta de tòxics entre els que s'inclouen els opioïds i el gammahidroxibutirat (7%), els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (4%), els antidepressius tricíclics (2%) i la cocaïna (1%). Les benzodiazepines i l'etanol van estar implicats en la intoxicació, com a agents addicionals, en un 21% i 25% dels casos, respectivament. El patró de l'etiologia de la intoxicació va ser diferent segons el tòxic causant: el 41% dels pacients intoxicats amb benzodiazepines ho van ser per intent de suïcidi mentre que només un 11% va ingerir etanol per aquest motiu.¹⁰⁶

Les sobredosis degudes únicament a benzodiazepines son rarament mortals.^{102,107} No obstant, quan altres depressors del SNC com els opiacis, els hipnòtics, els antidepressius, els neuroleptics, els anticonvulsivants, els antihistamínics i l'alcohol es prenen concomitantment, les morts involucrades amb la intoxicació de benzodiazepines són més comuns.⁹⁰

IV.2.1.3 Fisiopatologia

IV.2.1.3.a Toxicocinètica de les benzodiazepines

Les benzodiazepines presenten una absorció completa per via oral i irregular per via intramuscular. Son fàrmacs liposolubles per la qual cosa travessen bé la barrera hematoencefàlica assolint ràpidament l'equilibri de concentracions entre el plasma i el cervell. Presenten una elevada unió a les proteïnes plasmàtiques, del 70 al 99%. El metabolisme de les benzodiazepines es molt complex. Les reaccions metabòliques principals son inicialment les d'oxidació (N-desalquilació i hidroxilació) per oxidases mixtes microsòmiques hepàtiques. El nitrazepam, el flunitrazepam i el clonazepam pateixen una tercera reacció metabòlica: la nitrorreducció. Aquest metabolisme oxidatiu origina metabòlits actius dels quals s'ha de destacar el N-desmetildiazepam donat que apareix amb molta freqüència com a metabòlit d'altres benzodiazepines. Aquest metabòlit te una llarga semivida d'eliminació (36-96 hores) i presenta una elevada activitat biològica. Els productes derivats d'aquesta primera fase metabòlica així com les benzodiazepines que no tenen grups alquil i que ja estan hidroxilades (lorazepam, oxazepam i temazepam) es conjuguen amb l'àcid glucurònic o amb sulfat per donar derivats inactius que s'excreten per orina.¹⁰⁸

Clàssicament, les benzodiazepines s'han classificat com d'acció curta, intermèdia i llarga segons el valor de la semivida d'eliminació i la dels metabòlits

actius. En general, les benzodiazepines d'acció curta respecte a les d'acció llarga, es metabolitzen donant productes farmacològicament inactius, no s'acumulen amb dosis repetides i tenen un aclariment plasmàtic que no es veu afectat per l'edat i la malaltia hepàtica (Taula XII).

IV.2.1.3.b Mecanisme d'acció del tòxic

Les accions farmacològiques de les benzodiazepines es deuen a la seva capacitat d'incrementar l'activitat de l'àcid gamma-aminobutíric (GABA), el neurotransmissor més important amb activitat inhibidòria del SNC. La toxicitat per aquests fàrmacs es presenta com una magnificació de les seves activitats farmacològiques.

Les benzodiazepines interactuen amb uns llocs específics localitzats en el complex molecular del receptor GABA_A, una proteïna formada per 5 subunitats (generalment dos α , dos β i una γ) que s'associen conformant, en el seu centre, un canal iònic permeable al clor. Les benzodiazepines s'uneixen en la interfase de les subunitats α i γ . Com a resultat d'aquesta interacció esdevé una modulació al·lostèrica en el complex que permet una major influència del GABA sobre el seu lloc específic d'interacció; es produeix un major flux d'ions clorur en la cèl·lula la qual cosa hiperpolaritza la neurona postsinàptica augmentant la seva resistència a l'excitació. Així doncs, les benzodiazepines no alteren la síntesi, l'alliberació o el metabolisme del GABA sinó que potencien les seves accions inhibidòries augmentant la unió al receptor.⁸⁸

A aquest mateix receptor no solament es fixen les benzodiazepines clàssiques, també ho fan els seus anàlegs zopiclona i zolpidem.¹⁰⁸

IV.2.1.4 Clínica

Una intoxicació pura per benzodiazepines normalment indueix a una depressió del SNC de moderada a lleu. Aquests efectes inclouen somnolència, vertigen, estupor, llenguatge mal articulat, confusió, atàxia, hipotonia i hiperreflèxia. El coma profund que requereix ventilació assistida es inusual i fa sospitar d'una intoxicació amb altres tòxics.¹⁰⁹

La intoxicació greu per sobredosificació aïllada de benzodiazepines, pot induir, ocasionalment, a una toxicitat cardiovascular i a una depressió respiratòria

que es pot complicar amb broncoaspiració amb un possible desenllaç mortal.¹⁰⁹ Tot i així, s'indiquen dades de mortalitat que no sobrepassen el 0,2%.¹¹⁰

La gravetat de la depressió del SNC està influenciada per la dosi, l'edat del pacient considerant el seu estat clínic basal, i la ingesta concomitant amb altres depressors del SNC.¹⁰⁹ Alguns estudis observacionals han constatat que el tipus de benzodiazepina també influeix sobre la gravetat del quadre. En un estudi, es va evidenciar que les intoxicacions degudes a sobredosificació per alprazolam (n=131) van conduir a una major incidència d'ingressos en UCI, a una necessitat superior de ventilació mecànica i d'antídot i a una prolongació de l'estada hospitalària respecte a les altres benzodiazepines (823 casos de diazepam i 1109 altres).¹¹¹

En una sèrie de pacients amb intoxicació intencionada per benzodiazepines, es va observar que l'oxazepam era l'agent que provocava menys grau de sedació mentre que el temazepam (medicament no comercialitzat a Espanya) era el que tenia un major efecte sedant. El coma es va presentar en el 14% dels pacients intoxicats amb temazepam i en cap dels pacients amb sobredosi per oxazepam. El risc de coma va ser gairebé del doble en el grup de temazepam que en el d'oxazepam, independentment d'altres factors com l'edat, la dosi ingerida de tòxic i la coingesta d'alcohol. Els autors van especular sobre la possibilitat de que el grau de sedació estigués influenciat per l'absorció de la benzodiazepina, molt ràpida pel temazepam i molt lenta per l'oxazepam.¹¹²

IV.2.2. TRACTAMENT ANTIDÒTIC: FLUMAZENIL

IV.2.2.1 Antecedents

El flumazenil es un antagonista competitiu de les benzodiazepines amb capacitat per neutralitzar els efectes d'aquests fàrmacs.¹¹³ La síntesi del flumazenil te els seus orígens en estudis d'investigació adreçats a la busca de derivats amb activitats ansiolítica i anticonvulsivants potents però amb propietats sedants i de relaxació muscular disminuïdes. En un estudi que intentava demostrar la penetració d'aquests derivats en el SNC, es va observar que el diazepam, administrat als animals d'experimentació, no tenia pràcticament cap efecte.¹¹⁴ Modificacions químiques posteriors d'aquestes molècules van donar lloc al primer i únic antídot de les benzodiazepines: el flumazenil, disponible al nostre país des dels anys 80.¹¹⁵

S'obre, des d'aleshores, una nova possibilitat pel tractament d'emergència de les intoxicacions per benzodiazepines.

El flumazenil està indicat en el tractament d'una sobredosificació benzodiazepínica intencionada o accidental i també, com a mesura diagnòstica en la inconsciència d'etiologia desconeguda en la que es sospita o es vol descartar una intoxicació per benzodiazepines. En anestesia el flumazenil s'utilitza per finalitzar l'anestèsia general induïda i mantinguda amb benzodiazepines i per suspendre la sedació produïda per aquests fàrmacs en pacients sotmesos a procediments diagnòstics o terapèutics curts. En els malalts de cures intensives amb tractament perllongat amb benzodiazepines, el flumazenil s'utilitza per avaluar l'estat cognitiu o finalitzar la sedació.¹¹³

IV.2.2.2 Farmacocinètica

El flumazenil s'administra per via endovenosa. S'uneix a les proteïnes plasmàtiques en un 40-50%. El flumazenil es distribueix àmpliament per l'espai extravascular arribant al cervell ràpidament. Presenta un inici d'acció de 1 a 2 minuts aconseguint una resposta màxima als 6-10 minuts. Es metabolitza principalment per via hepàtica donant metabòlits inactius. No s'excreta pràcticament inalterat en orina (<1%) la qual cosa indica que hi ha una degradació metabòlica completa d'aquest fàrmac en l'organisme. La seva semivida d'eliminació es de 40 a 80 minuts.¹¹³ La duració i el grau de neutralització dels efectes de les benzodiazepines estan relacionats amb la dosi i les concentracions plasmàtiques de flumazenil. No obstant, donat que la semivida d'eliminació es més curta que la de les benzodiazepines calen, de vegades, bolus repetits de flumazenil¹¹³ o una perfusió continua per evitar la recurrència dels efectes sedants.¹¹⁶

IV.2.2.3 Fonament d'utilització de l'antídot

El flumazenil es un antagonista competitiu de les benzodiazepines que evita la unió d'aquests fàrmacs amb el seu receptor disminuint així el flux d'ions clorur a la cèl·lula; en conseqüència, es produeix una despolarització de la neurona postsinàptica que inverteix l'efecte depressor sobre el SNC.¹¹⁷ L'acció del flumazenil es específica pels receptors de les benzodiazepines en el complex GABA_A no influent en l'activitat d'altres compostos sense afinitat per aquests receptors entre ells els

barbitúrics, l'etanol i el meprobamat,¹¹⁸ però si bloqueja els efectes dels agonistes no benzodiazepínics com la zopiclona i el zolpidem.¹¹³

IV.2.2.3.a Pautes de tractament del flumazenil

En la sobredosificació per benzodiazepines, el flumazenil s'administra inicialment a una dosi de 0,25 mg en bolus endovenós. S'espera 1 minut a la resposta desitjada, i en cas negatiu, i amb un valor en l'Escala del Coma de Glasgow (GCS) <12, es repeteix el bolus fins a un màxim acumulat de 2 mg (8 bolus). Si després d'una resposta adequada apareix somnolència es pot administrar un nou bolus de flumazenil o una perfusió endovenosa essent aquesta última opció la més habitual en la pràctica clínica diària.¹¹⁵

IV.2.2.3.b Controvèrsia en la utilització del flumazenil

A pesar de disposar d'un agent eficaç en revertir el coma induït per les benzodiazepines, la seva utilització en la sobredosificació per aquests fàrmacs es motiu de polèmica.

El coma es una síndrome que pot estar ocasionada per moltes causes (trastorns metabòlics, infecció greu, fallida respiratòria, lesions cerebrovasculars etc) essent la més comú la intoxicació medicamentosa en la que, freqüentment, es troba implicada la ingesta de benzodiazepines. El flumazenil antagonitza de forma segura i eficaç la sedació induïda per les benzodiazepines en procediments com l'endoscòpia o la cardioversió.¹¹⁴ Aquests bons resultats han ampliat l'ús del flumazenil a altres àmbits on s'assumeix que aquest fàrmac es igualment segur. Així, en la sobredosificació medicamentosa d'etiologia desconeguda, una prompte recuperació de la consciència, en resposta a l'administració de flumazenil, ha evitat, possiblement, procediments com el rentat gàstric, la intubació endotraqueal, o el sondatge urinari associats a una morbiditat considerable.¹¹⁹ No obstant, paral·lelament a aquest benefici potencial, l'administració d'aquest antídote no està exempta de riscos. En aquest sentit, el flumazenil pot precipitar una síndrome d'abstinència aguda amb l'aparició de convulsions en pacients que han desenvolupat dependència a les benzodiazepines.¹²⁰ També poden aparèixer convulsions en pacients amb intoxicacions mixtes entre les que s'inclouen drogues o fàrmacs proconvulsivants com la cocaïna i els antidepressius tricíclics.¹²¹ Per aquest motiu es qüestiona l'ús rutinari del flumazenil en la sobredosificació medicamentosa múltiple.

IV.2.2.4 Evidència científica

Les primeres dades sobre l'eficàcia i la seguretat del flumazenil, en el context de sobredosificació benzodiazepínica, s'obtenen a finals dels anys 80 amb la publicació d'assaigs clínics aleatoritzats i controlats amb placebo que inclouen un nombre reduït de pacients (Taula XIII). L'estudi d'O'Sullivan et al.¹²² va incloure 60 pacients hospitalitzats per sedació o coma en els que es sospitava una sobredosi per benzodiazepines pura o mixta (combinació de benzodiazepines amb antidepressius tricíclics, etanol, opiàcids, barbitúrics, fenotiazines o paracetamol). Per mesurar l'estat de consciència es va utilitzar una GCS modificada. El flumazenil (0,1 mg/mL) o el placebo van ser administrats, de forma cega i per via endovenosa, en quantitats de 3, 3, 2, i 2 mL, a intervals d'un minut, fins a un màxim de 10 mL o recuperació de la consciència. La puntuació basal en la GCS modificada va ser similar en els dos grups. La dosi promig de flumazenil va ser de 0,87 mg (8,7 mL); tots els pacients del grup placebo van rebre 1 mg (10 mL). Als 5 minuts de l'administració de l'antídot, es va evidenciar un increment en la GCS modificada de 4,9 punts en el grup de flumazenil i de 0,5 punts en el de placebo essent les diferències estadísticament significatives. Igualment, el flumazenil es va mostrar superior al placebo en el subgrup de pacients amb sobredosi únicament deguda a benzodiazepines (+5,3 punts, flumazenil; +1,6 punts, placebo) i en el subgrup que presentava una intoxicació mixta (+ 5,6 punts, flumazenil; +1,7 punts, placebo). El flumazenil va ser ben tolerat tot i que tres pacients van desenvolupar una síndrome d'abstinència lleu.(Taula XIII; Taula XIV de l'apartat IV.2.4).

Aquests resultats es van confirmar en l'estudi de Knudsen et al.¹²³ en el que 32 pacients intoxicats per benzodiazepines, van ser aleatoritzats a rebre flumazenil (0,1 mg/mL) o placebo amb una pauta d'administració similar a la de l'estudi anterior. El promig de dosi de flumazenil va ser 0,96 mg (9,6 mL) comparat amb 10 mL de placebo. La puntuació en la GCS, després de 5 minuts de rebre el flumazenil o el placebo, es va incrementar de 6,3 i 6,0 a 14,6 i 7,0, respectivament. No obstant, el nivell de consciència al cap d'una hora no va ser significativament diferent entre ambdós grups de tractament la qual cosa reflecteix la curta semivida d'eliminació del flumazenil (Taula XIII; Taula XV de l'apartat IV.2.4).

Taula XIII. Resum dels primers estudis de flumazenil, doble-cecs i controlats amb placebo en la sobredosificació per benzodiazepines										
Referència	Tractament	n	Sobredosificació				Promig de dosi (mg)	Puntuació del coma (mitjana)		Resedació (%)
			Només BNZ	BZN amb altres fàrmacs	No BZN	Basal		5 min		
O'Sullivan et al. (1987) ¹²²	Flumazenil Placebo	31 29	7	18	6	0,87	11,7 ^a	16,6*	35	
			8	16	5	...	12,5	13,0	...	
Knudsen et al. (1988) ¹²³	Flumazenil Placebo	16 16	NC	NC	NC	0,96	6,3 ^b	14,6*	NC	
			NC	NC	NC	...	6,0	7,0	...	
Hojer et al. (1988) ¹²⁴	Flumazenil Placebo Obert ^d	26 26	13	13	...	0,77	6,4 ^a	13,8*	23 ^d	
			9	17	7,8	8,2	...	
Ritz et al. (1990) ¹²⁵	Flumazenil Placebo Obert ^d	13 10	7	3	3	0,94	4,9 ^b	7,8*	15	
			4	6	4,9	5,5	...	
						0,95	5,5	10,8*	30	

* significació estadística: $p < 0,05$. NC: no comunicat. ^a GCS modificada. ^b GCS. ^c Administració de flumazenil en disseny obert a tots els pacients que no responen en la fase cega controlada amb placebo. ^d Percentatge de tots els pacients de l'estudi

Un altre dels estudis inicials per examinar l'eficàcia i seguretat del flumazenil va ser el realitzat per Hojer et al.¹²⁴ en el que hi van participar 52 pacients amb sobredosificació pura o mixta per benzodiazepines. Inicialment, en una fase cega, els pacients van rebre flumazenil (0,1 mg/mL) o placebo, per via endovenosa, en dosis fraccionades essent la dosi inicial de 3 mL. Si després d'un minut no hi havia resposta s'administraven 3 mL més que eren seguits per 2 mL cada minut fins a un màxim de 10 mL. Si després de 5 minuts d'aquesta fase no s'observava resposta clínica, es repetia aquest mateix esquema de dosificació amb l'administració únicament de flumazenil (fase oberta). Els resultats de l'estudi van mostrar que en el grup de flumazenil la puntuació basal promig en la GCS de 6,4 va ser incrementada a 13,8 després de la fase cega inicial. Quatre pacients en aquest grup van requerir una dosi addicional de flumazenil (0,71 mg) en la fase oberta. Pel que fa al grup placebo, el promig en la puntuació de la GCS basal no es va incrementar significativament, no obstant, després de l'administració de flumazenil, en la fase oberta, es va produir un increment en la puntuació de la GCS de 7,3 a 15,1 punts. L'eficàcia del flumazenil va ser comparable en els grups amb sobredosi pura per benzodiazepines i amb sobredosi d'aquests fàrmacs més alcohol. Es va observar una resposta menor al flumazenil en els pacients intoxicats per benzodiazepines i

altres hipnòtics. En tots els pacients es va produir una disminució de la puntuació de la GCS després de l'increment causat pel flumazenil; en 12 d'ells la puntuació en la GCS va disminuir en més de 7 punts entre la valoració als 5 i als 60 minuts post administració del flumazenil. Les reaccions adverses observades van ser lleus (calfreds, agitació moderada i nàusea) i no van requerir tractament (Taula XIII; Taula XVI de l'apartat IV.2.4).

Ritz et al¹²⁵ van incloure en el seu estudi 23 pacients amb sobredosificació per benzodiazepines iatrogènica o intencionada. Onze pacients havien pres únicament benzodiazepines, 9 presentaven una intoxicació mixta (benzodiazepines associades a barbitúrics, antidepressius tricíclics o etanol), i en 3 casos no hi havia implicació de benzodiazepines. L'esquema terapèutic consistia en l'administració de flumazenil (0,1 mg/mL) o placebo, en quantitats de 3, 3, 2, i 2 mL a intervals d'un minut fins a la resposta del pacient (fase inicial cega). Si als 5 minuts no s'observava milloria clínica tots els pacients rebien flumazenil seguint el mateix règim de dosificació (fase oberta). En el grup de pacients que van rebre fàrmac actiu en la fase inicial (n=13), el promig \pm DE de la puntuació de la GCS es va incrementar, de forma significativa, d'un $4,9 \pm 2,0$ a un $7,8 \pm 3,7$ (Taula XIII; Taula XVII de l'apartat IV.2.4). No obstant, 7 d'aquests pacients van requerir una segona sèrie d'administracions de flumazenil (fins a 2,0 mg) que no van produir increments significatius en la GCS. Els autors van atribuir la falta de resposta a intoxicacions degudes a fàrmacs no benzodiazepínic, a elevades dosis de flunitrazepam i a un cas d'encefalitis. L'administració de placebo no va tenir cap efecte, però després de que aquests pacients (n=10) rebessin flumazenil, en la fase oberta, la puntuació de la GCS va augmentar significativament. Als 47 minuts, 7 pacients van requerir dosis addicionals de flumazenil per mantenir l'estat de consciència.

El flumazenil va ser ben tolerat sense observar-se cap síndrome d'abstinència. En cap dels estudis citats es va evidenciar l'aparició de convulsions. S'ha de tenir en compte però, que es tracta d'estudis amb un nombre reduït de pacients i que no permeten fer una valoració precisa de la seguretat del flumazenil.

Al 1992 es publica el primer gran estudi que examina l'eficàcia i seguretat del flumazenil en la intoxicació per benzodiazepines. Es tracta d'un estudi multicèntric, doble cec, controlat amb placebo que inclou 326 pacients amb antecedents d'ingesta per benzodiazepines i dades d'exploració física consistents amb la sobredosificació, intencionada o accidental, per aquests fàrmacs.¹²⁶ El

flumazenil (0,1 mg/mL) o el placebo eren administrats de forma seriada per via endovenosa en un temps de 30 segons. A la primera dosi de 2 mL seguia una segona de 3 mL i una tercera de 5 mL separades per intervals d'un minut. Després de cada administració es valorava la resposta, finalitzant la medicació d'estudi quan l'investigador determinava una resposta suficient o el pacient rebia una dosi total de 3 mg de flumazenil o 30 mL de placebo. El criteri primari d'eficàcia va ser la valoració de l'Escaleta d'Impressió Clínica Global (EICG) 10 minuts després d'iniciada l'administració del fàrmac d'estudi. L'EICG, graduada de l'1 (molta milloria) al 7 (molt empitjorament), permetia a l'investigador avaluar la condició clínica general del pacient en el seu estat basal. Es va definir com a resposta completa una puntuació de l'EICG de 1 a 2, com a resposta parcial una puntuació de 3 i com a no resposta una puntuació de 4 a 7. En una fase oberta, tots els pacients amb una puntuació de l'EICG ≥ 3 podien rebre tractament amb flumazenil, fins a un màxim de 3 mg seguint el mateix esquema que en la fase cega. L'anàlisi toxicològic en sang i orina va identificar benzodiazepines en un 65% dels pacients del grup de flumazenil (105/162) i en un 61% del grup de placebo (100/164). Els resultats de l'estudi van mostrar que la dosi màxima permesa 30 mL (3 mg de flumazenil o placebo) va ser administrada al 65% dels pacients que van rebre flumazenil (105/162) i al 96% dels pacients que van rebre placebo (157/164). En l'anàlisi d'eficàcia es van excloure 12 pacients per motius diversos i 19 per motius desconeguts. La Taula XVIII mostra la puntuació aconseguida en l'EICG després de l'administració del fàrmac observant-se que el flumazenil produeix una milloria significativament superior a la del placebo.

Taula XVIII. Resultats de l'EICG als 10 minuts de l'administració del fàrmac d'estudi				
	Sobredosi amb Benzodiazepines		Sobredosi sense benzodiazepines	
	Flumazenil	Placebo	Flumazenil	Placebo
n	97	83	52	51
promig (\pm DE) puntuació EICG	1,95 (\pm 0,1)	3,58 (\pm 0,1)	3,05 (\pm 0,2)	3,56 (\pm 0,2)
p	p<0,01		p<0,01	

DE: Desviació standard . EICG: Escala d'impressió clínica global. (Adaptada de la referència N. 126)

En els pacients amb intoxicació positiva per benzodiazepines, el 77% (75/97) dels que van rebre flumazenil van assolir una resposta completa, en contrast amb el 16% (13/83) dels que van rebre placebo. Aquesta resposta es va

aconseguir amb dosis promig de 1,36 mg (13,6 mL) de flumazenil i amb 18,6 mL de placebo. Entre els pacients que presentaven intoxicació sense implicació de benzodiazepines, la resposta completa es va produir en un 33% (17/52) en el grup de flumazenil i en un 9% (5/51) en el grup placebo. Un tretze per cent dels 97 pacients que van donar positiu per intoxicació de benzodiazepines no van tenir cap resposta al flumazenil tot i que dotze d'aquests pacients van rebre la dosi màxima de fàrmac actiu (3 mg). L'anàlisi de les característiques demogràfiques i altres relacionades assenyalaven que un factor comú per a aquests pacients era que tots ells presentaven una intoxicació mixta amb altres agents entre els que s'inclouïen l'alcohol, els antidepressius tricíclics, la codeïna, la cocaïna, els barbitúrics i el meprobamat. Es va produir resedació en el 61% dels pacients que havien respost inicialment; en aquests pacients, l'efecte del flumazenil va perdurar una mitjana de 90 minuts. Els efectes adversos més comuns associats a l'ús del flumazenil van ser la agitació (7%), el vòmit (7%), el plor inusual (4%) i les nàusees (4%). Es van comunicar efectes adversos greus en quatre pacients: 3 amb convulsions (a més de taquicàrdia ventricular en un d'ells) i 1 amb arítmia cardíaca. Dos dels pacients amb convulsions havien ingerit dosis elevades d'antidepressius tricíclics, en addició a les benzodiazepines, circumstància que, en opinió dels investigadors, va provocar la mort en un d'ells.

L'estudi conclou que el flumazenil es eficaç en revertir els efectes sedants causats per la sobredosificació de benzodiazepines. No obstant no recomana l'administració de flumazenil en els casos d'intoxicació greu per antidepressius tricíclics o en aquells en que hi ha un ús terapèutic de les benzodiazepines pel control de les convulsions (Taula XIX, apartat IV.2.4).¹²⁶

Höjer et al¹¹⁹ van investigar l'eficàcia i la seguretat del flumazenil en 105 pacients, ingressats en la unitat de cures intensives de l'hospital, que presentaven pèrdua de consciència (<11 punts en la GCS modificada) l'etiologia de la qual no podia descartar una sobredosificació per benzodiazepines. Els pacients inclosos a l'estudi van ser aleatoritzats a rebre flumazenil (10 mL; 0,1 mg/mL) o placebo (10 mL) administrats en doble cec, per via endovenosa durant 3 minuts. El benefici del flumazenil es va determinar als 5 minuts de finalitzada la seva administració mitjançant la mesura de la puntuació de la GCS modificada, i de la necessitat de procediments diagnòstics i terapèutics (rentat gàstric, intubació, sondatge urinari, ventilació mecànica, tomografia axial computeritzada (TAC) cerebral, electroencefalograma i punció lumbar). A més, es va realitzar una anamnesi. L'examen toxicològic va identificar benzodiazepines en sèrum en el 68% (36/53)

dels pacients del grup de flumazenil i en el 71% (37/52) del grup placebo. Els resultats de l'estudi van evidenciar un increment significatiu de la puntuació de la GCS modificada després de rebre flumazenil (6,4 vs 12,1) sense produir-se canvis en els pacients que van rebre placebo. L'administració de flumazenil va comportar que en un 51% (27/53) dels casos es considerés innecessària l'aplicació, d'almenys, un procediment diagnòstic i terapèutic. Les indicacions per aquestes intervencions no van canviar després de rebre placebo. En la valoració de l'anamnesi, el 40% (21/53) dels pacients en el grup de flumazenil podien comunicar-se verbalment i donar informació referent a la ingesta dels fàrmacs als 10 minuts de finalitzar el tractament. Aquesta capacitat només es va evidenciar en un pacient que va rebre placebo (2%).

La seguretat del flumazenil es va considerar acceptable a pesar de que un 60% dels pacients que el van rebre presentava intoxicacions medicamentoses múltiples en les quals les benzodiazepines estaven implicades. No es van comunicar convulsions o arítmies cardíques. De les 9 reaccions adverses observades en el grup de flumazenil, 8 van ser de caràcter lleu apareixent de 5 a 15 minuts després de que el pacient recuperés la consciència. Aquestes reaccions es van comunicar com agitació (tres casos), estat depressiu (tres casos), nàusea i vòmit (1 cas) i calfreds (1 cas). Un pacient amb intoxicació mixta per benzodiazepines i maprotilina va presentar una caiguda sobtada de la pressió arterial, considerada greu, dos minuts després de la injecció de flumazenil, que es va resoldre favorablement (Taula XX, apartat IV.2.4).

Weinbroum et al¹²⁷ van demostrar la validesa del flumazenil com agent diagnòstic per identificar l'etiologia del coma. Es van incloure a l'estudi cent deu pacients comatosos, suposadament per una sobredosificació medicamentosa. En una primera fase cega de l'estudi 31 pacients van rebre flumazenil 0,1 mg (1 mL) o placebo (1 mL) cada 30 segons per via endovenosa. Els fàrmacs d'estudi eren administrats fins a la obtenció de la resposta o fins a un màxim de 10 mL (1 mg de flumazenil). Una segona fase de l'estudi, de disseny obert, va incloure 79 pacients més els provinents de la primera fase que van presentar un relapse del coma o que no el van revertir. El règim de dosificació va ser el mateix que en la primera fase però amb una dosi acumulada de flumazenil de 2,5 mg. Els pacients que van recaure en el coma van rebre flumazenil en bolus o en infusió (0,1 mg a 1 mg/h) (Taula XXI, apartat IV.2.4).

En la fase de doble cec, la recuperació de la consciència es va aconseguir en 14 dels 17 pacients que van rebre flumazenil, amb una dosi acumulada de $0,8 \pm 0,3$

mg, als $2,5 \pm 1,3$ minuts, i en 1 pacient dels 14 que van rebre placebo. Els resultats globals de l'estudi (fases cega i oberta) van mostrar que en 83 (75%) casos, dels quals 11 van rebre placebo, es va manifestar la reversió del coma als $2,4 \pm 1,7$ minuts des de la injecció del flumazenil, amb una dosi acumulada de l'antídot de $0,7 \pm 0,3$ mg. La majoria de pacients (82%) van patir resedació als 45 ± 38 minuts per la qual cosa van requerir bolus addicionals i/o perfusions de flumazenil. Es va identificar la implicació de benzodiazepines en el 85% dels casos que van respondre i en el 40% dels que no van respondre. La participació dels antidepressius tricíclics en les intoxicacions es va produir amb una freqüència del 71%. El flumazenil va ser més eficaç en les intoxicacions degudes principalment a benzodiazepines que no pas en aquelles que involucraven altres antidepressius centrals, tant en termes d'una menor demanda de dosi com en un major temps de manteniment de la consciència. Les reaccions adverses observades van ser lleus i de caràcter transitori (Taula XXII).

Taula XXII. Efectes adversos relacionats amb l'administració de flumazenil. Nombre de malalts de la fase de doble cec i totals de l'estudi							
	Calfreds	Agitació	Plors	Comportament agressiu	Salivació	Taquicàrdia	Increment de la PA
Fase doble cec							
Placebo (n)	---	1	---	---	---	---	---
Flumazenil (n)	---	4	1	1	---	---	---
Fases doble cec i oberta	3	4	1	2	1	2	1

PA: pressió arterial

No es van observar convulsions o arítmies, símptomes relacionats amb una síndrome de retirada. En l'estudi es va identificar un 25% de pacients que prenen benzodiazepines de forma crònica.

En un metanàlisi que compara el flumazenil amb placebo en el tractament del coma per sobre-dosificació medicamentosa, amb participació de benzodiazepines, mostra que la recuperació de la consciència es significativament superior en els pacients que reben l'antídot [Risc relatiu: 4,99; 95% (IC 3,14 - 7,92)].¹⁰³

En relació a la seguretat del flumazenil, tant sols en un dels 7 estudis del metanàlisi, es va comunicar un efecte advers greu: convulsions en un pacient que va rebre flumazenil. Es tractava d'un pacient que es va reanimar per una parada cardíaca, intoxicat per propoxifè, benzodiazepines i paracetamol i que presentava moviments espasmòdics abans de rebre el flumazenil. L'efecte advers es va relacionar amb una lesió anòxica cerebral i amb les propietats convulsivants del propoxifè. Aquest metanàlisi va determinar que, en termes d'efectes adversos greus, no hi havia diferències estadísticament significatives entre el flumazenil i el placebo [Risc relatiu: 2,86; (IC 95% 0,12 - 69,32)]. No obstant, el flumazenil s'associa a una major incidència d'efectes adversos menors com l'ansietat o els vòmits.

Tot i que aquest metanàlisi demostra l'eficàcia del flumazenil en revertir el coma per intoxicació medicamentosa cal tenir present que no està exempt de limitacions, entre elles, la manca d'uniformitat, entre els estudis, en la medicació de la variable d'eficàcia (diferents escales de mesura del coma) i en la comunicació dels resultats (mediana i interval o promig i \pm DE), a més d'una mostra reduïda de pacients que pot ser insuficient per demostrar riscos (Taula XXIII, apartat IV.2.4).

IV.2.3 Resum

- L'evidència científica que recolza l'ús del flumazenil en la intoxicació aguda per benzodiazepines es basa en diversos assajos clínics i en un metanàlisi de qualitat metodològica intermèdia.
- Les dades de seguretat observades mostren que el flumazenil es ben tolerat ocasionant reaccions adverses de lleus a moderades que en molts casos no requereixen tractament. S'observa una major incidència d'ansietat i de vòmits. S'evidencia un risc augmentat de convulsions en les intoxicacions mixtes de benzodiazepines i antidepressius tricíclics.
- L'evidència clínica identificada mostra que el flumazenil es eficaç en revertir l'efecte de la sobredosificació per benzodiazepines, gairebé de forma immediata, la qual cosa permet una prompta comunicació amb el pacient i la obtenció d'un anamnesi més complet i precís. Si aquest benefici es tradueix en una disminució de la morbiditat o en una menor demanda de temps i recursos necessaris pel maneig d'aquesta patologia no es documenta en els estudis.

- Donat que l'administració de flumazenil exposa a alguns pacients a un risc substancial de patir convulsions, alguns autors consideren inadequat l'ús rutinari del flumazenil en el tractament del coma per sobredosificació medicamentosa.

IV.2.4 Taules d'evidència

Referència	Tipus estudis	Qualitat de l'evidència	Nº Taula
O'Sullivan et al. ¹²²	Assaig Clinic.	(1+)	XIV
Knudsen et al. ¹²³	Assaig Clinic	(1+)	XV
Hojer et al. ¹²⁴	Assaig Clinic	(1+)	XVI
Ritz et al. ¹²⁵	Assaig Clinic	(1-)	XVII
The Flumazenil in Benzodiazepine Intoxication Multicenter Study Group. ¹²⁶	Assaig Clinic	(1+)	XIX
Hojer et al. ¹¹⁹	Assaig Clinic	(1+)	XX
Weinbroum et al. ¹²⁷	Assaig Clinic	(1+)	XXI
Ngo et al. ¹⁰³	Metanàlisi d'assaigs clínics	(1+)	XXIII

INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>Intervenció: <u>Intervenció/control</u> Flumazenil (n=31) vs placebo (n=29).</p> <p><u>Intervenció</u> Administració endovenosa de flumazenil (0,1 mg/mL) o placebo en quantitats de 3, 3, 2 i 2 mL, a intervals d'un minut, fins a un màxim de 10 mL o recuperació de la consciència.</p> <p><u>Placebo:</u> quantitat equivalent de vehicle.</p> <p>Període de seguiment: Mesura de la GCS modificada i dels efectes adversos als 5, 15, 30, 60, 120, 180 i 300 minuts després d'iniciar la injecció de flumazenil. Es va observar als pacients 24 hores després de la injecció.</p> <p>Nombre de pèrdues: No s'especifica.</p>	<p>- En el grup de flumazenil van haver-hi 7 (22,6%) intoxicacions pures per BZD i 18 (58%) mixtes. En el grup de placebo, 8 (27,6%) van ser intoxicacions únicament per benzodiazepines i 16 (55,2%) mixtes.</p> <p><u>Mesura de la GCS als 5 minuts</u> - Totalitat dels pacients: increment en l'GCS de 4,9 punts en el grup de flumazenil i de 0,5 punts en el grup de placebo (p<0,005). - Pacients amb intoxicació pura per BZD: increment en la GCS de 5,3 punts en el grup actiu respecte a 1,6 en el grup placebo (p=0,005). - Pacients amb intoxicació mixta: increment en la GCS de 5,6 punts en el grup de flumazenil i de 1,8 en el grup placebo (p<0,005).</p> <p><u>Mesura de la GCS als 15 minuts</u> De forma significativa, es va mantenir l'augment en la puntuació en la GCS atribuïble al flumazenil en tots els grups.</p> <p><u>Promig de dosis de flumazenil rebudes</u> - Total de pacients: 0,87 mg en el grup actiu i 0 mg (10 mL) en el grup placebo. - Pacients amb intoxicació pura per BZD: 0,83 mg en el grup actiu i 0 mg (10 mL) en el grup placebo. - Pacients amb intoxicació mixta: 0,87 mg en el grup actiu i 0 mg (10 mL) en el placebo.</p> <p><u>Reversió de l'efecte de l'antídot</u> En el grup de flumazenil, 11 pacients van presentar somnolència o una confusió lleugera, de 1 a 2 hores després de l'inici de la resposta al fàrmac, que no va requerir intervenció.</p>	<p>- El flumazenil es un agent efectiu i segur capaç d'invertir el coma causat per una sobredosificació de BZD, ja sigui pura o mixta (inclou antidepressius, opiàcis, alcohol).</p> <p>- La necessitat del maneig del malalt amb cures intensives pot ser evitat amb l'ús del flumazenil.</p> <p>- Es facilita el diagnòstic diferencial en el pacient inconscient.</p> <p><u>SEGURETAT</u> En el grup de flumazenil, alguns pacients en recuperar la consciència van patir vòmits (n=4), set (2), ansietat i angoixa durant 5-10 minuts (3) i calfreds i "sufocacions" durant 15 minuts. En el grup de placebo alguns pacients van experimentar còlics (1), nàusea i vòmits (1), angoixa (1) i tremolor (1). Cap d'aquestes reaccions va requerir tractament específic.</p>	<p>- Tots els pacients van rebre, per via oral, 50 g de carbó activat amb mannitol al 20% després de valorar els reflexes de vies respiratòries superiors.</p> <p>- Els grups van ser similars en relació a l'edat, a l'alteració del nivell de consciència i al perfil de medicaments ingerits.</p> <p>- Els autors atribueixen la recaiguda en la puntuació de l'GCS a la baixa dosi inicial de flumazenil, utilitzada en l'estudi, i a la manca de dosis subseqüents de l'antídot.</p>	<p>(1+)</p>

gow (*Glasgow Coma Scale*). DE: desviació standard.

INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>Intervenció: Intervenció/control Flumazenil (n=16) vs placebo (n=16).</p> <p>Intervenció Administració endovenosa de flumazenil (0,1 mg/mL) o placebo en quantitats de 3, 3, 2 i 2 mL, a intervals d'un minut, fins a un màxim de 10 mL o recuperació de la consciència.</p> <p>Període de seguiment: Mesura de la GCS, de la orientació en el temps i en l'espai, i dels paràmetres hemodinàmics i respiratoris abans de la injecció i als 5, 15, 30, 60, 180, 300 minuts i a les 24 hores.</p> <p>Nombre de pèrdues: 1 pacient en el grup del placebo per no detecció de BZD en sang.</p>	<p><u>Mesura de la GCS (mediana de la puntuació)</u> - en el grup de flumazenil (basal de 6,3) 14,6 als 5 minuts; 14,6 als 15 minuts; 14,0 als 30 minuts; 11,2 als 60 minuts i 12,3 als 300 minuts. - en el grup placebo (basal de 6,0) 7,0 als 5 minuts; 7,8 als 15 minuts; 7,8 als 30 minuts; 9,8 als 60 minuts i 12,8 als 300 minuts.</p> <p><u>Orientació en el temps i en l'espai (mediana de puntuació)</u> - en el subgrup de flumazenil (basal 1,0) 3,5 als 5 minuts; 4,6 als 15 minuts; 4,0 als 30 minuts; 2,0 als 60 minuts i 3,2 als 300 minuts - en grup placebo (basal de 1,1) 1, als 5 minuts; 1,2 als 15 minuts; 1,2 als 30 minuts; 1,4 als 60 minuts i 2,3 als 300 minuts.</p> <p>No es van observar diferències significatives entre els dos grups al cap d'una hora de l'administració dels fàrmacs d'estudi.</p> <p>No es van observar canvis significatius en la pressió arterial ni en els paràmetres respiratoris. Es va observar un augment significatiu però no clínicament important de la freqüència cardíaca en el grup de flumazenil.</p>	<p>El flumazenil inverteix eficaçment els efectes centrals associats a la sobredosificació de BZD.</p> <p><u>SEGURETAT</u> - en el grup de flumazenil: lleuger eritema en el lloc d'injecció (1); agitació (6), nàusees (2). - en el grup del placebo: lleuger eritema en el lloc d'injecció (1); agitació (4) i nàusees (2). No es van observar diferències significatives.</p>	<p>- Mostra reduïda de pacients.</p> <p>- Es va practicar una aspiració d'estomac i administració de carbó activat a tots els pacients.</p> <p>- Els grups van ser comparables quan al sexe, l'edat, el pes, l'alçada, la concentració de BZD, etanol i altres fàrmacs, així com en el nombre de pacients amb fàrmacs en orina.</p> <p>- Resedació dels pacients després d'una hora d'administració de l'antídot.</p>	<p>(1+)</p>

Glasgow (Glasgow Coma Scale)

INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>Intervenció: <u>Intervenció/control</u> Flumazenil (n=26) vs placebo (n=26).</p> <p><u>Intervenció</u> Administració endovenosa de flumazenil (0,1 mg/mL) o placebo en quantitats de 3, 3, 2 i 2 mL, a intervals d'un minut, fins a un màxim de 10 mL o recuperació de la consciència. En cas de no resposta als 5 minuts d'iniciar el flumazenil o el placebo, tots els pacients rebien dosis fraccionades de fins a 10 mL (1mg) de flumazenil en règim "obert".</p> <p><u>Placebo:</u> quantitat equivalent de vehicle.</p> <p>Període de seguiment: Mesura de la GCS modificada i dels efectes adversos als 5, 15, 30, 60, 120, 180 i 300 minuts després d'iniciar la injecció de flumazenil.</p> <p>Nombre de pèrdues: No s'especifica.</p>	<p>- Les BZD van ser l'únic tòxic en 21 (40%) pacients. En 14 (27%) es van combinar amb alcohol i en 17 (32,7%) amb altres fàrmacs (majoritàriament fenotiazines).</p> <p><u>Mesura de la GCS als 5 minuts de la dosi inicial</u> - en el grup de flumazenil, increment en la GCS de 7,4 punts des del basal (6,4) fins a un promig de 13,8 punts (p<0,001). - en el grup placebo, no increment significatiu des del basal (7,8).</p> <p><u>Promig de dosis de flumazenil rebudes</u> - Flumazenil: 7,7 mL (0,77 mg). En 4 pacients es va requerir l'administració d'una segona dosi "no cega" amb un promig de 7,8 mL (0,78 mg) . - Placebo: tots els pacients van requerir una dosi promig "no cega" de 7,1 mL (0,71mg).</p> <p><u>Mesura de la GCS als 5 minuts de la segona dosi (fase oberta)</u> - en el grup que havia rebut placebo inicialment, increment en la GCS de 7,3 punts fins a un promig de 15,1 punts (p<0,001).</p> <p>- Es va produir un augment de la puntuació en la GCS, respecte a la basal, als 5 minuts de rebre flumazenil, en els pacients amb intoxicació per benzodiazepines i alcohol (+8,8 punts en la GCS; p<0,001), en els que van prendre BZD solament (+8,4 punts; p<0,001) i en els intoxicats per BZD i altres hipnòtics (+5,8;p<0,001).</p> <p><u>Reversió de l'efecte</u> En tots els pacients es va produir una caiguda en la puntuació de la GCS (promig de 14,5 punts als 5 minuts i de 11,7 punts als 60 minuts; p<0,001) que es va recuperar posteriorment.</p>	<p>- El flumazenil es ben tolerat i segur. Pot facilitar el diagnòstic diferencial del coma d'etiologia desconeguda i es un tractament efectiu en la sobredosificació per BZD.</p> <p><u>SEGURETAT</u> Es van comunicar un total de 12 efectes adversos atribuïbles al flumazenil: lleu estat depressiu (n=5), agitació moderada (n=2), calfreds (n=3), sudoració lleugera (n=1) i náusea i vòmits (n=1) Totes aquestes reaccions van ser transitòries i no van requerir tractament específic.</p>	<p>- Grup molt reduït de pacients.</p> <p>- Grups comparables en relació a les concentracions sèriques basals de BZD i etanol i en la puntuació de l'GCS.</p> <p>- Els 4 pacients en el grup de flumazenil que van requerir una segona dosi de l'antidot tenien intoxicacions per BZD conjuntament amb fenotiazines (n=2), fenotiazines, etanol i altres fàrmacs (n=1), fenotiazines, etanol i amfetamines (n=1).</p>	<p>(1+)</p>

gow (Glasgow coma Scale)

INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>Intervenció: Intervenció/control Flumazenil (n=13) vs placebo (n=10).</p> <p>Per l'anàlisi, els pacients del grup de flumazenil van ser subdividits en aquells que van requerir una sola sèrie de l'antídot i en els que van necessitar administració d'una segona sèrie de flumazenil.</p> <p>Intervenció Administració endovenosa de flumazenil (0,1 mg/mL) o placebo en quantitats de 3, 3, 2 i 2 mL, a intervals d'un minut, fins a un màxim de 10 mL o recuperació de la consciència. En cas de no resposta als 5 minuts s'inicia la sèrie de flumazenil o placebo, tots els pacients rebien una segona sèrie de 10 mL (1mg) de flumazenil amb el mateix règim de dosificació (fase oberta). Placebo: quantitat equivalent de vehicle.</p> <p>L'estudi permetia rebre dosis posteriors d'antídot (iv o en perfusió) o empitjorament en la GCS o ECG per tal de preservar l'efecte positiu inicial.</p> <p>Període de seguiment: Mesura de la GCS, i dels paràmetres hemodinàmics i respiratoris als 5, 15 i 30 minuts i 1, 2, 3 i 5 hores després d'iniciar la injecció de flumazenil.</p> <p>Nombre de pèrdues: No s'especifica.</p>	<p>Tots els pacients tenien una puntuació basal de la GCS ≤ 9 essent similar en ambdós grups.</p> <p>- Les intoxicacions van ser iatrogèniques en 5 (38%) pacients del grup de flumazenil i en 2 (20%) del grup del placebo.</p> <p>- Les BZD van ser l'únic tòxic en 11 (48%) pacients. En 3 (13%) es van combinar amb alcohol i en 6 (26,0%) amb altres fàrmacs (2 d'ells també amb alcohol). En tres intoxicacions les BZD no van estar involucrades.</p> <p><u>Mesura de la GCS als 5 minuts de la dosi inicial</u> - en el grup de flumazenil, increment en la puntuació de la GCS de $4,9 \pm 2,0$ (basal) fins a $7,8 \pm 3,7$ ($p < 0,05$). En el subgrup de pacients que van recuperar la consciència sense requerir una segona dosi d'antídot (n=6), la puntuació en la GCS va augmentar des de $4,5 \pm 1,8$ fins a $10,7 \pm 2,7$ ($p < 0,01$). La dosi promig va ser de 0,87 mg. - en el grup placebo, increment en la GCS des de $4,9 \pm 1,7$ (basal) fins a $5,5 \pm 1,8$, punts (n.s).</p> <p><u>Mesura de la GCS als 5 minuts de la segona dosi (fase oberta)</u> - en el subgrup de flumazenil (n=7), augment de la puntuació en la GCS de $5,6 \pm 3,1$ a $7,6 \pm 4,2$ (no significatiu). - en grup que havia rebut placebo inicialment, increment en la puntuació de la GCS de $5,5 \pm 1,8$ fins a $10,8 \pm 3,7$ ($p < 0,001$). La dosi promig de flumazenil rebuda va ser de 0,95 mg.</p> <p>Després d'un temps promig de $47,1 \pm 16,0$ minuts, 3 pacients van rebre bolus addicionals de flumazenil (1-3 mg) i 4 pacients una perfusió iv (0,1 a 0,4 mg/h) per mantenir l'efecte inicial.</p> <p>No es van observar canvis en els paràmetres hemodinàmics, respiratoris ni en els valors analítics.</p>	<p>- El flumazenil es un fàrmac efectiu i segur en invertir l'efecte de la intoxicació per BZD.</p> <p>- El seu ús te un valor diagnòstic en les intoxicacions mixtes o el coma d'origen desconegut.</p> <p>SEGURETAT No es van observar efectes adversos ni síndrome de retirada en els pacients tractats amb flumazenil.</p>	<p>- Grup molt reduït de pacients.</p> <p>- No s'especifica en l'estudi si l'assignació dels pacients al tractament es aleatoritzada o no.</p> <p>- No s'especifica a l'estudi si les característiques basals son homogènies, a excepció de la GCS. En el grup dels 6 pacients que responen a la primera dosi de flumazenil, 5 presentaven una sobredosificació únicament per BZD. En els grups de pacients que van requerir una segona dosi de flumazenil, tant els que ja n'havien rebut una (n=7) com els que havien rebut placebo inicialment (n=10), la causa del coma va estar relacionada amb intoxicacions per sedants no benzodiazepínicos i, en un cas, amb encefalitis.</p>	<p>(1-)</p>

pinis. ECG: electrocardiograma

TOXICACIÓ PER BENZODIAZEPINES. The Flumazenil in Benzodiazepine intoxication Multicenter study group. (1992)¹²⁶

INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>Intervenció: Intervenció/control: Flumazenil (n=162) vs placebo (n=164).</p> <p>Per l'anàlisi d'eficàcia, els pacients van ser estratificats en BZD positius o BZD negatius.</p> <p>Intervenció: Administració endovenosa de flumazenil (0,1 mg/mL) o placebo en quantitats creixents de 2, 3, i posteriorment 5 mL, a intervals d'un minut, fins a un màxim de 3 mg o 30 mL (placebo) o, quan l'investigador considerava una resposta satisfactòria. En cas d'una puntuació ≥ 3 de la GCIS als 10 minuts d'iniciar la sèrie de flumazenil o placebo, tots els pacients rebien una segona sèrie de flumazenil amb el mateix règim de dosificació inicial (fase oberta). Placebo: quantitat equivalent de vehicle.</p> <p>Període de seguiment Mesura de la EICG i de la GCS 10 minuts després d'iniciar l'administració dels fàrmacs d'estudi.</p> <p>Nombre de pèrdues: 2 pacients. Per efectes adversos (3 flumazenil, 1 placebo). Per errors d'administració (2 flumazenil, 6 placebo).</p>	<p>- Les BZD van ser detectades en el 65% (105/162) del pacients del grup de flumazenil i en el 61% (100/164) del grup del placebo. Intoxicacions en el grup de flumazenil: BZD únicament (6%), BZD amb antidepressius tricíclics (25%), BZD amb altres fàrmacs o alcohol (59%).</p> <p>- Intoxicacions en el grup de placebo: BZD únicament (9%), BZD amb antidepressius tricíclics (20%), BZD amb altres fàrmacs o alcohol (52%).</p> <p><u>Mesura de la GCIS als 10 minuts de la dosi inicial:</u></p> <p>- <u>Pacients BZD positius</u>, en el grup de flumazenil, puntuació de la GCIS de $1,95 \pm 0,1$ i en el grup placebo $3,58 (\pm 0,1)$, ($p < 0,01$).</p> <p>- <u>Pacients BZD negatius</u>, en el grup de flumazenil, puntuació de la GCIS de $3,05 \pm 0,2$ i en el grup placebo $3,56 (\pm 0,2)$, ($p < 0,05$).</p> <p><u>Pacients amb resposta completa:</u></p> <p>- <u>Pacients BZD positius</u>, en el grup de flumazenil, 77% (75/97) i en el grup placebo 16% (13/83).</p> <p>- <u>Pacients BZD negatius</u>, en el grup de flumazenil, 33% (17/52) i en el grup placebo 9% (5/54).</p> <p><u>Pacients amb no resposta:</u></p> <p>- <u>Pacients BZD positius</u>, en el grup de flumazenil 13% (13/97) i en el grup del placebo 69% (57/83).</p> <p>- <u>Pacients BZD negatius</u>, no dades.</p> <p><u>Mesura de la GCIS als 10 minuts de la segona dosi (fase oberta):</u> 49 pacients tractats amb flumazenil i 124 amb placebo no van tenir cap resposta en la fase doble cega de l'estudi.</p> <p><u>Pacients amb resposta completa.</u></p> <p>- <u>Pacients BZD positius</u>, en el grup de flumazenil 53% (9/17) i en el grup que va rebre placebo inicialment 81% (58/72).</p> <p>- <u>Pacients BZD negatius</u>, en el grup de flumazenil 3% (1/32) i en el grup que va rebre placebo inicialment 42% (22/52).</p> <p><u>Pacients amb no resposta</u></p> <p>- <u>Pacients BZD positius</u>, en el grup de flumazenil 18% (3/17) i en el grup que inicialment va rebre placebo 10% (7/72).</p> <p>- <u>Pacients BZD negatius</u>, en el grup de flumazenil 69% (22/32) i en el grup que va rebre placebo inicialment 39% (20/32).</p> <p><u>Reversió de l'efecte de l'antídot:</u> el 61% dels pacients que van respondre inicialment al flumazenil, van patir resedació en una mediana de temps de 90 minuts.</p>	<p>- Es demostra l'eficàcia i seguretat del flumazenil com a tractament adjunt en el maneig estàndard en pacients amb signes i símptomes d'intoxicació per BZD. En la majoria de pacients aquesta eficàcia s'obté amb dosis ≤ 3 mg.</p> <p>- Els efectes adversos greus (convulsions i arítmies) són, normalment, poc freqüents i associats a la ingesta d'altres substàncies, particularment, antidepressius tricíclics.</p> <p>SEGURETAT Els efectes adversos més comuns associats a l'administració de flumazenil van ser l'agitació (7%), vòmits (7%), plor inusual (4%) i nàusees (4%).</p> <p>- 4 pacients van patir efectes adversos greus relacionats amb l'ús del flumazenil. Tres d'ells van patir convulsions (en un cas associades a taquicàrdia ventricular) i un, una arítmia cardíaca.</p> <p>Dos dels pacients amb convulsions presentaven sobredosificacions conjuntes amb BZD i antidepressius tricíclics en grans quantitats. Un d'ells va morir atribuïnt-se la causa a una ingesta de quantitats letals d'antidepressius tricíclics.</p>	<p style="text-align: center;">(1+)</p> <p style="text-align: center;">COMENTARIS</p> <p>- L'estudi no mostra una taula amb les característiques basals dels pacients. En el text s'especifica que la puntuació basal de l'ECG en el grup de pacients BZD positius, es de 8,76 en el grup de flumazenil i de 8,85 en el grup de placebo.</p> <p>- El nombre de pèrdues es superior a les descrites amb causa coneguda.</p> <p>- Els resultats de les anàlisis toxicològiques no estaven disponibles en el moment del tractament; es van utilitzar posteriorment per categoritzar als pacients en BZD positius o negatius. Això explica la utilització de l'antídot en pacients BZD negatius.</p>

ca global

INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>Intervenció: <u>Intervenció/control:</u> Flumazenil (n=53) vs placebo (n=52).</p> <p><u>Intervenció</u> Administració endovenosa de 10 mL de flumazenil (0,1 mg/mL) o placebo (10 mL) durant 3 minuts <u>Placebo:</u> quantitat equivalent de vehicle.</p> <p>Període de seguiment: Mesura de la GCS 15 minuts després de la injecció. Avaluació de les reaccions adverses 15 minuts després de recuperar la consciència. Els pacients van ser monitoritzats electrocardiogràficament en tot l'estudi.</p> <p>Nombre de pèrdues: No s'especifica.</p>	<p>- El 68% (36/53) dels pacients en el grup de flumazenil i el 71% (37/52) en el grup del placebo presentaven intoxicacions per BZD. L'etanol es va identificar en el sèrum del 53% (28/53) dels pacients en el grup de flumazenil i en el del 53% (27/52) dels pacients del grup placebo.</p> <p><u>Indicacions dels procediments diagnòstics i terapèutics als 5 minuts de la dosi</u> - En el 47,3% (27/53) dels pacients, en el grup de flumazenil, es va considerar innecessària la indicació de com a mínim un dels procediments estudiats. Els procediments "eliminats" van ser: el rentat gàstric (19), intubació (21), sondatge urinari (19), ventilació artificial (3), TAC cerebral (3), ECG (3), punció lumbar (1), cultius sanguinis (1). En el grup placebo les indicacions per aquests procediments no van canviar en cap pacient.</p> <p><u>Diferències (95% IC) entre els dos grups en la reducció de les indicacions dels procediments diagnòstics i terapèutics als 5 minuts de la dosi</u> - Rentat gàstric: 36% (21% al 51%), - Intubació: 40% (25% al 55%), - Sondatge urinari: 36% (21% al 51%).</p> <p><u>Mesura de la SCG als 5 minuts de la dosi inicial:</u> Ambdós grups son homogenis. - En el grup de flumazenil, promig en la CGS de 12,1 punts (basal de 6,4 punts), p<0,001. - En el grup del placebo, promig en la CGS no significativament diferent del basal (6,6 punts).</p> <p><u>Anamnesi als 10 minuts de la dosi:</u> En el grup de flumazenil, el 40% (21/53) dels pacients van ser capaços de parlar i proporcionar informació vàlida dels fàrmacs ingerits vs el 2% (1/52) dels pacients en el grup del placebo (p<0,001).</p>	<p>- El flumazenil es un recurs valuós i segur en el diagnòstic diferencial dels casos confusos d'intoxicacions múltiples per fàrmacs. - La realització d'un electrocardiograma convencional abans d'administrar l'antídote minimitzaria el risc de patir reaccions adverses en casos d'ingesta combinada de BZD i antidepressius.</p> <p><u>SEGURETAT</u> - en el grup de flumazenil es van comunicar 9 reaccions adverses, 8 d'elles lleus (agitació en 3 pacients, depressió en 3, nàusees i vòmits en 1 i calfreds en 1) i una reacció greu de disminució sobtada de la pressió arterial en un pacient que es va recuperar (sobredosificació per BZD i elevades dosis d'antidepressiu tricíclic). - en el grup de placebo es va comunicar 2 reaccions adverses lleus (calfreds en 1 pacient i dolor moderat en el lloc de punció en l'altre). Absència de convulsions i arítmies.</p>	<p>A l'ingrés del pacient es seguien els procediments standard com la intubació per rentat gàstric i administració de carbó activat (pacients comatosos amb sospita d'intoxicació greu), ventilació artificial (depressió respiratòria greu), sondatge urinari (si retenció orinària).</p> <p>- No s'especifica a l'estudi si els grups son homogenis pel que fa als procediments inicials.</p>	<p>(1+)</p>

gow. ECG: electrocardiograma. TAC: tomografia axial computerizada

MÈTODE/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>Disseny: Disseny/control Flumazenil (n=17) vs placebo (n=14). Total: 79 pacients.</p> <p>Dosificació: Dosi: administració única de 1 mL de flumazenil (1 mg/mL) o placebo (1 mL), a les 30 segons, fins a la recuperació de la consciència o un total de 10 mL.</p> <p>Quantitat equivalent de placebo: Dosi: igual règim de dosi que en la fase cega fins a la recuperació de la consciència o un total de 2,5 mg de placebo. S'inclouen pacients de placebo que no van revertir el coma ni presentar relapse.</p> <p>Seguiment: Paràmetres hemodinàmics i respiratoris en el transcurs d'aquest estudi i a les 12 hores posteriors al relapse.</p> <p>Resultats de seguiment: Paràmetres hemodinàmics i respiratoris.</p>	<p>Resultats fase cega - En el grup del flumazenil, el 82% dels pacients tenien intoxicació per BZD, el 59% per barbitúrics i el 70% per antidepressius tricíclics. - En el grup del placebo, el 71% dels pacients tenien intoxicacions per BZD, el 90% per barbitúrics i el 78% per antidepressius tricíclics.</p> <p><u>Resposta a l'antídot, dosi (promig ± DE) i temps (promig ± DE) requerits</u> En el grup de flumazenil, el 82% (14/17) dels pacients van recuperar totalment la consciència, amb una dosi acumulada de 0,8 ± 0,3 mg en 2,5 ± 1,3 minuts, mentre que en el grup del placebo ho va fer només 1 pacient dels 14 (p<0,001).</p> <p>Resultats conjunts de les fases cega i oberta El grau basal del coma en el 63% dels pacients va ser de 3 o 4. Perfil de fàrmacs ingerits: BZD 70%, barbitúrics 53%, antidepressius tricíclics 71%.</p> <p><u>Resposta a l'antídot, dosi (promig ± DE) i temps (promig ± DE) requerits</u> El 75% dels pacients (83/110), inclosos 11 pacients del grup placebo de la fase cega, van recuperar la consciència després d'una dosi promig de 0,7 ± 0,3 mg de flumazenil.</p> <p>El 85% (71/83) d'aquests pacients tenien intoxicacions per BZD amb concentracions sèriques elevades. Tots els pacients amb intoxicació pura per BZD formaven part d'aquest grup (44%, 31/71). En aquests, l'administració de flumazenil va aconseguir un temps de vigília superior i una necessitat inferior de dosis, per evitar la re-sedació, que en els pacients amb intoxicacions mixtes.</p> <p>El 25% (27/110) dels pacients no va presentar canvis en la gradació del coma després d'una dosi de flumazenil de 2,4 ± 1,6 mg de flumazenil. El 40% d'aquests pacients no tenien intoxicacions per BZD presentant concentracions sèriques elevades d'altres fàrmacs. Aquest grup no va incloure pacients amb intoxicació pura per BZD.</p> <p><u>Resedació</u> Els 83 pacients que van respondre al flumazenil van romandre en estat vigíl un temps promig de 45±38 minuts. El 82% (68/83) dels pacients va patir relapse del coma en diferents graus.</p>	<p>- El flumazenil es efectiu, fiable i segur quan s'utilitza per antagonitzar el coma induït per fàrmacs. Es demostra que el flumazenil es segur en pacients que estan intoxicats amb BZD i antidepressius tricíclics. Els pacients intoxicats principalment per fàrmacs psicotròpics que no són benzodiazepines no es beneficien de l'administració del flumazenil.</p> <p><u>SEGURETAT</u></p> <p><u>Fase cega :</u> 7 pacients (6 en el grup de flumazenil i 1 en el de placebo) van presentar efectes adversos transitoris i lleus que no van necessitar tractament específic.</p> <p><u>Fases cega i oberta:</u> No es van evidenciar síndromes d'abstinència com convulsions o arrítmies. Els efectes adversos observats van ser lleus i transitoris relacionats amb trastorns emocionals (ansietat, inquietud, etc) que no van requerir tractament..</p>	<p style="text-align: center;">(1+)</p> <p style="text-align: center;">COMENTARIS</p> <p>El canvi de fase cega a oberta va ser degut a l'eficàcia observada del flumazenil en revertir el coma la qual cosa va plantejar als autors qüestions ètiques per mantenir el disseny cec.</p> <p>- A l'ingrés, els pacients rebien suport hemodinàmic i respiratori. Els pacients eren monitoritzats per electrocardiograma i se'ls practicava rentat gàstric amb administració de carbó activat.</p> <p>- La fase cega inclou molts pocs pacients.</p>

benzodiazepines. DE: desviació standard.

INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>Intervenció: Intervenció/control: Flumazenil (n=242) vs placebo (n=210).</p> <p>Intervenció Administració endovenosa de flumazenil a qualsevol dosi.</p> <p>Període de seguiment: No s'especifiquen.</p> <p>Nombre de pèrdues: No s'especifica.</p>	<p>Tots els pacients van rebre flumazenil en varies dosis (1-10 mg) vs placebo</p> <p><u>Pacients que es recuperen del coma</u> El benefici del flumazenil es superior al placebo (RR= 4,99 (IC 95% 3,14 – 7,92).</p> <p><u>Mesura de la GCS</u> Hi ha un increment significatiu en la GCS en els pacients que prenen flumazenil respecte als que reben placebo (DPE= 1,12; 95% IC 0,69 – 1,56).</p>	<p>- Flumazenil pot ser efectiu en invertir el coma per intoxicació medicamentosa encara que la significació clínica del benefici es difícil de determinar.</p> <p>- L'evidència disponible pot no ser suficient per recolzar l'ús rutinari del flumazenil a urgències.</p> <p><u>SEGURETAT</u></p> <p>- Efectes adversos majors: 1 pacient amb convulsions (RR = 2,86; 95% IC 0,12- 69,32). Es va tractar d'una intoxicació mixta per BZD, paracetamol i propoxifè (fàrmac que pot induir convulsions).</p> <p>- Efectes adversos menors: el risc de patir algun efecte advers menor es superior en el grup de flumazenil (RR= 3,47; 95% IC 2,22 – 5,43). Una anàlisi de subgrups va mostrar una diferència estadísticament significativa en la presència d'ansietat (RR= 2,84; 95% IC 1,28 – 6,30) i una tendència superior, no significativa als vòmits (RR = 4,28; 95% IC 0,95 – 19,35) en el grup de flumazenil.</p>	<p>- Inclou estudis de mostra molt petita.</p> <p>- Les dosis de flumazenil dels diferents estudis son variables (de 1 a 10 mg).</p> <p>- Manca de uniformitat en la mesura del grau de sedació (GCS, GCS modificada, ECML) i en la presentació dels resultats (mediana o promig).</p>	<p>(1+)</p>

pines. RR: risc relatiu. DPE: diferència promig estandarditzada. ECML: escala del coma de Mattew i Lawson.

IV.2.5 Nivell d'evidència científica

Scottish Intercollegiate Guidelines Network²⁸

**FLUMAZENIL EN LA INTOXICACIÓ PER
BENZODIAZEPINES:
NIVELL D'EVIDÈNCIA 1+**

Nivell d'evidència	Tipus d'estudi
1++	Metanàlisi de gran qualitat, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats o assaigs clínics aleatoritzats amb molt baix risc de biaixos
1+	Metanàlisi ben realitzats, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats o assaigs clínics aleatoritzats amb baix risc de biaixos
1-	Metanàlisi, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats o assaigs clínics aleatoritzats amb alt risc de biaixos
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos-controls. Estudis de cohorts o de casos-controls d'alta qualitat amb molt baix risc de biaixos i una alta probabilitat de que la relació sigui causal
2+	Estudis de cohorts o de casos-controls ben realitzats amb baix risc de biaixos i una moderada probabilitat de que la relació sigui causal
2-	Estudis de cohorts o de casos y controls amb alt risc de biaixos i una important probabilitat de que la relació no sigui causal
3	Estudis no analítics, com informes de casos (<i>case reports</i>), series de casos
4	Opinió d'experts.

IV.3 FOMEPIZOL. INTOXICACIÓ PER METANOL I ETILENGLICOL

IV.3.1 PATOLOGIA: INTOXICACIÓ PER METANOL I ETILENGLICOL

IV.3.1.1 Antecedents

Els alcohols metanol i etilenglicol son solvents àmpliament utilitzats en la indústria i que es troben també, fàcilment, en els productes domèstics. Son constituents comuns dels anticongelants, de les solucions descongelants i de combustibles. També formen part d'una àmplia gama de productes de neteja entre ells, els líquids per netejar el parabrisa, els diluents de pintura, els dissolvents i els llevataques.¹²⁸ La ingesta tòxica de metanol i d'etilenglicol es relativament poc freqüent però s'associa a una elevada morbiditat, mortalitat i risc de seqüeles. Ambdues intoxicacions requereixen un tractament precoç en un servei d'urgències o cures intensives.¹²⁹

Un estudi multicèntric realitzat a Catalunya l'any 1995, va evidenciar una mortalitat del 44% entre 18 pacients amb intoxicacions greus per metanol i etilenglicol.¹³⁰ Un estudi observacional, realitzat a Oslo, va estudiar el patró dels agents implicats en les intoxicacions agudes amb desenllaç mortal durant 1 any, incloent mort intra i extrahospitalària. Durant el període d'estudi, es van registrar 2998 episodis d'intoxicació aguda dels quals 103 (3%) van ser fatals. Els opiacis van ser identificats com els agents tòxics principals en la majoria de les intoxicacions mortals (68/103, 66%). El metanol, tot i que no va ser un tòxic comú, identificat en 3 intoxicacions, una d'elles mortal, es va mostrar com l'agent amb l'índex de fatalitat més elevat (0,33, 95% IC 0,008-0,91), molt per sobre de l'índex de mortalitat dels opiacis (0,07, 95% IC 0,006-0,09).^{131,131}

Dades del sistema de vigilància d'exposicions tòxiques nord-americà, corresponents a l'any 1999, revelen que la comunicació anual de casos d'exposició per metanol es situa entre els 1000 i els 2000, xifra que representa un 1% del total de comunicacions. En aquest mateix any, van ser comunicats més de 5800 casos d'exposició a etilenglicol, reflectint un 2% del total d'exposicions comunicades en aquell període.¹³² A l'any 2007, els centres de toxicologia nord-americans van rebre 2283 i 5731 comunicacions de possibles intoxicacions per metanol i etilenglicol, respectivament.¹³³ En un medi més proper, el programa espanyol de Toxicovigilància va detectar 60 casos d'intoxicacions per aquests agents, ateses

durant un període de 6 anys (1999-2005) en els serveis d'urgències de 12 hospitals, amb una mortalitat del 13%.¹³⁴

IV.3.1.2 Etiologia

Les intoxicacions agudes per metanol i etilenglicol son degudes principalment a la ingesta accidental o deliberada (amb intencionalitat suïcida), de productes que contenen aquests alcohols tòxics.¹³⁵ Més rarament, l'absorció transdèrmica i pulmonar poden donar lloc a una intoxicació^{130,136}. En ocasions, els pacients alcohòlics son consumidors d'aquests alcohols com a substituïts de l'alcohol etílic.^{137,138}

Segons la literatura revisada, una de les causes majoritàries d'intoxicació per etilenglicol es la ingesta de solucions anticongelants. El color viu d'aquestes solucions i el sabor dolç que li confereix el seu contingut en etilenglicol, son qualitats que les converteix en una font comú d'ingesta en la població pediàtrica.¹³³

La intoxicació per metanol es deguda principalment a la ingesta de productes domèstics que el contenen.^{133,139} Els licors adulterats amb alcohols tòxics son també una font d'exposició toxicològica important. L'ús fraudulent de metanol com a substitutiu, més barat, de l'alcohol etílic en begudes alcohòliques, ha donat lloc a intoxicacions epidèmiques. A Noruega, durant els anys 2002-2004, es va produir una epidèmia d'intoxicacions per metanol que va tenir el seu origen en l'entrada il·legal al país de licors fabricats clandestinament, amb continguts aproximats del 20% i del 80% de metanol i d'alcohol, respectivament. Aquest consum il·lícit va ocasionar la intoxicació de 59 pacients, 17 dels quals van morir i 5 van esser donats d'alta amb seqüeles que van conduir a la mort d'un d'ells al cap d'un any.¹⁴⁰ Un altre brot d'epidèmic d'intoxicació de metanol, degut a la ingesta de begudes alcohòliques adulterades (50 -100% de metanol) es va produir a Estònia durant el mes de setembre del 2001. Un total de 154 persones van resultar intoxicades de les quals 68 van morir (44%). Dels pacients ingressats a l'hospital (n=111), 20 (18%) van sobreviure amb seqüeles permanents.¹⁴¹

IV.3.1.3 Fisiopatologia

IV.3.1.3.a Toxicocinètica del metanol i de l'etilenglicol

L'absorció oral dels alcohols tòxics es molt ràpida. No s'uneixen a les proteïnes plasmàtiques i presenten un volum aparent de distribució baix, entre 0,5 i 0,8 L/kg, similar a la de l'aigua corporal. Les concentracions sèriques màximes s'assoleixen als 30 -60 minuts.¹³⁵ El seu metabolisme es produeix majoritàriament en el fetge a través de l'alcohol deshidrogenasa (ADH) i l'aldehid deshidrogenasa (ALDH), cada una de les quals catalitza una reacció d'oxidació per reducció del cofactor NAD⁺ (forma oxidada de la nicotinamida adenina dinucleòtid) a NADH (forma reduïda de la nicotinamida adenina dinucleòtid) i H⁺ (ió hidrogen). El metanol es metabolitza a formaldehid i després a àcid fòrmic el qual s'uneix al tetrahidrofolat que, per acció de la 10-fomiltetrahidrofolat deshidrogenasa, es converteix en diòxid de carboni i aigua (Fig 3).

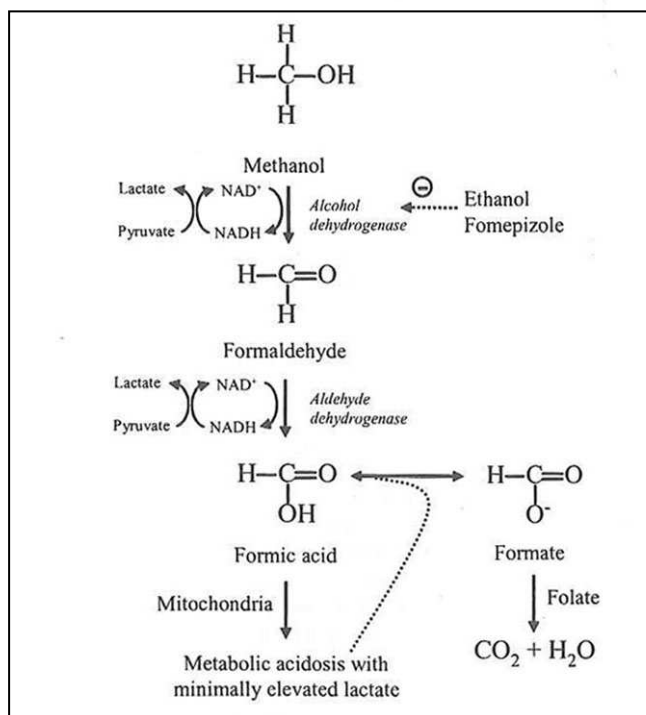


Fig. 3. Principal via metabòlica del metanol. (Adaptada de la referència N. 142)

L'etilenglicol té dos grups hidroxil que són consecutivament oxidats per l'ADH i l'ALDH produint glicolaldehid, àcid glicòlic, àcid glioxílic i, finalment, àcid oxàlic. L'àcid glioxílic segueix altres vies metabòliques depenent de la presència de certs cofactors; són vies minoritàries que donen metabòlits poc tòxics. Així, l'àcid glioxílic es converteix en glicina, en presència de piridoxina, i en àcid α-hidroxil-β-cetoacètic amb la intervenció de tiamina i magnesi (Fig. 4).¹⁴²

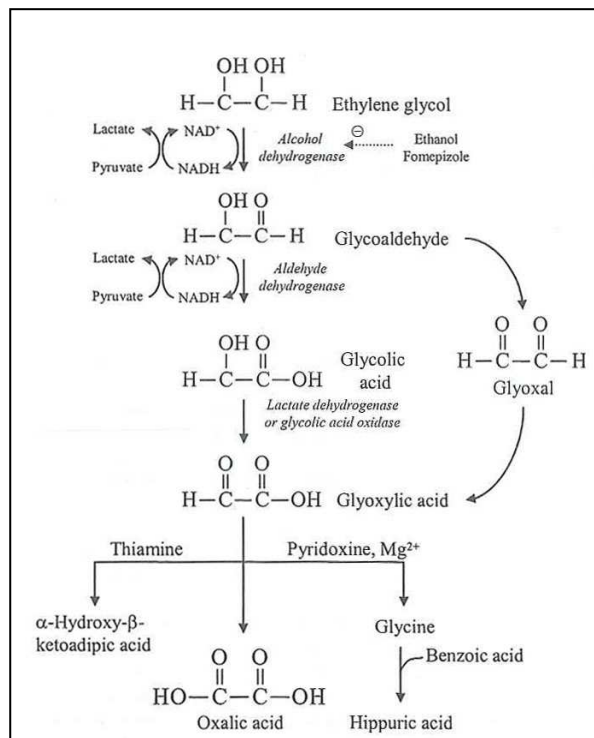


Fig. 4. Vies metabòliques de l'etilenglicol. (Adaptada de la referència N. 142)

El metanol i l'etilenglicol també poden ser eliminats de l'organisme sense metabolitzar. Quan la funció renal es normal, un 20% de la dosi d'etilenglicol absorbida es excretada pels ronyons de forma inalterada, amb una semivida d'eliminació estimada de 3 a 9 hores.¹⁴³ Un petit percentatge de metanol es excretat inalterat per via renal (3 -5%) i fins a un 12% per via pulmonar.¹⁴⁴ La seva semivida d'eliminació es de 14 a 30 hores.¹³⁵

El metabolisme d'aquests alcohols altera la relació NAD/NADH la qual cosa promou la conversió de piruvat a lactat conduint a una acidosi làctica que agreuja el quadre acidòtic.¹⁴³

IV.3.1.3.b Mecanisme d'acció del tòxic

El metanol i l'etilenglicol no son responsables per si mateixos del quadre tòxic sinó que ho son els seus metabòlits. L'àcid oxàlic, metabòlit de l'etilenglicol, es combina amb el calci ionitzat del plasma per formar oxalat càlcic; aquest precipita en els túbuls renals i es creu que es el responsable de la lesió renal induïda per l'etilenglicol.¹³³ Alguns estudis indiquen que també els metabòlits intermedis (glicolaldehid, àcid glicòlic i àcid glioxílic) i/o el propi àcid oxàlic estan implicats en el dany renal.^{145,146} La hipocalcèmia en la sobredosificació per etilenglicol deriva de la formació de l'oxalat càlcic.¹²⁸

L'àcid fòrmic, metabòlit del metanol, es el causant del dany en la retina i en el nervi òptic observat en pacients que han sobreviscut a intoxicacions greus per metanol. Tot i que la via majoritària del metabolisme del metanol es la hepàtica, el metanol també es metabolitza en la retina on la producció local d'àcid fòrmic pot ser un factor que contribueix a la toxicitat en aquest teixit.¹³³ La ingesta tòxica d'aquests alcohols produeix una acidosi metabòlica greu amb augment de l'hiat aniònic (Fig.5).

Aquest fet es conseqüència de la pèrdua de molècules de bicarbonat que son necessàries per neutralitzar l'acumulació d'àcids orgànics tòxics, provinents del metabolisme dels alcohols, juntament amb l'augment dels anions no mesurats.

En el cas del metanol, el format es el màxim responsable de l'acidosi encara que el lactat, provinent de l'estimulació del metabolisme anaeròbic causada pel format, també hi pot contribuir. En la intoxicació per etilenglicol, es l'àcid glicòlic el principal responsable de l'acidòsi, amb una contribució menor pels altres metabòlits.¹⁴²

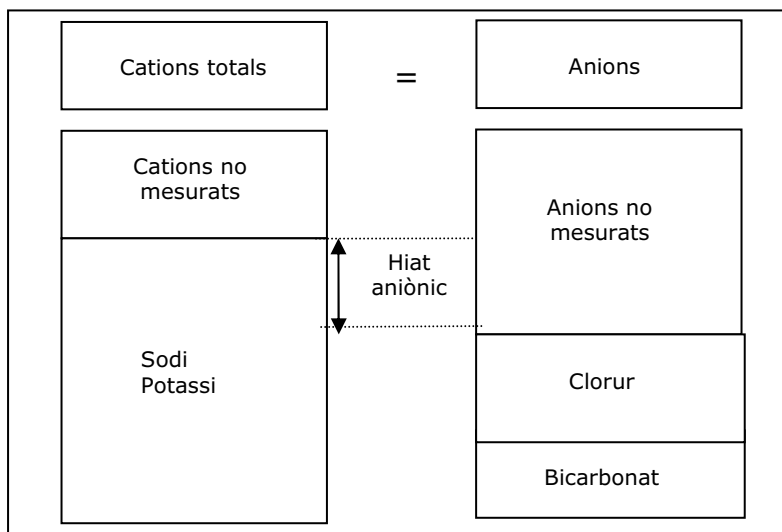


Fig 5. L'hiat aniònic es la diferència entre els cations mesurats i els anions mesurats. Hiata aniònic (valor normal: 7±4mEq/L)= (Na + K) - (HCO3 + CL). (Adaptada de la referència N. 147)

La sobredosificació de metanol i etilenglicol, substàncies osmòticament actives, pot produir hiperosmolaritat. L'elevada concentració sèrica d'aquests alcohols fa que la osmolaritat mesurada (O_m) excedeixi a la calculada (O_c) produint-se un augment de l'hiat osmolar ($O_m - O_c$). La osmolaritat es calcula segons la següent fórmula:

$$\text{Osmolaritat calculada} = 2 \times \text{Na} + \text{glucosa (mg/dL)}/18 + \text{urea (mg/dL)}/2,8.$$

La osmolaritat normal es situa entre 285 i 295 mOsm/kg i l'hiat osmolar entre 10 i 15 mOsm/kg. Un hiat osmolar superior a aquesta xifra suggereix la presència de soluts apolars en el serum.¹²⁸ Cal tenir en compte que l'hiat osmolar no es un signe sensible ni específic de la intoxicació per alcohols. Un hiat osmolar normal no exclou una intoxicació per alcohol i no sempre una elevació moderada de l'hiat osmolar es deguda a una intoxicació per alcohols; aquest paràmetre pot estar augmentat en altres alteracions (cetoacidosis alcohòlica i acidosis associada al lactat) no obstant, un increment molt marcat de l'hiat osmolar (>50) es difícil d'explicar si no es degut a una intoxicació per alcohols.¹⁴²

IV.3.1.4 Clínica

IV.3.1.4.a Metanol

La latència entre la ingesta i els efectes tòxics es correspon amb el temps necessari per convertir el metanol en els seus metabòlits tòxics: formaldehid i àcid fòrmic; per aquest motiu les manifestacions clíniques apareixen entre les 12 i 24 hores de la ingesta. Aquest període de latència es pot veure incrementat a 72 hores si hi ha ingesta conjunta amb etanol ja que aquest últim inhibeix, de forma competitiva, l'ADH alentint així el procés metabòlic del metanol.¹⁴⁷ Assenyalar que el formaldehid es ràpidament metabolitzat a àcid fòrmic (amb una semivida d'eliminació de 1 a 2 minuts) per la qual cosa el debut i la gravetat de les alteracions clíniques i analítiques depenen majoritàriament de la generació d'àcid fòrmic.¹⁴⁸

En una fase inicial, immediata a la ingesta, la intoxicació per metanol cursa amb una mínima disminució de l'activitat del SNC, debilitat, sensació vertiginosa, nàusees, vòmits i embriaguesa.¹³⁰ Per sobre de la fase de latència, la producció d'àcid fòrmic ocasiona acidosis metabòlica amb afectació ocular, neurològica i gastrointestinal. La gravetat d'aquests trastorns es correlaciona amb el grau d'acidosis metabòlica assolit.¹³⁵

- La toxicitat ocular es caracteritza per un ampli ventall d'alteracions visuals que poden incloure, des d'una disminució de l'agudesesa visual, visió borrosa, fotofòbia i diplopia fins a una ceguera total en intoxicacions greus.¹⁴² Tot i que la majoria de pacients recuperen la normalitat de la funció visual, s'ha observat que entre un 11% i un 16% dels casos presenten una deficiència visual permanent.^{140,141}

- La toxicitat neurològica afecta al SNC i varia des de l'estat d'embriaguesa inicial fins al coma, passant per quadres d'agitació psicomotriu, cefalees, parestèsia, convulsions, etc. Les neurones dels ganglis basals de l'encèfal son especialment susceptibles a la intoxicació per metanol. En ocasions, i amb un grau elevat d'acidosi metabòlica, la tomografia axial computeritzada (TAC) i la ressonància magnètica (RM) revelen una necrosi que afecta als nuclis putamen, principalment, i caudat.¹⁴⁹ S'ha evidenciat que més de la meitat dels pacients que sobreviuen a una intoxicació per metanol pateixen seqüeles neurològiques entre les que destaquen la ceguera, la síndrome parkinsoniana i la polineuropatia sensitiva axonal.^{130,150}
- La toxicitat gastrointestinal inclou nàusees, vòmits i dolor abdominal. S'han descrit casos de pancreatitis.¹⁴²

El quadre tòxic pot evolucionar cap al coma profund amb convulsions i mort per parada cardiorespiratòria.¹⁴⁸

En les alteracions analítiques de la intoxicació per metanol, es característica la combinació d'una acidosi metabòlica amb hiat aniònic i osmolar elevats.¹³⁵ Cal tenir en compte que en el període immediat a la ingesta, l'alcohol present en el sèrum augmenta l'hiat osmolar però no afecta a l'hiat aniònic ja que encara no s'ha metabolitzat a àcid fòrmic (àcid orgànic aniònic). A mesura que el metanol es metabolitzat a àcid fòrmic, l'hiat aniònic augmenta mentre que l'osmolar disminueix ja que aquests metabòlits, dissociats, son partícules carregades negativament que no contribueixen a la osmolaritat calculada (son anions que acompanyen al sodi ja inclòs a la fórmula) (Fig 6).¹⁴²

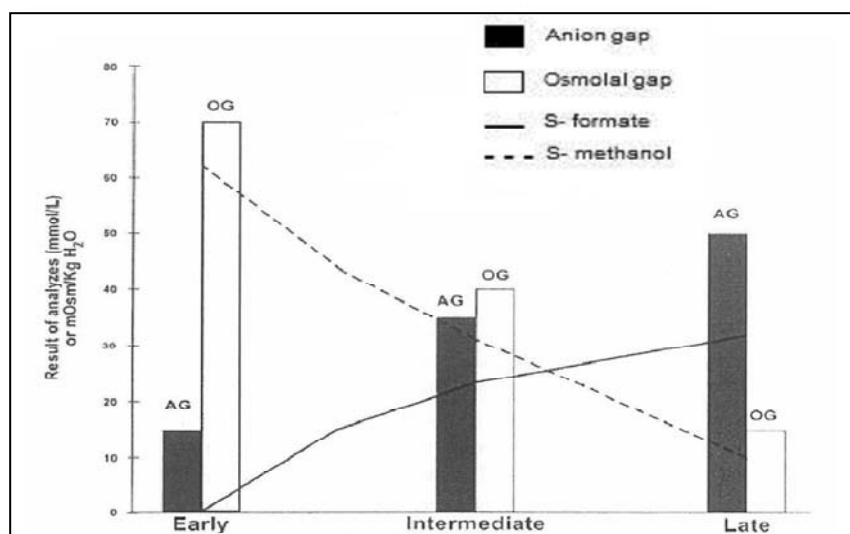


Fig. 6. Evolució dels canvis dels hiats osmolar i aniònic durant la intoxicació per metanol. (Adaptada de la referència N. 135).

IV.3.1.4.b Etilenglicol

De la mateixa manera que el metanol, la toxicitat de l'etilenglicol es atribuïble als seus productes de degradació, la qual cosa explica un període de latència de 4 a 12 hores. Igualment, la ingesta concomitant amb etanol retarda la formació dels metabòlits tòxics.¹⁴⁷ Els signes i símptomes de la intoxicació per etilenglicol van ser descrits per Kahn i Brotchner, a l'any 1950, l'aparició dels quals es va dividir en tres etapes: (i) neurològica, (ii) cardiopulmonar i, (iii) renal. S'ha de tenir en compte però, que l'inici i la progressió de la intoxicació no sempre es predictable ni consistent amb aquesta descripció teòrica. Per tant, pot haver-hi simultàniament els tres tipus de toxicitat o l'absència d'una d'elles.^{143,151}

- Etapa 1: toxicitat neurològica (0,5 a 12 hores postingesta). En les primeres hores els pacients experimenten nàusees i vòmits resultants de la irritació gàstrica produïda per l'etilenglicol, a més d'embriaguesa i eufòria. A mida que l'alcohol es va oxidant, l'acumulació dels metabòlits tòxics provoca un augment de l'acidosi que condueix a una depressió del SNC amb alteració de la consciència, hipotonia, hiporreflèxia, estupor i ocasionalment, convulsions. Aquest quadre pot evolucionar al coma i la mort en casos d'intoxicació greu. Els resultats de l'autòpsia revelen edema cerebral i dipòsits de cristalls d'oxalat càlcic en el SNC.
- Etapa 2: toxicitat cardiopulmonar (12 a 24 hores postingesta). Els pacients desenvolupen hiperventilació per compensar l'acidosi metabòlica, insuficiència cardíaca, fallida multiorgànica i síndrome de distres respiratori amb hipòxia greu. Miocarditis i infiltrats pulmonars de dipòsits de cristalls d'oxalat càlcic han estat identificats en l'autòpsia. La majoria de les morts succeeixen en aquesta etapa.
- Etapa 3: toxicitat renal (24 a 72 hores postingesta). Es caracteritza per una fallida renal aguda. Cursa amb dolor lumbar, hematúria, proteïnúria, oligúria o anúria.

Els tres resultats de laboratori característics son: hiat aniònic elevat amb acidosi metabòlica, osmolaritat elevada amb hiat osmòtic i cristal·lúria. Com en el cas del metanol, existeix una relació recíproca entre els hiats aniònic i osmolar en el temps. Així, a mida que l'etilenglicol es metabolitzat, la osmolaritat sèrica disminueixi mentre que l'hiat aniònic augmenta.

Els cristalls d'oxalat càlcic en orina apareixen a les 4 h – 8 h de la ingesta. La cristal·lúria pot persistir més de 40 hores en absència de fallida renal i fins a 4 dies amb la seva presència. La hipocalcèmia es freqüent en el moment en que la

crystal·lúria per oxalat es elevada.¹³⁵ Si el pacient sobreviu, la recuperació sol ser completa. No obstant, s'han descrit casos de demència crònica i lesió renal permanent després d'una intoxicació greu.¹⁵¹

IV.3.2. TRACTAMENT ANTIDÒTIC: FOMEPIZOL

IV.3.2.1 Antecedents

El fomepizol (4-metilpirazol) es un inhibidor competitiu de l'ADH que evita la formació dels metabòlits del metanol i de l'etilenglicol. Theorel i col,¹⁵² al 1963, van descriure per primera vegada l'efecte inhibidor del pirazol sobre l'ADH en el cavall. No obstant, van observar que el pirazol també inhibia altres enzims hepàtics a més de produir toxicitat hepàtica, renal i medul·lar. En la busca de compostos menys tòxics que el pirazol i amb mecanismes d'acció comparables, al 1969, Li i Theorel,¹⁵³ van descriure la capacitat inhibidora del fomepizol en els hepatòcits humans però no va ser fins a mitjans dels anys 70 en que es va establir la utilitat del fomepizol en el tractament de dosis letals d'etilenglicol o metanol en estudis en primats.^{154,155}

L'acció antidòtica del fomepizol ha estat objecte d'investigació durant dècades. Els primers estudis fase I en humans es situen entre els anys 1986 - 1990 demostrant que el fomepizol es ben tolerat amb efectes adversos mínims a les dosis terapèutiques. El fomepizol aconsegueix l'aprovació de la (*Food & Drug Administration, FDA*) en l'ús de la intoxicació per etilenglicol a l'any 1997; posteriorment, a l'any 2000, la seva indicació com antídote s'estén a la intoxicació per metanol.¹⁵⁶

El fomepizol es un medicament no comercialitzat al nostre país, per tant, la seva disponibilitat està lligada als tràmits d'importació establerts per l'AEMPS.

IV.3.2.2 Farmacocinètica

Comercialment, el fomepizol només es troba disponible per ser administrat per via endovenosa encara que s'ha demostrat que té una molt bona biodisponibilitat per via oral.¹⁵⁷ Un cop present a la circulació sistèmica, el fomepizol es distribueix ràpidament presentant un volum de distribució aparent de 0,6 L/kg a 1,0 L/kg.¹⁵⁸ La seva unió a les proteïnes plasmàtiques es desestimable. Del 3% al

5% de la dosi del fàrmac es eliminada de forma inalterada en orina.¹⁵⁹ El fomepizol es metabolitza principalment per oxidació, a través del sistema enzimàtic del citocrom P450, específicament pel CYP2E.¹⁵⁸ S'han identificat els següents metabòlits: el 4-hidroximetilpirazol, l'únic metabòlit actiu (conserva una tercera part de la potència del compost original), el 4-carboxipirazol, metabòlit majoritari, i conjugats glucurònids d'ambdós metabòlits.¹⁶⁰

IV.3.2.3 Fonament de la utilització de l'antídot

El bloqueig de l'ADH constitueix un dels objectius principals del tractament de la intoxicació per metanol i etilenglicol. El fomepizol s'uneix a l'element zinc de ADH i al seu coenzim nicotinamida-adenina dinucleòtid (NAD) formant un complex ternari que evita l'acció de l'ADH amb els alcohols. D'aquesta manera, s'evita el metabolisme del metanol i l'etilenglicol i, en conseqüència, la formació dels seus metabòlits tòxics.¹⁵⁸

IV.3.2.3.a Pautes de tractament

El fomepizol s'administra en perfusió endovenosa diluït en solució glucosada al 5% amb un temps d'infusió de 30-45 minuts per dosi. L'esquema posològic s'inicia amb una dosi de càrrega de 15 mg/kg, seguida d'una pauta de manteniment de 10 mg/kg/12h per 4 dosis. L'administració de l'antídot pot continuar amb una pauta de 15 mg/12h fins eliminar el tòxic (<20 mg/dL de metanol o d'etilenglicol).¹⁶¹ El fomepizol indueix el seu propi metabolisme a través del sistema enzimàtic del citocrom P450 per la qual cosa la seva velocitat d'eliminació més enllà de les 30-40 hores de tractament s'incrementa. Per aquest motiu, en cas de continuació del tractament, la dosi de fomepizol ha de ser incrementada després de les 48 hores de tractament.^{161,162}

L'hemodiàlisi es part integrant del tractament com a mesura per augmentar l'eliminació dels alcohols tòxics. Donat que l'hemodiàlisi incrementa l'aclariment plasmàtic del fomepizol calen dosis addicionals de l'antídot per compensar la seva pèrdua en els pacients sotmesos a aquesta tècnica de depuració extrarenal.¹⁶¹

IV.3.2.3.b Fomepizol versus etanol

Tradicionalment, ha estat l'etanol, el medicament utilitzat pel maneig antidòtic de la ingesta d'alcohols tòxics. Malgrat que l'etanol s'utilitza des dels anys 40,¹⁴⁸ no ha rebut l'autorització de la FDA ni de la EMA en aquesta indicació. Actualment l'etanol es troba disponible al nostre país com a fórmula magistral. L'ús

de l'etanol, de la mateixa manera que el del fomepizol, es basa en bloquejar la capacitat metabòlica de l'ADH sobre el tòxic. Així, l'etanol actua com a substrat competitiu de l'ADH amb una afinitat per aquest enzim 100 vegades superior a la de l'etilenglicol i de 10 a 20 vegades superior a la del metanol.¹⁴⁷ L'afinitat del fomepizol per l'ADH es de 500 a 1000 vegades més elevada que la de l'etanol.¹⁶⁰

El fomepizol s'ha utilitzat satisfactòriament en el tractament de la intoxicació per metanol i etilenglicol¹⁶³⁻¹⁶⁵ essent una opció preferent a l'etanol per alguns experts.^{143,148,159,166} La manca de resultats que confirmin la superioritat d'un antídoto sobre l'altre (mai no han estat comparats directament), ha donat lloc a una extensa discussió sobre els pros i els contres associats a l'ús de cada un d'aquests antídots. Es comenten a continuació les principals diferències entre fomepizol i etanol:

- Monitorització de les concentracions sèriques d'etanol. Després d'un bolus endovenós d'etanol absolut (1mg/kg dissolt en 50 mL de solució glucosada al 5%, administrat en 60 minuts), cal administrar una perfusió continua a dosis dependents de si el pacient es alcohòlic crònic (0,2 mL/kg/h) o no (0,1 mL/kg/h). Per preparar les perfusions es calcula la quantitat necessària d'etanol per 6 hores, s'afegeix a una solució glucosada al 5% i es passa en aquest temps.^{134,167} En la pauta d'administració d'aquest antídoto, l'objectiu es mantenir concentracions sèriques de 100 mg/dL d'etanol per tal d'inhibir completament el metabolisme del tòxic per l'ADH.¹⁶⁷ Donat que hi ha una gran variabilitat en l'índex metabòlic de l'etanol entre pacients, cal determinar amb freqüència (cada hora) les concentracions sèriques d'aquest antídoto i ajustar les dosis per mantenir-les en l'interval adequat.

El fomepizol, contràriament a l'etanol, es dosifica a intervals regulars sense necessitat de monitorització de la seva concentració en sèrum ja que es considera que és un fàrmac segur.¹⁵⁹

- Monitorització de l'estat mental del pacient. La perfusió d'etanol causa cert grau de depressió sobre el SNC a dosis terapèutiques, particularment en pacients pediàtrics.¹⁶⁸ En un estudi de revisió d'històries clíniques en el que s'investigaven els esdeveniments adversos associats a l'etanol i al fomepizol, en el context d'intoxicació per metanol i etilenglicol, es va observar que els efectes depressors sobre el SNC eren els més freqüents i atribuïbles, principalment, a l'etanol. La somnolència i l'estupor es van produir en el 32% dels pacients que van rebre etanol i en cap dels pacients que van rebre fomepizol. L'etanol va induir al coma en un 11% de casos (14/130) la meitat dels quals (8/14) van

patir afectació de les via aèria o depressió respiratòria greus. El coma es va manifestar en 1 dels 42 pacients (2%) que van rebre fomepizol. Aquest va ser l'únic símptoma de toxicitat neurològica atribuïble al fomepizol relacionat amb una administració incorrecta de l'antídot en un pacient en hemodiàlisi.¹⁶⁹

- Hipoglucèmia. L'etanol, a diferència del fomepizol, presenta un risc potencial de produir hipoglucèmia que es veu incrementat en els nens.^{148,159} No obstant, s'ha observat que aquest es un efecte poc freqüent i d'escassa rellevància clínica.^{169,170} Possiblement, la hipoglucèmia quedi compensada donat que l'etanol s'administra en perfusió amb una solució de glucosa.^{134,169}
- Interacció amb disulfiram. S'ha de tenir en compte que l'administració d'etanol en pacients alcohòlics en tractament amb disulfiram pot desencadenar una síndrome acetaldehídrica. El fomepizol no presenta aquesta interacció per la qual cosa es l'antídot d'elecció en aquesta població.^{134,138}
- Cost. El fomepizol te respecte a l'etanol els inconvenients d'un preu de compra més elevat i d'una disponibilitat menor ja que es tracta d'un medicament estranger.

IV.3.2.4 Evidència científica

Ja en els anys 80, aquest medicament va ser utilitzat, amb èxit, per Frederic Baud i els seus col·laboradors a França per tractar tres casos d'intoxicació per etilenglicol.¹⁷¹ Nombroses comunicacions de casos individuals demostren que el fomepizol es segur i efectiu en el tractament de la intoxicació per metanol¹⁵⁶ i etilenglicol.¹⁶⁶

La principal evidència d'eficàcia de fomepizol en el tractament d'intoxicacions per metanol i etilenglicol en humans prové de dos estudis retrospectius de series de casos^{164,172} i de dos estudis prospectius^{163,165}. Més recentment, la utilització del fomepizol en una epidèmia causada per la intoxicació de metanol a Noruega ratifica la seva utilitat en aquesta situació.¹⁴⁰

Borron et al¹⁶⁴ van tractar 38 pacients consecutius únicament amb fomepizol davant la sospita clínica d'intoxicació per etilenglicol. Onze d'aquests pacients tenien una concentració d'etilenglicol en plasma >20 mg/dL i 4 d'ells insuficiència renal (definida com una concentració inicial de creatinina sèrica $\geq 1,2$ mg/dL). El fomepizol va ser administrat cada 12 hores fins que les concentracions sèriques de l'etilenglicol van ser indetectables (mediana de nombre de dosi per pacient de 3;

mediana de dosi de càrrega de 800 mg). L'hemodiàlisi va ser realitzada en només tres d'aquests 11 casos, dos amb insuficiència renal i acidosi i un amb funció renal normal però amb una concentració plasmàtica d'etilenglicol de 831 mg/dL. Entre els 7 pacients amb funció renal normal no es va evidenciar cap deteriorament de la creatinina sèrica. Els efectes adversos observats van incloure dolor i inflamació en el lloc d'injecció (n=2), eosinofília transitòria (n=2) i erupció cutània generalitzada (n=1). Un pacient va morir per fallida multiorgànica que no es va atribuir a l'administració de fomepizol ja que l'inici del quadre va precedir a l'administració de l'antídot. Els autors conclouen que el fomepizol es efectiu i segur en el tractament de la intoxicació per etilenglicol i, possiblement, l'únic tractament necessari en pacients amb funció renal i *status* acid-bàsic normals. Com s'ha comentat anteriorment, en aquesta sub població de pacients la hemodiàlisi podria ser evitada (Taula XXIV, apartat IV.3.4).

Un estudi retrospectiu va estudiar l'eficàcia i seguretat del fomepizol en 14 pacients intoxicats per metanol. La mediana (interval) de la concentració plasmàtica inicial de metanol va ser de 50 mg/dL (4 - 146 mg/dL). Les medianes (intervalls) del pH arterial, de la concentració del bicarbonat sèric i de l'hiat aniònic van ser de 7,34 (7,11-7,51), de 17,5 mmol/L (3,0-25,0 mmol/L) i de 22,1 mmol/L (11,8-42,2mmol/L), respectivament. Els pacients van rebre fomepizol fins que la concentració sanguínia de metanol va ser indetectable. La hemodiàlisi es va realitzar únicament en 4 pacients que a l'ingrés presentaven alteracions visuals. Entre els 10 pacients que no van rebre hemodiàlisi, 4 tenien una concentració plasmàtica de metanol per sobre de 50 mg/dL. Tots els pacients van sobreviure i, a excepció dels que van ingressar amb alteracions visuals, tots es van recuperar sense seqüeles. L'estudi mostra que el fomepizol es eficaç i ben tolerat. Els resultats suggereixen també, la possibilitat d'obviar l'hemodiàlisi en els pacients que presenten concentracions plasmàtiques elevades de metanol sense acidosi greu o alteracions visuals (Taula XXV, apartat IV.3.4).¹⁷²

Els dos estudis prospectius, de disseny obert i no controlats, corresponen a dos subestudis de l'estudi multicèntric *Methylpyrazole for Toxic Alcohols* (META), un per l'etilenglicol¹⁶³ i l'altre pel metanol,¹⁶⁵ realitzats als EEUU i que van servir per autoritzar al fomepizol com antídot de la intoxicació per alcohols tòxics. Cap d'aquests subestudis va comparar el fomepizol amb l'estàndard a la pràctica clínica, una infusió d'etanol.

El primer subestudi del META¹⁶³ va incloure 23 pacients intoxicats amb etilenglicol. Tots els pacients van rebre fomepizol a una dosi de càrrega de 15 mg/kg, seguida de 10 mg/kg cada 12 hores durant 48 hores. Posteriorment, la dosi va ser incrementada a 15 mg/kg/12h per compensar l'increment del metabolisme del fomepizol. Els pacients van ser tractats amb l'antídot fins que la concentració en plasma d'etilenglicol va ser <20 mg/dL. Quatre dels 23 pacients inicialment inclosos, no tenien una concentració plasmàtica d'etilenglicol >20 mg/dL (criteri d'inclusió de l'estudi). No obstant, aquests 4 pacients havien rebut almenys 1 dosi de fomepizol i van ser inclosos en l'anàlisi dels efectes adversos. Així doncs, l'anàlisi d'eficàcia es va realitzar sobre 19 pacients. D'aquests, 9 (47%) presentaven concentracions de creatinina sèrica elevades i 15 (79%) acidosi metabòlica, a l'ingrés (Taula XXVI). Els 19 pacients van rebre un promig de 3,5 dosis de fomepizol (interval, de 1 a 7 dosis) durant 17,8 hores de mitjana (interval de 5 a 58 hores). En 17 casos es va realitzar hemodiàlisi. Els resultats de l'estudi van indicar que en 6 dels 9 pacients (67%) amb disfunció renal, la creatinina sèrica es va normalitzar. En els 10 pacients que inicialment tenien la funció renal normal, no es va desenvolupar cap lesió renal subseqüent. Divuit dels 19 pacients van sobreviure. Un pacient va morir per un xoc cardigènic el dia de l'ingrés. Es tractava d'un pacient amb una acidèmia greu que havia patit un infart miocardi just abans de ser admès.

Els únics efectes adversos possiblement relacionats amb el fomepizol van ser bradicàrdia, convulsions i mal de cap. A excepció de la convulsió generalitzada que va patir el pacient que va morir, en el context del seu infart de miocardi, la resta d'efectes adversos van ser transitoris (Taula XXVII, apartat IV.3.4).

Els resultats d'aquest estudi indiquen que el fomepizol es un antídot segur i efectiu en el tractament de la intoxicació per etilenglicol.

Taula XXVI. Característiques basals dels 19 pacients amb intoxicació per etilenglicol*				
Característiques	Tots els pacients (n=19)	Pacients amb lesió renal (n=9)	Pacients sense lesió renal (n=10)	Valor de p†
Sexe (H/D)	2/17	1/8	1/9	
Edat (anys) Promig (Interval)	41 (19 – 73)	43 (28 – 60)	40 (19 – 73)	0,55
Temps des de la ingesta d'etilenglicol fins al tractament amb fomepizol (h)‡ Promig (Interval)	11,4 (6,6 – 20,8)	15,1 (9,0 – 20,8)	9,6 (6,6 – 13,9)	0,004
Etilenglicol en plasma (mg/dL) Promig (Interval)	123 (24 – 446)	99 (24 – 213)	144 (26 – 446)	0,34
Glicolat en plasma (mg/dL) Promig (Interval)	89,7 (0 – 264,4)	159 (97,7 – 264,4)	28,1 (0 – 76,8)	<0,001
Creatinina sèrica (mg/dL) Promig (Interval)	1,5 (0,6 – 3,3)	2,2 (1,5 – 3,3)	0,9 (0,6 – 1,9)	<0,001
pH arterial § Promig (Interval)	7,24 (6,9 – 7,4)	7,14 (6,9 – 7,3)	7,34 (7,1 – 7,4)	<0,001
Bicarbonat sèric (mmol/L) Promig (Interval)	12,9 (4,0 – 28,0)	6,8 (4,0 – 9,8)	17,8 (5,0 – 28,0)	<0,001
Etanol plasmàtic (mg/dL) Promig (Interval)	60 (0 – 181)	63 (0 – 181)	58 (0 – 172)	0,087

*Per convertir els valors d'etilenglicol plasmàtic a mmol/L, multiplicar per 0,161. Per convertir els valors de glicolat plasmàtic a mmol/L, multiplicar per 0,132. Per convertir els valors de creatinina sèrica a µmol/L, multiplicar per 88,4. Per convertir els valors d'etanol plasmàtic a mmol/L, multiplicar per 0,217.

† Valor de p per la comparació entre pacients amb lesió renal i pacients sense lesió renal.

‡ El temps fins al tractament va ser desconegut per 4 pacients amb lesió renal.

§ El pH arterial no va ser determinat en un pacient sense lesió renal. (Adaptada de la referència N.163)

El segon subestudi del META va incloure 11 pacients intoxicats amb metanol.¹⁶⁵ El fomepizol va ser administrat a una dosi de càrrega de 15 mg/Kg seguida de 10 mg/kg cada 12 hores; després de 48 hores la dosi va ser incrementada a 15 mg/12h per contrarestar el metabolisme autoinduit del fomepizol. L'administració de l'antídot es va continuar fins una concentració sèrica de metanol <20 mg/dL. La mediana de duració del tractament amb fomepizol va ser de 30 hores (interval, 0,5 – 60 hores) rebent els pacients 4 dosis de mediana (interval, 1-4). La Taula XXVIII mostra les característiques clíniques inicials dels pacients i el desenllaç final. Set dels 11 pacients van ser sotmesos a hemodiàlisi després de l'administració de la dosi de càrrega de fomepizol. En aquest estudi 2 pacients van morir com a resultat de la intoxicació per metanol. A l'ingrés, ambdós

pacients estaven comatosos, presentaven signes de lesió cerebral anòxica, una acidèmia greu i tenien les concentracions plasmàtiques d'àcid fòrmic més elevades de tota la sèrie. Els 9 pacients restants van sobreviure tot i que alguns d'ells estaven inicialment comatosos amb nivells de pH per sota de 6,90, concentracions plasmàtiques de metanol molt elevades i amb greus dèficits visuals. Al final de l'estudi, cap pacient supervivent presentava dèficits visuals detectables relacionats amb la intoxicació per metanol.

Taula XXVIII. Característiques clíniques i demogràfiques dels 11 pacients amb intoxicació per metanol*							
Pacients (N.) Edat (anys)/sexe	Temps fins al tractament (h)	pH arterial	Metanol en plasma (mg/dL)	Àcid fòrmic en plasma (mmol/L)	Etanol en plasma (mg/dL)	Resultats	
1 38/H	12,7	7,46	75,3	ND	151,2	Recuperat	
2 42/D	Desconegut	7,21	66,9	20,6	104,3	Recuperat	
3† 32/M	6,3	7,38	38,8	ND	10,7	Recuperat	
4 61/M	>24,0	6,90	129,0	21,0	198,9	Recuperat	
5† 18/M	23,5	7,34	37,4	5,33	67,8	Recuperat	
6 53/M	26,4	7,38	612,1	9,89	89,1	Recuperat	
7† 34/F	3,3	7,44	36,7	0,48	ND	Recuperat	
8† 35/M	3,5	7,42	23,0	0,64	ND	Recuperat	
9 51/M	23,5	7,42	300,0	ND	10,9	Recuperat	
10 25/F	Desconegut	7,01	71,3	27,7	ND	Mort	
11 45/M	Desconegut	6,90	484,0	43,1	ND	Mort	

*Per convertir els valors de metanol plasmàtic a mmol/L, multiplicar per 0,312. Per convertir els valors d'àcid fòrmic plasmàtic a mg/dL, multiplicar per 4,6. Per convertir els valors d'etanol plasmàtic a mmol/L, multiplicar per 0,217.

†Pacients que no van ser sotmesos a hemodiàlisi. (Adaptada de la referència N. 165)

Els efectes adversos, observats en 6 dels 11 pacients, classificats com possiblement relacionats amb el fomepizol van ser: flebitis, dispèpsia, ansietat, agitació, singlot, reacció en el lloc d'infusió, taquicàrdia transitòria i erupció cutània. Els resultats d'aquest estudi indiquen que el fomepizol es un antídoto segur i efectiu en el tractament de la intoxicació per metanol (Taula XXIX, apartat IV.3.4).

IV.3.3 Resum

- L'evidència científica que recolza l'ús del fomepizol en la intoxicació aguda per metanol i etilenglicol es poc sòlida basada en estudis observacionals de series de casos.

- Les dades de seguretat observades mostren que el fomepizol es un fàrmac ben tolerat amb un mínim d'efectes adversos transitoris i de gravetat moderada.
- No s'han identificat estudis que comparin l'eficàcia i seguretat del fomepizol amb l'etanol. Tot i així, els resultats dels estudis amb fomepizol semblen indicar una superioritat d'aquest antídoto enfront a l'etanol en relació al perfil de seguretat i a la simplicitat en l'administració. El fomepizol presenta, respecte a l'etanol, la desavantatge de ser un antídoto significativament més car.

Alguns resultats preliminars observats indueixen a pensar en una disminució o eliminació de la hemodiàlisi en pacients seleccionats, fet que cal confirmar amb estudis addicionals.

IV.3.4 Taules d'evidència

Referència	Tipus estudis	Qualitat de l'evidència	Nº Taula
Borron et al. ¹⁶⁴	Serie de Casos	(-)	XXIV
Megarbane et al. ¹⁷²	Serie de Casos. Retrospectiu	(+)	XXV
Brent et al. ¹⁶³	Serie de Casos. Prospectiu	(+)	XXVII
Brent et al. ¹⁶⁵	Serie de Casos. Prospectiu	(+)	XXIX

INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>Intervenció: Administració de fomepizol oral (4 casos), endovenosa (dos casos) i ambdues vies (1 cas). La pauta va consistir en una dosi de càrrega i dosis posteriors cada 12 hores fins a concentracions indetectables d'etilenglicol plasmàtic.</p> <p>Període de seguiment: - Monitorització cardíaca durant tot l'estudi. - Determinacions analítiques incloent recompte sanguini, determinació de l'etilenglicol plasmàtic i dels gasos arterials, a intervals de 2 a 24 hores durant l'estudi.</p> <p>Nombre de pèrdues: No s'inclouen en l'anàlisi d'eficàcia, 4 pacients als quals no es va identificar una concentració d'etilenglicol en plasma >20 mg/dL o no complien altres criteris d'inclusió.</p>	<p>- Es van identificar 11 pacients amb concentració plasmàtica d'etilenglicol \geq 20 mg/dL.</p> <p>- La mediana del nombre de dosis va ser de 3 i la mediana de la dosi va ser de 800 mg (675 – 838 mg).</p> <p>- En el 36% (4/11) dels pacients es va evidenciar insuficiència renal (creatinina \geq 1,2 mg/dL).</p> <p>- Es va realitzar hemodiàlisi en el 27% (3/11) dels pacients (en dos casos per insuficiència renal i acidosi i en un cas, amb funció renal normal, per una concentració elevada d'etilenglicol en plasma [831 mg/dL]).</p> <p>- En el 64% (7/11) dels pacients amb funció renal normal no es va observar deterioració posterior de la concentració de la creatinina sèrica.</p> <p><u>Mortalitat</u> Dels 38 pacients que havien rebut fomepizol 1 va morir.</p>	<p>Els resultats indiquen que el fomepizol es efectiu i segur en el tractament de la intoxicació per etilenglicol.</p> <p>Els resultats indueixen a pensar que l'administració de fomepizol com a única teràpia es suficient en els pacients intoxicats per etilenglicol amb funció renal normal i sense desequilibris acid-base. En aquesta subpoblació, la hemodiàlisi seria innecessària.</p> <p><u>SEGURETAT</u> Els efectes adversos relacionats amb el fomepizol van incloure dolor o inflamació en el lloc de punció (2 casos), eosinofília transitòria (2 casos) i erupció cutània generalitzada (1 cas).</p>	<p>- Absència de grup control.</p> <p>- Estudi de mostra molt petita.</p>	<p>(-)</p>

INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>Intervenció: Administració endovenosa de fomepizol per via oral o endovenosa. La pauta d'administració variava segons el prescriptor. En general, s'administrava una dosi de càrrega de 15 mg/Kg de pes corporal cada 12 hores, seguida de dosis de 10 mg/kg cada 12 hores fins a una concentració de metanol en plasma indetectable.</p> <p>Període de seguiment: Valoració de l'agudesa visual fins a l'alta hospitalària.</p> <p>Nombre de pèrdues: No s'especifiquen.</p>	<p>- La mediana de la concentració plasmàtica inicial de metanol va ser de 50 mg/dL (interval de 4 a 146 mg/dL).</p> <p>- La gravetat clínica de la intoxicació per metanol (segons <i>Poisoning Severity Score</i>) va ser greu en 5 pacients, moderada en 4, lleu en dos i en tres pacients no es va identificar cap signe relacionat amb la intoxicació.</p> <p>- 10 pacients van ser tractats amb fomepizol endovenós i 4 amb fomepizol oral. La mediana de dosis necessària per assolir concentracions indetectables de metanol va ser de 2 (1 a 16). Aquells pacients amb concentracions plasmàtiques de metanol >50 mg/dL van rebre una mediana de dosis de 4 (interval de 1-16). En tres pacients la duració del tractament va ser de 8 dies.</p> <p>- A excepció dels pacients amb alteracions visuals, tots els pacients es van recuperar sense seqüeles. Els pacients que tenien valors de pH, de bicarbonat i de hiat aniónic anòmals els van normalitzar, sense recurrència al finalitzar l'administració de l'antídot.</p> <p>- Destacable, 4 pacients amb concentracions plasmàtiques de metanol \geq 50 mg/dL que no van rebre hemodiàlisi es van recuperar completament.</p>	<p>El fomepizol es mostra segur i efectiu en evitar o disminuir la toxicitat per metanol.</p> <p>L'administració del tractament amb fomepizol es més còmoda que la de l'etanol.</p> <p>Calen més estudis per definir el paper de la hemodiàlisi en la intoxicació per metanol.</p> <p><u>SEGURETAT</u> Es menciona únicament que el fomepizol va ser ben tolerat.</p>	<p>- Absència de grup control.</p> <p>- Estudi de mostra petita.</p> <p>- El fomepizol era iniciat en base a la sospita clínica d'exposició abans de que les concentracions de metanol fossin mesurades.</p> <p>- Tres pacients van rebre etanol a l'ingrés que es va haver de suspendre en tots ells, a les 12 hores següents de ser iniciat, degut a efectes adversos significatius (agitació i alteració de la consciència). Set pacients van rebre àcid fòlic i 8 tiamina i piridoxina.</p> <p>- L'hemodiàlisi va ser realitzada únicament en 4 pacients que tenien alteracions visuals.</p>	<p>(+)</p>

INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>Intervenció: Administració endovenosa de fomepizol en dosi de càrrega de 15 mg/Kg de pes corporal, seguits de 10 mg/Kg cada 12 hores durant 48 hores. Seguidament, 15 mg/Kg c/12h per compensar el metabolisme incrementat del fomepizol. Tractament fins una concentració plasmàtica d'etilenglicol < 20 mg/dL.</p> <p>Període de seguiment: Monitorització cardíaca durant tot l'estudi. Determinacions analítiques incloent recompte sanguini, determinació de l'etilenglicol plasmàtic i dels gasos arterials, a intervals de 2 a 24 hores durant l'estudi.</p> <p>Nombre de pèrdues: No s'inclouen en l'anàlisi d'eficàcia, 4 pacients als quals no es va identificar una concentració sèrica de metanol >20 mg/dL.</p>	<p>- En l'anàlisi d'eficàcia s'inclouen 19 pacients amb un promig d'edat de 41 ± 13 anys que van rebre una mitjana de 3,5 dosis de fomepizol (interval de 1 a 7) en un temps promig de 17,8 hores (interval de 5 a 58). - Les concentracions de fomepizol es van mantenir molt per sobre (15 a 30 µg/mL) de les necessàries per inhibir l'alcohol deshidrogenasa (0,8 mcg/mL).</p> <p><u>Mesura de la lesió renal</u> - Inicialment, el 47,3% (9/19) dels pacients presentava lesió renal amb concentracions elevades de creatinina sèrica (1,5 – 3,3 mg/dL). Aquests pacients es van presentar més tard, tenien una acidosi més greu i una concentració de glicolat més elevada (≥ 98 mg/dL) que els pacients amb creatinines sèriques normals (≤ 76,8 mg/dL). En 6 pacients d'aquest grup es van normalitzar els valors de creatinina sèrica i en 3, aquests valors van variar de 1,5 a 3,8 mg/dL després del tractament. No es va evidenciar dany renal en cap dels 10 pacients restants que inicialment tenien una creatinina sèrica normal.</p> <p><u>Glicolat plasmàtic i oxalat urinari</u> En tots els pacients es va disminuir la concentració plasmàtica de glicolat i l'excreció urinària d'oxalat. Aquesta inhibició de la producció dels metabòlits de l'etilenglicol va coincidir amb la resolució de l'acidosi metabòlica la qual cosa va succeir en una mitjana de 3 hores després d'iniciar la teràpia.</p> <p><u>Neurotoxicitat</u> Absent.</p> <p><u>Mortalitat</u> Un pacient amb acidosi extrema va morir.</p>	<p>L'administració precoç de fomepizol en la intoxicació per etilenglicol, evita la lesió renal inhibint la formació de metabòlits tòxics.</p> <p><u>SEGURETAT</u> S'inclouen els 4 malalts exclosos en l'anàlisi d'eficàcia. Efectes adversos possiblement relacionats amb el fomepizol: bradicàrdia (2 casos), convulsions (2 casos) i mal de cap (2 casos).</p>	<p>- Absència de grup control. - Estudi de mostra petita. - Es permetia hemodiàlisi després, de la dosi de càrrega si els pacients complien requeriments. Disset pacients van ser sotmesos a hemodiàlisis.</p>	<p>(+)</p>

INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>Intervenció: Administració endovenosa de fomepizol en dosi de càrrega de 15 mg/Kg de pes corporal, seguits de 10 mg/Kg cada 12 hores. Després de 48 hores les dosis van ser incrementades 15 mg/Kg c/12h per compensar el metabolisme incrementat del fomepizol. Tractament fins una concentració sèrica de metanol < 20 mg/dL.</p> <p>Període de seguiment: Monitorització cardíaca durant tot l'estudi. Determinacions de la bioquímica sanguínia i dels gasos arterials a intervals regulars. Determinacions de l'agudesa visual, recompte sanguini i tests de funció hepàtica, diàriament. Determinació del metanol plasmàtic, àcid fòrmic, etanol i fomepizol fins a 4 hores després del descens de la concentració del metanol per sota de 20 mg/dL. Els pacients van ser seguits 24 hores després de completar el tractament. En cas d'efectes residuals deguts al tòxic el seguiment es feia fins a resolució del quadre.</p> <p>Nombre de pèrdues: No s'inclouen en l'anàlisi d'eficàcia, 4 pacients als quals no es va identificar una concentració sèrica de metanol < 20 mg/dL.</p>	<p>Els pacients van rebre una mitjana de 4 dosis de fomepizol (interval de 1 a 10) en un temps promig de 30 hores (interval de 0,5 a 60). - Les concentracions de fomepizol es van mantenir $\geq 0,8 \mu\text{g/mL}$ (nivell diana) en tots els pacients, en el 98% de les determinacions realitzades. - A l'ingrés, 7 pacients tenien alteracions visuals presentant una concentració plasmàtica d'àcid fòrmic de 80 mg/dL amb un interval de 0 a 198 mg/dL. Els pacients sense alteracions visuals tenien una concentració plasmàtica d'àcid fòrmic de 7,4 mg/dL amb un interval de 0 a 24,5 mg/dL.</p> <p>- Després del tractament amb fomepizol la concentració plasmàtica d'àcid fòrmic va disminuir en tots els pacients amb resolució simultània de l'acidosi metabòlica, milloria en l'estat mental i signes i símptomes visuals. En tots els pacients en que es va poder valorar l'agudesa visual, aquesta va retornar al nivell basal al final de l'estudi.</p> <p><u>Mortalitat</u> - Dos pacients van morir. Aquests, en el moment de l'ingrés estaven comatosos, presentaven acidosis molt greu i les concentracions plasmàtiques d'àcid fòrmic més elevades de la sèrie.</p>	<p>El fomepizol es mostra segur i efectiu en el tractament de la intoxicació per metanol.</p> <p><u>SEGURETAT</u> Cap pacient va presentar hipoglucèmia després d'iniciar la teràpia amb fomepizol. - Els efectes adversos possiblement relacionats amb el fomepizol van ser: flebitis, dispèpsia, ansietat, agitació, singlot, reacció en el lloc de punció, taquicàrdia transitoria i erupció cutània. Tots aquests efectes adversos es van donar en 1 sol cas, a excepció de l'agitació que es va presentar en 2 casos. L'erupció cutània es va evidenciar en un pacient amb història d'al·lèrgia medicamentosa, no obstant no es va observar recurrència amb dosis posteriors de fomepizol.</p>	<p>- Absència de grup control. - Estudi de mostra petita. - Es permetia hemodiàlisi després, de la dosi de càrrega si els pacients complien requeriments. Set pacients van ser sotmesos a hemodiàlisis. - Tots els pacients van rebre tractament amb folats.</p>	<p>(+)</p>

IV.3.5 Nivell d'evidència científica

*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*²⁸

**FOMEPIZOL EN LA INTOXICACIÓ
PER METANOL I ETILENGLICOL:
NIVELL D'EVIDÈNCIA 3**

Nivell d'evidència	Tipus d'estudi
1++	Metanàlisi de gran qualitat, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats o assaigs clínics aleatoritzats amb molt baix risc de biaixos
1+	Metanàlisi ben realitzats, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats o assaigs clínics aleatoritzats amb baix risc de biaixos
1-	Metanàlisi, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats o assaigs clínics aleatoritzats amb alt risc de biaixos
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos-controls. Estudis de cohorts o de casos-controls d'alta qualitat amb molt baix risc de biaixos i una alta probabilitat de que la relació sigui causal
2+	Estudis de cohorts o de casos-controls ben realitzats amb baix risc de biaixos i una moderada probabilitat de que la relació sigui causal
2-	Estudis de cohorts o de casos y controls amb alt risc de biaixos i una important probabilitat de que la relació no sigui causal
3	Estudis no analítics, com informes de casos (<i>case reports</i>), series de casos.
4	Opinió d'experts.

IV.4 HIDROXOCOBALAMINA. INTOXICACIÓ PER CIANUR

IV.4.1 PATOLOGIA: INTOXICACIÓ PER CIANUR

IV.4.1.1 Antecedents

El cianur és un producte químic àmpliament utilitzat en la indústria i que també s'ha identificat com a substància resultant de la piròlisi de materials molt comuns, tant naturals com sintètics. La toxicitat aguda per cianur es pot produir a través de la via respiratòria, la via digestiva i també la dèrmica. L'exposició al fum d'un incendi o la manipulació de productes cianogènics en un entorn industrial poden ser l'origen d'una intoxicació per cianur. La font natural de cianur la constitueixen els glucòsids cianogènics que es troben en moltes espècies vegetals com les dels gèneres *Manihot sp*, *Linum sp*, *Lotus sp*, *Phaseolus sp*, *Sorghum sp* i *Prunus sp*.¹⁷³ Un consum crònic de iuca (*Manihot esculenta*) no processada o incorrectament tractada pot provocar toxicitat per cianur.¹⁷⁴ La iuca es una de les fonts més importants d'alimentació per a milions de persones en els tròpics. No obstant, per que sigui apte pel consum humà, i obtenir-ne farina, l'arrel d'aquesta planta ha de patir una sèrie de processos. Entre les espècies del gènere *Prunus* hi trobem aliments habituals en el nostre medi com les cireres, els albercocs, els préssecs i les ametlles amargues que contenen, en les seves llavors, el glucòsid amigdalina, una substància que mitjançant les bacteries intestinals pot ser transformada a cianur.¹⁷⁵ No obstant, aquesta es una font que contribueix molt poc al risc d'intoxicació en comparació a l'exposició ocupacional o a la inhalació de fum d'incendis.¹⁷⁶

La utilització del cianur com a arma terrorista constitueix en l'actualitat una amenaça real. Es tracta d'un producte abundant que es pot aconseguir amb facilitat, no requereix coneixements especials d'ús, i es capaç de causar confusió massiva, pànic i alarma social, qualitats que afavoreixen el seu ús com a arma química del terrorisme.^{176,177}

La intoxicació per cianur es infreqüent però encara potencialment letal. En un període de 10 anys entre el 1993 i el 2002 el Programa de vigilància d'exposició toxicològica (*Toxic Exposure Surveillance System, TESS*), als Estats Units, va registrar 3.165 exposicions humanes al cianur. Divuit (2,5%) d'aquestes exposicions van produir la mort i 413 (13%) van ocasionar efectes de moderats a greus.¹⁷⁸ Segons dades aportades per l'AAPCC, també als Estats Units, a l'any

2005 es van comptabilitzar 220 casos d'intoxicació per cianur dels 2,4 milions de casos d'intoxicacions comunicats. Cal dir que la naturalesa voluntària d'aquestes comunicacions constitueix una limitació d'aquest registre.¹⁷⁹

L'Asociación Española de Toxicología Clínica (AETOX) publica anualment (des de l'any 1999) uns informes tècnics que recullen els casos d'intoxicació per productes químics atesos als Servei d'Urgències d'hospitals espanyols. Conforme a aquestes dades, a l'any 2000 es mencionen 2 casos d'intoxicació per cianhídric i al 2007 es cita un cas de sospita d'intoxicació per l'associació de cianhídric i monòxid de carboni que va ser tractat amb hidroxocobalamina. En els casos registrats en aquests informes, es constata que els gasos que provoquen toxicitat sistèmica com el monòxid de carboni, l'àcid cianhídric o el butà, entre altres, constitueixen molt sovint la causa de les intoxicacions, amb un clar predomini pel monòxid de carboni. Com se sap, el monòxid de carboni té una presència molt ubiqua a l'ambient doncs es emès en totes les combustions, incloent la del tabac. L'àcid cianhídric pot produir-se també en certs tipus d'incendis en funció dels materials de combustió essent possible que la seva presència en la casuística dels incendis sigui infra estimada degut a la dificultat per a la seva demostració analítica i a la confusió dels símptomes amb la intoxicació per monòxid de carboni.¹⁸⁰

IV.4.1.2 Etiologia

IV.4.1.2.a Intoxicació per fum d'incendis. L'àcid cianhídric, també denominat cianur d'hidrogen, és un gas que es produeix per la combustió, a altes temperatures, de substàncies nitrogenades naturals (fusta, paper, seda, llana) o sintètiques (poliuretans, resines, plàstic...), habituals en els materials de construcció, mobiliaris i utensilis domèstics.¹⁸¹ A la toxicitat produïda per la inhalació del cianur d'hidrogen en un incendi, cal afegir la que ocasiona el monòxid de carboni i també la corresponent a la resta de productes irritants o tòxics presents en el fum. Històricament, la morbiditat i mortalitat produïdes per la inhalació de fum eren associades al monòxid de carboni principalment. Avui se sap que el cianur produït, fruit d'aquesta combustió, és probablement el principal responsable de les morts ocasionades per la inhalació de fum dels incendis.¹⁸²

El cianur d'hidrogen només es manté estable en sang durant 1 hora, per tant, la seva determinació obliga a la obtenció immediata de la mostra sanguínia. Això no succeeix amb el monòxid de carboni el qual genera carboxihemoglobina estable en sang durant molt més temps. Aquest fet ha propiciat que moltes morts

hagin estat atribuïdes, erròniament, al monòxid de carboni i no al cianur d'hidrogen¹⁸³. En un estudi en el que es va mesurar el nivell de cianur en sang en víctimes d'un incendi, a l'arribada de les assistències mèdiques, es va demostrar que el promig de les concentracions sanguínies de cianur eren inversament proporcionals a la possibilitat de sobreviure i que, en algunes de les víctimes mortals, aquestes concentracions eren potencialment letals mentre que els de carboxihemoglobina es trobaven dins de l'interval considerat no tòxic (Fig. 7).¹⁸²

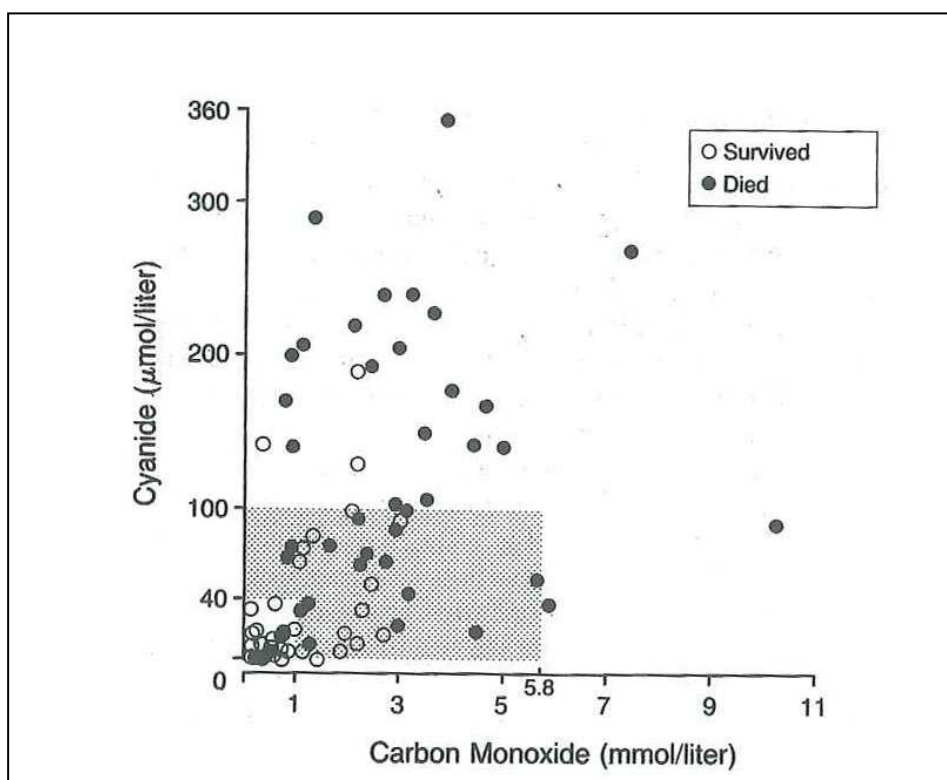


Fig. 7. Correlació entre les concentracions sanguínies de monòxid de carboni i les de cianur en les víctimes de l'incendi que van morir i les que van sobreviure. Les concentracions sanguínies de cianur i monòxid de carboni per sota de 40µmol/L i 1mmol/L, respectivament, van se considerades no tòxiques (quadrat blanc inferior esquerra); aquelles concentracions ≥ 40 a < 100 µmol/L pel cianur i de 1 a 5,8 mmol/L pel monòxid de carboni van ser considerades potencialment tòxiques (àrea ombrejada); i aquelles ≥ 100 µmol/L de cianur i $\geq 5,8$ mmol/L de monòxid de carboni van ser considerades potencialment letals. (Adaptada de la referència N. 182)

IV.4.1.2.b Intoxicacions en l'àmbit laboral. Aquestes es relacionen amb la utilització de diversos productes cianogènics amb nombrosos usos industrials. Per exemple: (i) el cianur d'hidrogen en la fabricació d'insecticides i raticides, (ii) les sals de cianur altament dissociables (cianur de sodi, de potassi, de calci, d'amoni) en la realització d'anàlisi clínics en el laboratori, la producció de la indústria farmacèutica, la fotografia industrial i, (iii) els cianurs halogenats (bromur de cianògen) utilitzats en la desinsectació per fumigació i els nitrils (acetonitril, acrilonitril, butironitril) emprats en la fabricació de fibres sintètiques i de resines termoplàstiques. Els nitrils no són tòxics *per se* sinó que al ser ingerits pateixen una biotransformació mitjançant el citocrom P450 amb alliberament de cianur als medis biològics.^{174,184}

La intoxicació produïda per aquestes substàncies pot ser deguda a una inhalació de vapors, a una ingesta o a una projecció de líquid, depenent del producte. Per exemple, la intoxicació de les sals de cianur es tradueix a la vegada en una absorció intestinal de l'ió cianur i en la inhalació del cianur d'hidrogen gasós produït per l'àcid clorhídric de l'estomac.¹⁸⁴

IV.4.1.2.c Intoxicació intencionada. Els intents d'autòlisi per absorció de sals de cianur són inusuals. Generalment es tracta d'intoxicacions massives i greus. A l'any 1978 el cianur potàssic va ser utilitzat pel suïcidi col·lectiu induït per Jim Jones, fundador i guia del Temple del Poble, a la Guyana Francesa amb el resultat de 913 morts. Al 1982, a l'àrea de Chicago es van produir 7 morts per la ingesta d'unes càpsules de Tylenol® (paracetamol) adulterades amb cianur.¹⁷⁷

El cianur també s'ha utilitzat com arma de guerra. Els francesos van fer servir 400.000 tones d'aquest producte en la Primera Guerra Mundial. Presumptament, el Japó va utilitzar cianur contra la Xina en la Segona Guerra Mundial i l'Irak el podia haver emprat contra els kurds als anys 80. També, els nasis van utilitzar gas cianur com a mètode d'exterminació de presoners en els camps de concentració. Avui en dia, cap país no pot ignorar la possibilitat d'un atemptat terrorista amb armes químiques entre les que s'inclou el cianur, catalogat com a "asfixiant mitocondrial".^{178,185} El complot d'Al-Qaeda per usar gas cianur al metro de Londres, finalment frustrat (2002), les detencions arran de la sospita de conspiració per introduir cianur en el subministrament d'aigua de l'ambaixada americana a Roma (2002) o l'anunci del Departament de Seguretat dels Estats Units manifestant que Al-Qaeda havia desenvolupat un mecanisme per dispersar

cianur als sistemes d'aire condicionat, són exemples clars de la possible utilització del cianur com a arma química del terrorisme.¹⁷⁷

IV.4.1.2.d Intoxicació iatrogènica de cianur. El nitroprussiat sòdic, un potent agent hipotensor, d'administració endovenosa, conté quatre grups cianur en la seva molècula. En tractaments crònics, a dosis elevades i/o en pacients amb insuficiència renal o hepàtica, l'administració de nitroprussiat sòdic pot produir toxicitat deguda a una acumulació de cianur.^{186,187}

L'exposició al cianur també pot derivar de l'ús de la medicina alternativa. La amigdalina, una substància derivada de les llavors d'albercoc i de préssec (de nom comercial Laetrile®) va ser introduïda als Estats Units en els anys 50 com a tractament antineoplàstic. Aquest producte va ser la causa d'alguns casos de toxicitat greu per cianur.^{188,189} L'amigdalina es una substància que al ser ingerida és biotransformada per les β -*D*-glucosidases intestinals alliberant glucosa, aldehyd i també cianur d'hidrogen. A pesar de que existeixen dades demostrant la falta d'eficàcia d'aquesta substància, en el tractament contra el càncer, encara està disponible via Internet.¹⁷⁴

IV.4.1.3 Fisiopatologia

IV.4.1.3.a Toxicocinètica del cianur

El cianur es tòxic a través de totes les vies d'exposició: inhalació, ingesta, pell intacta i mucoses. Després de ser absorbit es ràpidament distribuït presentant un volum de distribució aparent estimat de 1,5 L/Kg. Aproximadament, un 60% del cianur s'uneix a les proteïnes plasmàtiques. El cianur es metabolitzat en el fetge utilitzant diferents mecanismes. La via majoritària es la conversió enzimàtica a tiocianat, reacció catalitzada per una enzima endògena, la rodanasa, en presència de tiosulfat com a donador de grups sulfat. El tiocianat es eliminat per via renal. Tot i que el tiocianat és un metabòlit virtualment no tòxic pot produir clínica si les seves concentracions en sang son molt elevades, per exemple, en la insuficiència renal.¹⁷⁴ Altres vies minoritàries de biotransformació del cianur inclouen la combinació amb la hidroxocobalamina per formar cianocobalamina, la oxidació a àcid fòrmic i diòxid de carboni i la reacció amb la cisteïna. El cianur es excretat pel ronyó com a tiosulfat principalment, també com a cianocobalamina, unit a la cisteïna i oxidat. Una petita quantitat de cianur no metabolitzat es eliminat per la orina, la suor i la respiració.¹⁷⁵

IV.4.1.3.b Mecanisme d'acció del cianur

La dosi de cianur requerida per produir toxicitat depèn de la forma en que es presenti (gas o sal), la durada i la via d'exposició.

La toxicitat dels productes cianogènics està relacionada amb la seva capacitat per alliberar ions cianur, un potent verí cel·lular. Un cop absorbit, l'ió cianur s'uneix, de forma reversible, a l'ió fèrric de la citocrom oxidasa a₃ de la mitocòndria impedit el transport d'electrons. Com a conseqüència, s'inhibeix l'últim pas de la fosforilació oxidativa la qual cosa provoca una depleció de l'adenosina trifosfat intracel·lular i la manca de transferència d'electrons a l'oxigen. La incapacitat de l'organisme per utilitzar l'oxigen per a la producció d'energia indueix un metabolisme cel·lular anaeròbic i, subseqüentment, un increment de la formació d'àcid làctic. Aquest cúmul d'àcid làctic condueix a una acidosi metabòlica. Aquells òrgans amb una gran demanda d'oxigen, com el cervell i el cor, són els més susceptibles de patir els efectes de la intoxicació per cianur.¹⁹⁰

IV.4.1.4 **Clínica**

La intoxicació per cianur es manifesta amb signes i símptomes molt similars als produïts per altres causes d'hipòxia cel·lular. Entre els signes més comuns podem citar l'alteració de l'estat mental, la midriasi, el vòmit, les convulsions i/o el coma. Entre els símptomes s'inclouen el mal de cap, la confusió, la dispnea, la sensació d'opressió toràcica i les nàusees. A més, el malalt presenta alteracions de les seves constants vitals en forma d'hipertensió, taquipnea i hiperpnea, en la fase precoç, i d'hipotensió, bradipnea i l'apnea, en la fase tardana, que poden conduir al col·lapse cardiovascular. S'observa també, una concentració de lactat ≥ 8 mmol/L i una elevada saturació d'oxigen venós.^{184,191} L'inici de les manifestacions clíniques després de la intoxicació per cianur es, normalment, immediat (inferior a cinc minuts) si la via d'exposició ha estat la inhalada i d'aparició més tardana si ha estat la via digestiva. No obstant, el debut de la clínica sempre estarà condicionat al grau d'exposició al tòxic.^{185,191}

Cal recordar, que en el cas de la inhalació del fum dels incendis, la gravetat de la intoxicació cianhídrica es veu incrementada per la co-intoxicació amb monòxid de carboni i la disminució d'oxigen en l'ambient causat per l'incendi.¹⁸⁵

Respirar un ambient amb concentracions d'àcid cianhídric superiors a 50 ppm suposa un risc per la salut i concentracions superiors a 300 ppm poden ser letals en pocs minuts. Una concentració de cianur en sang superior a 2 mg/L causa

toxicitat essent de risc vital si la concentració supera els 3 mg/L.¹⁸⁵ Per un adult, s'estima que una dosi oral de cianur potàssic o sòdic de 200 mg es mortal.¹⁷⁴

IV.4.2 TRACTAMENT ANTIDÒTIC: HIDROXOCOBALAMINA

IV.4.2.1 Antecedents

La hidroxocobalamina (vitamina B_{12a}) es una precursora de la cianocobalamina (vitamina B₁₂). La cianocobalamina te un paper vital en l'activitat d'algunes enzimes de l'organisme humà. Es essencial en la formació de material genètic de les cèl·lules i particularment important en la maduració dels glòbuls rojos de la sang i en determinades funcions neurològiques.¹⁹²

La molècula d'hidroxocobalamina conté un àtom de cobalt que comporta un grup hidroxil mitjançant el qual es pot unir equimolecularment als ions cianur per formar cianocobalamina¹⁹³ (Fig.8).

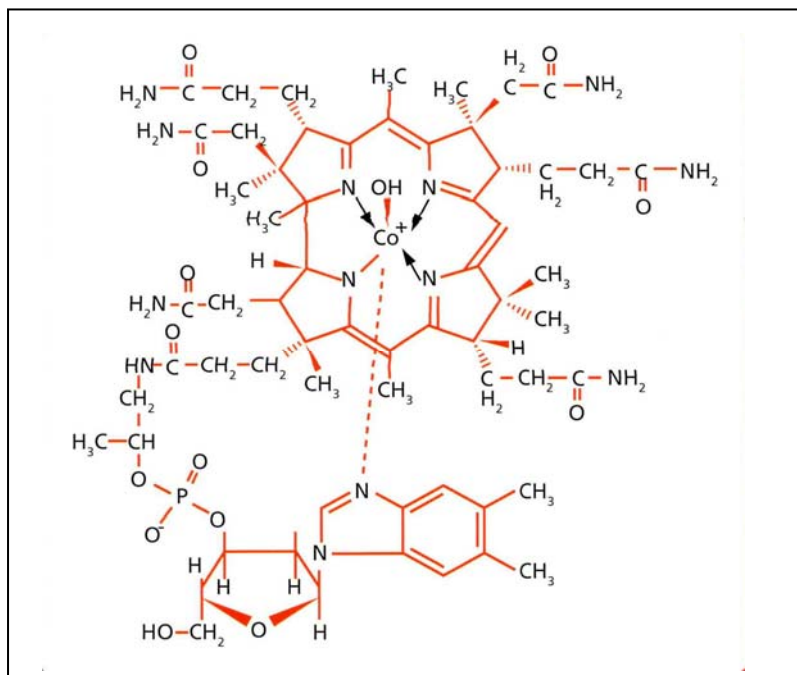


Fig.8 Estructura química de la hidroxocobalamina

La hidroxocobalamina va ser autoritzada per la EMA, com a tractament específic de la intoxicació per cianur al Novembre del 2007 i anteriorment per la FDA, al Desembre del 2006.¹⁹⁴ No obstant, la seva capacitat antidòtica ja havia estat reconeguda molt abans essent utilitzada a Europa durant dècades. A França, es va començar a utilitzar als anys 70 i a l'any 1996 les autoritats sanitàries d'aquest país van aprovar el seu ús com antídoto en la intoxicació per cianur.¹⁹⁵ A Espanya, la hidroxocobalamina es va començar a emprar a l'any 2000 en el tractament de pacients crítics intoxicats per cianur a l'inhalar fum dels incendis.¹⁹⁶

Cal dir que l'aprovació i comercialització de la hidroxocobalamina com antídoto de la intoxicació per cianur, ha suposat la disponibilitat d'una presentació farmacèutica (CIANOKIT[®] vial de 2,5 g d'hidroxocobalamina)¹⁸⁴ adaptada a la seva utilització en la medicina d'urgència. Fins aleshores, la hidroxocobalamina comercialment disponible (amp de 10 mg en 2 mL), adient pel tractament de l'anèmia perniciosa i o altres dèficits de vitamina B₁₂, comportava la necessitat de disposar i trencar de 250 a 500 ampolles per aconseguir les dosis apropiades del tractament antidòtic. Aquesta "adequació" de la medicació, no solament resultava absurda enfront d'una situació d'urgència sinó que també podia causar problemes d'estabilitat, raons per les quals l'ús de la hidroxocobalamina es trobava molt limitat.¹⁹⁶

IV.4.2.2 Farmacocinètica

La hidroxocobalamina s'uneix significativament a les proteïnes plasmàtiques i a compostos fisiològics de baix pes molecular per formar diversos complexos de cobalamina-III mitjançant la substitució del lligam hidroxil. Les cobalamines-(III) de baix pes molecular formades, inclosa la hidroxocobalamina, es denominen cobalamines-(III) lliures. La suma de les cobalamines lliures i les unides a les proteïnes es coneix com a cobalamines-(III) totals.¹⁸⁴

La semivida d'eliminació de les cobalamines-(III) totals es de 26-31 hores.¹⁷⁴

Almenys un 60-70% de la dosi administrada es excretada per la orina, majoritàriament en les primeres 24 hores. No obstant, la coloració rogenca de la orina, deguda a l'àtom de cobalt, pot perdurar fins a 35 dies després de la perfusió endovenosa.¹⁸⁴

IV.4.2.3 Fonament de la utilització de l'antídot

Com s'ha comentat anteriorment, l'organisme disposa d'un sistema de defensa majoritari per lluitar contra els efectes de la intoxicació per cianur: l'enzim hepàtic rodanasa transforma els cianurs en tiocianats que són uns compostos molt menys tòxics i s'eliminen fàcilment per via urinària. No obstant, el sistema enzimàtic fisiològic és insuficient per contrarestar una intoxicació cianhídrica greu.

En la intoxicació per cianur, l'àcid cianhídric inhibeix la utilització cel·lular de l'oxigen bloquejant la citocromoxidasa mitocondrial. La hidroxocobalamina és capaç d'anular aquesta inhibició doncs presenta una gran afinitat pel cianur al que s'uneix directament per formar cianocobalamina, compost no tòxic i fisiològicament molt estable que es elimina en la orina. Aquesta acció permet alliberar la cadena respiratòria mitocondrial i restablir la respiració cel·lular aeròbica.¹⁹¹

IV. 4.2.4 Evidència científica

L'efectivitat de la hidroxocobalamina com antídot de la intoxicació per cianur va ser demostrada per primera vegada en rates a l'any 1952 i, des deleshores, en els subseqüents estudis en models animals en els que s'ha provat amb aquest propòsit.¹⁹⁷

La capacitat antidòtica de la hidroxocobalamina, en humans, es va estudiar en les investigacions portades a terme per Cottrell et al.¹⁹⁸ al 1978. En aquest estudi, els pacients que rebien nitroprussiat sòdic, un tòxic potencial de cianur, rebien concomitantment, com a profilaxi, una perfusió d'hidroxocobalamina a dosi de 25mg/h. Es va observar que les petites quantitats de cianur produïdes per la teràpia amb nitroprussiat eren neutralitzades per la hidroxocobalamina. Aquest medicament reduïa en un 60% les concentracions plasmàtiques de cianur.

En un altre estudi, realitzat amb grans fumadors que tenien concentracions de cianur en sang superiors a les normals però molt inferiors a les que ocasionarien una intoxicació clínica evident ($<2\mu\text{g/L}$), l'administració de 5 g d'hidroxocobalamina endovenosa, va disminuir, significativament, les concentracions sanguines de cianur en un 59% al mateix temps que va augmentar la seva excreció urinària.¹⁹⁹

En un estudi prospectiu i observacional es va avaluar la resposta a l'ús d'hidroxocobalamina, administrada prehospitalàriament, en pacients amb una

RESULTATS

presumpta intoxicació per cianur que havien inhalat fum d'un incendi.²⁰⁰ Aquest estudi, realitzat entre el juny de 1987 i el febrer de 1994, va incloure les víctimes d'incendis, ateses per la brigada de bombers de Paris, que complien els següents requisits: ser majors de 15 anys, tenir restes de sutge a la boca, al nas o en expectoració, presentar deteriorament de l'estat neurològic i ser admesos a la unitat de cures intensives de l'hospital. La hidroxocobalamina era administrada en el lloc del sinistre i/o en arribar a la unitat de cures intensives, a dosis de 5 g en perfusió endovenosa, durant 15-30 minuts. En funció de la resposta clínica, aquesta perfusió podia ser repetida una o dues vegades, sense sobrepassar la dosi màxima total de 15 g d'hidroxocobalamina. La intoxicació per cianur era confirmada, a posteriori, a partir d'una extracció sanguínia efectuada en el lloc del sinistre. El llindars de concentració tòxica i potencialment letal de cianur en sang van ser predefinits com una concentració de cianur $\geq 39 \mu\text{mol/L}$ i de $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ respectivament. Alguns resultats d'aquest estudi es mostren a la Taula XXX.

Taula XXX: Resultats obtinguts en tots els pacients i en els diferents subgrups (definitos per la concentració de cianur inicial i la presència o no d'aturada cardíaca)					
	Població	Concentració inicial de cianur		Aturada cardíaca	
		Total	$\geq 39 \mu\text{mol/L}$	$< 39 \mu\text{mol/L}$	SI
	N=69	N=42	N=21	N=15	N=54
Supervivència n(%)	50 (72)	28 (67)*	18 (86)	2 (13)	48 (89)
Mort n(%)	19 (28)	14 (33)	3 (14)	13 (87)	6 (11)
Anòxia cerebral	13	9	2	13	0
Shock sèptic	5	4	1	0	5
Pneumònia	1	1	0	0	1
Trastorns neurològics n(%)	66 (96)	41 (98)	19 (90)	15 (100)	51 (94)
Curació n(%)	38 (58)	21 (51)	13 (68)	2 (13)	36 (71)
Seqüeles	9 (14)	6 (15)	3 (16)	0 (0)	9 (18)
Mort	19 (29)	14 (34)	3 (16)	13 (87)	6 (12)

* El percentatge de pacients que van sobreviure amb una concentració inicial de cianur en sang $\geq 39 \mu\text{mol/L}$ i $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ va ser del 74% (17 de 23) i del 62% (8 de 13), respectivament. Entre els pacients que tenien concentracions de cianur $\geq 200 \mu\text{mol/L}$ la taxa de supervivència va ser del 50% (3/6).²⁰⁰

Es van incloure 69 pacients, dels quals 63 disposaven de mostra sanguínia avaluable. La presència d'intoxicació cianhídrica va ser confirmada en el 67% (42/63) dels pacients. La taxa de supervivència global (pacients intoxicats i no intoxicats per cianur) va ser del 72% (50/69). Dinou pacients van morir essent la causa principal de la mort l'anòxia cerebral (13/19), tots ells amb aturada cardíaca en el lloc de l'incendi. En la resta de víctimes mortals (6/19) les complicacions infeccioses van ser la causa de la mort. L'administració d'hidroxicobalamina als pacients amb intoxicació clínica confirmada es va associar a una supervivència del 67% (28/42). Gairebé la totalitat d'aquests pacients (41/42) presentaven alteracions neurològiques abans de l'administració de l'antídot. Els resultats de l'estudi van mostrar que en el 51% (21/42) dels casos la neurotoxicitat es va resoldre sense conseqüències. És de destacar que l'administració d'hidroxicobalamina es va associar amb una millora de l'estat hemodinàmic dels pacients intoxicats, inclosos els que van ser trobats amb parada cardiorrespiratòria, mantenint-se l'estabilitat hemodinàmica d'aquells que no van resultar intoxicats. En relació a la seguretat de la hidroxicobalamina, 19 pacients van presentar reaccions adverses associades a l'administració de l'antídot, els més comuns va ser la cromaturia (n=6), la coloració rogenca de la pell (n=6) i la hipertensió (n=3). No es va informar de cap reacció al·lèrgica ni de cap aconeteixement advers greu (Taula XXXI, apartat IV.4.4).

Els resultats d'aquest estudi ens mostren que el perfil de seguretat de la hidroxicobalamina permet el seu us empíric, en l'àmbit prehospitalari, en els pacients crítics amb una presumpta intoxicació cianhídrica causada per l'inhalació del fum d'un incendi.

Fortin JL et al.²⁰¹ presenten els resultats de 8 anys d'experiència, en les unitats medicalitzades de bombers de Paris, en l'ús prehospitalari d'hidroxicobalamina. Es tracta d'un estudi retrospectiu en el que es van revisar les dades mèdiques de víctimes amb sospita d'intoxicació per cianur produïda per la inhalació del fum de l'incendi. Aquestes dades provenien dels formularis complimentats en el lloc del sinistre i, quan estaven disponibles, dels informes a l'arribada a l'hospital. La informació recollida feia referència a la supervivència i a altres variables de mesura de l'eficàcia com l'estat neurològic considerant les variacions de l'Escala de Coma de Glasgow (GCS), la pressió sistòlica abans, durant i després de l'administració d'hidroxicobalamina així com els percentatge de pacients hemodinàmicament inestables amb recuperació d'aquest estat després de

RESULTATS

l'administració de l'antídot, i la recuperació de la circulació espontània en aquells pacients amb parada cardíaca inicial. Alguns d'aquests resultats es presenten en la Taula XXXII.

Taula XXXII: Resultats de supervivència i causes de la mort en la població total i en les subpoblacions de l'estudi						
	Població total	Població avaluada	Parada cardíaca	Shock	Trastorns Neurològics	Sense signes predominants d'intoxicació per cianur
	N=101	N= 72	N=38	N=5	N=46	N=12
Supervivència	30 (29,7)	30 (41,7)	2 (5,3)	3 (60,0)	20 (43,5)	5 (41,7)
Mort n(%)	42 (41,6)	42 (58,3)	34 (89,5)	1 (20,0)	6 (13,0)	1 (8,3)
En el lloc de l'incendi	17 (16,8)	17 (23,6)	17 (44,7)	0	0	0
A l'hospital	25 (24,8)	25 (34,7)	17 (44,7)	1 (20,0)	6 (13,0)	1 (8,3)
Dades desconegudes n(%)	29 (28,7)	0	2 (5,3)	1 (20,0)	6 (43,5)	6 (50,0)
Causes de la mort n(%)						
Aturada cardíaca	18 (42,9)	18 (42,9)	18 (52,9)	-	-	-
Fallida multiorgànica	10 (23,8)	10 (23,8)	4 (11,8)	1 (100)	4 (66,7)	1 (100)
Anòxia cerebral	10 (23,8)	10 (23,8)	10 (29,4)	-	-	-
Altres	4 (9,5)	4 (9,5)	2 (5,9)	-	2 (33,3)	-
Temps fins a la mort (dies)						
Mitja ±DE	4,0 ±6,3	4,0 ±6,3	1,9 ±1,8	3,0 ±0,0	14,8±11,2	9 ±0,0
Mediana (interval)	1 (1-30)	1 (1-30)	1 (1-8)	3	17 (2-30)	9

DE: Desviació estàndard.²⁰¹

Des de 1995 fins al 2003, 101 pacients van rebre una solució de 5 g (70 mg/Kg si eren nens) d'hidroxocobalamina mitjançant una perfusió endovenosa de 15 - 30 minuts, amb la opció d'una segona dosi en funció de la resposta clínica. En aquest estudi no es va realitzar cap extracció de sang per determinar les concentracions de cianur. La presentació clínica inicial de la majoria de pacients (89/101) era o bé una parada cardíaca inicial, o inestabilitat hemodinàmica, o shock, o deterioració neurològica. Dels pacients que van rebre hidroxocobalamina, 30 van sobreviure i 42 van morir (17 en el lloc del sinistre i 25 en la unitat de cures intensives); es desconeixen les dades de supervivència dels 29 restants degut a la dificultat en trobar les seves històries clíniques. Excloent aquests últims, la taxa de supervivència va ser del 41,7% (30/72). En els pacients no sedats farmacològicament (n=52), la mitjana (DE) en la puntuació de la GCS es va incrementar des de 7,9 (5,4) a 8,5 (5,7) després de l'administració

d'hidroxocobalamina. En aquells no sedats farmacològicament i que mostraven alteració neurològica (n=18), la puntuació en la GCS va millorar en 9, no va canviar en 8 i va empitjorar només en 1. Es va produir una milloria hemodinàmica en els pacients inicialment inestables (n=12) ja que en 9 d'ells es va recuperar una pressió arterial sistòlica adequada amb una mitjana de 30,6 minuts des de l'inici de la perfusió d'hidroxocobalamina. Un total de 38 pacients van ser trobats en parada cardíaca dels quals 21 van tornar a mostrar circulació espontània després del tractament amb hidroxocobalamina en el lloc de l'incendi. No obstant, la majoria d'ells (19 de 21) van morir en el termini de 1 a 8 dies després del seu ingrés. Els efectes adversos observats possiblement relacionats amb l'administració de l'antídot, van ser la coloració rogenca de la orina o de la pell (n=5) i el erupció cutània (n=1). No es va informar de cap esdeveniment advers greu (Taula XXXIII, apartat IV.4.4).

Els resultats d'aquest estudi ens mostren una avaluació important de l'efectivitat i la seguretat de l'ús de la hidroxocobalamina en les condicions reals d'ús. A pesar de les limitacions de l'estudi, entre les que s'inclou la inexistència d'un grup control i que els autors justifiquen per raons ètiques, la manca de correlació entre la simptomatologia i les concentracions de cianur o les pròpies d'un estudi retrospectiu (manca d'informació), es conclou que la hidroxocobalamina ofereix una relació risc-benefici que permet la seva utilització extrahospitalària en els pacients crítics víctimes d'un incendi.

Per tal de corroborar els resultats dels dos estudis anteriors (Borron SW *et al*²⁰⁰ i Fortin JL²⁰¹) i demostrar amb evidència científica l'ús empíric de la hidroxocobalamina, es va realitzar un estudi de distribució aleatòria, doble cec, controlat amb placebo i amb dosis ascendents d'hidroxocobalamina, en voluntaris sans.¹⁹⁵ L'objectiu d'aquest treball va ser valorar la seguretat, tolerabilitat i la farmacocinètica de la hidroxocobalamina. Declaren els autors que aquest estudi no podia haver estat realitzat amb víctimes d'intoxicació per cianur per raons ètiques. Van participar a l'estudi 136 voluntaris els quals van ser aleatoritzats desigualment (3:1) en funció de les dosis administrades d'hidroxocobalamina:

- Subgrup 1: 2,5 g d'hidroxocobalamina (en perfusió de 7,5 minuts),
- Subgrup 2: 5 g d'hidroxocobalamina (en perfusió de 15 minuts),
- Subgrup 3: 7,5 g d'hidroxocobalamina (en perfusió de 22,5 minuts),
- Subgrup 4: 10 g d'hidroxocobalamina (en perfusió de 30 minuts).

En total, 102 voluntaris van rebre hidroxocobalamina i 34 placebo.

RESULTATS

Els dos efectes adversos referits amb més freqüència van ser la cromaturia autolimitada (orina de color vermell) i l'enrogiment transitori de la pell. La Taula XXXIV mostra la incidència dels efectes adversos comunicats.

Taula XXXIV: Nombre (percentatge) de voluntaris amb reaccions adverses relacionades amb l'administració d'hidroxicobalamina								
Braç de tractament	Hidroxicobalamina 2,5 g		Hidroxicobalamina 5 g		Hidroxicobalamina 7,5 g		Hidroxicobalamina 10 g	
	Actiu N=9	Placebo N=3	Actiu N=66	Placebo N=22	Actiu N=9	Placebo N=3	Actiu N=18	Placebo N=6
Cromaturia	9 (100)	0 (0)	66 (100)	0 (0)	9 (100)	0 (0)	18 (100)	0 (0)
Coloració rogenca de la pell	0 (0)	0 (0)	62 (94)	0 (0)	9 (100)	0 (0)	18 (100)	0 (0)
Exantema pustulós	0 (0)	0 (0)	11 (17)	0 (0)	4 (44)	0 (0)	3 (17)	0 (0)
Cefalees	1 (11)	0 (0)	4 (6)	1 (5)	5 (56)	0 (0)	6 (33)	0 (0)
Reacció en la zona de punció	0 (0)	0 (0)	4 (6)	0 (0)	3 (33)	0 (0)	7 (39)	0 (0)
Descens de la taxa de limfòcits	0 (0)	0 (0)	5 (8)	0 (0)	3 (33)	0 (0)	3 (17)	0 (0)
Nàusees	1 (11)	0 (0)	4 (6)	1 (5)	2 (22)	0 (0)	2 (17)	0 (0)
Pruïja	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	2 (22)	0 (0)	3 (17)	0 (0)
Sensació de malestar	0 (0)	0 (0)	3 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (11)	0 (0)
Disfàgia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (11)	0 (0)	4 (22)	0 (0)
Exantema papulós	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (17)	0 (0)

(Adaptada de la referència N. 105)

La cromaturia es va observar en totes les persones que van rebre hidroxicobalamina. En els grups de 2,5 g i 5 g aquest efecte advers va durar de 7 a 35 dies (durada mitjana de 14 dies). En els altres dos grups (7,5 g i 10 g), la cromaturia va durar un promig de 25-28 dies. En total, 89 subjectes dels 102 (87,3%), van presentar coloració rogenca o rosada de la pell; 62 dels 66 voluntaris (93,9%) del grup 5 g i tots els dels grup 7,5 g (9 de 9) i 10 g (18 de 18). Cap de les persones en el grup 2,5 g va presentar aquest efecte advers. La coloració rogenca de la pell, relacionada amb l'administració d'hidroxicobalamina, es va manifestar entre 1 i 33 minuts després de l'inici de la perfusió, amb un promig d'entre 10,9 i 12,4 minuts i va desaparèixer als 7 dies en la majoria dels casos (amb un interval de 1 a 15 dies).

Les dades hemodinàmiques observades van corroborar les anteriors observacions d'un increment de la pressió arterial associada a l'administració de dosis antidòtiques en alguns individus.¹⁹⁹⁻²⁰¹ L'augment de la pressió arterial començava 5 minuts després de la perfusió d'hidroxicobalamina assolint el seu màxim al finalitzar aquesta i retornava als valors basals unes 4 hores al finalitzar la perfusió. El promig de l'increment màxim de la pressió arterial sistòlica va ser de 22,6 a 27,0 mmHg amb les dosis d'hidroxicobalamina i de 0,2 a 6,7 en els corresponents grups placebo. El promig de l'increment màxim de la pressió arterial diastòlica es va observar en un marge de 14,3 a 25,40 mmHg amb les dosis d'hidroxicobalamina en comparació amb -3,0 a 3,8 en els corresponents grups placebo.

Dels 102 voluntaris que van rebre el tractament, 2 van presentar una reacció al·lèrgica als pocs minuts d'haver iniciat la perfusió. Aquestes reaccions van respondre adequadament al tractament amb dosis estàndard de corticoides i antihistamínics. Els autors argumenten que aquesta troballa no es inesperada ja que s'han observat reaccions similars amb l'administració intramuscular de vitamina B₁₂ pel tractament de la seva deficiència.

En conclusió, les dades d'aquest estudi reafirmen i amplien les observacions d'estudis anteriors que indiquen un perfil d'efectes adversos favorable de la hidroxicobalamina, qualitat molt important en l'administració empírica d'un antídote. Aquests resultats, situats en el context de les experiències prèvies, ens permeten suposar que l'ús empíric de la hidroxicobalamina es segur, no comporta riscos i pot salvar vides.

La hidroxicobalamina no es l'únic antídote disponible pel tractament de la intoxicació aguda per cianur sinó que també s'han proposat altres antídots per aquesta indicació: el nitrit d'amil, el nitrit de sodi i el 4-dimetilaminofenol com a agents metahemoglobinitzants, el tiosulfat de sodi que es un agent donant de sofre i l'EDTA-dicobalt que com la hidroxicobalamina es un producte amb cobalt. Els agents metahemoglobinitzants reben aquest nom per la capacitat que tenen de formar metahemoglobina la qual te una elevada afinitat per unir-se al cianur formant cianohemoglobina, compost menys tòxic. No obstant, aquests agents tenen efectes adversos greus que poden posar en risc la vida del pacient. Els nitrits tenen un efecte vasodilatador molt potent que pot conduir a una hipotensió important i desencadenar el shock i la mort. A més, la metahemoglobinemia induïda redueix la capacitat de transport d'oxigen per la sang, un efecte que pot ser molt perillós, per exemple, en les víctimes d'inhalació de fums que ja tenen una deficiència d'oxigen

a la sang deguda a la intoxicació per monòxid de carboni. Si a aquests pacients se'ls administra nitrats es produeix una deprivació additiva d'oxigen que pot precipitar un desenllaç fatal.²⁰²

El tiosulfat sòdic es una altra opció terapèutica que actua facilitant la unió del cianur amb el sofre, a través de la rodanasa, formant el tiocianat, una substància menys tòxica i eliminada per via renal. El seu inconvenient radica en que té un inici d'acció molt lent la qual cosa limita el seu ús com a únic antídote contra el cianur en una situació urgent.¹⁹⁶

L'EDTA-dicobalt ha presentat una gran efectivitat a nivell experimental però s'acompanya d'una molt mala tolerància hemodinàmica per la qual cosa, actualment, es desaconsella la seva utilització.¹⁹⁶

Les evidències disponibles per valorar la hidroxocobalamina i el tiosulfat son incompletes. L'eficàcia del tiosulfat es basa en casos individuals en humans mentre que la hidroxocobalamina disposa de dades de seguretat en voluntaris sans i d'estudis no controlats d'eficàcia en pacients intoxicats.

D'acord amb l'evidència disponible, la hidroxocobalamina sembla ser l'antídote apropiat pel tractament empíric de la intoxicació per cianur provocada per la inhalació del fum d'un incendi.

Els efectes de l'administració d'hidroxocobalamina en la intoxicació per cianur procedent d'altres fonts diferents de les provocades per la inhalació de fum, també han estat documentats.^{189,203-205}

En dos hospitals de París es va portar a terme una revisió de les històries clíniques dels pacients ingressats per intoxicació aguda de cianur, des de l'any 1988 fins al 2003.²⁰⁴ Es van incloure a l'estudi els pacients als que s'havia administrat hidroxocobalamina com antídote de primera línia exclouent aquells que s'havien intoxicat per la inhalació de fum d'un incendi. Durant el període d'estudi, van ingressar 14 pacients. La causa de la intoxicació va ser la ingesta de cianur de potassi (10 casos), de cianur de mercuri (1 cas), d'acetoneitril (1 cas) i la inhalació de bromur de cianògen (1 cas). La circumstància d'intoxicació més freqüent va ser l'intent de suïcidi (12 de 14). La dosi d'hidroxocobalamina administrada en el lloc de la intoxicació i/o Cures Intensives a l'ingressar a l'hospital va ser de 5 g (perfusió

RESULTATS

endovenosa durant 15 a 30 minuts); aquesta dosi es podia repetir i/o addicionar un segon antídoto si la resposta es considerava incompleta o transitòria. La hidroxocobalamina va ser l'únic antídoto utilitzat en 9 dels 14 casos. Es van administrar altres antídots del cianur en 5 pacients (tiosulfat en 4 i tiosulfat mes EDTA-dicobaltic en 1). El pacient que havia ingerit cianur de mercuri va rebre dimercaprol i àcid dimercapto succínic degut a la intoxicació associada de mercuri. La taula XXXV mostra les concentracions de cianur en sang, les dades de l'administració amb hidroxocobalamina i el resultat pel que fa a la supervivència. Destacar que en 11 casos les concentracions de cianur es trobaven per sobre de 100 µmol/L, quantitat que es considera d'efectes letals.

Taula XXXV. Concentracions de cianur en sang, administració d'hidroxocobalamina i supervivència				
Pacients	Concentració de cianur (µmol/L)	Temps entre la intoxicació i l'inici del tractament (h)	Dosi total d'hidroxocobalamina (g)	Resultat
1	124,6	-	5	Curació
2	153,8	0,25	10	Curació
3	103	12	10	Supervivència amb seqüeles
4	150	0,5	20	Mort als 5 dies; shock sèptic i coma
5	125	3	10	Curació
6	158	5,5	5	Curació
7	238	2,17	10	Mort als 4 dies; anòxia cerebral
8	196	-	15	Mort als 4 dies; shock sèptic i coma
9	260	4*	10	Mort als 12 dies; anòxia cerebral
10	12,7	1,58	5	Curació
11	217	2*	5	Curació
12	-	1,5	9	Curació
13	170	4	10	Curació
14	-	1	5	Curació
Mediana (interval)	156,0 (13 - 260)	2,1 (0,25-5,5)	10 (5-20)	
Promig (DE)	159 (±66,3)	3,125 (±3,2)	9,3(±4,2)	

*Temps estimat.

(Adaptada de la referència N. 204)

Deu pacients (71%) van sobreviure, 9 d'ells van ser donats d'alta sense cap seqüela i 1 amb encefalopatia anòxica i trastorns de la memòria. Quatre pacients van morir. Tots ells tenien elevades concentracions de cianur en sang (de 150 a 260 $\mu\text{mol/L}$) i tots estaven en aturada cardíaca i/o respiratòria abans de l'administració de la hidroxocobalamina. El perfil d'efectes adversos observats va ser similar al d'altres estudis: cromaturia (5 casos), enrogiment de la pell (3 casos) (Taula XXXVI, apartat IV.4.4).

Malgrat les limitacions d'aquest treball (disseny retrospectiu, manca de grup control i mostra reduïda), el resultat de supervivència observat en pacients que superaven àmpliament els nivells mortals de cianur en sang i, per tant, greus, recolza la selecció de la hidroxocobalamina com antídote de primera elecció en la intoxicació aguda per cianur, ja sigui per ingesta o inhalació.

IV.4.3 Resum

- L'evidència científica que recolza l'ús de la hidroxocobalamina en la intoxicació per cianur es encara insuficient i de qualitat limitada ja que es basa en estudis de series de casos no controlats.

- Les dades de seguretat observades en aquests estudis, indiquen que la hidroxocobalamina es ben tolerada la qual cosa permet que pugui ser administrada de forma empírica. Aquest es un punt especialment important en situacions on la celeritat en l'administració de l'antídote es de vital importància.

- No hi ha estudis comparatius entre la hidroxocobalamina y els altres antídots utilitzats en la intoxicació per cianur. Els estudis disponibles indiquen que la hidroxocobalamina no ha estat associada a hipotensió greu ni a metahemoglobinèmia, efectes adversos relacionats amb els agents metahemoglobinitzants (nitrit d'amil, nitrit sòdic i 4-dimetilaminofenol). Aquesta millora en el perfil de seguretat té especial rellevància en les víctimes d'inhalació de fum d'incendis en els quals, l'administració d'hidroxocobalamina, no augmentaria el risc d'instabilitat hemodinàmica i d'hipòxia (casos d'intoxicació concurrent amb monòxid de carboni).

Per altre banda, la hidroxocobalamina presenta un inici d'acció més ràpid que el tiosulfat, característica fonamental que avala el seu ús en les situacions d'urgència

IV.4.4 Taules d'evidència

Referència	Tipus estudis	Qualitat de l'evidència	Nº Taula
Borron et al. ²⁰⁰	Serie de Casos. Prospectiu	(+)	XXXI
Fortin et al. ²⁰¹	Serie de Casos. Retrospectiu	(-)	XXXIII
Borron et al. ²⁰⁴	Serie de Casos. Retrospectiu	(-)	XXXVI

INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>Intervenció: Hidroxicobalamina: 5 g en perfusió endovenosa durant 15 – 30 minuts. Dosis addicionals, fins a un màxim de 15 g, a criteri mèdic si resposta hemodinàmica o neurològica insuficients al tractament inicial, en el lloc de l'incendi o en arribar a la UCI. Administració de teràpia de suport (substitució de volum, fàrmacs vasoactius, oxigen hiperbàric) segons criteri mèdic.</p> <p>Període de seguiment: Des de la intervenció pre hospitalària fins a la mort o l'alta hospitalària.</p> <p>Nombre de pèrdues: 15 pacients (21,7%) - 6 pacients < 15 anys, - 6 pacients amb cremades cara i coll o de segon grau ≥ al 20% de la superfície corporal, - 1 individu no víctima de l'incendi (autoignició per intent de suïcidi), - 2 pacients amb informació incompleta.</p>	<p><u>Supervivència</u> - global: 72 % (50/69) - en els pacients amb confirmació posterior d'intoxicació per cianur: 67% (28/42).</p> <p><u>Resolució dels signes neurològics</u> - en els pacients amb alteració neurològica abans de rebre l'antidot: 58% (38/66). - seqüeles neuropsiquiàtriques a l'alta: 14% (9/66). - en els pacients amb confirmació posterior d'intoxicació per cianur: 51% (21/42).</p> <p><u>hemodinàmica</u> - en els pacients amb confirmació posterior d'intoxicació per cianur, la hidroxicobalamina es va associar a un augment de la pressió sanguínia i a una millora de l'estat hemodinàmic. En els pacients no intoxicats (concentració sanguínia de cianur < 39 µg/L) no es van produir canvis hemodinàmics clínicament rellevants</p> <p>La hidroxicobalamina no es va associar a canvis rellevants dels resultats de laboratori (anàlisi bioquímic i hematològic).</p>	<p>- L'administració empírica de la hidroxicobalamina en els pacients en els que posteriorment es confirma la intoxicació per cianur s'associa a un 67% de supervivència. - La hidroxicobalamina va ser ben tolerada independentment de la presència d'intoxicació cianhídrica. - La hidroxicobalamina sembla segura en el tractament empíric extrahospitalari de la presumpta intoxicació per cianur deguda a inhalació de fum d'incendi.</p> <p><u>SEGURETAT</u> Un 27,5% (19/69) van experimentar algun esdeveniment adverso associats a la hidroxicobalamina: cromaturia (n=6), coloració rogenca de la pell (n=4), hipertensió (n=3) i eritema (n=2). Cap d'ells greu.</p>	<p>La concentració de cianur en sang va ser avaluable en el 91% (63/69) dels pacients.</p> <p>La confirmació d'intoxicació de cianur, definida com una concentració sanguínia de cianur ≥ 39 µg/L, abans del tractament antidòtic, es va identificar en el 67% (42/63) dels pacients.</p> <p>L'ús de la hidroxicobalamina sembla segur en el context d'intoxicació concomitant per monòxid de carboni.</p> <p>Cal tenir present la contribució de la teràpia de suport a obtenir resultats favorables; un 83% van rebre oxigen hiperbàric.</p>	<p>(+)</p>

	INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>s:</p> <p>el</p> <p>que</p>	<p>Intervenció: Inicialment, 5 g d'hydroxocobalamina en perfusió endovenosa durant 15 minuts (adults) i 70 mg/kg (nens) amb opció a administrar una segona dosi, idèntica a la primera, en cas de resposta transitòria o incompleta</p> <p>Període de seguiment: Des de la intervenció pre hospitalària fins a la mort o l'alta hospitalària.</p> <p>Nombre de pèrdues: - en el 28,9% (29/101) de malalts no es va poder valorar la supervivència per pèrdua de la informació. - en el 48,5% (49/101) dels malalts no es va mesurar la variació en la GCS a causa de la sedació farmacològica (n=41) o pèrdua de la informació (n=8).</p>	<p>- Supervivència: 41,7% (30/72) entre els pacients dels quals es coneixia aquesta informació.</p> <p>- Dels pacients amb aturada cardíaca en el lloc de l'incendi, un 55% (21/38) van recuperar la circulació espontània després de rebre la hydroxocobalamina.</p> <p>- Dels pacients amb inestabilitat hemodinàmica inicial, un 75% (9/12) van recuperar una PAS adequada, aproximadament uns 30 minuts d'iniciada l'administració de l'antídot.</p> <p>- Els pacients amb alteració neurològica significativa (n=18) van presentar una lleugera millora després de rebre la hydroxocobalamina, mesurada per la variació en la GCS</p>	<p>La hydroxocobalamina presenta un quocient risc/benefici adequat per a ser administrada extrahospitalàriament en el tractament de la intoxicació aguda per cianur causada per la inhalació de fum d'incendi.</p>	<p>No es van mesurar les concentracions sanguínies de cianur pel que no queda clar si algun dels símptomes o la seva gravetat es podia relacionar amb altres components tòxics del fum.</p> <p>L'anàlisi retrospectiu constitueix una limitació de l'estudi afavorint el biaix d'informació.</p> <p>No es comenta si hi ha un protocol estandarditzat de recollida de la informació.</p> <p>La mostra, poc seleccionada i heterogènia, representa l'ús en condicions "reals" de la hydroxocobalamina</p> <p><u>SEGURETAT</u> Es va registrar coloració rogenca de la orina o la pell en 5 pacients i erupció cutània en 1 pacient.</p>	<p>(-)</p>

pressió arterial sistòlica.

INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>Intervenció: Hidroxocobalamina: dosis inicial de 5 g. Aquesta dosi podia ser repetida i/o administrar-se un segon antídoto en el cas de resposta completa o transitòria.</p> <p>Seguiment: Des de la intervenció prehospitalària fins a la mort o al alta hospitalària.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La concentració de cianur en sang, abans del tractament, va ser, avaluable en el 86% (12/14) dels pacients. - Els pacients que van morir (n=4) presentaven aturada cardíaca o respiratòria abans de rebre l'antídoto. - Supervivència: 71% (10/14). - En 11 pacients hi havia una concentració de cianur en sang >100 µmol/L, d'ells 7 van sobreviure. - Dels supervivents, només 1 pacient va ser donat d'alta amb seqüeles neurològiques (cianur en sang >100 µmol/L) - Dels 9 pacients que van rebre únicament hidroxocobalamina, 7 Van sobreviure amb una mediana de concentració de cianur de 125 µmol/L. 	<p>Una supervivència del 71% en pacients intoxicats amb dosis potencialment mortals de cianur indueix a pensar que aquest antídoto es efectiu i segur en la ingesta o inhalació de cianur.</p> <p><u>SEGURETAT</u> El 57% (8/14) dels pacients van presentar efectes adversos associats a hidroxocobalamina: Cromaturia (n=5), aparició color rosaci a la pell (n=3), increment de la freqüència cardíaca (n=1), elevació de la pressió arterial (n=1).</p>	<p>Mostra de l'estudi molt petita</p> <p>L'anàlisi retrospectiu constitueix una limitació de l'estudi afavorint el biaix d'informació.</p> <p>No es comenta si hi ha un protocol estandarditzat de recollida de la informació.</p> <p>Cal tenir present la contribució de la teràpia de suport (78,5% van rebre oxigen hiperbàric) i dels antídots addicionals als resultats favorables.</p>	<p>(-)</p>

IV.4.5 Nivell d'evidència científica

Scottish Intercollegiate Guidelines Network²⁸

**HIDROXOCOBALAMINA EN LA INTOXICACIÓ CIANUR:
NIVELL D'EVIDÈNCIA 3**

Nivell d'evidència	Tipus d'estudi
1++	Metanàlisi de gran qualitat, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats o assaigs clínics aleatoritzats amb molt baix risc de biaixos
1+	Metanàlisi ben realitzats, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats o assaigs clínics aleatoritzats amb baix risc de biaixos
1-	Metanàlisi, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats o assaigs clínics aleatoritzats amb alt risc de biaixos
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos-controls. Estudis de cohorts o de casos-controls d'alta qualitat amb molt baix risc de biaixos i una alta probabilitat de que la relació sigui causal
2+	Estudis de cohorts o de casos-controls ben realitzats amb baix risc de biaixos i una moderada probabilitat de que la relació sigui causal
2-	Estudis de cohorts o de casos y controls amb alt risc de biaixos i una important probabilitat de que la relació no sigui causal
3	Estudis no analítics, com informes de casos (<i>case reports</i>), series de casos.
4	Opinió d'experts.

IV.5 N-ACETILCISTEÏNA. INTOXICACIÓ PER PARACETAMOL

IV.5.1 PATOLOGIA: INTOXICACIÓ PER PARACETAMOL

IV.5.1.1 Antecedents

El paracetamol, conegut també com acetaminofè, es un agent analgèsic i antipirètic àmpliament utilitzat. Malauradament però, el paracetamol es presenta com una de les causes més comuns d'intoxicació farmacològica a nivell mundial²⁰⁶. Segons dades de centres de toxicologia dels Estats Units, la intoxicació per paracetamol va generar més de 70.000 visites mèdiques i aproximadament 300 morts al 2005.¹⁷⁹

El paracetamol va ser descobert a Alemanya a finals del segle XIX, però no va ser fins a mitjans del segle XX que el seu ús es va generalitzar. El paracetamol es va introduir en el mercat com un medicament que no requeria recepta. Segons la terminologia anglosaxona, als medicaments amb aquesta condició se'ls anomena "over-the-counter" (OTC). La toxicitat dels analgèsics OTC es coneguda des de la dècada dels 60, no obstant el paracetamol era considerat segur a les dosis terapèutiques. El fet que pràcticament no existissin notificacions de toxicitat per abús de paracetamol i que aquest medicament reemplaçava a altres analgèsics més tòxics a l'època (acetanilida i fenacetina) va augmentar la seva popularitat.²⁰⁷

L'aparició de la síndrome de Reye, poc freqüent però molt greu, amb l'administració d'àcid acetil salicílic a nens amb malalties víriques, com grip o varicel·la, ha afavorit l'ús del paracetamol com a tractament antitèrmic i analgèsic en aquestes situacions. Aquesta circumstància fa especialment susceptible a la població infantil de patir les conseqüències d'una sobredosificació per paracetamol. Segons estadístiques nord-americanes de l'any 2002, el 30% de les exposicions notificades al sistema de vigilància toxicològica dels Estats Units, es va produir en nens menors de 6 anys i el 22% en nens més grans de 6 anys i adolescents fins als 19 anys.²⁰⁸

La intoxicació aguda per sobredosificació de paracetamol pot causar lesió hepàtica que pot evolucionar cap a una toxicitat hepàtica greu amb necessitat de trasplantament del fetge. S'estima que la mortalitat dels pacients que presenten fallida hepàtica es situa entre un 20 i un 40%²⁰⁶.

Es evident que la intoxicació aguda per paracetamol té implicacions importants per a la sanitat pública. En aquest sentit, alguns països han legislat mesures restrictives pel que fa a la venda d'aquest medicament adreçades a disminuir l'aparició i la gravetat de casos de toxicitat. Aquest ha estat el cas del Regne Unit, on la incidència anual d'ingrés hospitalari per la sobredosificació de paracetamol és superior a la d'altres països.²⁰⁹⁻²¹¹ A l'any 1998, les autoritats sanitàries britàniques van restringir les vendes de paracetamol de forma que les farmàcies, podien dispensar envasos amb un màxim de 32 comp (16 g); en la resta d'establiments, amb autorització de venda de medicaments sense recepta, el màxim permès era de 16 comp (8 g).²⁰⁷ Els estudis que han examinat l'impacte generat per la implementació d'aquestes mesures, en relació a la morbiditat i mortalitat deguda a la sobredosificació per paracetamol, mostren resultats diversos i poc concloents.²¹²⁻²¹⁵ Una revisió sistemàtica publicada per Morgan et al.²¹⁵ va identificar una reducció dels ingressos hospitalaris i dels transplants de fetge per sobredosificació de paracetamol. No obstant, els resultats discordants dels diferents estudis d'aquesta revisió, respecte a la gravetat de la intoxicació, les morts i el volum de vendes del fàrmac, no permeten concloure que els beneficis observats siguin atribuïbles a la legislació implementada al 1998. En la opinió d'alguns autors, considerar aquesta legislació com a primera causa de qualsevol canvi aparent en la morbiditat secundària a la sobredosificació per paracetamol, requereix evidenciar *a priori* un bon compliment d'aquesta normativa la qual cosa no sempre s'ha aconseguit.²¹⁶

IV.5.1.2 Etiologia

IV.5.1.2.a Sobredosificació intencionada versus no intencionada. La intoxicació voluntària per ingesta intencionada de paracetamol, amb clares intencions de suïcidi, predomina sobre les intoxicacions accidentals per ingesta no intencionada.^{210,211} L'intent d'autòlisi promou la ingesta deliberada d'una única dosi massiva de paracetamol mentre que la intoxicació accidental, deguda en molts casos a errors de dosificació, es desenvolupa normalment, amb un increment de la freqüència de les dosis.²⁰⁶

En un estudi canadenc en el que es va examinar, durant 10 anys (1995 – 2004), l'evolució dels ingressos hospitalaris per sobredosificació per paracetamol i els factors de risc associats, es va evidenciar que la taxa anual d'hospitalització havia disminuït un 41% entre 1995 (19,6 per 1000 habitants) i 2004 (12,1 per

1000 habitants. Aquesta disminució va ser totalment atribuïble als pacients amb sobredosificació intencionada ja que els ingressos per intoxicació accidental, tot i sent minoritaris (13%), es van incrementar en els últims anys arribant a superar el nivell basal (2004 vs 1995: RR: 1,24; $p < 0,005$).²¹⁰ La ingesta reiterada de dosis supraterapèutiques de paracetamol ha estat evidenciada per altres autors i reconeguda com un problema clínic important.^{217,218} Segons dades publicades pel Grup Americà d'Estudi del Fallida Hepàtica aguda (US ALF Study Group), el 48% de pacients amb fallida hepàtica aguda induïda per paracetamol corresponia a una ingesta no intencionada.²¹⁸

S'ha estimat que als Estats Units, hi ha 60.000 sobredosificacions intencionades cada any que provoquen 500 morts. No obstant, la morbiditat i mortalitat per ingesta no intencionada de quantitats supraterapèutiques de paracetamol resta desconeguda.²¹⁹

IV.5.1.2.b Factors de risc associats a la intoxicació. El paracetamol es un fàrmac segur i un analgèsic eficaç administrat a les dosis recomanades, es a dir, no superant els 4 g diaris.²²⁰ Ingestes superiors a aquesta quantitat comporten un risc dosi dependent d'hepatotoxicitat. No obstant, en la nostra societat, existeix un perill latent d'ingesta inadvertida de sobredosi per paracetamol, conseqüència de la ubiqua presència d'aquest medicament en nombroses especialitats farmacèutiques OTC. Actualment existeixen en el mercat espanyol més de 200 productes que contenen paracetamol. En alguns d'aquests productes el paracetamol s'associa a analgèsics narcòtics que poden causar addicció, amb la qual cosa el risc potencial d'hepatotoxicitat es pot veure incrementat en pacients amb història de drogues d'abús. En molts casos no solament es el malalt sinó també el metge el que desconeix el contingut de paracetamol en aquests productes.²¹⁹ A més, s'ha evidenciat que els pacients tendeixen a no comunicar al seu metge l'ús de productes OTC i medicacions alternatives per raons diverses.²²¹ Es fa difícil doncs, obtenir una anamnesi acurada de la quantitat de paracetamol ingerida i del temps que fa que s'està prenent. Un estudi realitzat a Chicago va demostrar que el 7% de tots els pacients atesos a urgències d'un hospital terciari (més de 45.000 vistes a l'any) eren donats d'alta amb una prescripció d'un analgèsic narcòtic que contenia paracetamol, però cap d'ells va rebre instruccions per reduir o suspendre altres productes que contenien paracetamol.²²²

Els factors sociodemogràfics com l'etat i el sexe han estat relacionats amb la sobredosificació per paracetamol. En l'estudi canadenc mencionat anteriorment, el

grup de pacients d'edat compresa entre els 19 i els 29 anys presentaven un risc de sobredosificació gairebé tres vegades superior als pacients de 30 anys o més.²¹⁰ En aquest mateix estudi, excloent el grup d'edat de menys de 10 anys, es va observar que la taxa d'ingressos per sobredosificació de paracetamol era significativament més elevada en les dones que en els homes.²¹⁰

Tot i que s'ha demostrat que la intoxicació per paracetamol es veu predominantment en els adolescents i els joves adults,²⁰⁹ la mortalitat induïda per aquest fàrmac es presenta en la població més gran.^{212,223} En un estudi retrospectiu de revisió d'històries clíniques de pacients intoxicats per paracetamol, l'edat superior als 40 anys es va associar significativament a un increment del risc de desenvolupar fallida hepàtica fulminant (RR:3,15; IC95% 2,33-4,24) a més del risc de mort o de ser sotmès a un trasplantament de fetge (RR:5,78; IC95% 3,37-9,919). Afegir, que aquesta població va presentar una prevalença significativament superior d'abús regular d'alcohol i de retard en rebre l'antídot (N-acetilcisteïna),²²³ ambdues circumstàncies identificades com a factors de risc d'hepatotoxicitat per paracetamol.²²⁴ El fet del retard en la l'administració de l'antídot és explicable, en part, per l'elevada proporció de sobredosificació accidental de pacients d'edat avançada, ja que la sobredosificació accidental *versus* la suïcida ha estat clarament associada a una demora en l'arribada a l'hospital.²²³

IV.5.1.3 Fisiopatologia

IV.5.1.3.a Toxicocinètica del paracetamol

El paracetamol és ràpid i completament absorbit per via oral a través del tracte gastrointestinal, amb una biodisponibilitat oral del 80%. Aconsegueix concentracions plasmàtiques màximes i efecte clínic entre les 0,5 i 2 hores després d'una dosi administrada per via oral. El volum de distribució aparent és de 0,9-1L/kg i la unió a proteïnes transportadores es insignificant. La semivida d'eliminació és de 2 a 4 hores essent superior en nens, en les persones grans i en pacients amb disfunció hepàtica. El paracetamol es metabolitza en el fetge en un 90% mitjançant conjugació del seu grup p-hidroxil amb sulfat i àcid glucurònic. Aquestes formes conjugades, no tòxiques, s'eliminen finalment per orina. Un 5% del paracetamol s'elimina directament per via renal. El 5% restant es convertit en metabòlit actiu pel sistema d'oxidació del citocrom P450 (subfamílies CYP2E1, 1A2 i 3A4), present a les cèl·lules hepàtiques, donant lloc a la N-acetil-para-benzo-quinonimina (NAPQI), producte altament electrofílic i tòxic hepàtic. A dosis terapèutiques de

paracetamol (<4g/dia), la petita quantitat de NAPQI produïda es depurada mitjançant conjugació amb glutatió reduït, donador de grups sulfhidril, i eliminada en la orina com a conjugats no tòxics de cisteïna i àcid mercaptúric (Fig 9).²²⁵

IV.5.1.3.b Mecanisme d'acció del tòxic

En cas de sobredosi per paracetamol (ja sigui per una ingesta massiva única o per una ingesta consecutiva de dosis supraterapèutiques) hi ha una proporció més gran de medicament que es metabolitza per la via del citocrom P450, doncs les altres vies se saturen. Si la quantitat de metabòlit tòxic es suficientment elevada com per disminuir les reserves de glutatió en un 70% o més, els hepatòcits queden molt exposats a patir una lesió oxidativa produint-se enllaços covalents entre el tòxic i les proteïnes cel·lulars la qual cosa comporta, finalment, la necrosi hepatocel·lular (Fig 9).²²⁵

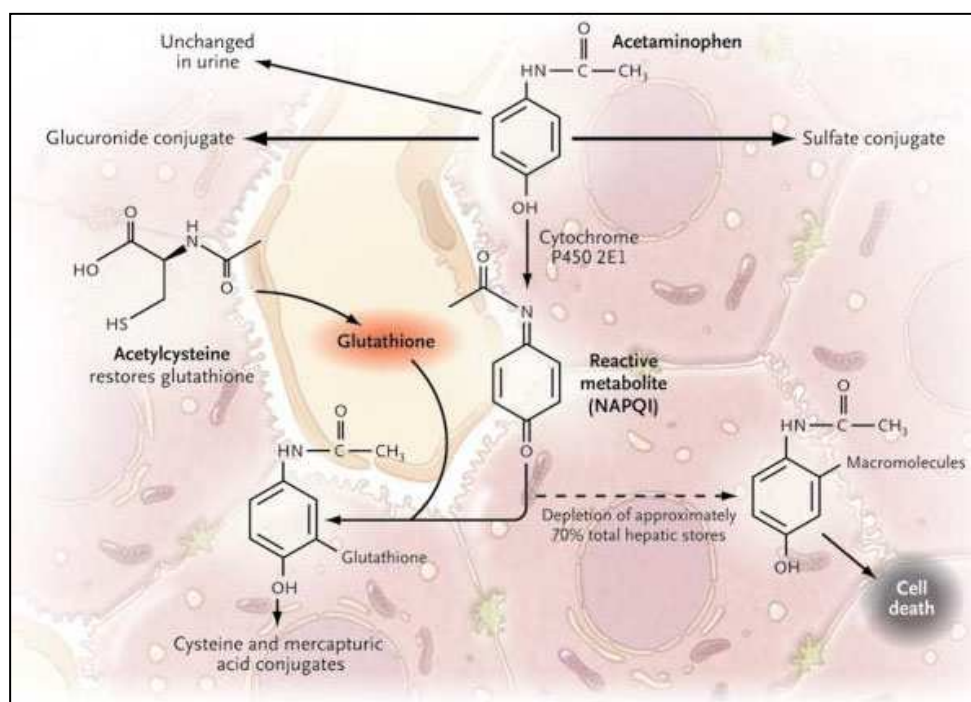


Fig 9. Glucuronidoconjugació i sulfatació del paracetamol. Aproximadament el 5% de la dosi es metabolitzada pel citocrom P450 2E1 a N-acetil-para-benzo-quinonimina (NAPQI). Normalment, el NAPQI és ràpidament reduït per interacció amb el glutatió i eliminat per la orina conjugat amb cisteïna i àcid mercaptúric. Si existeix depleció de glutatió, NAPQI interacciona amb diverses macromolècules lesionant l'hepatòciti i produint la mort cel·lular. (Adaptada de la referència N. 206).

IV.5.1.3.c Factors de risc d'hepatotoxicitat en la intoxicació per paracetamol

Hi ha importants diferències interindividuals en els processos d'absorció, capacitat de glucuronidoconjugació i sulfatació i metabolisme pel P450 que poden influir en la toxicitat per paracetamol. Es citen els següents:

1.- Inducció del citocrom P450: medicaments com la fenitoïna, el fenobarbital, la carbamazepina i la rifampicina, així com el consum crònic d'alcohol indueixen el metabolisme hepàtic del paracetamol augmentant la producció del NAPQI.^{220,226}

2. – Afectació dels dipòsits de glutatió: períodes de dejú i desnutrició, d'altra banda freqüents en l'alcoholisme, poden comportar la depleció del glutatió augmentant el risc de toxicitat pel paracetamol.²²⁷

3. – Factors genètics: els polimorfismes existents en els diferents citocroms poden explicar diferències en la susceptibilitat a la intoxicació. S'ha comunicat que la glucuronidoconjugació disminuïda en la síndrome de Gilbert (malaltia benigna hereditària associada a un nivell elevat de bilirubina en sang) augmenta la toxicitat per paracetamol.²²⁵

L'edat també es un factor modulador del risc. S'ha evidenciat que després d'una sobredosificació aguda per paracetamol, els nens més petits de 5 anys semblen ser menys susceptibles a l'hepatotoxicitat que els nens de més edat i els adults.^{228,229} Les hipòtesis que expliquen aquest fet són diverses: (i) una major capacitat de conjugació amb el sulfat,²²⁸ (ii) una capacitat augmentada de regeneració del glutatió²²⁸ i, (iii) una major tendència al vòmit després de la ingesta del paracetamol.²³⁰

IV.5.1.4 Clínica

Les manifestacions inicials d'una sobredosificació per paracetamol són sovint lleus i inespecífiques i no sempre prediuen una hepatotoxicitat subsegüent. El curs clínic d'aquesta intoxicació aguda es divideix en quatre etapes:²³¹

- etapa I (de 0,5 a 24 hores). En aquesta etapa la lesió hepàtica encara no s'ha manifestat. Els signes i símptomes clínics que es podrien presentar inclouen nàusees, vòmits, diaforesi, pal·lidesa, letargia i malestar general, encara que, habitualment, en aquest període, el pacient resta asimptomàtic.

- Etapa II (24 a 72 hores). Aquest període suposa l'inici de l'hepatotoxicitat. A les 24 hores de la ingesta, un 50% dels pacients en els que es desenvolupa lesió hepàtica presenta una elevació de les aminotransferases, elevació que es fa extensiva al 100% dels pacients a les 36 hores. A mesura que aquesta etapa progressa els pacients poden desenvolupar dolor en el quadrant superior dret. S'evidencien variacions en el valor d'alguns paràmetres analítics, com són el perllongament del temps de protrombina i l'augment del nivell de bilirubina total, així com oligúria i alteracions de la funció renal. S'han descrit alguns casos de

pancreatitis aguda.²³² En alguns pacients, la ingesta crònica d'alcohol contribueix a l'hepatotoxicitat i a la pancreatitis.

- Etapa III. (72 a 96 hores). És el període de màxima hepatotoxicitat. Les manifestacions clíniques en aquesta etapa inclouen fallida hepàtica fulminant amb encefalopatia, coma o diàtesi hemorràgica. Les concentracions sanguínies de les aminotransferases es situen sovint per sobre de 10.000 UI/L. S'evidencia alteracions en el temps de protrombina, glucosa, lactat, fosfats i pH indicatives del grau de fallida hepàtica i que son determinants en la prognosi i el tractament.

La insuficiència renal aguda, deguda principalment a necrosi tubular aguda, apareix en un 25% dels pacients amb hepatotoxicitat significativa i en més del 50% dels que presenten fallida hepàtica. Les manifestacions clíniques inclouen l'elevació del nitrogen ureic i de la creatinina juntament amb l'aparició de proteïnúria i hematúria. La mort succeeix normalment en aquesta etapa, deguda a una fallida multiorgànica.

- Etapa IV o de recuperació (4 dies a 2 setmanes). El temps de recuperació es variable; en la majoria de casos els valors dels paràmetres de laboratori es normalitzen entre els 10 i els 15 dies després de la sobredosificació. No obstant, la recuperació pot ser molt més lenta en aquells pacients greument intoxicats, i les anomalies histològiques poden persistir durant mesos. Quan la recuperació es produeix, es completa. No s'han comunicat casos de disfunció hepàtica crònica atribuïble exclusivament a la intoxicació per paracetamol.²³¹

IV.5.2 TRACTAMENT ANTIDÒTIC: N-ACETILCISTEÏNA

IV.5.2.1 Antecedents

La N-acetilcisteïna és el derivat N-acetil de l'aminoàcid L-cisteïna, aminoàcid implicat, juntament amb el aminoàcids glicina i glutamat, en la síntesi del glutatió. La disponibilitat de la cisteïna esdevé el factor limitant en la síntesi de glutatió, i la la N-acetilcisteïna es efectiva en la reposició dels dipòsits disminuïts de cisteïna.

Es tracta d'un potent antioxidant que a més de ser utilitzat com antídoto, en la intoxicació per paracetamol, ho és també com a mucolític per a la seva capacitat de reduir els ponts disulfur que es troben en les mucoproteïnes del moc. En els darrers anys, l'evidència publicada mostra un efecte protector tissular renal de la N-acetilcisteïna, propietat que motiva, actualment, la seva utilització en la prevenció de la nefropatia deguda a l'administració d'agents de contrast radiològic.²³³

IV.5.2.2 Farmacocinètica

La N-acetilcisteïna oral és ràpidament absorbida pel tracte gastrointestinal, no obstant la seva biodisponibilitat oral es baixa (10-30%) ja que té un significatiu metabolisme de primer pas. Presenta un volum aparent de distribució relativament baix (0,5 L/kg) essent la seva unió a proteïnes plasmàtiques del 83%. La semivida d'eliminació de la N-acetilcisteïna es d'aproximadament 5,7 hores. Es metabolitza en el fetge a varis compostos que contenen sulfur com cisteïna, glutatió, metionina, cistina i conjugats. La seva eliminació es, fonamentalment, renal.²³⁴

IV.5.2.3 Fonament de la utilització de l'antídot

La N-acetilcisteïna evita de forma eficaç l'hepatotoxicitat induïda pel paracetamol si s'administra precoçment després de la ingesta d'aquest fàrmac. Cal administrar aquest antídot abans de que la reserva de glutatió disminueixi a un 30% del nivell normal, la qual cosa succeeix, aproximadament, vuit hores després de la ingesta tòxica de paracetamol.²³⁴

La N-acetilcisteïna actua convertint-se en cisteïna que repleciona els dipòsits de glutatió. Aquest es el mecanisme prioritari en el que es basa l'acció antidòtica de la N-acetilcisteïna (Fig.10). Una extensa provisió de glutatió, assegurada amb l'administració d'aquest fàrmac, provoca que el NAPQI s'uneixi als grups tiols del glutatió enlloc d'unir-se als hepatòcits. Un cop aquest grup tiol s'ha unit al NAPQI es produeixen els conjugats de cisteïna i àcid mercapturic no tòxics.²³⁵

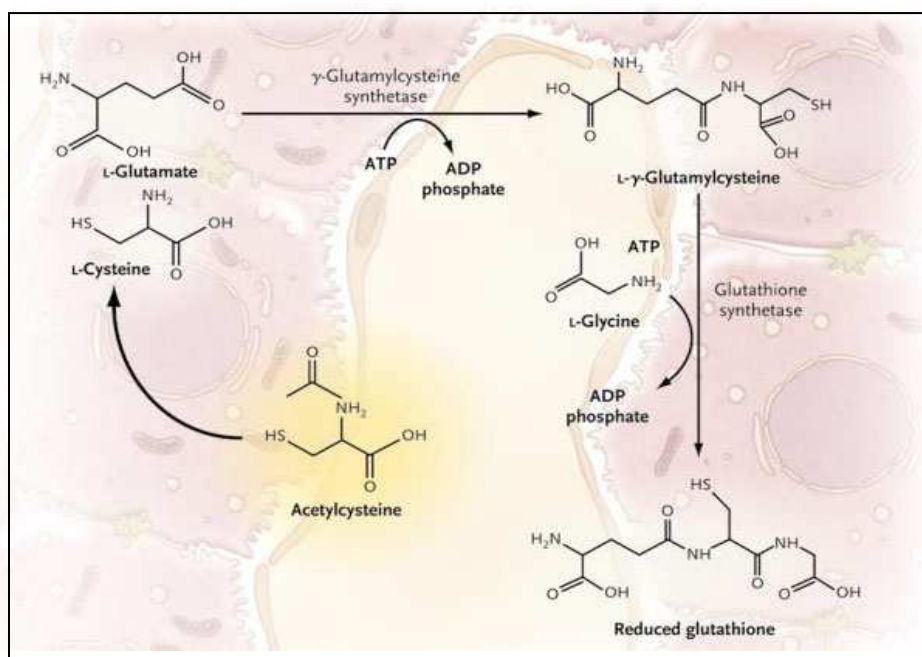


Fig 10. Síntesi del glutatió a partir dels aminoàcids cisteïna, glutamat i glicina. El glutamat i la glicina estan presents en abundància en els hepatòcits; la disponibilitat de la cisteïna és el factor limitant en la síntesi de glutatió. No obstant, la cisteïna no s'absorbeix bé per via oral. La N-acetilcisteïna, al contrari, és fàcilment absorbida i entra ràpidament a les cèl·lules, on es hidrolitza a cisteïna proporcionant el substracte per la síntesi de glutatió. (Adaptada de la referència N. 206).

La N-acetilcisteïna actua també, com a substrat en la sulfatació del paracetamol per donar metabòlits no tòxics i com a reductor del NAPQI per formar N-acetil-p-aminofenol. En una fase més avançada de la intoxicació, la N-acetilcisteïna modula la subsegüent cascada inflammatòria, per mecanismes no coneguts amb exactitud, millorant l'hemodinàmica i l'ús de l'oxígen.²³⁴

IV.5.2.3.a Avaluació del risc de toxicitat per paracetamol. La concentració plasmàtica de paracetamol en relació al temps d'ingesta, és essencial per determinar el risc d'hepatotoxicitat i, per tant, la necessitat d'iniciar la teràpia antidòtica. El risc d'hepatotoxicitat, definida com un valor d'aspartat aminotransferasa (AST) superior a 1000 UI/L, s'avalua, normalment, mitjançant el nomograma de Rumack-Matthew que relaciona la concentració plasmàtica de paracetamol, a un temps determinat, amb la probabilitat de lesió hepàtica (Fig.11).²³⁶ Concentracions plasmàtiques de paracetamol iguals o superiors a la línia que connecta 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a les 4 hores postingesta i 6,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a les 24 hores postingesta (línia de probable hepatotoxicitat), es correlaciona amb l'aparició d'hepatotoxicitat. Anys més tard, aquest nomograma va ser modificat i publicat pels mateixos autors amb una línia de tall inferior en un 25% a la primera, que

connectava les concentracions de 150 µg/mL i de 4,7 µg/mL a les 4 hores i a les 24 hores postingesta, respectivament (línea de posible hepatotoxicitat).²³⁷

Actualment, a l'Hospital Clínic, aquesta línea s'ha desplaçat fins a un valor del fàrmac de 100 µg/mL a les 4 hores en aquells casos amb factors de risc, tal i com han proposat alguns autors.²²⁵

El període de 4 hores postingesta va ser escollit assumint una absorció completa del paracetamol i concentracions plasmàtiques màximes dins d'aquest període de temps.²³⁶ Així doncs, tots els pacients en els quals la determinació de paracetamol caigui per sobre de la línea de "possible toxicitat" del nomograma han de ser tractats amb N-acetilcisteïna.

Les principals limitacions del nomograma de Rumack-Matthew son: (i) únicament pot ser aplicat si la ingesta de paracetamol ha estat en dosi única (intoxicació aguda) essent la dosi establerta com a potencialment tòxica de 150 mg/Kg o de 15 g en un adult sà,²³⁵ (ii) implica el coneixement de l'hora en que s'ha produït la ingesta, informació no sempre disponible ja que el pacient pot estar estuporós (ingesta de psicofàrmacs), presentar un deteriorament cognitiu, desconèixer aquesta dada (nens) o simplement, negar-se a donar la informació.

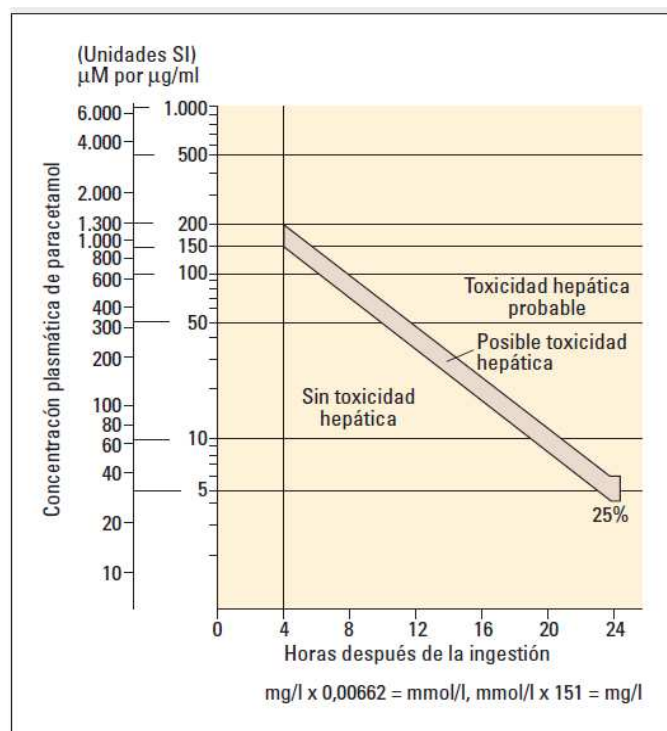


Fig 11. Nomograma de Rumack – Matthew. (Adaptada de la referència N. 225).

Se sap que una semivida d'eliminació del paracetamol allargada incrementa proporcionalment el grau de compromís hepàtic. Per tant, en els casos d'incertesa del temps transcorregut des de la ingesta, es pot determinar aquest paràmetre farmacocinètic i estratificar el risc d'hepatotoxicitat.²³⁸ No obstant, el càlcul de la semivida d'eliminació comporta coneixements cinètics i matemàtics, a més de, com a mínim, dues determinacions seriadades del paracetamol en plasma (diferència mínima de 2-3 hores) pel que es fa difícil la seva estandardització. A partir d'una metodologia menys complexa, alguns autors han proposat estimar la semivida d'eliminació del paracetamol calculant el quocient entre dues determinacions separades per un període conegut de temps (2 hores). Si el quocient entre la primera i la segona determinació es $>1,4$, indicarà una semivida d'eliminació <4 hores (no hepatotoxicitat); si el quocient es $\leq 1,4$, indicarà una semivida d'eliminació >4 hores (risc d'hepatotoxicitat).²³⁹

Per altre banda, no es pot excloure l'hepatotoxicitat per paracetamol si a les 24 hores postingesta d'una dosi considerada tòxica, no es detecten concentracions plasmàtiques d'aquest fàrmac ni elevació dels nivells d'aminotransferases. En aquestes condicions estaria indicada l'administració de N-acetilcisteïna.²³⁵

Cal precisar que el nomograma de Rumack-Matthew no és aplicable als pacients amb ingesta repetida de dosis supraterapèutiques de paracetamol, és a dir, en una intoxicació crònica o subaguda.

IV.5.2.3.b Pautes de tractament de N-acetilcisteïna. Actualment hi ha vigents dos protocols d'administració de la N-acetilcisteïna en la intoxicació per paracetamol que es diferencien en la via d'administració, la dosi i la durada del tractament:

- 1) Via endovenosa i 20 hores de durada, (300 mg/Kg) – es recomana una dosi de càrrega de 150 mg/kg, en 250 mL de sèrum glucosat al 5%, durant 15 minuts i una dosi de manteniment de 50 mg/kg diluïda en 500 mL de sèrum glucosat a passar en 4 hores, seguida de 100 mg/kg en 500 mL de sèrum glucosat al 5% durant 16 hores.²⁴⁰
- 2) Via oral i 72 hores de durada, (1330 mg/kg) – es recomana 140 mg/kg, diluïts en una solució al 5%, seguits de 70 mg/kg cada 4 hores en un total de 17 dosis.²⁴¹

Donat que la N-acetilcisteïna es un fàrmac d'olor i sabor desagradables, associat sovint a vòmits quan s'administra per via oral, es va proposar un tercer protocol adreçat a pal·liar aquests problemes de tolerabilitat i a escurçar l'estada

hospitalària. Aquest protocol, recomanava l'administració endovenosa de N-acetilcisteïna durant 48 hores, a diferència del proposat de 20 hores, utilitzant la dosi equivalent al protocol oral de 72 hores.²⁴²

A Espanya es disposa, des de l'any 1992, d'una presentació comercial de N-acetilcisteïna amb indicació antidòtica: Flumil Antídoto 20%®. La pauta d'administració endovenosa és la que figura en el prospecte d'aquest medicament.²⁴³ Aquesta es la pauta utilitzada a l'Hospital Clínic amb una petita variació: la dosi de càrrega es administra en 1 hora i no en 15 minuts seguint les recomanacions d'alguns autors^{244,245} i les establertes per la FDA,²⁴⁶ per tal de minimitzar els efectes adversos de l'antídot.

No hi ha estudis comparatius entre els diferents règims d'administració de N-acetilcisteïna proposats. Tots ells són efectius en prevenir la lesió hepàtica quan s'inicia el tractament abans de les 8 – 10 hores de la ingesta del paracetamol.^{240,241,244}

El tractament diferit (a les 10-24 hores) de l'antídot incrementa la incidència de hepatotoxicitat situant-se entre un 8% i un 53%.^{240,241,244,247,248} No obstant, s'ha observat que l'administració de N-acetilcisteïna endovenosa a pacients amb fallida hepàtica ja establerta, deguda a una sobredosificació de paracetamol, millora significativament la supervivència respecte als pacients que no han rebut l'antídot.^{66,249}

No està clar quina de les dues vies d'administració proporciona una quantitat superior de fàrmac al fetge i si unes concentracions hepàtiques més elevades es relacionen amb un augment d'eficàcia de la N-acetilcisteïna.²³⁴

IV.5.2.3.c Reaccions adverses a la N-acetilcisteïna. El patró de reaccions adverses de la N-acetilcisteïna és diferent segons la via d'administració utilitzada. La via oral causa reaccions adverses lleus o moderades que inclouen nàusees, vòmits, flatulència dolor abdominal, diarrea, reflux gastroesofàgic i, més rarament, urticària generalitzada.²³⁴ Aproximadament el 33% de les persones tractades amb N-acetilcisteïna per via oral, tenen nàusees i vòmits²⁵⁰. Per tal de prevenir aquests efectes adversos, s'ha proposat l'administració d'antiemètics, preferentment, d'antagonistes dels receptors de la serotonina com l'ondansetró²⁵¹.

La via endovenosa està relacionada amb el desenvolupament de reaccions anafilactoides la naturalesa de les quals es relaciona amb l'alliberament

d'histamina; els símptomes característics inclouen: enrogiment, pruija, exantema, angioedema, broncospasme, taquicàrdia, hipotensió, nàusees i vòmits^{234,252}. La incidència comunicada de reaccions anafilactoides a la N-acetilcisteïna varia enormement entre els diferents estudis; des de un 5% fins a un 48% dels pacients intoxicats per paracetamol que reben l'antídot per via endovenosa, presenten aquest tipus de reaccions²⁵³

S'ha descrit a la literatura un cas d'aturada cardíaca, associada a l'administració endovenosa de N-acetilcisteïna, en un pacient de 39 anys que va ingerir de 20 a 24 g de paracetamol, de forma intencionada.²⁵⁴ L'administració de N-acetilcisteïna profilàctica es va iniciar als 150 minuts de la ingesta, abans de determinar la concentració plasmàtica de paracetamol a les 4 hores. El pacient va poder ser reanimat. Especulen els autors amb la possibilitat, també descrita en la literatura, de que la N-acetilcisteïna pugui tenir una capacitat iatrogènica superior si s'administra quan les concentracions de paracetamol en plasma son baixes i s'inicia en el període de 8 hores postingesta abans de conèixer les concentracions plasmàtiques del tòxic.²⁴⁵

La incidència de reaccions anafilactoides sistèmiques greus es baix produint-se, generalment, com a conseqüència d'errors en la dosificació intravenosa de la N-acetilcisteïna.²⁵² Mant et al.²⁵⁵ van identificar dosis 10 vegades superiors a les recomanades en 5 dels 15 pacients amb sobredosificació. Al marge de la iatrogènia originada per la sobredosificació de la N-acetilcisteïna, fruit de càlculs erronis, hi ha molts pocs casos comunicats de mort deguda a reaccions anafilactoides²⁰⁶

L'atòpia, i en particular l'asma, ha estat associada a un increment del risc de reaccions anafilactoides. Entre un 12,9 i un 26,7% dels pacients que experimenten reaccions anafilactoides, amb dosis correctes de N-acetilcisteïna, presenten broncospasme.²⁵² En un estudi retrospectiu de revisió de 529 històries clíniques de pacients intoxicats per paracetamol, l'objectiu del qual era determinar els factors de risc per desenvolupar reaccions anafilactoides a la N-acetilcisteïna, es va evidenciar que el 6,2% dels pacients tenien historia documentada d'asma. L'anàlisi de regressió múltiple va mostrar que els pacients asmàtics tenien gairebé el triple de risc de patir reaccions adverses en comparació als pacients no asmàtics (2,8; 95% IC=2,0 - 4,6).²⁵⁶ La excepcional mortalitat atribuïble a l'administració endovenosa de N-acetilcisteïna inclou alguns casos de pacients asmàtics.²⁵²

Les reaccions anafilactoides generalment succeeixen en la primera hora d'administració del fàrmac. Això coincideix amb el moment de concentracions màximes de N-acetilcisteïna endovenosa, segons el protocol de 20 hores de durada.²⁵² Sembla doncs, que hi ha un efecte dosi-depenent pel qual alguns investigadors han proposat alentir el ritme de perfusió amb l'objectiu de reduir la incidència de reaccions adverses. Kerr et al.²⁴⁷ van avaluar de forma prospectiva la relació entre la velocitat d'administració de N-acetilcisteïna i l'aparició d'efectes adversos. Es van aleatoritzar 109 pacients a rebre la dosi inicial en 15 minuts i 71 a rebre l'antídote en un perfusió de 60 minuts. Malgrat que la incidència d'efectes adversos va ser similar entre els dos grups (45% vs 38%), es va observar una tendència cap a la reducció d'aquests efectes en el grup de la perfusió de 60 minuts.

En general, les reaccions anafilactoides son lleus i es poden resoldre amb una suspensió momentània de la N-acetilcisteïna. L'ús d'antihistamínics, de corticosteroides, d'inhaladors beta-agonistes, i en els casos més greus, d'adrenalina ha estat eficaç en revertir el quadre anafilactòide i permetre la continuïtat del tractament antidòtic.

L'administració endovenosa de N-acetilcisteïna s'ha associat amb una reducció de l'activitat dels factors de coagulació II, VII, X i altres vitamina K dependents, així com amb un increment del temps de protombina, tant en voluntaris sans com en pacients amb sobredosificació per paracetamol.^{234,257,258} Donat que el temps de protombina és utilitzat com a marcador de l'hepatotoxicitat i és un dels criteris pel transplantament de fetge, aquest efecte advers hauria de tenir-se en compte a l'hora d'avaluar el tractament del pacient: una elevació del temps de protombina en absència d'altres indicadors de lesió hepàtica probablement estigui relacionada amb l'administració de N-acetilcisteïna.^{259,260}

IV.5.2.4 Evidència científica

Els estudis amb animals van demostrar que la presència del glutatió evitava els efectes tòxics del metabòlit del paracetamol NAPQI.²⁰⁶ Arrel d'aquests resultats, es van publicar articles on la cisteamina i la metionina, precursors del glutatió, es proposaven com antídots en la prevenció de l'hepatotoxicitat induïda per paracetamol. Certament, la utilització d'aquets agents es va traduir en una disminució de l'hepatotoxicitat però es va associar també, a una elevada incidència

d'efectes adversos (nàusees, vòmits, dolor abdominal, mal de cap i malestar general).^{261,262} Aquest fet va condicionar la busca d'altres alternatives.

Un estudi observacional i retrospectiu va evidenciar que la N-acetilcisteïna, administrada per via endovenosa, era més efectiva que la cisteamina, la metionina i el tractament de suport en disminuir el risc d'hepatotoxicitat.²⁴⁰ Aquest estudi es va portar a terme amb comparadors històrics corresponents a pacients amb una intoxicació similar que havien rebut únicament tractament de suport durant els 10 anys anteriors a l'estudi i a pacients tractats amb cisteamina i metionina durant els tres anys previs. Així doncs, es tracta d'un estudi amb un risc de biaix substancial. No obstant, va mostrar que el benefici de la N-acetilcisteïna s'aconseguia amb un perfil de seguretat molt superior al de la cisteamina i la metionina i, des de aleshores, es va recomanar com a fàrmac d'elecció en la intoxicació per paracetamol (Taula XXXVII, apartat IV.5.4).

Un dels estudis més grans que s'han portat a terme per valorar l'efectivitat de la N-acetilcisteïna es el publicat per Smilkstein et al (Taula XXXVIII, apartat IV.5.4).²⁴¹ Es tracta d'un estudi prospectiu, observacional en el que hi van participar 2.540 pacients. El tractament amb N-acetilcisteïna havia d'iniciar-se en les 24 hores següents a la ingesta i era recomanat quan la concentració plasmàtica de paracetamol estava per sobre de la línia de probable hepatotoxicitat, segons el nomograma de Rumack,²³⁶ o quan no es disposava de les concentracions plasmàtiques de paracetamol i s'estimava que la dosi ingerida de paracetamol excedia els 7,5 g en un adult i els 140 mg/kg en un nen. La resposta al tractament amb N-acetilcisteïna, administrada per via oral, va evidenciar un clar efecte hepatoprotector de l'antídot: entre els pacients amb probable risc, es va desenvolupar hepatotoxicitat en un 6,1% dels tractats en les 10 hores següents a la ingesta i en un 26,4% dels tractats entre les 10 i 24 hores postingesta. Es va evidenciar també, que la capacitat protectora de la N-acetilcisteïna era independent de les concentracions inicials de paracetamol, sempre i quan l'antídot s'administrés dins les 8 hores posteriors a la ingesta, i que la demora del tractament es relacionava amb una disminució de l'eficàcia. Els autors van concloure que el tractament amb N-acetilcisteïna s'hauria d'iniciar en les 8 hores següents a la sobredosificació de paracetamol però que aquest tractament encara estaria indicat fins a les 24 hores postingesta. Aquest estudi va servir també, per validar l'eficàcia de l'administració de la N-acetilcisteïna per via oral donant a entendre que aquesta

via podia ser superior a la endovenosa en els casos de retard del tractament (Taula XXXIX).²⁴¹

Taula XXXIX. Avaluació de la presència d'hepatotoxicitat en relació al retard del tractament amb NAC		
Retard en el tractament (hores)	Risc probable¹	Risc elevat¹
	Pacients amb ALT o AST > 1000 UI per L/Total (%)	Pacients amb ALT o AST > 1000 UI per L/Total (%)
0 -10	32/527 (6,1)	17/206 (8,3)
10-24	247/935 (26,4)	199/578 (34,4)
16-24	ND	116/283 (41)

¹ Probabilitat d'hepatotoxicitat en base a la concentració inicial de paracetamol segons el nomograma de Rumack-Matthew²³⁶. Risc probable: concentració per sobre de la línia d'unió entre 200 mg/L a les 4 hores i 50 mg/mL a les 12 hores. Risc elevat: concentració per sobre de la línia d'unió entre 300 mg/L a les 4 hores i 75 mg/L a les 12 hores.

ALT: alaninaminotransferasa. AST: aspartataminotransferasa. ND: no dades. NAC: N-acetilcisteïna (Adaptada de la referència N. 241).

Anys més tard, Smilkstein et al.²⁴² van publicar un estudi en el que es va utilitzar el protocol d'administració de N-acetilcisteïna endovenosa de 48 hores de durada (Taula XL, apartat IV.5.4). Aquest va ser equiparable, tant pel que feia a la seguretat com a la eficàcia, al protocol d'administració oral (72 hores) i a l'endovenós (20 hores) sempre i quan l'administració es fes en les 10 hores posteriors a la ingesta. La Taula XLI presenta la incidència d'hepatotoxicitat dels pacients amb risc probable i risc elevat que van rebre N-acetilcisteïna.

Taula XLI. Avaluació de la presència d'hepatotoxicitat en relació al retard del tractament amb NAC	
Retard en el tractament (hores)	Pacients amb ALT o AST > 1000 UI per L/Total (%)¹
0 -10	5/50 (10)
10-24	23/85 (27)
10 - 15/16	12/66 (18)
15/16 - 24	11/19 (58)

¹ S'inclouen els pacients amb risc probable d'hepatotoxicitat (concentració per sobre de la línia d'unió entre 200 mg/L a les 4 hores i 50 mg/L a les 12 hores) i risc elevat d'hepatotoxicitat (concentració per sobre de la línia d'unió entre 300 mg/L a les 4 hores i 75 mg/L a les 12 hores)²³⁶.

ALT: alaninaminotransferasa. AST: aspartataminotransferasa. NAC: N-acetilcisteïna. (Referència N. 242)

El benefici de la N-acetilcisteïna administrada en una fase tardana es va evidenciar en un estudi en el que 20 pacients intoxicats per paracetamol van rebre

l'antídot per via endovenosa, entre les 12 i les 24 hores de la ingesta.²⁶³ Tots els pacients tenien una concentració plasmàtica de paracetamol superior a 200 µg/mL. No va haver-hi cap cas d'encefalopatia hepàtica ni de fallida renal aguda; tots els pacients es van recuperar sense seqüeles (Taula XLII, apartat IV.5.4).

L'eficàcia de la N-acetilcisteïna en pacients que ja havien desenvolupat fallida hepàtica per sobredosificació per paracetamol va ser avaluada en dos estudis en els quals la via utilitzada va ser la endovenosa. En el primer d'ells, de disseny retrospectiu i observacional, es van incloure 98 pacients que van rebre N-acetilcisteïna entre les 10 i les 36 hores postingesta. El tractament antidòtic es va associar a una reducció de la mortalitat del 21% respecte al tractament de suport (Taula XLIII, apartat IV.5.4).²⁴⁹

Posteriorment, un segon estudi, aleatoritzat i controlat amb placebo, amb la participació de 50 pacients, va mostrar una reducció de la mortalitat del 28% (Taula XLIV, apartat IV.5.4).⁶⁶

Buckley et al.²⁴⁴ van analitzar les conseqüències clíniques d'una sèrie de pacients intoxicats per paracetamol que van ingressar a l'hospital des de l'any 1987 fins al 1996 (Taula XLV, apartat IV.5.4). L'ús de la N-acetilcisteïna endovenosa i el desenvolupament d'hepatotoxicitat s'inclouïen dins de les variables estudiades. El tractament amb N-acetilcisteïna s'iniciava si la concentració de paracetamol indicava probable risc d'hepatotoxicitat o si la dosi ingerida era >125 mg/kg i no es disposava de la concentració sèrica de paracetamol en les 8 hores postingesta. Els pacients que tenien una concentració plasmàtica amb possible hepatotoxicitat rebien N-acetilcisteïna quan la semivida d'eliminació calculada, en una segona determinació, era >4 hores. Els criteris de "possible" i "probable" risc d'hepatotoxicitat van ser els mateixos que el utilitzats en estudis anteriors.^{240,241} Dels 981 pacients que formaven la sèrie, 205 van rebre N-acetilcisteïna. La Taula XLVI presenta els resultats d'hepatotoxicitat dels pacients amb risc probable o risc elevat que van rebre N-acetilcisteïna.

Taula XLVI. Avaluació de la presència d'hepatotoxicitat en relació al retard del tractament amb NAC	
Retard en el tractament (hores)	Pacients amb ALT o AST>1000 UI per L/Total (%)¹
0 - 8	1/36 (3)
0 -10	2/49 (4)
10-24	3/37 (8)
10 - 15/16	1/24 (4)
15/16 - 24	2/13 (15)

¹ S'inclouen els pacients amb risc probable d'hepatotoxicitat (concentració per sobre de la línia d'unió entre 200 mg/L a les 4 hores i 30 mg/L a les 15 hores) i risc elevat d'hepatotoxicitat (concentració per sobre de la línia d'unió entre 300 mg/L a les 4 hores i 45 mg/L a les 15 hores).²⁴⁰
 ALT: alaninaminotransferasa. AST: aspartataminotransferasa. NAC: N-acetilcisteïna. (Referència N. 244)

Els resultats globals de l'estudi, van demostrar que els pacients que van desenvolupar hepatotoxicitat (n=30, 3%) tenien concentracions més elevades de paracetamol en plasma, es van presentar més tard i van rebre el tractament amb N-acetilcisteïna després de les 24 hores postingesta en relació als pacients que no van patir hepatotoxicitat.

En un altre estudi de revisió d'històries clíniques, Woo et al.²⁶⁴ van evidenciar que la sobredosificació aguda per paracetamol pot ser tractada eficaçment amb un règim d'administració oral de N-acetilcisteïna de durada inferior al recomanat de 72 hores.²⁴¹ Es van incloure 75 pacients a l'estudi que van iniciar l'administració de l'antídot durant les 24 hores d'haver ingerit el paracetamol, amb una mitjana i desviació estàndard de durada del tractament de 31±16 hores (Taula XLVII, apartat IV.5.4). Comenten els autors que l'evidència d'hepatotoxicitat imminent s'observa a les 30-36 hores posteriors a la ingesta de paracetamol. Es conclou que l'administració de N-acetilcisteïna ha de continuar fins a les 36 hores postingesta, moment en que s'ha de suspendre si les concentracions plasmàtiques de paracetamol són indetectables i els nivells d'aminotransferasses normals. En l'experiència de Woo et al.²⁶⁴ aquest règim, presenta una baixa incidència d'hepatotoxicitat, similar a la dels estudis previs (Taula XLVIII). Els resultats d'aquest estudi són interessants ja que una disminució del temps de tractament reduiria l'estada hospitalària i els costos associats.

Taula XLVIII. Avaluació de la presència d'hepatotoxicitat en relació al retard del tractament amb NAC en diferents estudis					
Retard en el tractament (hores)	Percentatge de pacients amb ALT o AST >1000 UI/L				
	Prescott et al. (1979) ²⁴⁰ IV 20 hores	Smilkstein et al. (1988) ²⁴¹ VO 72 hores	Smilkstein et al. 1991(1991) ²⁴² IV 48 hores	Buckley et al. (1999) ²⁴⁴ IV 20 hores	Woo et al. (2000) ²⁶⁴ VO 24-64 hores
0 - 10	2%	6,1%	10%	4%	3%
10 - 24	53%	26,4%	27,1%	8%	21%

¹ Resultats referits a pacients amb concentració de paracetamol plasmàtic per sobre de la línia d'unió entre 200 mg/L a les 4 hores i 50 mg/L a les 12 hores.
ALT: alaninaminotransferasa. AST: aspartataminotransferasa.

En estudis més recents, es confirma que tot i que l'efecte hepatoprotector de la N-acetilcisteïna s'estén fins a les 24 hores de la ingesta del paracetamol, la seva eficàcia es superior quan s'administra en les 12 hores postingesta del tòxic²⁶⁵ (Taula XLIX; Taula L de l'apartat IV.5.4).

L'estudi de Kerr et al. en el que els pacients van ser assignats aleatòriament a rebre una perfusió inicial de 15 minuts o de 60 minuts no va trobar diferències pel que fa a la mortalitat (cap mort) ni a la hepatotoxicitat (RR 0,75; 95% IC 0,22 a 2,56)(Taula XLIX; Taula LI de l'apartat IV.5.4).²⁴⁷

Taula XLIX. Avaluació de la presència d'hepatotoxicitat en relació al retard del tractament amb NAC en estudis recents			
Retard en el tractament (hores)	Percentatge de pacients amb ALT o AST >1000 UI/L¹		
	Ayonrinde 2005²⁶⁵ IV	Kerr 2005²⁴⁷ IV 20/21 hores	Whyte A 2010²⁴⁸ IV 21 hores
<1 - 4	0%	0%†	7%†
4 - 12	8%		
12 - 24	17%	10%‡	31%‡
> 24	50%		

¹ Resultats referits a pacients amb diferents riscos d'hepatotoxicitat.
ALT: alaninaminotransferasa. AST: aspartataminotransferasa.
† Retard en el tractament <8h.‡ Retard en el tractament >8h.

Una revisió sistemàtica realitzada per la fundació Cochrane en el 2006,²⁶⁶ evidencia que la incidència d'hepatotoxicitat per intoxicació aguda de paracetamol, és del 18% quan s'administra N-acetilcisteïna i del 58% amb el tractament de suport únicament. La mortalitat amb l'administració de N-acetilcisteïna es situa en un 0,7%, molt inferior al 3% comunicat per Clark et al.²⁶⁷ (1973) o al 5% per

Prescott et al.²⁴⁰ (1979), abans de la introducció de la N-acetilcisteïna. Es confirma en aquest estudi, la obtenció d'un benefici superior quan l'antídot s'administra en les 10 hores posteriors a la ingesta del paracetamol. La Taula LII mostra els resultats d'aquest estudi pel que fa a hepatotoxicitat i mortalitat.

Taula LII. Incidència de mortalitat i d'hepatotoxicitat en pacients tractats amb NAC.		
	N-acetilcisteïna	Tractament de suport
Retard en el tractament (hores): 0 - 10		
Mortalitat	0/949 (0%)	ND
Pacients amb ALT o AST>1000 UI per L/Total (%)	58/949 (6%)	ND
Retard en el tractament (hores): 10 - 24		
Mortalitat	16/1366 (1%)	ND
Pacients amb ALT o AST>1000 UI per L/Total (%)	359/1366 (25%)	ND

ALT: alaninaminotransferasa. AST: aspartataminotransferasa. ND: no dades
(Adaptada de la referència N.266)

IV.5.3 Resum

- L'evidència científica que recolza l'ús de la N-acetilcisteïna en la prevenció de l'hepatotoxicitat induïda per la sobredosi de paracetamol es poc sòlida basada, majoritàriament, en estudis observacionals de series de casos.

Un assaig clínic aleatoritzat, amb un nombre reduït de pacients, evidencia una augment de la supervivència quan la NAC es administrada a pacients amb insuficiència hepàtica fulminant produïda per la intoxicació de paracetamol.

- Les dades de seguretat observades mostren que la N-acetilcisteïna administrada per via oral és sovint, poc tolerada ocasionant reaccions adverses de lleus a moderades com nàusees, vòmits i dolor abdominal. La N-acetilcisteïna administrada per via endovenosa pot produir reaccions anafilactoides, generalment lleus i que responen a la suspensió momentània de la perfusió a al tractament simptomàtic. Els efectes adversos més greus o la mort, son excepcionals, normalment associats a errors en el càlcul de la dosi o a l'atòpia respiratòria.
- La manca d'assaigs clínics controlats en la intoxicació aguda per paracetamol, deixa algunes qüestions per resoldre com son la via d'administració òptima, la

dosi més eficaç, els criteris de selecció que determinin la necessitat de tractament, la duració del tractament, o la quantificació dels efectes adversos. L'evidència publicada, encara que poc sòlida, ha mostrat que l'ús de la N-acetilcisteïna en la intoxicació per paracetamol disminueix substancialment la morbimortalitat. Per aquest motiu, la N-acetilcisteïna es recomana com a antídote d'elecció en els pacients amb sobredosi de paracetamol.

IV.5.4 Taules d'evidència

Referència	Tipus estudis	Qualitat de l'evidència	Nº Taula
Prescott et al. ²⁴⁰	Serie de Casos. Retrospectiu	(-)	XXXVII
Smilkstein et al. ²⁴¹	Serie de Casos. Prospectiu	(+)	XXXVIII
Smilkstein et al. ²⁴²	Serie de Casos. Prospectiu	(+)	XL
Parker et al. ²⁶³	Serie de Casos. Prospectiu	(-)	XLII
Harrison et al. ²⁴⁹	Serie de Casos. Retrospectiu	(+)	XLIII
Keays et al. ⁶⁶	Assaig Clinic	(-)	XLIV
Buckley et al. ²⁴⁴	Serie de Casos. Prospectiu	(-)	XLV
Woo et al. ²⁶⁴	Serie de Casos. Retrospectiu	(-)	XLVII
Ayonrinde et al. ²⁶⁵	Serie de Casos. Retrospectiu	(-)	L
Kerr et al. ²⁴⁷	Assaig Clínic	(+)	LI

INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>Intervenció: Administració endovenosa de NAC (300 mg/kg en 20 h).</p> <p>Període de seguiment: De tres a 5 dies post administració de la NAC</p> <p>Nombre de pèrdues: No especificat.</p>	<p><u>Pacients amb hepatotoxicitat greu (ALT>1000 UI/L):</u> 1) administració de l'antídote en les 10h postingesta: - NAC: 2% (1/62) - cisteamina i metionina: 7% (3/42). 2) administració de l'antídote entre les 10 i 24 h de la ingesta: - NAC: 53% (20/38). - cisteamina i metionina: 44% (8/18). 3) tractament de suport: 58% (33/57).</p> <p><u>Pacients d'alt risc amb hepatotoxicitat greu (ALT>1000 UI/L) segons l'inici del tractament amb NAC</u> < 8 h postingesta : 0% (0/19) 8-10 h postingesta : 7% (1/14) 10,1-12 h postingesta: 43% (3/7) 12,1-15 h postingesta: 56% (5/9) 15,1-24 h postingesta: 82% (9/11). - Tractament suport: 89% (25/28).</p> <p><u>Mortalitat</u> 1) administració de l'antídote en les 10h postingesta: - NAC: 0% (0/62). - cisteamina i metionina: 0% (0/42). 2) administració de l'antídote entre les 10 i 24 h de la ingesta: - NAC : 5% (2/38). - cisteamina i metionina: 6% (1/18). 3) Tractament de suport: 5% (3/57).</p>	<p>- La NAC endovenosa està indicada en pacients amb concentracions plasmàtiques de paracetamol per sobre de la línia de probable hepatotoxicitat (nomograma de Rumack) si s'inicia entre les 15 hores postingesta.</p> <p>- Els pacients dels que es sospita una ingesta per sobre de 7,5 g de paracetamol en un temps superior a les 8 hores prèvies s'haurien de tractar sense esperar als resultats del paracetamol plasmàtic.</p> <p>- Tot i que el tractament amb NAC entre les 15 i 24 hores es inefectiu, no s'hauria de posposar si el temps d'ingesta es dubtós, considerant que l'antídote no afegiria cap factor de risc al malalt.</p> <p>- Donat que la lesió hepàtica greu i la fallida renal es poden produir amb concentracions plasmàtiques de paracetamol per sobre de la "línia de tractament" utilitzada a l'estudi, i donada la seguretat de la NAC, els autors suggereixen, baixar aquesta línia a 150 mg/L a les 4 hores i 25 mg/L a les 15 hores</p> <p><u>SEGURETAT</u> No es va comunicar cap efecte advers obvi associat a NAC.</p>	<p>En els anys 1969-73, la hepatotoxicitat greu es va comunicar tant per valors de ALT sèrica superiors a 850 UI/L com per sobre de 1000 UI/L.</p> <p>Més pacients d'alt risc en el grup de N-actetilcisteïna i cisteamina/metionina que amb els que reben tractament de suport.</p>	<p>(-)</p>

INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>Intervenció: Administració oral de NAC: Dosi de càrrega de 140 mg/kg seguida, 4 hores més tard, per la primera de les 17 dosis (70 mg/kg), administrades cada 4 hores.</p> <p>Protocol estudi: recomanació d'administració de NAC en tots els casos d'ingesta aguda de paracetamol (i iniciada durant les 24 hores postingesta) quan: a) la concentració plasmàtica de paracetamol, mesurada entre les 4 i 24 hores postingesta, era superior a la línia de tractament del nomograma de l'estudi (150 mg/L a les 4 hores i 37,5 mg/L a les 12 hores o b) si la concentració plasmàtica de paracetamol no era avaluable, quan la ingesta estimada de paracetamol era superior a 7,5 g en adults o 140 mg/kg en nens.</p> <p>Període de seguiment: no especificat</p> <p>Nombre de pèrdues: no especificat.</p>	<p><u>Pacients de probable i alt risc amb hepatotoxicitat (ALT>1000 UI/L) segons l'inici del tractament amb NAC:</u> - de 0 a 10 hores postingesta: 6,1% (35/527) - entre les 10 i 24 hores de la ingesta: 26,4% (247/935).</p> <p><u>Pacients d'alt risc amb hepatotoxicitat (ALT>1000 UI/L) segons l'inici del tractament amb NAC:</u> - de 0 a 10 hores postingesta: 8,3% (17/206). - entre les 10 i 24 hores de la ingesta: 34,4% (199/578). - entre les 16 i 24 hores de la ingesta: 41% (116/283).</p> <p><u>Relació entre l'hepatotoxicitat i la concentració inicial de paracetamol:</u> la NAC te un efecte protector administrada a les 8 hores de la ingesta tòxica, independentment de quina sigui la concentració inicial de paracetamol.</p> <p><u>Relació entre l'hepatotoxicitat i l'interval de temps des de la ingesta tòxica fins el tractament amb NAC:</u> no hi ha diferències de resultats entre l'inici de tractament amb NAC entre les 0 i 4 hores de la ingesta o entre les 4 i 8 hores postingesta. L'eficàcia de la NAC disminueix administrada amb més retard.</p> <p><u>Mortalitat:</u> - Total de pacients que van rebre NAC: 0,43% (11/2540). - Pacients amb concentracions de paracetamol per sobre de la línia de tractament del nomograma utilitzat a l'estudi: 0,54% (11/2023). - Pacients amb probable risc: 0,68 % (10/1462). - Pacients d'alt risc: 1,3% (10/784). - Pacients d'alt risc tractats més enllà de 16 hores postingesta del paracetamol: 3,1% (9/283).</p>	<p>- El tractament amb NAC hauria d'iniciar-se a les 8 hores següents a la sobredosificació de paracetamol tot i que el tractament estaria indicat fins a les 24 hores postingesta.</p> <p>- En la prevenció de la hepatotoxicitat induïda per paracetamol, el protocol de 72 hores de NAC per via oral es tan efectiu com el de 20 hores de NAC per via endovenosa i podria ser superior si l'administració de NAC s'inicia més enllà de 10 hores postingesta del paracetamol.</p> <p>- L'eficàcia del protocol de 72 hores de NAC per vial oral sembla estendre's als pacients d'alt risc d'hepatotoxicitat que es tracten més enllà de 16 hores postingesta tòxica.</p> <p><u>SEGURETAT</u> No dades</p>	<p>- Dels 2540 pacients que reben NAC, 2023 (79,6%) tenen concentracions plasmàtiques de paracetamol per sobre de la línia de tractament del nomograma. La resta, 517 (20,4%) corresponia a pacients dels que no es tenia informació de les seves concentracions de paracetamol o be aquestes no eren tòxiques.</p> <p>- Es comenta que es registren dades pel que fa a la ingesta d'alcohol però que aquestes no es quantifiquen. En l'anàlisi no s'ha tingut en compte els efectes hepatotòxics de l'etanol o d'altres fàrmacs concurrents amb la ingesta de paracetamol.</p>	<p>(+)</p>

	INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>dat</p> <p>participants</p> <p>uda i</p> <p>ol en</p> <p>la</p> <p>ograma</p> <p>4 i 24</p> <p>de la</p> <p>gesta,</p> <p>de mort</p> <p>ades</p> <p>r</p> <p>ol amb</p> <p>i 140</p> <p>fnis a</p> <p>ol.</p> <p>va o no</p> <p>e^c</p>	<p>Intervenció: Administració endovenosa de NAC: dosi de càrrega de 140 mg/kg (durant 1 h) seguida, 4 hores més tard, per la primera de les 12 dosis (70 mg/kg), administrades cada 4 hores.</p> <p>Període de seguiment: Concentracions plasmàtiques de paracetamol mesurades inicialment i, si era possible, a les 4, 8, 16, 24 i 32 hores després de la ingesta. Mesura a l'ingrés i diàriament d'AST i ALT.</p> <p>Nombre de pèrdues: Concentracions de paracetamol per sota de la línia de tractament del nomograma (23), temps d'ingesta desconegut (10), menys de 12 dosis de NAC (6), més de 14 dosis de NAC (1), dades insuficients de concentracions, d'aminotransferases (2), inici de tractament més tard de 24 hores postingesta (1), curs clínic inconsistent amb intoxicació per paracetamol (1)</p>	<p><u>Pacients de possible risc amb hepatotoxicitat (ALT o AST >1000 UI/L) segons l'inici del tractament amb NAC:</u> - de 0 a 10 hores postingesta: 4,3% (1/23), - entre les 10 i 24 hores de la ingesta: 4,8% (1/21).</p> <p><u>Pacients de probable risc amb hepatotoxicitat (ALT o AST >1000 UI/L) segons l'inici del tractament amb NAC:</u> - de 0 a 10 hores postingesta: 15,4% (4/26), - entre les 10 i 24 hores de la ingesta: 20% (7/35).</p> <p><u>Pacients d'alt risc amb hepatotoxicitat (ALT o AST >1000 UI/L) segons l'inici del tractament amb NAC:</u> - de 0 a 10 hores postingesta: 4,2% (1/24). - entre les 10 i 24 hores de la ingesta: 32% (16/50).</p> <p>En aquest grup, en els pacients tractats per sobre de les 16 hores es va evidenciar una incidència d'hepatotoxicitat de 57,9% (11/19).</p> <ul style="list-style-type: none"> L'hepatotoxicitat en els pacients tractats després de 10 hores postingesta es va relacionar estadísticament amb el grup de risc. <p><u>Mortalitat</u> 1,1% (2/179).</p>	<p>- El protocol de 48 hores d'administració de NAC es segur i tant eficaç com altres règims de NAC quan s'inicia en les 10 hores següents a la ingesta tòxica de paracetamol.</p> <p>- Quan el tractament s'inicia entre les 10 i 24 hores, aquest protocol es tan efectiu com el de 72 hores de NAC oral i més efectiu que el de 20 hores de NAC endovenós.</p> <p>- El règim de tractament òptim pels pacients d'alt risc^c que reben NAC a partir de les 16 hores de la ingesta resta encara per determinar.</p> <p>SEGURETAT Es van avaluar tots els pacients que havien rebut NAC: 223. - Pacients amb efectes adversos possiblement atribuïbles a NAC: 14,3% (32/223): exantema cutani transitori (29), sorolls pulmonars (en 1 pacient asmàtic), sensació de cremor en el lloc de punció (1) i flebitis superficial (1).</p>	<p>- Coingesta d'etanol en el 16,2% dels casos; alcoholisme crònic en el 12,2%. - Malaltia hepàtica preexistent en el 2,2% dels casos.</p> <p>- Es comparen les dades amb els resultats d'estudis anteriors la qual cosa introdueix biaixos importants ja que poden haver-hi diferències en quan a altres factors que poden influenciar la toxicitat per paracetamol (abús agut o crònic d'alcohol, malaltia hepàtica preexistent, estat nutricional, etc).</p>	<p>(+)</p>

Concentració plasmàtica de paracetamol per sobre de la línia d'unió entre 150 mg/L a les 4 hores i 37,5 mg/L a les 12 hores.^b Concentració plasmàtica de paracetamol per sobre de la línia d'unió entre 300 mg/L a les 4 hores i 75 mg/L a les 12 hores.^c

EN LA INTOXICACIÓ PER PARACETAMOL. Parker D (1990)²⁶³

INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>Intervenció: <u>Intervenció:</u> Administració endovenosa de NAC (300 mg/kg en 20 hores).</p> <p>Període de seguiment: No especificat.</p> <p>Nombre de pèrdues: No especificat.</p>	<p><u>Pacients amb hepatotoxicitat greu (ALT>1000 U/L) segons l'inici del tractament amb NAC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - de 12 a 15 hores postingesta: 30% (3/10). - de 15 a 24 hores postingesta: 40% (4/10). <p>- Cap pacient va desenvolupar fallida renal o encefalopatia hepàtica i tots ells es van recuperar sense seqüeles.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Donat que només es disposa de controls històrics (es refereix al grup de tractament de suport de l'estudi de Prescott et al.²⁴⁰), no es va poder concloure definitivament que el tractament amb NAC administrat entre 16 i 24 hores postingesta tòxica, fos efectiu, no obstant, el tractament va ser segur. - Aquest protocol s'aplica de forma rutinària als pacients amb alt risc de lesió hepàtica quan es presenten de 16 a 24 hores postingesta d'una sobredosi de paracetamol. <p><u>SEGURETAT</u> No es van identificar efectes adversos associats a l'administració de NAC</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Rentat gàstric en 5 pacients - Mostra d'estudi molt petita. 	<p style="text-align: center;">(-)</p>

EN LA INTOXICACIÓ PER PARACETAMOL. Harrison PM (1990)²⁴⁹

INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>Intervenció: Administració endovenosa de NAC (300 mg/kg en 20 hores)</p> <p>Període de seguiment: Ingress hospitalari fins a alta o mort.</p> <p>Nombre de pèrdues: No especificat.</p>	<p>- La progressió al coma de grau III/IV va ser significativament inferior en els pacients que van rebre NAC a les 10 hores o més postingesta (10 -36h) que en els pacients que no van rebre l'antídot (51% vs 75%, p<0,05). Ambdós grups van presentar nivells màxims de temps de protrombina similars (122 segons vs 130 segons).</p> <p>- Ni el grau d'encefalopatia ni el nivell màxim del temps de protrombina no es van correlacionar amb el temps transcorregut des de la ingesta i l'administració de l'antídot.</p> <p><u>Mortalitat:</u> - 37% (15/41) en el grup que va rebre NAC a les 10 hores o més postingesta vs 58% (33/57) en el grup que no va rebre l'antídot; <0,05). - Els dos pacients que van rebre NAC en les 10 hores posteriors a la ingesta, van sobreviure. - Entre els pacients amb pitjor pronòstic, el 100% (17/17) dels que no va rebre NAC van morir en comparació al 68,7% (11/16) dels que van rebre NAC més enllà de les 10 hores postingesta. - Entre els pacients amb alteració hepàtica menys greu, l'administració tardana de la NAC es va associar a una mortalitat del 16% (4/25) significativament menor que la del 40% (16/40) pels pacients que no van rebre NAC.</p>	<p>- L'administració endovenosa estàndar de NAC augmenta significativament la supervivència en pacients amb una fallida hepàtica fulminant induïda per paracetamol fins i tot quan l'antídot es administrat tardanament després de la ingesta..</p> <p>- Es recomana l'administració de NAC en pacients amb toxicitat per paracetamol més enllà de les 15 hores postingesta.</p> <p><u>SEGURETAT</u> No es va comunicar cap efecte advers associat a NAC.</p>	<p>- Manca de grup control.</p> <p>- Els grups van ser comparables en relació a l'edat i al temps transcorregut des de la ingesta, no obstant no hi ha dades sobre altres possibles tractaments de la intoxicació (carbó activat) o les concentracions de paracetamol.</p> <p>- Mostra d'estudi petita.</p>	<p>(+)</p>

EN LA INTOXICACIÓ PER PARACETAMOL. Keays R (1991)⁶⁶

INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>Intervenció: <u>Intervenció/control:</u> NAC més tractament en la unitat de cures intensives hepàtiques (n=25) vs placebo més tractament en la unitat de cures intensives (n=25).</p> <p><u>Intervenció:</u> Administració endovenosa de 150 mg/kg (200 mL de glucosa 5%) de NAC en 15 minuts, seguida de 50 mg/kg (500 mL glucosa 5%) durant 4 hores; seguidament, 100 mg/kg (1000 mL glucosa 5%) durant 16 hores. La perfusió final era mantinguda fins a la recuperació de la encefalopatia o la mort.</p> <p><u>Placebo:</u> quantitat equivalent de glucosa 5%.</p> <p><u>Tractament unitat cures intensives:</u> manteniment de la pressió intravascular, suport renal (hemodiàlisi), ventilació electiva i relaxants musculars si progressió encefalopatia i, tractament (manitol, hiperventilació i tiopentona) si augment de la pressió intracranial.</p> <p>Període de seguiment: Ingress hospitalari fins a l'alta o mort.</p> <p>Nombre de pèrdues: No especificat.</p>	<p><u>Supervivència:</u> 45% (10/25) en el grup de NAC vs 2% (5/25) en el grup placebo (p=0,037; IC95%: 3-5%)</p> <p><u>Edema cerebral:</u> 40% (10/25) en el grup de NAC vs 68% (17/25) en el grup placebo (p=0,047; IC95%: 2-54%)</p> <p><u>Hipotensió amb requeriments de suport inotròpic:</u> 48% (12/25) en el grup de NAC vs 80% (20/25) en el grup placebo (p=0,018; IC95%: 7-57%).</p> <p><u>Suport renal:</u> 40% (10/25) en el grup de NAC vs 60% (15/25) en el grup placebo (diferències no significatives).</p>	<p>- L'administració de NAC es segura i efectiva en els pacients amb fallida hepàtica fulminant per sobredosificació de paracetamol</p> <p><u>SEGURETAT</u> No es van reaccions adverses associades a NAC.</p>	<p>- Estudi aprovat pel comitè d'ètica del centre.</p> <p>- Mostra d'estudi molt petita.</p> <p>- <u>Emmascarament.</u> Es possible que es conegui la assignació als participants de l'estudi degut a l'olor característica de la NAC.</p>	<p align="center">(-)</p>

LA INTOXICACIÓ PER PARACETAMOL. Buckley NA (1999)²⁴⁴

INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>Intervenció: Administració endovenosa de NAC (300 mg/kg durant 20 minuts).</p> <p>Protocol NAC: administració de NAC als pacients admesos en les 8 hores postingesta si les concentracions de paracetamol estaven per sobre de la línia de probable^a o alt risc^b d'hepatotoxicitat o amb una ingesta del tòxic >125 mg/kg i la concentració sèrica de paracetamol no estava disponible en aquestes 8 hores. Els pacients amb concentració sèrica de paracetamol per sobre de la línia de possible risc d'hepatotoxicitat^c rebien NAC si la semivida d'eliminació calculada, en una segona determinació, era > 4 hores o si no era possible obtenir una segona concentració sèrica de paracetamol dins les 8 hores de l'ingesta tòxica. Els pacients que es presentaven després de les 8 hores postingesta tòxica però abans de les 24 hores havent ingerit >125 mg/kg de paracetamol eren tractats amb NAC en espera de les concentracions.</p> <p>Període de seguiment: Ingress hospitalari.</p> <p>Nombre de pèrdues: No especificat.</p>	<p>- Dels 981 pacients, el 76,2% no tenien concentracions tòxiques de paracetamol, el 6,4% tenien possible risc d'hepatotoxicitat i el 5,2% i el 5% tenien probable i alt risc d'hepatotoxicitat, respectivament. El 4% va arribar >24 hores postingesta i en el 3,2% no es tenien dades de l'hora de la ingesta.</p> <p>- Els pacients amb hepatotoxicitat s'havien presentat a l'hospital en un temps postingesta superior, havien ingerit quantitats més elevades de tòxic, presentaven concentracions de paracetamol més altes i havien rebut NAC més tardanament que els pacients que no van presentar hepatotoxicitat.</p> <p>- El 21% (205/981) va rebre NAC. D'aquests, el 42% (86/205) tenien probable i alt risc d'hepatotoxicitat. De la resta, 119 pacients, el 25% no tenia concentracions tòxiques de paracetamol, el 24% tenia possible risc d'hepatotoxicitat, el 5% havia arribat més tard de 24 hores postingesta i el 4% no tenia dades sobre el temps d'ingesta.</p> <p>- El 3% (30/981) van desenvolupar hepatotoxicitat (ALT>1000 UI/L), el 47% (14/30) havien rebut NAC.</p> <p>- Mortalitat: 0,2% (2/981). Aquests es van presentar més tard de 24 hores postingesta.</p> <p><u>Pacients de probable i alt risc amb hepatotoxicitat (ALT>1000UI/L) segons l'inici del tractament amb NAC:</u> - de 0 a 8 hores postingesta: 3% (1/36) - de 0 a 10 hores postingesta: 4% (2/49) - de 10 a 24 hores postingesta: 8% (3/37). - entre les 10 i 15/16 hores de la ingesta: 4% (1/24). - entre 15/16 a 24 hores de la ingesta: 15% (2/13).</p> <p><u>Resultats combinats dels estudis amb administració de NAC endovenosa (n= 341) vs NAC oral (n=1462) referits als pacients de probable i alt risc que van desenvolupar hepatotoxicitat (ALT> 1000UI/L):</u> - NAC endovenosa 16% (IC 95% 2-29%) - NAC oral 19% (IC 95% 17-21%).</p>	<p>- Els resultats globals no mostren diferències entre els règims d'administració de NAC endovenosa i oral.</p> <p>- S'aconsella l'administració de NAC iv (300 mg/kg durant 20 hores) en els pacients que arriben dins les 8 hores postingesta tòxica amb concentracions potencialment tòxiques de paracetamol.</p> <p>- Cal esperar estudis aleatoritzats per tal de recomanar una via d'administració de NAC d'elecció en els pacients que arriben més tard.</p> <p>- Una estada hospitalària més curta, la incertesa sobre la reducció de la biodisponibilitat de la NAC oral pel carbó activat i el vòmit, fan que el règim de NAC per via endovenosa sigui preferible a l'oral.</p> <p><u>SEGURETAT</u> Es van produir reaccions adverses lleus (urticària, reaccions anafilàctiques) en el 6% dels pacients relacionades amb l'administració de la dosi inicial de NAC en 15 minuts.</p>	<p>S'administra carbó activat i fluidoteràpia endovenosa en els pacients que es presenten dins les 4 hores postingesta.</p>	<p>(-)</p>

paracetamol per sobre de la línia d'unió entre 200 mg/L a les 4 hores i 50 mg/L a les 12 hores.^b Concentració plasmàtica de paracetamol per sobre de la línia d'unió
 Concentració plasmàtica de paracetamol per sobre de la línia d'unió entre 150 mg/L a les 4 hores i 37,5 mg/L a les 12 hores.

	INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>76).</p> <p>acions amol sible a 50 ci de hores</p> <p>upats risc oble hores la</p>	<p>Intervenció: <u>Intervenció:</u> Administració oral de NAC: dosi de càrrega de 140 mg/kg, seguida de 70 mg/kg cada 4 hores fins a concentracions plasmàtiques de paracetamol indetectables.</p> <p>Període de seguiment: Fins alta hospitalària o mort. Nivells plasmàtics de paracetamol obtinguts de 4 a 8 hores i després de 12 a 24 hores. Nivells d'aminotransferases obtinguts a l'arribar a Urgències i 2-3 dies posteriors. En pacients amb concentracions >1000UI/L, fins a normalització.</p> <p>Nombre de pèrdues: No aplicable</p>	<p>- La durada promig del tractament amb NAC va ser de 31±16 hores.</p> <p><u>Incidència d'hepatotoxicitat entre els pacients amb probable risc segons l'inici del tractament</u></p> <p>- de 0 a 10 hores postingesta: 3% (1/33). - de 10 a 24 hores postingesta: 21% (4/20).</p> <p><u>Incidència d'hepatotoxicitat segons la durada del tractament amb NAC</u></p> <p>- <24 hores: 0 % (0/25). - de 24 a 36 hores: 8% (2/25). L'inici de NAC en aquests dos pacients va ser de 13 i 9 hores respectivament. - de 37 a 64 hores: 16% (4/25). En dos d'aquets pacients, la NAC es va iniciar més enllà de les 16 hores postingesta tòxica.</p> <p>- Cap pacient va morir ni va requerir ser transplantat.</p>	<p>- L'administració d'un règim de curta durada de NAC per via oral en pacients que no mostren evidència d'hepatotoxicitat en les 36 hores posteriors a la ingesta tòxica de paracetamol es segur i efectiu.</p> <p><u>SEGURETAT</u> No dades en relació a l'administració de NAC</p>	<p>- Estudi de revisió d'històries clíniques que introdueix un biaix d'informació.</p> <p>- 3 pacients de l'estudi van ser tractats amb NAC a pesar de no tenir nivells tòxics de paracetamol.</p> <p>- 2 pacients tenien malaltia hepàtica preexistent: un amb hepatitis C amb història prèvia d'enolisme relacionat amb cirrosi i l'altre amb enolisme relacionat amb cirrosi i SIDA.</p> <p>- 7 pacients tenien concentracions elevades d' aminotransferassess abans d'iniciar-se el tractament oral amb NAC.</p>	<p>(-)</p>

	INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
	<p>Intervenció <u>Intervenció:</u> NAC endovenosa (no s'especifica protocol). Aplicació als pacients amb probable risc d'hepatotoxicitat.</p> <p>Període de seguiment: Fins a l'alta hospitalària.</p> <p>Nombre de pèrdues: Es van revisar les històries clíniques de 188 pacients dels 192.</p>	<p>- Casos documentats de visites a urgències per sobredosificació per paracetamol: 33 en el 2000 a 61 en el 2003.</p> <p>- Les concentracions plasmàtiques tòxiques de paracetamol es van atribuir, de forma estadísticament significativa, a dosis >10 g de paracetamol (59/106) respecte a dosis <10g (6/59).</p> <p>- El 37% (69/188) eren pacients amb probable risc d'hepatotoxicitat.</p> <p><u>Dels pacients tractats amb NAC:</u> - el 85% ho van ser en les 12 hores següents a la ingesta tòxica, - el 25% (25/99) no tenien concentracions tòxiques de paracetamol en sang, - en el 9% (9/99) es desconeixia l'hora d'inici del tractament amb NAC</p> <p>- La hepatotoxicitat greu (ALT>1000 UI/L) es va produir en 6 casos en 4 dels quals la NAC es va administrar tard (> 12 hores postingesta).</p> <p>- Cap pacient va desenvolupar fallida hepàtica aguda definida per coma hepàtic més coagulopatia.</p>	<p>- El nombre anual d'intoxicacions per paracetamol (visites a urgències) es va gairebé doblar durant els 4 anys de l'estudi.</p> <p>- La història acurada, la interpretació de les concentracions de paracetamol plasmàtic i l'administració precoç de NAC als pacients considerats d'alt risc es essencial per obtenir resultats favorables després de la intoxicació per paracetamol.</p> <p>- El factor pronòstic més important de la hepatotoxicitat greu va ser l'administració retardada o la no administració de NAC després d'una ingesta superior a 10 g de paracetamol.</p> <p>- No es va establir associació entre el consum d'alcohol i la presència o gravetat de l'hepatotoxicitat.</p> <p><u>SEGURETAT</u> 10 pacients tractats amb NAC van experimentar reaccions adverses lleus (7 amb erupció cutània, 2 amb pruit i 1 amb sibilàncies).</p>	<p>- Biaix d'informació al revisar, de forma retrospectiva, les històries clíniques. Infravaloració dels casos de sobredosificació o interpretació errònia dels resultats si la informació no estava documentada.</p> <p>-Estudi descriptiu que no te com a finalitat determinar l'efectivitat de NAC en la intoxicació per paracetamol tot i que relaciona l'hepatotoxicitat amb el retard del tractament amb NAC.</p> <p>- En aquest estudi es defineix hepatotoxicitat com a un augment d'ALT, i hepatotoxicitat greu si la concentració d'ALT>1000 UI/L.</p>	<p>(-)</p>

	INTERVENCIÓ/ SEGUIMENT	RESULTATS	CONCLUSIONS	COMENTARIS	QUALITAT DE L'EVIDÈNCIA
<p>e 15 i 33,6 e 60 ó per equerir en >200 esta. ió >150 hores es mera ol e bans osició.</p>	<p>Intervenció <u>Intervenció:</u> - Grup de dosi inicial administrada en 15 minuts: infusió de NAC endovenosa per un període de 20 hores i 15 minuts (n=109). - Grup de dosi inicial administrada en 60 minuts: infusió de NAC endovenosa per un període de 21 hores (n=71). Període de seguiment: - Valoració dels esdeveniments adversos durant i després de l'administració de NAC cada 30 minuts en les primeres 4 hores. Posteriorment, a intervals de 2, 4 i 8 hores fins a 24 hores després de l'administració de NAC. - Controls analítics rutinaris (bioquímica coagulació) inicialment i a intervals de 12 hores fins a l'alta de pacient. Nombre de pèrdues: 223 pacients complien criteris d'inclusió dels quals 43 es van excloure: 42 per informació insuficient i 1 per manca d'aleatorització.</p>	<p><u>Incidència d'esdeveniments adversos relacionats amb l'administració de NAC:</u> 45% (49/109) vs 38% (27/71), diferència no estadísticament significativa. - No es va produir cap mort. - Un pacient a cada branca va patir una reacció anafilactoide greu. <u>Abandonament per efectes adversos:</u> 3 reaccions anafilactoides (2 en el grup de 15 minuts i 1 en el grup de 60 minuts); 1 vòmit en el grup de 15 minuts. <u>Esdeveniments adversos en les dues primeres hores d'iniciada la infusió amb NAC</u> - reaccions anafilactoides: 18% (20/109) en el grup de 15 minuts vs 14% (10/71) en el grup de 60 minuts. - gravetat de moderada a greu: 25% (27/109) en el grup de 15 minuts vs 17% (12/71) en el grup de 60 minuts. <u>Incidència d'hepatotoxicitat (ALT o AST ≥1000 UI/L):</u> 5,6% (6/108) en el grup de 15 minuts vs 8,7% (6/69) en el grup de 60 minuts, diferències no estadísticament significatives. <u>Incidència d'hepatotoxicitat (ALT o AST ≥1000 UI/L) segons l'inici del tractament</u> - Grup de 15 minuts: < 8 hores: 0%; >8 hores: 8,1%. - Grup de 60 minuts: < 8 hores: 0%; >8 hores: 13,2 %.</p>	<p>- No es van evidenciar diferències estadísticament significatives entre els dos grups de tractament en la incidència d'esdeveniments adversos causats per NAC ni en la incidència de reaccions anafilactoides en les dues primeres hores de la perfusió. - El tractament amb NAC es més efectiu administrat en les 8 hores següents a la ingesta tòxica que no pas més enllà de les 8 hores de l'exposició.</p>	<p>- Estudi amb una mostra petita de pacients amb poder insuficient per demostrar diferències petites d'esdeveniments adversos entre els grups.</p>	<p>(+)</p>

AST: aspartataminotransferasa.

IV.5.5 Nivell d'evidència científica

Scottish Intercollegiate Guidelines Network²⁸

**N-ACETILCISTEÏNA EN LA INTOXICACIÓ
PER PARACETAMOL:
NIVELL D'EVIDÈNCIA 3**

Nivell d'evidència	Tipus d'estudi
1++	Metanàlisi de gran qualitat, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats o assaigs clínics aleatoritzats amb molt baix risc de biaixos
1+	Metanàlisi ben realitzats, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats o assaigs clínics aleatoritzats amb baix risc de biaixos
1-	Metanàlisi, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats o assaigs clínics aleatoritzats amb alt risc de biaixos
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos-controls. Estudis de cohorts o de casos-controls d'alta qualitat amb molt baix risc de biaixos i una alta probabilitat de que la relació sigui causal
2+	Estudis de cohorts o de casos-controls ben realitzats amb baix risc de biaixos i una moderada probabilitat de que la relació sigui causal
2-	Estudis de cohorts o de casos y controls amb alt risc de biaixos i una important probabilitat de que la relació no sigui causal
3	Estudis no analítics, com informes de casos (<i>case reports</i>), series de casos.
4	Opinió d'experts.

V. DISCUSSIÓ

V.1 FRAGMENTS Fab D'ANTICOSSOS ANTIDIGITAL

V.1.1 Eficàcia

Una revisió sistemàtica d'estudis de series de casos³¹ i un estudi observacional retrospectiu,⁷⁸ mostren l'eficàcia dels anticossos Fab antidigoxina en revertir les arítmies cardíques potencialment mortals produïdes per la intoxicació digitàlica.

Com se sap, els estudis de series de casos, amb carència de grup comparador, no permeten establir relacions causals entre les variables ni estimar el risc o benefici d'una determinada intervenció, no obstant, sí permeten informar sobre una probable existència d'associació entre la intervenció (en aquest cas, administració de Fab antidigoxina) i la malaltia (intoxicacions per digitàlics), que posteriorment haurà de ser contrastada amb estudis de disseny més rigorós. Aquests estudis, que a més reflecteixen l'experiència clínica en la vida real, posen de manifest que el tractament amb anticossos Fab té un efecte directe en la supervivència dels pacients amb toxicitat digitàlica greu.

Malgrat que la població inclosa en els estudis es bastant heterogènia, en el sentit que comprèn: (i) una ampla franja d'edat, (ii) diferents tipus d'intoxicació (iatrogènica o aguda) i (iii) varis nivells de gravetat de les malalties subjacents, els resultats de les diferents publicacions identificades i discutides en aquesta Memòria Doctoral, son concordants quan a l'efectivitat en l'administració de l'antídot.

La proporció de pacients que va revertir completament els signes i símptomes de la toxicitat per digoxina o digitoxina va ser elevada, assolint valors superiors al 90%.^{74,75,86} La incidència més baixa de resposta clínica als anticossos Fab (50%) correspon a un estudi que inclou, respecte als altres, una major proporció de pacients de més edat (mediana superior a 75 anys) i amb patologia cardiovascular subjacent.⁷⁶

La rapidesa de la resposta clínica no es veu afectada per l'edat, la malaltia cardíaca concurrent o la presència d'ingesta crònica o aguda.⁴⁹ Destacable també la dada que indica que un 54% de pacients, la intoxicació digitàlica dels quals va culminar en una parada cardíaca, van sobreviure després del tractament amb els anticossos Fab.

Tot i que els resultats d'aquests estudis s'han d'interpretar cautelosament, alguns factors com: (i) la malaltia cardíaca basal (en alguns casos la causa real de les manifestacions atribuïdes a la sospita d'intoxicació digitàlica), (ii) l'administració de dosis insuficients d'anticossos Fab o (iii) el tractament en pacients amb un estat clínic molt deteriorat (moribunds), van estar relacionats amb una resposta parcial o amb el fracàs del tractament antidòtic.^{49,76}

L'administració d'anticossos Fab antidigital no sempre va ser la primera opció de tractament. En alguns estudis l'antídote era administrat després del fracàs de la teràpia convencional (cardioversió, implantació de marcapàs, antiarítmics) o quan aquesta es preveia ineficaç davant d'una intoxicació digitàlica massiva.^{49,75,76,86}

Taboulet et al.⁷⁷ van mostrar que la implementació del marcapàs exposa als pacients a accidents iatrogènics greus, sovint fatals, causant el retard en l'administració de la immunoteràpia i probablement una disminució de la seva efectivitat.

Un estudi observacional recent, de revisió d'històries clíniques, constata que l'administració dels anticossos Fab com a única i primera línia de tractament s'associa a una disminució de la mortalitat.⁷⁸ Destacar que en aquest estudi, la participació de pacients amb intoxicació crònica era inferior a la dels estudis anteriors.

S'ha observat que el tipus d'intoxicació digitàlica (crònica o aguda) condiona l'abordatge terapèutic a seguir. Una revisió sistemàtica publicada a l'any 2000, conclou que davant de les intoxicacions digitàliques que apareixen durant el curs del tractament crònic, *a priori*, menys greus, l'actitud terapèutica habitual es el tractament convencional i la monitorització de la gravetat del pacient.³¹

En el context d'intoxicació digitàlica crònica s'ha comprovat que la decisió de tractar amb anticossos Fab varia significativament entre diferents especialitats mèdiques (cardiòlegs, metges d'urgències o toxicòlegs clínics).²⁶⁸ Aquesta manca de consens, que ben segur està influenciada per la formació i experiència clínica pròpies de cada especialitat, es indicativa de l'escassa evidència disponible en relació a les decisions de tractament en aquests pacients.

Per altre banda, el cost elevat d'aquest antídot ben segur contribueix a una restricció de les seves indicacions, la qual cosa enceta una discussió sobre la l'anticipació del seu ús o el retard d'aquest, supeditat al fracàs del tractament convencional.^{45,269}

El tractament amb anticossos Fab es senzill i pot ser realitzat en qualsevol hospital. No obstant, la bibliografia revisada demostra que hi ha un percentatge significatiu d'administració inadequada de l'antídot, ja que la dosi injectada es inferior a la que s'ha estimat per aconseguir neutralitzar el tòxic. No s'especifica en els estudis quin es el motiu d'aquesta infradosificació que s'ha relacionat molt estretament amb la recrudescència de la toxicitat.^{49,75,76} De tota manera, s'observa, en general, que aquesta recrudescència es infreqüent.

V.1.2 Seguretat

D'acord amb l'evidència científica identificada, els anticossos Fab antidigoxina mostren un perfil de seguretat favorable. Les reaccions adverses com l'empitjorament de la funció ventricular (exacerbació de la insuficiència cardíaca) o la hipopotassèmia es presenten amb una incidència menor del 10%.

Les reaccions de tipus idiosincràtic com les manifestacions al·lèrgiques succeeixen en menys d'un 1% dels pacients.⁴⁹

El disseny dels estudis no permet determinar la incidència real d'aquestes reaccions ni establir relacions d'imputabilitat.

V.1.3 Cost-efectivitat

Per bé que els anticossos Fab antidigital han estat catalogats d'"insubstituïbles" (inexistència de fàrmac o mètode alternatiu que en la pràctica clínica diària pugui neutralitzar o compensar l'acció tòxica) no sempre estan disponibles en els *stocks* d'antídots hospitalaris.²⁴ Probablement aquest desproveïment sigui degut al seu elevat cost, unit a la circumstància de que es tracta d'un medicament estranger i, per tant, precisa dels tràmits d'importació oportuns.²³

Des d'un punt de vista de seguretat sembla que un excés de dosi d'anticossos Fab antidigital no es contraproductiu, no obstant, des d'una perspectiva econòmica aquesta es una qüestió rellevant. Diversos estudis mostren que es possible el tractament efectiu de la intoxicació digitalica aguda i crònica amb dosis

d'antídot inferiors a les estimades per neutralitzar la quantitat total de tòxic corporal.^{77,78,82,83}

Assenyalar però que cap dels règims de tractament proposats, incloent l'esquema clàssic de neutralització total del tòxic (amb dosis equimolars), ha estat validat en un assaig clínic controlat i aleatoritzat.

Els estudis farmacoeconòmics referents a la utilització dels anticossos Fab son molt escassos. L'estudi de cost-efectivitat de Mauskoft et al.²⁷⁰ mostra que el tractament antídòtic s'associa a un increment dels costos hospitalaris en els pacients mes greus (amb arítmies cardíques potencialment mortals de caràcter imminent) ja que la majoria d'ells van sobreviure a l'episodi agut requerint atenció mèdica addicional abans de ser donats d'alta de l'hospital.

Quan els anticossos son utilitzats per tractar malalts menys greus (arítmies cardíques potencialment mortals de naturalesa no urgent) els costos disminueixen, donat que s'estima una reducció dels dies d'estada en la unitat coronària i de l'ús del marcapàs i altres tractaments.

En un estudi de modelització farmacoeconòmica del tractament de la toxicitat digitalica en casos potencialment no mortals, va revelar que l'ús dels anticossos Fab reduïa l'estada hospitalària respecte al tractament estàndard, el que es va traduir en una reducció dels costos globals de tractament.²⁷¹

V.1.4 Avaluació Final

La immunoteràpia amb els anticossos Fab antidigital ha demostrat transformar el tractament i la prognosi de la toxicitat digitalica greu revertint, de forma eficaç i segura, les arítmies cardíques potencialment letals degudes a aquesta patologia.

Tot i que l'estratègia de tractament no es defineix en base a una evidència científica rigorosa, l'ús d'aquest antídot s'associa a una disminució substancial de la mortalitat per intoxicació digitalica.

V.2 FLUMAZENIL

V.2.1 Eficàcia

El flumazenil s'ha mostrat efectiu en revertir el coma produït per la sobredosificació de benzodiazepines.^{103,124,126}

En relació als altres antídots que formen part d'aquest treball, el flumazenil és un dels pocs antídots que inclou en el seu cos d'evidència una quantitat considerable d'assajos clínics controlats que avalen el seu ús terapèutic. En tots ells, els pacients son assignats al tractament de forma aleatòria, fet que permet assegurar que els pacients inclosos a cada grup (intervenció o placebo) tenen característiques semblants i només son diferenciables en la intervenció rebuda. Per tant, en els assajos clínics avaluats es pressuposa la homogeneïtat de la mostra encara que en alguns casos aquesta informació no sigui fàcilment valorable.^{119,124,125} Per altre banda, només l'estudi de O'Sullivan et al.¹²² menciona l'estratègia que s'ha seguit per a l'aleatorització indicant que s'ha realitzat mitjançant una seqüència de números aleatoris generada per ordinador.

Assenyalar que els resultats d'un metanàlisi¹⁰³ i de 2 assajos clínics^{124,126} son consistents quan al benefici de l'ús del flumazenil en revertir el coma causat per la sobredosificació de medicaments en els que s'inclouen benzodiazepines.

Tot i que la intoxicació per benzodiazepines té un pronòstic, *a priori*, favorable, cal un maneig urgent del pacient amb els procediments diagnòstics (TAC, punció lumbar, etc.) i terapèutics adequats (rentat gàstric, administració de carbó activat amb intubació si cal, ventilació assistida en cas de depressió respiratòria greu, etc.). En aquestes circumstàncies, una resposta immediata a l'administració empírica del flumazenil (una ràpida reversió de la sedació o si més no, de la seva gravetat), podria tenir un impacte clínic significatiu en el sentit de poder evitar mesures diagnòstiques i terapèutiques no exemptes de certs riscos pel malalt.^{122,272}

Els resultats positius de l'estudi de Höjer et al.¹¹⁹ (més del 40% dels pacients en el grup de flumazenil son capaços de donar informació valuosa sobre els fàrmacs que han ingerit, en els 10 minuts següents a l'administració de la injecció, i només 1 en el grup del placebo) accentua la utilitat del flumazenil com a agent de diagnòstic i autoritza a pensar en l'estalvi d'algunes de les intervencions realitzades, com ara: la intubació endotraqueal o el TAC.

V.2.2 Seguretat

Si bé el benefici farmacològic del flumazenil és clar (antagonisme de l'efecte benzodiazepínic), el seu ús empíric en el pacient amb coma d'etiologia medicamentosa que arriba al servei d'urgències, no està exempt de riscos. Cal tenir present el caràcter intencionat que, majoritàriament, té la intoxicació per benzodiazepines, en la que sovint estan involucrats altres agents (alcohol, altres hipnòtics i sedants, antidepressius, drogues d'abús etc.) que contribueixen també a la disminució de la consciència i al coma i sobre els quals el flumazenil no exerceix cap efecte.

Distingir entre una sobredosificació pura o mixta quan el malalt arriba a urgències, pot ser difícil en molts casos. En aquest context, l'administració de flumazenil, a més d'ineficaç, pot ser potencialment perillosa doncs poden aparèixer convulsions (sobretot, si hi ha coingesta d'antidepressius tricíclics) o desencadenar una síndrome d'abstinència en malalts que han desenvolupat dependència a les benzodiazepines. En els estudis identificats^{103,124,126} no sembla que hi hagi un risc augmentat d'aquests efectes adversos tot i que una proporció important dels pacients inclosos, en alguns casos la majoria, presenta una intoxicació que combina benzodiazepines amb altres fàrmacs i/o alcohol.

En l'estudi realitzat pel *The Flumazenil in Benzodiazepine Intoxication Multicenter Study Group*¹²⁶ la incidència de reaccions adverses greus (convulsions en tres pacients i arítmia cardíaca en el quart) possiblement relacionades amb el flumazenil va ser molt baixa: del 1,2%. Totes les reaccions es van resoldre, excepte en un pacient que va morir degut possiblement a les dosis letals d'antidepressiu tricíclic ingerides. En el metanàlisi de Ngo et al¹⁰³ que inclou un total de 466 pacients, només es comunica una reacció adversa greu en 1 pacient que va patir convulsions després de rebre una dosi de 3 mg de flumazenil. Aquest pacient s'havia recuperat d'una parada cardíaca abans de rebre l'antídot i presentava una intoxicació per propoxifé, paracetamol i benzodiazepines. En aquest cas, les convulsions podien haver estat degudes tant a una lesió cerebral per anòxia com a la sobredosi de propoxifè, fàrmac amb efectes convulsivants. Tret d'aquests casos, els efectes adversos observats en els estudis controlats, atribuïbles al flumazenil, van ser lleus, transitoris i, en moltes ocasions, van ser resolts sense necessitat de tractament. En cap d'ells es comunica la precipitació d'una síndrome d'abstinència.

Destacable, en l'estudi de Weinbroum et al.,¹²⁷ l'elevada prevalença d'intoxicacions mixtes amb participació d'antidepressius tricíclics i la baixa incidència de iatrogènia observada. Cal assenyalar, no obstant, que els criteris d'exclusió d'aquests estudis han estat, en general, bastant estrictes, de vegades difícilment verificables en la pràctica clínica diària, fet que pot haver influït en el perfil de seguretat del flumazenil.

A través d'una revisió retrospectiva de 35 pacients comatosos, ingressats en una unitat de cures intensives, i amb presumpte diagnòstic de sobredosificació mediantosa, Gueye et al.²⁷³ van establir una sèrie de criteris que assignaven als pacients als grups de "baix risc" (en el que el flumazenil seria efectiu i segur) i "de no baix risc". Els criteris de baix risc incloïen depressió del SNC amb signes vitals normals, inexistència d'altres signes neurològics anormals, electrocardiograma normal i absència d'antecedents de tractament crònic amb benzodiazepines o de convulsions. Una major proporció de pacients en el grup de "baix risc" va respondre millor a l'administració de flumazenil. L'únic efecte advers comunicat van ser les convulsions que es van produir exclusivament en 5 pacients del grup de "no baix risc". Tots ells tenien història prèvia d'ingesta crònica de benzodiazepines i en 4 casos les anàlisi toxicològiques de sang i orina van confirmar la presència de fàrmacs proconvulsivants. Tot i les limitacions de l'estudi (manca de grup control, revisió retrospectiva i mostra molt petita) que condicionen la interpretació dels resultats, es demostra que certs subgrups de pacients tenen un risc elevat de patir convulsions amb l'administració de flumazenil. Al mateix temps, l'estudi reflecteix que en la pràctica clínica habitual la població catalogada de baix risc es minoritària ja que només un 11% dels casos es va incloure en aquesta categoria.

En altres anàlisis de l'administració de flumazenil en la sobredosi per benzodiazepines, s'observa que hi ha una sobreutilització d'aquest antídoto en situacions de contraindicació d'ús (sospita de sobredosi amb medicaments que puguin causar convulsions i usuaris crònics de benzodiazepines).²⁷⁴⁻²⁷⁶ La prevalença d'aquest ús potencialment perjudicial s'ha estimat en un 12 i un 18%.^{275,276}

V.2.3 Relació risc-benefici en la utilització del flumazenil

El flumazenil es efectiu en antagonitzar el coma per intoxicació de benzodiazepines, no obstant, els significat clínic d'aquest benefici es difícil de determinar. Aquest fet, genera, actualment, un tema de debat.

Alguns autors consideren innecessària l'administració de flumazenil en la intoxicació per benzodiazepines.^{276,277} Argumenten que aquestes intoxicacions solen ser d'etiologia mixta, amb coingesta d'altres agents, fet que exposaria al pacient a patir efectes adversos, potencialment greus, per l'administració del flumazenil. A més, posen de manifest, la baixa letalitat de la intoxicació per benzodiazepines que es pot resoldre amb èxit sense la utilització de l'antídot. Per tant, conclouen que de forma general, el risc d'ús del flumazenil supera el benefici en aquests pacients. Conseqüentment, aquests mateixos autors també desestimen l'ús del flumazenil com a eina de diagnòstic per diferenciar el coma induït per benzodiazepines del coma d'altres orígens.

No hi ha dubte de que el flumazenil reverteix efectivament la sedació produïda per les benzodiazepines, no obstant, es desconeix si aquest efecte es tradueix en una reducció significativa del nombre de procediments diagnòstics i terapèutics (amb la conseqüent reducció de la morbiditat associada), o en una reducció dels dies d'ingrés hospitalari. Respecte a aquest tema, els resultats en els estudis observacionals son contradictoris. Chern et al,²⁷⁸ demostren una reducció de l'estada hospitalària de 2,4 dies a 17 hores en els pacients que van rebre flumazenil mentre que Mathieu-Nolf et al.²⁷⁶ no observen canvis significatius en la durada de l'ingrés entre els pacients que reben flumazenil (13 ± 8 hores) i els que no (15 ± 10 hores). Aquesta disparitat en els resultats cal interpretar-la tenint en compte que es tracta d'estudis descriptius en els que la informació de les característiques poblacionals es incompleta tractant-se, possiblement, de poblacions diferents i no comparables. En l'estudi de Mathieu-Nolf et al.²⁷⁶ s'identifica que un 38% dels pacients tractats amb flumazenil tenen contraindicacions per rebre'l, fet que podria haver modificat el curs de la malaltia.

La amplia experiència d'ús del flumazenil en la practica habitual a urgències autoritza a pensar que no solament es un antídot eficaç sinó que també representa una intervenció eficient, ja que ben segur que el flumazenil ha permès evitar la necessitat d'una manipulació de la via aèrea en molts casos. Cal assenyalar que la intubació és un procediment que no està exempt de riscos, amb una incidència

d'intubacions complicades del 1 al 4% que pot arribar al 16% en situacions d'emergència.²⁷⁹

En un anàlisi epidemiològic retrospectiu de les intoxicacions agudes greus (IAG) que ingressen en una unitat de cures intensives durant 12 anys (1986-1997), s'observa que els fàrmacs ocupen un lloc preponderant en la etiologia de les IAG principalment les benzodiazepines seguides dels antidepressius tricíclics. Els autors fan esment a un important descens d'ingrés en les UCIs per aquesta patologia que atribueixen probablement als importants avenços en la terapèutica antidòtica, entre ells el del flumazenil, ja que els pacients son tractats amb èxit a urgències.²⁸⁰

Melo et al.¹²¹ publiquen a l'any 2004, un cas d'intoxicació per benzodiazepines i antidepressius tricíclics, atès al servei d'urgències de l'Hospital Clínic de Barcelona, que va desenvolupar convulsions secundaries a l'administració de flumazenil i que va evolucionar favorablement. Els autors donen una sèrie de recomanacions per l'ús segur d'aquest antídoto que van des d'evitar el seu ús, si s'han ingerit altres tòxics proconvulsivants, a prendre certes mesures de precaució. Des d'aleshores s'ha observat que els esdeveniments adversos d'aquesta índole són excepcionals, tot i l'ús continuat del flumazenil en les intoxicacions per benzodiazepines. Aquest fet fa pensar en una possible sobreestimació del risc iatrogènic del flumazenil.

V.2.4 Avaluació final

L'evidència científica identificada no ha permès demostrar el benefici clínic de l'ús del flumazenil en termes de reducció de la morbimortalitat o d'estalvi de procediments diagnòstics o terapèutics. Aquest fet, unit al risc de iatrogènia en alguns subgrups de pacients, obre un tema de debat sobre la utilitat terapèutica d'aquest antídoto.

En els assajos clínics identificats, el flumazenil s'ha mostrat eficaç en el tractament de les intoxicacions agudes en les que es sospita la participació de les benzodiazepines, revertint el seu efecte. Per altra banda, el perfil de seguretat del flumazenil es acceptable sempre i quan el seu ús vagi precedit d'una valoració de la relació risc/benefici.

Tot i la controvèrsia existent sobre la utilitat terapèutica del flumazenil aquest antídot es troba inclòs en moltes guies d'antídots i protocols de tractament d'intoxicacions agudes.

V.3 FOMEPIZOL

V.3.1 Eficàcia

El Fomepizol es un antídoto segur en evitar la formació de metabòlits tòxics responsables de les manifestacions agudes i de les seqüeles associades a la ingesta tòxica de metanol i etilenglicol. Aquest benefici es recolza en estudis observacionals de series de casos la limitació principal dels quals es la manca d'un grup control.^{163,165,165,172,281} Cal tenir present que el disseny d'aquests estudis no serveix per testar la presència d'una associació estadística i que en el cas de que existeixi una associació causal, aquesta pot ser deguda a l'atzar.

En els estudis que s'han utilitzat per valorar l'eficàcia i seguretat del fomepizol, els pacients rebien, a més del tractament antidòtic, les mesures de suport adients i eren sotmesos a hemodiàlisi segons el protocol del centre. Aquestes mesures, ben segur van contribuir a disminuir la morbiditat i mortalitat de la intoxicació. No obstant, en absència de grup control no es possible comparar adequadament els resultats els quals no es poden dimensionar de forma més precisa.

Quan els pacients ingressen varies hores després de la ingesta tòxica d'etilenglicol i metanol, una proporció significativa del compost original ja s'ha metabolitzat als àcids glicòlic i oxàlic o a àcid fòrmic. Per tant, un factor que pot ser determinant pel desenllaç es el temps que transcorre des de la ingesta tòxica a la presentació a l'hospital. Aquest fet sembla que es corrobora amb els resultats observats en l'estudi de Borron et al.¹⁶³, on els pacients intoxicats amb etilenglicol que es presentaven més tard mostraven, a l'ingrés, un dany renal manifest (mesurat per una concentració elevada de creatinina sèrica) i una acidosi més greu. No obstant, en el 45% dels pacients amb aquestes característiques no es va poder determinar el temps transcorregut des de la ingesta tòxica fins al tractament amb fomepizol.

Tot i que els pacients d'aquests estudis no van ser tractats concomitantment amb etanol, condició explícita en els criteris d'exclusió d'alguns estudis,^{163,165} es va detectar etanol en tots els pacients, en alguns casos amb concentracions que superaven els 100 mg/dL.^{163,165,172} Existeix un efecte inhibitori recíproc entre fomepizol i etanol en relació a l'eliminació d'ambdós antídots. S'ha especulat que

aquesta inhibició de la eliminació del fomepizol per l'etanol pot tenir implicacions clíniques augmentant l'efectivitat del fomepizol.²⁸²

S'accepta per consens, més que per dades d'evidència científica, que les concentracions sanguínies de metanol i etilenglicol al qual s'ha d'iniciar tractament amb un inhibidor o competidor de la aldehydeshidrogenasa (fomepizol o etanol) es de 20 mg/dL. No obstant, alguns autors consideren plausible que començar el tractament amb nivells superiors d'alcohols tòxics tindria resultats equiparables sense comprometre la seguretat pel malalt.^{133,283} Els autors d'una revisió sistemàtica que analitza la utilitat de la concentració de metanol en sang de 20 mg/dL com a llindar per l'inici del tractament antidòtic, comenten que els pacients asimptomàtics amb una concentració sanguínia de metanol entre 20 i 30 mg/dL, inclús superior, podrien no requerir tractament. En aquest mateix estudi, es va identificar una concentració de 126 mg/dL de metanol en sang com la més baixa clarament associada a una acidosi metabòlica, determinada dins les 6 hores posteriors a l'exposició. S'inclou, en aquesta revisió, el cas d'un nen de 6 mesos amb una elevada concentració de metanol en sang (45,6 mg/dL dues hores després de la ingesta) que únicament va rebre suplementos de folat i mai va desenvolupar acidosi metabòlica o seqüeles oculars.²⁸³

El cert es que la intoxicació per metanol o etilenglicol requereix un tractament urgent que s'inicia, en molts casos, davant d'un context epidemiològic evident i de la troballa d'una acidosi metabòlica amb hiat aniònic elevat i/o un hiat osmolar també elevat, abans de conèixer les concentracions plasmàtiques del tòxic. El metabolisme, i en conseqüència l'eliminació de l'àcid fòrmic, s'efectua a través d'un mecanisme folat dependent. Així, l'administració d'un agent precursor del folat com es el folinat càlcic en la intoxicació per metanol, té un efecte beneficiós que consisteix en afavorir la degradació de l'àcid fòrmic a aigua i diòxid de carboni.^{284,285} Les dosis òptimes d'àcid folínic en aquesta indicació no han estat establertes. Es suggereix una posologia de 1 mg/kg de pes, fins a una dosi màxima de 50 mg cada 4-6 hores.¹⁴⁴

Igualment, alguns autors recomanen l'ús habitual de piridoxina (200 mg/dia) i tiamina (100 mg/dia) en la intoxicació d'etilenglicol ja que aquests fàrmacs actuarien també antidòticament, promovent la degradació de l'àcid glioxílic (precursor de l'àcid oxàlic) a metabòlits no tòxics com la glicina.²⁸⁶ Algunes investigacions sostenen que es la glicina el producte final més important en el metabolisme de l'etilenglicol i que l'àcid oxàlic, encara que clínicament rellevant per

la toxicitat que origina, es quantitativament el producte minoritari en la intoxicació per etilenglicol.²⁸⁷

En els dos estudis que configuren l'evidència científica de l'ús del fomepizol en la intoxicació per metanol, es menciona l'administració de suplementos de folat en tots els pacients¹⁶⁵ o la d'àcid folínic en alguns casos.¹⁷² L'administració de piridoxina o de tiamina no es cita en cap dels estudis que proven l'eficàcia del fomepizol en la intoxicació per l'etilenglicol. No obstant, es important destacar que actualment no hi ha estudis en humans que recolzin l'ús d'aquests fàrmacs en aquests propòsits.

V.3.2 Seguretat

Pel que fa a la seguretat, el fomepizol té aparentment un perfil de toxicitat més favorable que l'etanol. Un anàlisi retrospectiu realitzat recentment, va identificar que el 57% dels pacients tractats amb etanol tenia almenys un efecte advers en comparació a un 12% dels pacients tractats amb fomepizol.¹⁶⁹ En la sèrie publicada per Megarbane et al.¹⁷² es comenta que l'administració de fomepizol es va iniciar en tres pacients que havien rebut etanol a l'ingrés. En els tres casos la perfusió d'etanol es va haver de suspendre en les 12 hores següents al seu inici per l'aparició d'efectes adversos (agitació i alteració de la consciència) a pesar d'una constant monitorització de les seves concentracions plasmàtiques. També, entre la població pediàtrica, es descriuen 2 casos inicialment tractats amb etanol que van canviar a fomepizol degut als efectes adversos. En el primer d'ells, l'administració d'etanol per ingesta d'etilenglicol va produir obnubilació intensa que va requerir la intubació endotraqueal del pacient per protegir la via aèria. En el segon cas, la infusió d'etanol després de la ingesta de metanol no va ser tolerada causant irritabilitat i comportament agressiu en absència d'hipoglucèmia. En els dos casos, aquests efectes adversos es van resoldre un cop iniciat el tractament amb fomepizol.²⁸⁸

Alguns autors proposen el fomepizol com a tractament de primera línia en el tractament d'ambdós tipus intoxicacions.^{148,166} Aquesta preferència es deu bàsicament a la menor iatrogènia causada pel fomepizol i a la seva facilitat d'ús en relació a l'etanol^{169,289} tot i que el cost d'adquisició del fomepizol es bastant superior al de l'etanol.

Pel que fa a la comparació dels efectes adversos dels dos antídots, alguns autors consideren que el perfil de toxicitat de l'etanol pot estar sobreestimat.²⁸⁷ En primer lloc, la concentració plasmàtica d'etanol recomanada, per assolir l'èxit

terapèutic, de 100 a 120 mg/dL, no ha estat determinada per cap anàlisi teòric precís o evidència empírica. En segon lloc, s'observa que els pacients intoxicats tenen concentracions plasmàtiques dels alcohols tòxics molt variables quan arriben a l'hospital; no obstant, tots ells son tractats amb dosis d'etanol per assolir les concentracions plasmàtiques standard (100-120 mg/dL). Aquests mateixos autors identifiquen estudis en gossos que han demostrat que una concentració plasmàtica d'etanol de 35 mg/dL es tan efectiva en evitar el metabolisme d'etilenglicol com una concentració de 140 mg/dL d'etanol.²⁹⁰ Argumenten, per tant, que si intoxicacions amb concentracions molt elevades de metanol o d'etilenglicol poden ser tractades eficaçment amb una perfusió d'etanol de 100 mg/dL, intoxicacions amb concentracions plasmàtiques menors del tòxic requeririen dosis menors d'etanol amb l'avantatge d'una reducció potencial dels efectes adversos.²⁸⁷

Respecte a la vessant econòmica del tractament, s'ha suggerit que el cost d'adquisició del fomepizol, molt per sobre del de l'etanol, es pot compensar per les potencials avantatges del fomepizol sobre l'etanol: disminució d'estada en UCI, menys efectes adversos i disminució de la necessitat d'hemodiàlisi.^{140,160} Contràriament, en països on el preu del fomepizol pot ser molt elevat i la diàlisi una opció fàcilment assequible es demostra que la opció terapèutica d'etanol més hemodiàlisi es la mes cost-efectiva.²⁹¹

V.3.3 Alternatives antidòtiques al fomepizol

El fomepizol no es la única opció farmacològica disponible per bloquejar el metabolisme del metanol i de l'etilenglicol. Històricament, l'etanol, amb una acció competitiva sobre l'ADH, ha estat considerat el tractament antidòtic d'elecció en aquesta indicació. La seva utilització data dels anys 40 i s'ha associat a la prevenció o, si més no, a la reducció dels efectes tòxics del metanol i l'etilenglicol.^{148,167} Així com amb el fomepizol, l'eficàcia terapèutica de l'etanol es sustenta únicament en estudis de series de casos. Fins al moment, no hi ha estudis comparatius que demostrin la superioritat d'una opció sobre l'altra per la qual cosa persisteix la controvèrsia sobre quin es el fàrmac més adient tenint en compte no solament criteris d'eficàcia i tolerabilitat sinó també farmacoeconòmics.

El fomepizol presenta, respecte a l'etanol, les avantatges de no induir depressió del sistema nerviós central, de no produir hipoglucèmia i de no necessitar monitorització de les seves concentracions plasmàtiques ja que el seu règim de dosificació permet mantenir els seus valors plasmàtics en l'interval adequat.¹²⁹ El

fomepizol, no obstant, té respecte a l'etanol, l'inconvenient d'un cost d'adquisició superior i d'una disponibilitat potencialment menor ja que es tracta d'un medicament estranger que precisa dels tràmits burocràtics pertinents per a la seva importació.

L'ús d'etanol requereix controls freqüents d'etanolèmia per mantenir els valors plasmàtics adequats.

La disminució del nivell de consciència associada a l'ús de l'etanol juntament amb les necessitats d'atenció de la seva administració (amb requeriments freqüents de mostres sanguínies i una constant adaptació de la velocitat de perfusió), fan recomanable l'ingrés en una UCI durant el seu tractament. Per contra, l'administració del fomepizol no està condicionada a una vigilància intensiva.^{135,160}

Una altra qüestió diferenciadora entre l'ús d'etanol i fomepizol te a veure amb la modificació de les indicacions d'hemodiàlisi en els pacients intoxicats. L'hemodiàlisi es part integrant del tractament de la intoxicació per etilenglicol i metanol essent un mètode eficaç tant per depurar l'alcohol com els seus metabòlits tòxics. Les indicacions per la hemodiàlisi inclouen valors plasmàtics >50 mg/dL per ambdós tòxics, tot i que no hi ha dades suficients que identifiquin una concentració determinada com a punt de partida per la toxicitat renal.²⁹² Els resultats observats en els estudis mencionats^{163-165,172} autoritzen a pensar que l'administració de fomepizol podria obviar la necessitat d'hemodiàlisi en pacients seleccionats. El fomepizol s'ha mostrat efectiu sense precisar hemodiàlisi en el tractament dels pacients amb intoxicació per etilenglicol que no presenten acidosi i tenen una funció renal normal,¹⁶⁴ i en el tractament de la intoxicació per metanol en absència d'acidosi greu i d'alteracions visuals.¹⁷² En ambdues intoxicacions la indicació per la hemodiàlisi es independent de les concentracions plasmàtiques dels alcohols. No obstant, aquesta possible menor rellevància del paper de la hemodiàlisi, en certes condicions, ha de ser valorada com a hipòtesi que cal confirmar amb estudis prospectius adients. La manca d'evidència en aquest aspecte, consensua la necessitat de la hemodiàlisi davant d'una intoxicació greu per metanol o etilenglicol encara que sigui tractada amb fomepizol.¹²⁹

V.3.4 Avaluació final

La baixa incidència d'intoxicacions per etilenglicol i metanol fa complexa la realització d'assajos clínics comparant les dues opcions antidòtiques actualment disponibles.

Des del punt de vista de la medicina basada en la evidència, els resultats dels estudis que valoren l'ús del fomepizol en la intoxicació per metanol i etilenglicol no permeten dimensionar la seva eficàcia. Es confirma, no obstant la seva utilitat en frenar el metabolisme del metanol i de l'etilenglicol i, en conseqüència, la seva contribució en disminuir la morbiditat i mortalitat atribuïble als productes de degradació d'aquests alcohols. Per aquest motiu, el fomepizol (així com l'etanol) es considera un dels pilars en el tractament de les intoxicacions per metanol i etilenglicol.

V.4 HIDROXOCOBALAMINA

V.4.1 Eficàcia

L'evidència científica en l'ús de la hidroxocobalamina en la intoxicació per cianur es limita a estudis observacionals de series de casos no controlats.^{200,201,204} Un estudi aleatoritzat en voluntaris sans, doble cec, controlat amb placebo, posa de manifest que l'ús empíric de la hidroxocobalamina es segur.¹⁹⁵

Tot i que les dades d'evidència per l'eficàcia antidòtica de la hidroxocobalamina son escasses i provinents d'estudis d'una qualitat limitada, aquestes son consistents pel que fa a l'augment de la supervivència atribuïble a l'administració d'aquest antídoto. En un dels tres estudis identificats, s'assoleixen valors de supervivència del 67% en pacients amb intoxicació confirmada per cianur.²⁰⁰

La inhalació per fum d'incendis representa la principal causa d'intoxicació per cianur en els països desenvolupats causant milers de morts cada any.²⁹³ Aquests pacients poden arribar a una situació extrema de gravetat (coma, shock, parada cardiorespiratòria) la resolució de la qual depèn de la celeritat del tractament. En l'estudi de Fortin et al.²⁰¹ es reflexiona sobre la urgència del tractament antidòtic lligada a la seva efectivitat. S'observa que la majoria dels pacients trobats amb parada cardíaca i que recuperen la funció cardíaca en l'atenció prehospitalària (que inclou tractament de suport i administració de l'antídoto en el lloc de l'incendi), no sobreviu més enllà de 8 dies. S'especula, per tant, sobre una possibilitat superior d'èxit de la hidroxocobalamina si aquesta s'hagués administrat anteriorment a la presentació de la parada cardíaca. Per altre banda, l'estudi de Borron et al,²⁰⁰ mostra una menor eficàcia de la hidroxocobalamina, reflectida en una major mortalitat, en aquells pacients que van ser trobats amb parada cardiorespiratòria, tot i la milloria hemodinàmica inicial que van experimentar en rebre l'antídoto. El disseny poc robust d'aquests estudis no permet contextualitzar el benefici de l'antídoto tenint en compte factors com: (i) la quantitat de fum inhalat, (ii) la durada de l'exposició al fum, (iii) el temps transcorregut fins a l'inici del tractament o, (iv) la quantitat de dosi rebuda.

Els avenços en el coneixement de la fisiopatologia de la intoxicació per inhalació de fum d'un incendi, han posat de manifest l'important paper del cianur en la precipitació d'aquesta síndrome tòxica, fins fa poc atribuïble únicament al

monòxid de carboni. Se sap, actualment, que el cianur, provinent de l'àcid cianhídric del fum, es un factor que pot ser causa de mort immediata en el curs dels incendis.

Es cert, que des del punt de vista de la medicina basada en la evidència, l'absència de grup control en aquests estudis no permet objectivar i quantificar l'efecte de la hidroxocobalamina en revertir o atenuar la toxicitat per cianur. Cal tenir present que el tractament global d'aquesta intoxicació inclou altres intervencions (oxigen, tractament de suport i simptomàtic).

Els resultats d'aquests treballs autoritzen a pensar que l'ús de la hidroxocobalamina disminueix la morbimortalitat associada a les víctimes d'incendis. Per altre banda, la realització d'un assaig clínic controlat amb placebo per provar l'eficàcia d'un tractament antidòtic urgent i d'administració empírica, en una intoxicació potencialment mortal, seria complexa des d'un punt de vista ètic.

V.4.2 Seguretat

Un assaig clínic aleatoritzat i controlat amb placebo, realitzat en voluntaris sans, ens demostra que l'administració d'hidroxocobalamina no comporta riscos.¹⁹⁵ La majoria de pacients van restar asimptomàtics durant l'estudi essent els efectes adversos més freqüents la cromaturia i l'enrogiment de la pell, tots ells transitoris i autolimitats. Aquests canvis s'atribueixen al color vermell de la hidroxocobalamina. Altres efectes adversos de molt baixa freqüència van ser els increments en la pressió arterial (igualment de caràcter transitori) i les reaccions al·lèrgiques que es van resoldre amb tractament estàndard.

Des d'un punt de vista qualitatiu, el perfil de seguretat descrit es comparable al que s'observa quan la hidroxocobalamina s'utilitza en els pacients intoxicats per cianur. No obstant, s'observen diferències en relació a la freqüència d'aquests efectes adversos entre els voluntaris sans i les persones intoxicades. Per exemple, l'enrogiment de la pell en les víctimes d'inhalació de fum d'incendi presenta una incidència menor del 5% en la sèrie de Fortin et al.²⁰¹ i del 6% en la de Borron et al.²⁰⁰ En els pacients intoxicats per cianur excloent les víctimes per inhalació de fum, aquesta incidència es del 21%²⁰⁴. Per contra, l'enrogiment de la pell s'evidencia entre el 94 i el 100% (segons la dosi d'antídot administrada) dels voluntaris sans.¹⁹⁵

Donat el disseny metodològic poc rigorós dels estudis observacionals, aquesta discrepància de resultats podria ser deguda a una infracomunicació dels efectes adversos més que a una diferència del perfil de seguretat entre les persones sanes i les intoxicades. El caràcter retrospectiu d'alguns dels estudis, amb absència d'una recollida de dades estructurada, accentua encara més aquest biaix d'informació. Una altra possible hipòtesi plantejada que explicaria aquesta diferència de resultats es que el mal estat general dels pacients intoxicats que comporta hipotensió, vasoconstricció cutània i sutge sobre la pell, podrien dificultar la visualització de coloració de la pell.

V.4.3 Alternatives antidòtiques a la hidroxocobalamina

Altres antidòts proposats per a la intoxicació per cianur son el nitrit d'amil, el nitrit de sodi i el 4-dimetilaminofenol (agents metahemoglobinitzants), el tiosulfat de sodi que es un agent donant de sofre i l'EDTA-dicobalt que, com la hidroxocobalamina, es un producte amb cobalt.

L'efectivitat d'aquests antidòts ha estat evidenciada en estudis animals i en l'experiència clínica, majoritàriament a través de la publicació de casos.²⁹⁴ Establir conclusions sobre l'eficàcia comparativa dels diferents antidòts utilitzats per revertir la intoxicació per cianur és, ara per ara, impossible ja que no es disposa de dades que els comparin directament en humans.

La bibliografia consultada mostra que aquests antidòts difereixen en els seus perfils de tolerabilitat i seguretat:^{191,294}

(i) L'efecte metahemoglobinitzant induït pels nitrits i el 4-dimetilaminofenol exclou el seu ús prehospitalari en les víctimes d'inhalació de fum d'incendis, la causa més comú d'intoxicació per cianur. En aquesta situació l'administració d'aquests antidòts agreujaria la capacitat de transport d'oxigen sanguini que ja es troba disminuïda per la formació de carboxihemoglobinemia secundària a la intoxicació per monòxid de carboni, intoxicació habitualment concurrent amb la de cianur en les víctimes que inhalen fum d'incendis. Per altre banda, els nitrits poden causar vasodilatació i hipotensió significatives. El 4-dimetilaminofenol té un risc més elevat de produir metahemoglobinemia severa inclús en absència de carboxihemoglobinemia.²⁹⁵

(ii) l'EDTA-dicobalt s'ha associat a una important i significativa toxicitat (hipotensió, arítmies ventriculars, convulsions, etc.) per la qual cosa ha quedat

relegat al tractament de segona línia. Aquest agent pot ser particularment perillós administrat a pacients no intoxicats per cianur doncs pot desenvolupar una intoxicació per cobalt amb símptomes que inclouen insuficiència respiratòria i cardíaca, dolor abdominal i vòmits.²⁹⁴

(iii) El tiosulfat sòdic presenta un perfil d'efectes adversos més favorable entre els que s'inclouen reaccions d'hipersensibilitat i hipotensió relacionada amb la infusió endovenosa. Es un antídot que poques vegades s'administra sol doncs la seva principal limitació d'eficàcia és el retard en el seu inici d'acció.¹⁹⁷

(iv) L'eficàcia i seguretat de la hidroxocobalamina es recolza en una evidència científica de qualitat superior a la dels demès antídots. S'ha demostrat que la hidroxocobalamina disposa de moltes de les característiques requerides en l'antídot ideal del cianur: té un ràpid inici d'acció, neutralitza al cianur sense interferir ni en el transport ni en la utilització de l'oxigen cel·lular, presenta un perfil de tolerabilitat i seguretat propicis pel seu ús en l'àmbit prehospitalari, és segura en les víctimes d'inhalació de fum, no es perjudicial utilitzada en pacients no intoxicats i, es fàcil d'administrar.

V.4.4 Avaluació final

Les dades d'eficàcia i seguretat de la hidroxocobalamina en la intoxicació aguda per cianur provenen d'estudis observacionals no controlats, i per tant, han de ser interpretades en el context de les seves limitacions.

Els resultats d'aquests estudis que reflecteixen l'experiència acumulada en l'atenció mèdica d'aquests pacients revelen que l'administració de la hidroxocobalamina s'associa a un augment de les expectatives de supervivència per aquests pacients.

La seva rapidesa d'acció i un quocient risc/benefici favorable la converteix en l'antídot d'elecció en el tractament urgent i empíric de la intoxicació aguda per cianur.

V.5 N-ACETILCISTEINA

V.5.1 Eficàcia

No s'han identificat assajos clínics controlats que avaluin l'efecte de la NAC en el tractament agut de la sobredosificació per paracetamol, és a dir, en el pacient que presenta concentracions plasmàtiques tòxiques de paracetamol sense lesió hepàtica. En aquest context, la reducció del dany hepàtic i de la mortalitat atribuïble a l'administració de NAC es recolza en estudis de series de casos. Aquesta informació ha estat identificada en una revisió *Cochrane* del 2006²⁶⁶ que conclou que la NAC hauria de ser administrada als pacients amb sobredosificació de paracetamol amb criteris de gravetat, però que també admet que la qualitat de l'evidència és limitada. Com se sap, els estudis de series de casos son estudis descriptius que no permeten provar una associació estadística degut a l'absència d'un grup de comparació.

En l'assaig clínic realitzat en malalts amb fallida hepàtica fulminant, en el que s'estudiava l'efecte de la NAC sobre la recuperació d'aquests malalts ⁶⁶, es menciona que la assignació dels pacients al tractament es fa a través de sobres segellats els quals han de ser oberts en el moment de l'ingrés hospitalari. Aquest mètode d'ocultació de la assignació es considera menys efectiu que altres sistemes com pot ser, per exemple, un procés d'assignació a través d'un programa informàtic centralitzat i, per tant, amb més risc de biaix de selecció.²⁹⁶ Per altre banda, el nombre reduït de pacients inclosos a l'estudi no permet valorar adequadament els factors de confusió en relació a la homogeneïtat dels grups. Afegir també, que en aquest estudi l'emascament del tractament no podia haver estat total ja que la NAC podia ser fàcilment identificada per la seva olor característica. Tot i això, l'estudi demostra que l'administració de NAC, en presència d'hepatotoxicitat manifesta, redueix significativament la mortalitat en front a placebo. D'aquest estudi no és possible treure conclusions quan a prevenció de hepatotoxicitat, induïda per paracetamol, quan s'administra la NAC.

La disminució de la mortalitat observada en els estudis observacionals, per comparació amb sèries històriques, amb la introducció de la NAC ha determinat que aquest antídot s'incorpori, de forma estandarditzada, al protocol de tractament de la intoxicació per paracetamol.

Tot i està acceptat l'ús universal de la NAC, encara hi ha aspectes que han quedat sense resoldre com són una definició més precisa dels criteris que determinen l'inici del tractament i el règim d'administració de l'antídot.

V.5.2 Seguretat

Tot i l'ampli reconeixement de l'eficàcia de la NAC en el tractament de la intoxicació per paracetamol, aquest antídot no està exempt de riscos.

En estudis previs, s'ha demostrat que ambdues vies d'administració (endovenosa vs oral) són efectives i que causen pocs efectes adversos.^{244,266} Un estudi recent de revisió d'històries clíniques evidencia que aquestes reaccions són generalment lleus i encara que la incidència és menor amb l'ús de la via endovenosa que amb la oral (26 vs 38%) les reaccions anafilactoides són més comuns amb l'administració endovenosa (6 vs 2%).²⁹⁷ Si bé les reaccions anafilactoides més lleus com l'enrogiment, la pruija i l'exantema, són també les més comuns, es poden produir ocasionalment reaccions més greus que inclouen l'angioedema, el broncoespasme o la hipotensió.²⁵² Les reaccions anafilactoides greus són més freqüents en els pacients que presenten concentracions plasmàtiques baixes de paracetamol.^{298,299} L'administració tardana de NAC endovenós (> 8 hores de la sobredosi) s'ha identificat com a un factor de risc per desenvolupar reaccions anafilactoides cutànies, la qual cosa podria estar relacionada amb una menor concentració plasmàtica del paracetamol.²⁹⁹

La mortalitat associada a l'administració de NAC és excepcional i atribuïble, fonamentalment, a errors en l'administració de l'antídot²⁵² o evidenciada en casos de pacients asmàtics³⁰⁰. Se sap que l'atòpia, i en particular l'asma, es relaciona amb un augment de risc de patir efectes adversos anafilactoides amb l'administració de la NAC.²⁵⁶

Generalment, les reaccions anafilactoides es presenten durant la dosi inicial, "dosi de càrrega", de l'administració de la NAC. Segons Dawson et al.³⁰¹ aquesta iatrogènia inicial és deguda a un alliberament d'histamina concentració-depenent de la NAC. Un assaig clínic aleatoritzat, en el que es comparaven diferents temps d'infusió de la dosi de càrrega de NAC (15 vs 60 minuts), va evidenciar que les reaccions anafilactoides van ser les més freqüents en ambdós grups de tractament produint-se, fonamentalment, en les dues primeres hores d'administració de la

infusió. L'alentiment de la velocitat de perfusió de la dosi inicial de NAC, no es va traduir en una disminució significativa del risc de patir esdeveniments adversos.²⁴⁷

En la majoria dels casos els efectes adversos responen a la suspensió temporal de la infusió i al tractament simptomàtic, amb absència de recurrències quan es reinicia el tractament.²⁵²

S'han documentat altres factors de risc associats a una resposta anafilactoide com son el gènere femení i els antecedents familiars d'alergia.³⁰²

Les reaccions gastrointestinals com la nàusea i el vòmit son comuns amb l'administració de la NAC oral. En una sèrie es va comunicar una incidència de vòmit del 63% malgrat l'administració prèvia de metoclopramida.³⁰³ La NAC oral també pot causar hipersensibilitat i reaccions anafilactoides.^{297,304}

L'absència de comparació de la NAC amb el tractament de suport o entre les dues vies d'administració, oral i endovenosa, mitjançant assajos clínics controlats o grans estudis observacionals prospectius, dificulta la quantificació del risc d'efectes adversos així com la determinació dels factors de risc que predisposen a aquesta toxicitat.

Tot i que no es tracta d'un efecte advers pròpiament dit, cal tenir en compte l'afectació de la NAC sobre el temps de protrombina. Com se sap, la mesura del temps de protrombina forma part, entre altres, dels indicadors pronòstic pel transplantament hepàtic en pacients amb intoxicació per paracetamol (*King's College criteria*).³⁰⁵

S'ha observat que en pacients amb intoxicació per paracetamol, sense signes de lesió hepatocel·lular, es produeix un descens inicial en el temps de protrombina, fet que s'ha associat, de forma consistent, amb l'inici de la infusió de NAC.^{257,258} En un estudi que valorava aquesta interacció, es va observar un descens promig mínim i significatiu del temps de protrombina d'un 21% (95% IC, 4,8 – 53,4%) respecte al basal (mesurat al voltant de les 8 hores de la ingesta de paracetamol). Aquesta disminució mínima es va assolir en una mediana de temps de 14 hores, essent evident ja a les 6 hores, després que l'administració de NAC fos iniciada. Al final de la infusió de NAC les concentracions del temps de protrombina van retornar, pràcticament, als valors basals.²⁵⁸ Així doncs, en pacients amb

sobredosificació per paracetamol sense evidència de lesió hepàtica, un descens marcat i aïllat del temps de protrombina s'associaria a la infusió de NAC i no pas a un indicador de disfunció hepàtica greu.

V.5.3 Administració precoç o retardada de la NAC

Tots els estudis coincideixen en assenyalar que el tractament amb NAC ha de ser precoç i que el seu retard influeix en l'eficàcia de manera contraproduent. En l'anàlisi global dels resultats, l'ús de NAC entre les 0 i 10 hores postingesta tòxica aconsegueix una major reducció de la incidència d'hepatotoxicitat que una administració més tardana, més enllà de 10 hores. Un resultat interessant es el que es mostra en l'estudi de Smilkstein et al.²⁴¹ en el que s'evidencia una mínima hepatotoxicitat quan la NAC s'inicia dins les primeres 8 hores després de la ingesta, independentment de les concentracions plasmàtiques inicials de paracetamol.

El descens progressiu de l'efectivitat de la NAC amb un major retard del tractament es relaciona amb el mecanisme de toxicitat del paracetamol. S'ha especulat que l'hepatotoxicitat per aquest fàrmac podria ser interpretada com la conseqüència de dos processos independents que són temps depenents. El primer d'ells és el resultat de la depleció del glutatió hepàtic per a la unió dels seus grups sulfidriils amb el N-acetil-para-benzo-quinonimina, metabòlit tòxic del paracetamol. El segon, té a veure amb l'interval de temps durant el qual les conseqüències d'aquesta unió, potencialment letal, pot ser revertida per a la restauració de concentracions efectives de glutatió hepàtic. Molt probablement, aquest "període d'indulgència" en el qual es pot evitar la hepatotoxicitat greu mitjançant l'administració de substàncies donadores de grups sulfidril com la NAC, s'ha estimat ser de 8 hores, aproximadament, a partir de la ingesta de la sobredosi de paracetamol.²⁵³ Alguns autors consideren que l'administració de NAC s'ha d'iniciar abans de que es deplecioni el 30% del glutatió la qual cosa succeeix durant aquest període de 8 hores.²³⁴

Els primers estudis^{240,306} i la informació inicial donada pel laboratori fabricant de l'antídot (1988-89)²⁶³ indicaven la pèrdua d'efectivitat de la NAC quan aquesta s'iniciava a les 15 hores de la sobredosi de paracetamol. S'ha observat però, que l'administració de la NAC més enllà de les 10-12 hores postingesta també té un benefici aparent^{243,242,242,244,247,263,265,265} Inclús en pacients amb fallida hepàtica fulminant l'administració diferida de NAC, en un interval de 10 a 36 hores

(mediana 17 hores)²⁴⁹ i de 16 a 36 hores (mediana 28 hores)⁶⁶ postingesta ha mostrat un augment de la supervivència respecte a la no administració de l'antídot.

Assenyalar que en el prospecte del Flumil Antídoto 20%[®],²⁴³ marca registrada al nostre país de la NAC, s'especifica clarament que perquè aquest medicament sigui eficaç s'ha d'administrar el més aviat possible, i no més tard de 8-10 hores de la sobredosi de paracetamol. Afegeix que després d'aquest temps l'efecte protector de la NAC es redueix progressiva i ràpidament fins a resultar nul després de les 15 hores de la intoxicació.

A la pràctica clínica habitual, s'ha estipulat que el marge de temps des de la sobredosificació a l'administració de NAC es de 24 hores (en base al nomograma de Rumack-Matthew)²³⁷, tot i que cal tenir presents altres condicionants com són la dosi ingerida, les concentracions plasmàtiques del tòxic, els nivells sèrics d'aminotransferases o els factors de risc del pacient. S'accepta, de forma general, que els pacients que es presenten en un termini superior a les 24 hores de la ingesta tòxica haurien de ser tractats amb NAC si la concentració plasmàtica de paracetamol es >10 mg/L o si els valors d'aminotransferases estan per sobre de l'interval normal.²⁹⁸

Cal destacar que l'absència d'assajos clínics controlats fa impossible determinar de manera rigorosa quin es l'interval crític ingesta-tractament per sobre del qual l'administració de NAC podria perdre el seu efecte hepatoprotector.

V.5.4 Règims d'administració de la NAC: vial oral vs via endovenosa

Seguidament a les publicacions inicials en les que es mostrava l'èxit de l'administració de NAC per via endovenosa en la sobredosificació per paracetamol,³⁰⁷ es van proposar diversos protocols d'administració de NAC, tant per via endovenosa com oral, amb l'objectiu de proporcionar una protecció hepàtica màxima amb un mínim risc d'efectes adversos.

Prescott et al.²⁴⁰ van utilitzar un protocol de 300 mg/Kg per via endovenosa, de 20 hores de durada, actualment vigent i d'ús àmpliament estès a Europa i Austràlia, de vegades amb una reducció de la velocitat d'infusió de la dosi de càrrega, per tal de reduir el risc d'aparició d'efectes adversos relacionats amb l'administració de l'antídot (protocol de 21 hores de durada). Aquest es el règim d'administració utilitzat actualment a l'Hospital Clínic de Barcelona.

Un segon protocol recomanava l'ús de NAC per via oral amb una dosi i un temps d'administració superiors als estipulats per via endovenosa: 1330 mg/kg administrats en un període de 72 hores.²⁴¹ En un intent de millorar la tolerabilitat de la NAC i d'escurçar l'estada hospitalària, es va plantejar un tercer protocol de 48 hores per via endovenosa amb la dosi de NAC equivalent al de 72 hores.²⁴²

A Europa, Austràlia i Canadà, la utilització endovenosa de la N-acetilcisteïna es troba àmpliament estesa mentre que als EEUU no té un ús preferent respecte a l'administració oral. Això és degut a que en aquest país, no va ser fins a l'any 2004 que es va comercialitzar la preparació endovenosa de la N-acetilcisteïna amb un règim d'administració de 21 hores. Anteriorment a aquesta data, s'utilitzava la presentació oral, convenientment diluïda i administrada a través d'un filtre de 0,22 micres (com a medi d'esterilització i de retenció de possibles partícules sòlides de la solució), si es requeria l'ús endovenós.³⁰⁸

En opinió d'alguns autors, la suspensió a les 21 hores de l'administració de NAC endovenosa, podria ser prematura. Un estudi observacional va trobar una incidència d'hepatotoxicitat superior a l'esperada en pacients amb intoxicació aguda per paracetamol, malgrat haver iniciat la perfusió de l'antídot dins les 8 hores postingesta tòxica. L'estudi identifica els factors de risc d'hepatotoxicitat pels quals es considera necessària la prolongació del tractament endovenós més enllà de les 21 hores: edat avançada, ingesta d'una combinació de diferents formulacions de paracetamol, concentracions plasmàtiques inicials del fàrmac molt elevades i/o concentracions persistentment elevades durant la hospitalització,³⁰⁹

S'ha introduït també, amb resultats satisfactoris, un nou règim d'administració oral de NAC d'una durada més curta que el protocol de 72 hores. Consisteix en administrar NAC fins que les concentracions plasmàtiques de paracetamol siguin indetectables. Això permet suspendre l'administració de l'antídot en aquells pacients que no mostren evidència d'hepatotoxicitat a les 36 hores postingesta.²⁶⁴ S'aconsegueix d'aquesta forma escurçar la durada del tractament, la qual cosa podria reduir l'estada hospitalària i en conseqüència, els costos associats.

En un primer moment es va suposar que el règim d'administració per via oral, de més llarga durada, podria comportar un augment d'eficàcia en aquells pacients d'alt risc que inicien el tractament més tardanament, a partir de les 16 hores de la ingesta tòxica.²⁴¹ No obstant una anàlisi conjunta de series de casos

que comparava l'administració oral *versus* la endovenosa²⁴⁴ i dos estudis observacionals subseqüents comparant diferents pautes d'administració endovenosa,³¹⁰ i oral²⁶⁴ no van mostrar clares diferències entre els diferents protocols de tractament. Assenyalar que aquests estudis no fan referència a diversos factors que en la pràctica clínica diària poden condicionar l'elecció de la via d'administració. Per exemple, la via endovenosa seria la d'elecció tenint en compte que: (i) es més segura en pacients amb alteració dels nivells de consciència (coingesta d'altres substàncies) els quals podrien perdre els reflexes protectors de les vies respiratòries, (ii) permet l'administració en els pacients amb intolerància gàstrica o en aquells que presenten sagnat gastrointestinal o obstrucció, (iii) es de més curta durada que el protocol d'administració oral i, per tant, comportaria una disminució de l'estada hospitalària i, (iv) deixaria la via digestiva lliure per poder administrar carbó activat. La via oral seria una alternativa adequada davant d'un accés venós difícil o en els pacients que refusin la via endovenosa.

Per altre banda, s'ha observat que l'administració endovenosa de NAC s'associa a un ús molt inferior d'antiemètics respecte a la via oral. Aquest fet, al marge de pressuposar una millor tolerància gàstrica de l'administració endovenosa redueix el cost del tractament en relació a la via oral.³¹¹

La realització d'assajos clínics aleatoritzats, actualment absents, hauria de donar resposta a la pregunta de quina es la via d'administració (endovenosa vs oral) i la durada òptimes del tractament amb NAC.

V.5.5 Criteris per iniciar l'administració de la NAC

La recomanació d'iniciar tractament amb NAC es basa en la mesura de les concentracions plasmàtiques del paracetamol i l'aplicació del nomograma de Rumack-Matthew.²³⁷ Aquest nomograma que relaciona les concentracions de paracetamol en plasma i temps postingesta, dibuixa una "línea de risc d'hepatotoxicitat", amb una escala que va des de les 4 hores fins a les 24 hores postingesta. Si el punt d'unió entre la concentració plasmàtica mesurada de paracetamol i el temps d'evolució es situa per sobre d'aquesta línia de risc es recomana l'inici del tractament.

Els treballs que configuren el cos de l'evidència en la utilització de la NAC inclouen pacients que es van atendre en les 24 hores següents a una ingesta única aguda de paracetamol i als quals es va instaurar tractament segons el nomograma

de Rumack-Matthew. No obstant, la "línea de risc" utilitzada per tractar els pacients no va ser uniforme en tots els casos.

La indicació de tractament en alguns estudis considera una línia de risc d'hepatotoxicitat que parteix d'una concentració de paracetamol de 200 mg/L a les 4 hores (probable toxicitat)^{240,241,244,263,265} mentre que en altres es considera una línia paral·lela i més baixa que comença a una concentració de paracetamol de 150 mg/L (possible toxicitat)^{242,247} o de 140 mg/L a les 4 hores.²⁶⁴ En l'actualitat, el criteri de 150 mg/L a les 4 hores d'evolució és l'acceptat per la majoria dels autors.³¹² Per altre banda, les categories del risc d'hepatotoxicitat "possible", "probable" o "alt" no es van definir sempre de la mateixa manera.

La indicació de tractament en la població amb factors de risc d'hepatotoxicitat (abús d'alcohol, ús de fàrmacs inductors enzimàtics, amb alteracions nutricionals o ingesta de dosi múltiples) pot requerir un llindar de concentració de paracetamol en sang inferior als valors esmentats.³¹³

El desconeixement de l'hora de la ingesta o del tipus d'intoxicació (aguda o subaguda) no permet aplicar el nomograma de Rumack-Matthew. En un estudi multicèntric de revisió d'històries clíniques de 503 pacients intoxicats per paracetamol, es va identificar que el 45% dels casos o bé presentava una ingesta subaguda o no disposava d'una història d'ingesta completa.²⁹⁷ Per tant, en la pràctica clínica habitual, s'observa que una part important dels pacients que arriben a urgències no poden ser estratificats segons el seu risc d'hepatotoxicitat amb l'ús d'aquest nomograma. Per aquest motiu, en aquells casos en que no es possible l'aplicació del nomograma de Rumack-Matthew, el càlcul estimat de la semivida d'eliminació del tòxic pot ser d'utilitat en la decisió terapèutica de l'ús de l'antídot.³¹⁴

En cas de que no es pugui disposar de les concentracions plasmàtiques de paracetamol, la dosi ingerida també és indicativa del risc d'hepatotoxicitat i, per tant, de l'inici de tractament. No obstant, s'ha demostrat una dèbil correlació entre les concentracions del tòxic i la dosi comunicada.³¹⁵

Per altre banda, comentar també, que aquest nomograma s'inclou en els protocols de tractament de la intoxicació per paracetamol en pediatria,³¹⁶ tot i que mai ha estat validat en aquesta població específicament.

En les situacions en les que no es aplicable el nomograma de Rumack-Matthew, la informació obtinguda de l'anamnesi juntament amb les dades clíniques i analítiques determinaran la necessitat del tractament antidòtic.

V.5.6 Avaluació final

La introducció de la NAC en el tractament agut de la intoxicació per paracetamol, a pesar de basar-se en una evidència observacional, no contrastada, ha demostrat un canvi substancial en la història natural d'aquesta intoxicació amb resultats tan rellevants com la disminució de la morbiditat i l'augment de la supervivència.

La selecció del règim d'administració més idoni i la quantificació del benefici de la NAC en relació al temps postingesta, són aspectes del tractament que resten pendents d'avaluació.

VI. LIMITACIONES

VI. Limitacions de la present Memòria Doctoral

En l'elaboració d'aquesta tesi es important mencionar les següents limitacions:

En la valoració de la qualitat de l'evidència científica en l'ús dels antídots s'ha seleccionat i considerat bibliografia que no es de publicació recent; una part significativa de la mateixa s'ha publicat abans dels anys 90. Tot i que la estructura d'aquests estudis es correspon amb el model de redacció d'un article científic (introducció, objectius, material i mètode, resultats, discussió i conclusió) la informació que contenen es, de vegades, confusa.

Aquest fet ha dificultat la lectura d'aquests estudis que pot haver afavorit la valoració parcial i esbiaixada de la seva qualitat.

Donat que el procés d'avaluació de la qualitat dels articles seleccionats implica inevitablement un cert grau de judici subjectiu, es recomanable que cada estudi sigui avaluat de forma independent per més d'un membre revisor. En aquest cas, la selecció i valoració de l'evidència ha estat realitzada únicament per l'autora d'aquesta Tesi. No obstant qualsevol discrepància identificada ha estat discutida amb els directors.

VII. CONCLUSIONS

VII. CONCLUSIONS

1. Les recomanacions d'ús, quan a l'eficàcia, dels anticossos ANTIDIGITAL en la intoxicació digitalica greu es basen en estudis observacionals de sèries de casos amb un nivell d'evidència baix.
2. Les dades de seguretat derivades de l'ús dels anticossos ANTIDIGITAL mostren que son ben tolerats, amb una mínima incidència de reaccions adverses.
3. L'ús del FLUMAZENIL en la intoxicació per benzodiazepines es fonamenta en una evidència científica quan a eficàcia i seguretat de nivell alt.
4. L'evidència científica identificada no és concloent pel que fa a l'ús empíric del FLUMAZENIL en el maneig de la intoxicació per benzodiazepines en relació a la disminució dels recursos sanitaris i/o a l'estada hospitalària.
5. L'ús del FOMEPIZOL en les intoxicacions per etilenglicol i/o metanol es basa en una evidència científica que compren estudis observacionals de series de casos, i per tant, de nivell d'evidència baix. Per altra banda, els estudis avaluats mostren que FOMEPIZOL presenta un perfil de seguretat acceptable.
6. La manca d'estudis comparatius entre fomepizol i etanol no permet establir diferències quan a eficàcia i seguretat entre aquests dos antídots.
7. L'evidència científica existent en relació a l'ús de la HIDROXOCOBALAMINA en la intoxicació per cianur es basa en estudis observacionals de series de casos, i per tant, de nivell d'evidència baix. Aquests mateixos estudis evidencien un perfil d'efectes adversos de poca significació clínica.
8. L'ús de la N-ACETILCISTEINA en la intoxicació aguda per paracetamol es basa en estudis observacionals amb un nivell d'evidència científica baix. Cal remarcar que els estudis coincideixen en demostrar una major eficàcia amb l'administració precoç de l'antídot.

9. El perfil de seguretat de la N-ACETILCISTEÏNA es qualitativament diferent segons la via d'administració. L'absència d'estudis comparatius entre els diferents règims d'administració impossibilita quantificar el risc d'efectes adversos que són generalment lleus.

CONCLUSIONS FINALS

1. En general, les recomanacions en l'ús d'ANTICOSSOS ANTIDIGITAL, FLUMAZENIL, FOMEPIZOL, HIDROXOCOBALAMINA i N-ACETILCISTEÏNA, estan basades en **una evidència científica de nivell baix**, representada per estudis observacionals que no compleixen els estàndards de qualitat metodològica establerts pel procediment de la MBE.
2. La inclusió dels antídots revisats a la GAHC, amb les especificacions d'ús allà definides, es justifica en base a la millor evidència científica disponible, que tot i mancada de solidesa, s'orienta cap a un increment de l'eficàcia d'aquests medicaments sense un cost addicional de toxicitat.

VIII. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

VIII. REFERÈNCIES

- (1) Plaitakis A, Duvoisin RC. Homer's moly identified as Galanthus nivalis L.: physiologic antidote to stramonium poisoning. Clin Neuropharmacol 1983 Mar;6(1):1-5.
- (2) Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. La Triaca Magna, un desecho de virtudes. Pliegos de la Rebotica 2009(97):39.
- (3) Griffin JP. Venetian treacle and the foundation of medicines regulation. Br J Clin Pharmacol 2004 Sep;58(3):317-325.
- (4) Wax P. Historical Principles and Perspectives. En: Flomembaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1-17.
- (5) Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Jr, Green JL, Rumack BH, Heard SE, et al. 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th Annual Report. Clin Toxicol (Phila) 2008 Dec;46(10):927-1057.
- (6) Nissen LM, Wong KH, Jones A, Roberts DM. Availability of antidotes for the treatment of acute poisoning in Queensland public hospitals. Aust J Rural Health 2010 Apr;18(2):78-84.
- (7) Jacobsen D. The relative efficacy of antidotes. J Toxicol Clin Toxicol 1995;33(6):705-708.
- (8) Utilització d'antídots. Disponibilitat necessària segons el lloc d'atenció. En: Lloret i Carbó J, Nogué i Xarau S, Jiménez i Fabrega X (eds). Protocols, codis d'activació i circuits d'atenció urgent a Barcelona ciutat. Malalt amb intoxicació aguda greu. Versió 1. Barcelona: Consorci Sanitari de Barcelona, 2005;25-46. Disponible a: <http://www.intox.org/databank/documents/supplem/supp/sup3s.htm>.
- (9) Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. (BOE nº 178), 27-7-2006.
- (10) Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.(BOE nº 267, 7-11-2007).
- (11) Nogué S, Amigó M, Diego E, Aguilar R, Soy D. Guía d'antídots. En: Santiago Nogué Xarau. Intoxicaciones Agudas. Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias. 1era ed. Barcelona: Menarini 2010. p. 196-204.
- (12) Steffen C. The dilemma of approving antidotes. Toxicology 2007 Apr 20;233(1-3):13-19.
- (13) EMEA/CPMP Guidance Document on the Use of Medicinal Products for the Treatment of Patients Exposed ot Terrorist Attaks with Chemical Agents. EMEA/CPMP/1255/03. Disponible a: http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2003/may/treatment_chemical_threats_en.pdf.
- (14) Garcia Alonso F. MBE: un cambio de paradigma en la práctica de la medicina. Medicina Familiar [seu web] 2008. Disponible a: <http://medicinafamiliar.blogspot.com/2008/09/mbe-un-cambio-de-paradigma-en-la.html>. [Consultat 3 de maig 2011].

- (15) Gol Freixa J. Bienvenidos a la medicina basada en la evidencia. En: La medicina basada en la evidencia. Guías del usuario de la literatura médica. JAMA (ed. esp.) 1997;5:14.
- (16) Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996 Jan 13;312(7023):71-72.
- (17) Haynes RB, Sánchez RG, Jadad AR, Browman GP, Gómez de la Cámara A. Herramientas para la práctica de la medicina basada en la evidencia (I). Actualización de recursos de información basados en la evidencia para la práctica clínica. Med Clin (Barc) 2000 Sep 9;115(7):258-260.
- (18) Jovell AJ, Navarro MD. Evaluación de la evidencia científica. Med Clin (Barc) 1995 Dic 2;105(19):740-743.
- (19) Newton EJ. Medical toxicology in the era of evidence-based medicine. Emergency Medicine Review [seu web] 2005. Disponible a: <http://www.touchbriefings.com/pdf/1334/ACF438.pdf>. [Consultat 10 de juny 2011].
- (20) Rodgers GC, Jr, Condurache CT. Antidotes and treatments for chemical warfare/terrorism agents: an evidence-based review. Clin Pharmacol Ther 2010 Sep;88(3):318-327.
- (21) Smollin CG. Toxicology: pearls and pitfalls in the use of antidotes. Emerg Med Clin North Am 2010 Feb;28(1):149-161, ix.
- (22) Chuang R, Heard KJ. Types of studies used to support treatment recommendations in medical toxicology. J Med Toxicol 2010 Sep;6(3):345-348.
- (23) Aguilar R, Soy D, Nogué S. Disponibilidad de antídotos en los ámbitos sanitarios de Cataluña. Med Clin (Barc) 2006 Nov 25;127(20):770-773.
- (24) Aguilar R, Soy D, Nogué S. Utilización y coste de los antídotos en dos servicios de urgencias hospitalarios. Emergencias 2009 Ago;21(4):276-282.
- (25) Raquel Aguilar Salmeron (2008). Estudio de disponibilidad, utilización y coste de los antídotos en diferentes ámbitos sanitarios de Cataluña. Tesis Doctoral. Departament de Salut Pública, Universitat de Barcelona.
- (26) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A guideline developers' handbook. Edinbourg: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Disponible a: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>. [Consultat 24 novembre 2009]
- (27) Fichas de Lectura Crítica Osteba. Disponible a: <http://www.lecturacritica.com/es/>. [Consultat 15 de setembre 2009].
- (28) Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001 Aug 11;323(7308):334-336.
- (29) Bara V. Digoxin overdose: clinical features and management. Emerg Nurse 2001 Jun;9(3):16-21.
- (30) Hack JB LN. Cardioactive steroids. En: Flomenbaum N, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 971-982.
- (31) Gonzalez VL. Revisión sistemática sobre la efectividad e indicaciones de los anticuerpos antidigoxina en la intoxicación digitalica. Rev Esp Cardiol 2000;53(1):49-58.
- (32) The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. N Engl J Med 1997 Feb 20;336(8):525-533.

- (33) Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996 May 23;334(21):1349-1355.
- (34) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991 Aug 1;325(5):293-302.
- (35) Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992 Sep 3;327(10):685-691.
- (36) Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006 Aug 15;114(7):e257-354.
- (37) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005 Sep 20;112(12):e154-235.
- (38) Haynes K, Heitjan D, Kanetsky P, Hennessy S. Declining public health burden of digoxin toxicity from 1991 to 2004. *Clin Pharmacol Ther* 2008 Jul;84(1):90-94.
- (39) Adams KF, Jr, Gheorghiade M, Uretsky BF, Patterson JH, Schwartz TA, Young JB. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002 Mar 20;39(6):946-953.
- (40) Maiquez Asuero P, Abadin Delgado JA, Jimenez Plata C, Sanchez Romero A, Duran Quintana JA. Intoxicaciones digitales sospechadas y confirmadas. *An Med Interna* 2003 Ago;20(8):399-402.
- (41) Abad-Santos F, Carcas AJ, Ibáñez C, Frias J. Digoxin level and clinical manifestations as determinants in the diagnosis of digoxin toxicity. *Ther Drug Monit* 2000 Apr;22(2):163-168.
- (42) de Abajo FJ, Frías J, Lopo CR, Garijo B, Castro MA, Carcas A et al. Las reacciones adversas a medicamentos como un motivo de consulta al servicio de urgencias de un hospital general. *Med Clin (Bar)* 1989 Abr 15;92(14):530-535.
- (43) Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993 Jul-Aug;27(7-8):832-840.
- (44) Martin M, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. *Med Clin (Bar)* 2002 Feb 23;118(6):205-210.
- (45) Salvadó E, Pajarón M, Nogué S, Bragulat E. Intoxicación digitalica mortal. *Rev Clin Esp* 2005;205(1):43-44.

- (46) Thacker D, Sharma J. Digoxin toxicity. *Clin Pediatr (Phila)* 2007 Apr;46(3):276-279.
- (47) Borron SW, Bismuth C, Muszynski J. Advances in the management of digoxin toxicity in the older patient. *Drugs Aging* 1997 Jan;10(1):18-33.
- (48) Lapostolle F, Borron SW, Verdier C, Arnaud F, Couvreur J, Megarbane B, et al. Assessment of digoxin antibody use in patients with elevated serum digoxin following chronic or acute exposure. *Intensive Care Med* 2008 Aug;34(8):1448-1453.
- (49) Antman EM, Wenger TL, Butler VP, Jr, Haber E, Smith TW. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. *Circulation* 1990 Jun;81(6):1744-1752.
- (50) Eddleston M, Ariaratnam CA, Sjostrom L, Jayalath S, Rajakanthan K, Rajapakse S, et al. Acute yellow oleander (*Thevetia peruviana*) poisoning: cardiac arrhythmias, electrolyte disturbances, and serum cardiac glycoside concentrations on presentation to hospital. *Heart* 2000 Mar;83(3):301-306.
- (51) Keys P SR. Digoxin. En: Taylor WJ, Finn LA, eds. *Individualizing Drug Therapy. Practical applications of Drug Monitoring*. New York: Gross, Townsend, Frank, Inc; 1981. p. 1-21.
- (52) Tamargo J DE. Farmacologia de la insuficiencia cardíaca I. Glucósidos digitálicos y otros inotrópicos. En: Florez J, eds. *Farmacologia Humana*. Barcelona: Elsevier Masson; 2008. p. 709-724.
- (53) Fitxa Tècnica Digoxina Kern Pharma®. Lab. Kern Pharma. Disponible a: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&odigo=934566&formato=pdf&formulario=FICHAS>. [Consultat 2 desembre 2009].
- (54) Pujal M, Soy D, Nogué S, Sánchez M. Intoxicaciones digitálicas agudas en pacientes de edad avanzada y propuesta de un nomograma de digitalización. *Farm Hosp* 2007;31(5):315-324.
- (55) Lelièvre LG LP. Mechanisms, manifestations, and management of digoxin toxicity. *Heart Metab* 2007;35:9-11.
- (56) Vivo RP, Krim SR, Perez J, Inklab M, Tenner T, Jr, Hodgson J. Digoxin: current use and approach to toxicity. *Am J Med Sci* 2008 Nov;336(5):423-428.
- (57) Eichhorn EJ, Gheorghide M. Digoxin. *Prog Cardiovasc Dis* 2002 Jan-Feb;44(4):251-266.
- (58) Ismail N. Digoxine (cardiac glycoside) poisoning. [Monografía en internet]. Waltham, MA: UpToDate. 2009. Disponible a: <http://www.uptodate.com>. [Consultat 5 abril 2009].
- (59) Shapiro VW, Podrazik P. Undiagnosed hypothyroidism: a risk factor for digoxin toxicity. *Am J Emerg Med* 1993 Nov;11(6):670-671.
- (60) Haas GJ, Young JB. Inappropriate use of digoxin in the elderly: how widespread is the problem and how can it be solved? *Drug Saf* 1999 Mar;20(3):223-230.
- (61) Winter ME. *Basic Clinical Pharmacokinetics*. Vancouver, Washington: Applied Therapeutics, Inc; 1994.

- (62) Hu KT, Matayoshi A, Stevenson FT. Calculation of the estimated creatinine clearance in avoiding drug dosing errors in the older patient. *Am J Med Sci* 2001 Sep;322(3):133-136.
- (63) El-Salawy SM, Lowenthal DT, Ippagunta S, Bhinder F. Clinical Pharmacology and Physiology Conference: digoxin toxicity in the elderly. *Int Urol Nephrol* 2005;37(3):665-668.
- (64) Smith TW, Butler VP,Jr, Haber E. Determination of therapeutic and toxic serum digoxin concentrations by radioimmunoassay. *N Engl J Med* 1969 Nov 27;281(22):1212-1216.
- (65) Smith TW, Haber E. Digoxin intoxication: the relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration. *J Clin Invest* 1970 Dec;49(12):2377-2386.
- (66) Keays R, Harrison PM, Wendon JA, Forbes A, Gove C, Alexander GJ, et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ* 1991 Oct 26;303(6809):1026-1029.
- (67) Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003 Feb 19;289(7):871-878.
- (68) Miura T, Kojima R, Sugiura Y, Mizutani M, Takatsu F, Suzuki Y. Effect of aging on the incidence of digoxin toxicity. *Ann Pharmacother* 2000 Apr;34(4):427-432.
- (69) Bismuth C, Gaultier M, Conso F, Efthymiou ML. Hyperkalemia in acute digitalis poisoning: prognostic significance and therapeutic implications. *Clin Toxicol* 1973;6(2):153-162.
- (70) Flanagan RJ, Jones AL. Fab antibody fragments: some applications in clinical toxicology. *Drug Saf* 2004;27(14):1115-1133.
- (71) Smith TW, Butler VP,Jr, Haber E, Fozzard H, Marcus FI, Bremner WF, et al. Treatment of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments: experience in 26 cases. *N Engl J Med* 1982 Nov 25;307(22):1357-1362.
- (72) Nogué S, Munné P, Paz MA. Intoxicacion digitalica aguda tratada con anticuerpos antidigoxina. *Med Clin (Barc)* 1989 Nov 18;93(16):638.
- (73) Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C. Clinical features and management of digitalis poisoning--rationale for immunotherapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31(2):247-260.
- (74) Smolarz A, Roesch E, Lenz E, Neubert H, Abshagen P. Digoxin specific antibody (Fab) fragments in 34 cases of severe digitalis intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 1985;23(4-6):327-340.
- (75) Wenger TL, Butler VP,Jr, Haber E, Smith TW. Treatment of 63 severely digitalis-toxic patients with digoxin-specific antibody fragments. *J Am Coll Cardiol* 1985 May;5(5 Suppl A):118A-123A.
- (76) Hickey AR, Wenger TL, Carpenter VP, Tilson HH, Hlatky MA, Furberg CD, et al. Digoxin Immune Fab therapy in the management of digitalis intoxication: safety and efficacy results of an observational surveillance study. *J Am Coll Cardiol* 1991 Mar 1;17(3):590-598.
- (77) Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C, Vicaut E. Acute digitalis intoxication--is pacing still appropriate? *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31(2):261-273.

- (78) Lapostolle F, Borron SW, Verdier C, Taboulet P, Guerrier G, Adnet F, et al. Digoxin-specific Fab fragments as single first-line therapy in digitalis poisoning. *Crit Care Med* 2008 Nov;36(11):3014-3018.
- (79) Prospekte Digifab^R. Protherics UK Limited. Disponible a: <https://sinaem4.agedmed.es/mse/documentoSearch.do?metodo=buscarDocumentos> [Consultat 21 maig 2011].
- (80) Ujhelyi MR, Robert S. Pharmacokinetic aspects of digoxin-specific Fab therapy in the management of digitalis toxicity. *Clin Pharmacokinet* 1995 Jun;28(6):483-493.
- (81) Mehta RN, Mehta NJ, Gulati A. Late rebound digoxin toxicity after digoxin-specific antibody Fab fragments therapy in anuric patient. *J Emerg Med* 2002 Feb;22(2):203-206.
- (82) Schaumann W, Kaufmann B, Neubert P, Smolarz A. Kinetics of the Fab fragments of digoxin antibodies and of bound digoxin in patients with severe digoxin intoxication. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30(5):527-533.
- (83) Lavaux T, Assemi P, Casset A, Lavigne T, Castelain V, Seydi A. et al. Efficiency of a non-equimolar neutralisation of digoxin by immune Fab therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:464-465.
- (84) Bosse GM, Pope TM. Recurrent digoxin overdose and treatment with digoxin-specific Fab antibody fragments. *J Emerg Med* 1994 Mar-Apr;12(2):179-185.
- (85) Bauer LA. Applied clinical pharmacokinetics. Zona ed ed. New York: Mc Graw Hill Medical; 2008.
- (86) Woolf AD, Wenger T, Smith TW, Lovejoy FH, Jr. The use of digoxin-specific Fab fragments for severe digitalis intoxication in children. *N Engl J Med* 1992 Jun 25;326(26):1739-1744.
- (87) Lee DC. Sedative-Hypnotics. En: Flomenbaum N, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson Ls, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1098-1117.
- (88) Greller H GA. Benzodiazepine poisoning and withdrawal. [monografia en internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2010. Disponible a: <http://www.uptodate.com>. [Consultat 3 de juliol 2010]
- (89) Vicens C FF. Abordaje de la deshabitación de benzodiazepinas en atención primaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2008;32(2):52-57.
- (90) Charlson F, Degenhardt L, McLaren J, Hall W, Lynskey M. A systematic review of research examining benzodiazepine-related mortality. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009 Feb;18(2):93-103.
- (91) Garcia J, de Abajo FJ, Carvajal A, Montero D, Madurga M, Garcia V. Utilización de ansiolíticos e hipnóticos en España (1995-2002). *Rev Esp Salud Publica* 2004 May-Jun;78(3):379-387.
- (92) Silber MH. Clinical practice. Chronic insomnia. *N Engl J Med* 2005 Aug 25;353(8):803-810.
- (93) Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Prescripción Terapéutica (GPT). Adaptación española de la 51 ed. del British National Formulary (BNF). 1era. ed. Barcelona: Pharma Editors SL; 2006.

- (94) Estivill E, Bove A, Garcia-Borreguero D, Gibert J, Paniagua J, Pin G, et al. Consensus on drug treatment, definition and diagnosis for insomnia. *Clin Drug Investig* 2003;23(6):351-385.
- (95) Bejarano F, Piñol JL, Mora N, Claver P, Brull N, Basora J. Elevado consumo de benzodiacepinas en mujeres ancianas asignadas a centros de salud urbanos de atención primaria. *Aten Primaria* 2008 Dic;40(12):617-621.
- (96) Kripke DF, Klauber MR, Wingard DL, Fell RL, Assmus JD, Garfinkel L. Mortality hazard associated with prescription hypnotics. *Biol Psychiatry* 1998 May 1;43(9):687-693.
- (97) Laborde A, Nogué S, Munné P, Graus F. Status epilèptico por abstinencia a lorazepam. *Med Clin (Barc)* 1987 Dic 12;89(20):885-886.
- (98) Terzano MG, Rossi M, Palomba V, Smerieri A, Parrino L. New drugs for insomnia: comparative tolerability of zopiclone, zolpidem and zaleplon. *Drug Saf* 2003;26(4):261-282.
- (99) Hajak G, Muller WE, Wittchen HU, Pittrow D, Kirch W. Abuse and dependence potential for the non-benzodiazepine hypnotics zolpidem and zopiclone: a review of case reports and epidemiological data. *Addiction* 2003 Oct;98(10):1371-1378.
- (100) Simmons MM, Cupp MJ. Use and abuse of flunitrazepam. *Ann Pharmacother* 1998 Jan;32(1):117-119.
- (101) Mas M, Roset PN, Farre M, Cami J. Comment: use and abuse of flunitrazepam. *Ann Pharmacother* 1998 Sep;32(9):980-981.
- (102) Ferrer A, Menao S, Royo R, De Azúa M, Fernández-Letamendi N, Rivas M, et al. Intoxicaciones por benzodiacepinas en urgencias. ¿Está justificado el tratamiento en vigor? [Abstract] *Rev Toxicol* 2007 ;24(2-3):87.
- (103) Ngo AS, Anthony CR, Samuel M, Wong E, Ponampalam R. Should a benzodiazepine antagonist be used in unconscious patients presenting to the emergency department? *Resuscitation* 2007 Jul;74(1):27-37.
- (104) Willox DG. Self poisoning. A review of patients seen in the Victoria Infirmary, Glasgow. *Scott Med J* 1985 Oct;30(4):220-224.
- (105) Hojer J, Baehrendtz S, Gustafsson L. Benzodiazepine poisoning: experience of 702 admissions to an intensive care unit during a 14-year period. *J Intern Med* 1989 Aug;226(2):117-122.
- (106) Hovda KE, Bjornaas MA, Skog K, Opdahl A, Drottning P, Ekeberg O, et al. Acute poisonings treated in hospitals in Oslo: a one-year prospective study (I): pattern of poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2008 Jan;46(1):35-41.
- (107) Ashton CH. Benzodiazepine overdose: are specific antagonists useful. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985 Mar 16;290(6471):805-806.
- (108) Hurlé MA, Monti J, Flórez J. ansiolíticos y sedantes. *Farmacología de los trastornos del sueño*. En: Florez J, ed. *Farmacología Humana*. Barcelona: Elsevier Masson; 2008. p. 543-566.
- (109) Gaudreault P, Guay J, Thivierge RL, Verdy I. Benzodiazepine poisoning. Clinical and pharmacological considerations and treatment. *Drug Saf* 1991 Jul-Aug;6(4):247-265.
- (110) Bajo A. Manejo de la intoxicación por benzodiacepinas. *Jano* 2007(1663):29-32.

- (111) Isbister GK, O'Regan L, Sibbritt D, Whyte IM. Alprazolam is relatively more toxic than other benzodiazepines in overdose. *Br J Clin Pharmacol* 2004 Jul;58(1):88-95.
- (112) Buckley NA, Dawson AH, Whyte IM, O'Connell DL. Relative toxicity of benzodiazepines in overdose. *BMJ* 1995 Jan 28;310(6974):219-221.
- (113) Fitxa tècnica Anexate®. Lab. Roche.. Disponible a: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=57806&formato=pdf&formulario=FICHAS>. [Consultat 10 setembre 2010]
- (114) Howland MA. Antidots in depth. En: Flomenbaum N, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies* New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1112-1117.
- (115) Nogué S, Munné P, Bertrán A, Millà J. Intoxicación aguda por benzodiazepinas. Indicaciones para el tratamiento con flumazenil. *Emergencias* 1989;1(6):47-49.
- (116) Brammer G, Gibly R, Walter FG, Bey T, Torres R, Kohler S. Continuous intravenous flumazenil infusion for benzodiazepine poisoning. *Vet Hum Toxicol* 2000 Oct;42(5):280-281.
- (117) Betten DP, Vohra RB, Cook MD, Matteucci MJ, Clark RF. Antidote use in the critically ill poisoned patient. *J Intensive Care Med* 2006 Sep-Oct;21(5):255-277.
- (118) Flumazenil: Drug information. Lexi-Comp, Inc. [monografia en internet]. Waltham, MA: UpToDate. 2010. Disponible a: <http://www.uptodate.com>. [Consultat 12 de juliol 2010]
- (119) Hojer J, Baehrendtz S, Matell G, Gustafsson LL. Diagnostic utility of flumazenil in coma with suspected poisoning: a double blind, randomised controlled study. *BMJ* 1990 Dec 8;301(6764):1308-1311.
- (120) Mintzer MZ, Stoller KB, Griffiths RR. A controlled study of flumazenil-precipitated withdrawal in chronic low-dose benzodiazepine users. *Psychopharmacology (Berl)* 1999 Nov;147(2):200-209.
- (121) Melo OL, Nogué S, Trullás JC, Aguiló S MA. Convulsiones secundarias a la administración de flumazenilo en un caso de sobredosis de benzodiazepinas y antidepresivos tricíclicos. *Rev Toxicol* 2004;21(1):38-40.
- (122) O'Sullivan GF, Wade DN. Flumazenil in the management of acute drug overdose with benzodiazepines and other agents. *Clin Pharmacol Ther* 1987 Sep;42(3):254-259.
- (123) Knudsen L, Lonka L, Sorensen BH, Kirkegaard L, Jensen OV, Jensen S. Benzodiazepine intoxication treated with flumazenil (Anexate, RO 15-1788). *Anaesthesia* 1988 Apr;43(4):274-276.
- (124) Hojer J, Baehrendtz S. The effect of flumazenil (Ro 15-1788) in the management of self-induced benzodiazepine poisoning. A double-blind controlled study. *Acta Med Scand* 1988;224(4):357-365.
- (125) Ritz R, Zuber M, Elsasser S, Scollo-Lavizzari G. Use of flumazenil in intoxicated patients with coma. A double-blind placebo-controlled study in ICU. *Intensive Care Med* 1990;16(4):242-247.
- (126) Treatment of benzodiazepine overdose with flumazenil. The Flumazenil in Benzodiazepine Intoxication Multicenter Study Group. *Clin Ther* 1992 Nov-Dec;14(6):978-995.

- (127) Weinbroum A, Rudick V, Sorkine P, Nevo Y, Halpern P, Geller E, et al. Use of flumazenil in the treatment of drug overdose: a double-blind and open clinical study in 110 patients. *Crit Care Med* 1996 Feb;24(2):199-206.
- (128) Sivilotti ML WJ. Methanol and ethylen glycol poisoning. [monografia en internet]. 2010..Disponible a: <http://www.uptodate.com>. [consultat 2 d'octubre 2010].
- (129) Marruecos L. Tratamiento de las intoxicaciones por metanol y por etilenglicol. *Med Intensiva* 2002;26(5):248-250.
- (130) Nolla J, Nogué S, Marruecos L, Palomar M, Martinez J. Intoxicación por metanol y etilenglicol: estudio de 18 observaciones. *Med Clin (Barc)* 1995 Feb 4;104(4):121-125.
- (131) Bjornaas MA, Teige B, Hovda KE, Ekeberg O, Heyerdahl F, Jacobsen D. Fatal poisonings in Oslo: a one-year observational study. *BMC Emerg Med* 2010 Jun 6;10:13.
- (132) Litovitz TL, Klein-Schwartz W, White S, Cobaugh DJ, Youniss J, Drab A, et al. 1999 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2000 Sep;18(5):517-574.
- (133) Brent J. Fomepizole for ethylene glycol and methanol poisoning. *N Engl J Med* 2009 May 21;360(21):2216-2223.
- (134) Nogué S. Guia clínica para el tratamiento de las intoxicaciones por metanol y etilenglicol. Indicaciones del fomepizol. Reunión de consenso [monografia a Internet]. 2006. Disponible a: <http://wzar.unizar.es/stc/actividades/IntoxMetanolEtienglicol.pdf>. [Consultat 2 d'octubre 2010]
- (135) Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Jan;3(1):208-225.
- (136) Bruns DE, Herold DA, Rodeheaver GT, EdLich RF. Polyethylene glycol intoxication in burn patients. *Burns Incl Therm Inj* 1982 Sep;9(1):49-52.
- (137) Cárcaba V, García Z, Rodriguez R, Velasco L. Parkinsonismo y lesion putaminal por intoxicación por metanol. *An Med Interna* 2002;19:62-63.
- (138) Melo OL, Pérez D, Zabalza Cerdeiriña M, Nogué S, Grau JM et al. Tratamiento con fomepizol de una intoxicación aguda por metanol. *Rev Toxicol* 2004;21(1):41-43.
- (139) Alcalá JN. Intoxicación por metanol. *An Med Interna* 2002;19:494-495.
- (140) Hovda KE, Hunderi OH, Tafjord AB, Dunlop O, Rudberg N, Jacobsen D. Methanol outbreak in Norway 2002-2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. *J Intern Med* 2005 Aug;258(2):181-190.
- (141) Paasma R, Hovda KE, Tikkerberi A, Jacobsen D. Methanol mass poisoning in Estonia: outbreak in 154 patients. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45(2):152-157.
- (142) Wiener SW. Toxic alcohols. En: Flomenbaun N, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewis NA, Nelson LS, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies* New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1447-1459.
- (143) Jammalamadaka D, Raissi S. Ethylene glycol, methanol and isopropyl alcohol intoxication. *Am J Med Sci* 2010 Mar;339(3):276-281.
- (144) Poisindex® [base de datos en internet]. Methanol. Disponible a: Disponible a:<http://www.thomson.com>. [Consultat 24 de febrer 2009].

- (145) Poisindex® [base de datos en internet]. Ethylene glycol. Disponible a:<http://www.thomson.com>. [Consultat 25 febrer 2009].
- (146) Nogué S, Campistol J, Torras A, Munné P, Revert L. Insuficiencia renal aguda en la intoxicación por etilenglicol. *Rev Clin Esp* 1990 Feb;186(3):124-126.
- (147) Henderson WR, Brubacher J. Methanol and ethylene glycol poisoning: a case study and review of current literature. *CJEM* 2002 Jan;4(1):34-40.
- (148) Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA, American Academy of Clinical Toxicology Ad Hoc Committee on the Treatment Guidelines for Methanol Poisoning. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40(4):415-446.
- (149) Varona M, Sanz JC, Garcia M, Gutiérrez A, Aguirre J. Intoxicación mortal por metanol. *Emergencias* 1999 Jul;11(4):315-319.
- (150) Liu JJ, Daya MR, Mann NC. Methanol-related deaths in Ontario. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37(1):69-73.
- (151) Leth PM, Gregersen M. Ethylene glycol poisoning. *Forensic Sci Int* 2005 Dec 20;155(2-3):179-184.
- (152) Theorell H, Yonetani T, Sjoberg B. On the effects of some heterocyclic compounds on the enzymic activity of liver alcohol dehydrogenase. *Acta Chem Scand* 1969;23(1):255-260.
- (153) Li TK, Theorell H. Human liver alcohol dehydrogenase: inhibition by pyrazole and pyrazole analogs. *Acta Chem Scand* 1969;23(3):892-902.
- (154) McMartin KE, Makar AB, Martin G, Palese M, Tephly TR. Methanol poisoning. I. The role of formic acid in the development of metabolic acidosis in the monkey and the reversal by 4-methylpyrazole. *Biochem Med* 1975 Aug;13(4):319-333.
- (155) Ingemansson SO. Studies on the effect of 4-methylpyrazole on retinal activity in the methanol poisoned monkey by recording the electroretinogram. *Acta Ophthalmol Suppl* 1983;158:1-24.
- (156) McMartin KE. Antidotes for alcohol and glycol toxicity: translating mechanisms into treatments. *Clin Pharmacol Ther* 2010 Sep;88(3):400-404.
- (157) Marraffa J, Forrest A, Grant W, Stork C, McMartin K, Howland MA. Oral administration of fomepizole produces similar blood levels as identical intravenous dose. *Clin Toxicol (Phila)* 2008 Mar;46(3):181-186.
- (158) Bestic M, Blackford M, Reed M. Fomepizole: a critical assessment of current dosing recommendations. *J Clin Pharmacol* 2009 Feb;49(2):130-137.
- (159) Mycyk MB, Leikin JB. Antidote review: fomepizole for methanol poisoning. *Am J Ther* 2003 Jan-Feb;10(1):68-70.
- (160) Megarbane B, Borron SW, Baud FJ. Current recommendations for treatment of severe toxic alcohol poisonings. *Intensive Care Med* 2005 Feb;31(2):189-195.
- (161) Prospecte Fomepizole Opi®. Opi Orphan Pharma International. Paris, França.
- (162) Battistella M. Fomepizole as an antidote for ethylene glycol poisoning. *Ann Pharmacother* 2002 Jun;36(6):1085-1089.
- (163) Brent J, McMartin K, Phillips S, Burkhart KK, Donovan JW, Wells M, et al. Fomepizole for the treatment of ethylene glycol poisoning. Methylpyrazole for Toxic Alcohols Study Group. *N Engl J Med* 1999 Mar 18;340(11):832-838.

- (164) Borron SW, Megarbane B, Baud FJ. Fomepizole in treatment of uncomplicated ethylene glycol poisoning. *Lancet* 1999 Sep 4;354(9181):831.
- (165) Brent J, McMartin K, Phillips S, Aaron C, Kulig K, Methylpyrazole for Toxic Alcohols Study Group. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med* 2001 Feb 8;344(6):424-429.
- (166) Barceloux DG, Krenzelok EP, Olson K, Watson W. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Ethylene Glycol Poisoning. Ad Hoc Committee. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37(5):537-560.
- (167) Jacobsen D, McMartin KE. Antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35(2):127-143.
- (168) Boyer EW, Mejia M, Woolf A, Shannon M. Severe ethylene glycol ingestion treated without hemodialysis. *Pediatrics* 2001 Jan;107(1):172-173.
- (169) Lepik KJ, Levy AR, Sobolev BG, Purssell RA, DeWitt CR, Erhardt GD, et al. Adverse drug events associated with the antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning: a comparison of ethanol and fomepizole. *Ann Emerg Med* 2009 Apr;53(4):439-450.e10.
- (170) Lister D, Tierney M, Dickinson G. Effectiveness of iv ethanol therapy combined with hemodialysis in the treatment of methanol and ethylene glycol poisoning. *Can J Hosp Pharm* 2005;58:142-147.
- (171) Baud FJ, Bismuth C, Garnier R, Galliot M, Astier A, Maistre G, et al. 4-Methylpyrazole may be an alternative to ethanol therapy for ethylene glycol intoxication in man. *J Toxicol Clin Toxicol* 1986 -1987;24(6):463-483.
- (172) Megarbane B, Borron SW, Trout H, Hantson P, Jaeger A, Krencker E, et al. Treatment of acute methanol poisoning with fomepizole. *Intensive Care Med* 2001 Aug;27(8):1370-1378.
- (173) Sousa AB, Soto-Blanco B, Guerra JL, Kimura ET, Gorniak SL. Does prolonged oral exposure to cyanide promote hepatotoxicity and nephrotoxicity? *Toxicology* 2002 May 24;174(2):87-95.
- (174) Holstegue CP, Isom GE, Kirk MA. Cyanide and Hydrogen sulfide En: Flomenbaum N, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, eds,. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies* McGraw-Hill: McGraw-Hill; 2006. p. 1712-1724.
- (175) Poisindex® [base de dades en internet]. Cyanide. Disponible a: <http://www.thomson.com>. [Consultat 25 octubre 2008].
- (176) RTI International. Cyanide: understanding the risk, enhancing preparedness. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44 Suppl 1:47-63.
- (177) Eckstein M. Enhancing public health preparedness for a terrorist attack involving cyanide. *J Emerg Med* 2008 Jul;35(1):59-65.
- (178) DesLauriers CA, Burda AM, Wahl M. Hydroxocobalamin as a cyanide antidote. *Am J Ther* 2006 Mar-Apr;13(2):161-165.
- (179) Lai MW, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Abrams JY, Haber DA, Bronstein AC, et al. 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44(6-7):803-932.

- (180) Asociación Española de Toxicología. Sección de Toxicología Clínica. Toxicovigilancia. [seu web]. Disponible a:<http://www.aetoxx.com> [Consultat 20 de novembre 2009].
- (181) Jones J, McMullen MJ, Dougherty J. Toxic smoke inhalation: cyanide poisoning in fire victims. *Am J Emerg Med* 1987 Jul;5(4):317-321.
- (182) Baud FJ, Barriot P, Toffis V, Riou B, Vicaut E, Lecarpentier Y, et al. Elevated blood cyanide concentrations in victims of smoke inhalation. *N Engl J Med* 1991 Dec 19;325(25):1761-1766.
- (183) Eckstein M, Maniscalco PM. Focus on smoke inhalation--the most common cause of acute cyanide poisoning. *Prehosp Disaster Med* 2006 Mar-Apr;21(2):s49-55.
- (184) Fitxa Tècnica CYANOKIT®. Laboratori Merck Santé. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000806/WC500036429.pdf. [Consultat 3 de desembre 2009]
- (185) Dueñas A, Nogué S, Prados F. Accidentes o atentados con armas químicas: bases para la atención sanitaria. *Med Clin (Barc)* 2001 Nov 3;117(14):541-554.
- (186) Gonzales J, Sabatini S. Cyanide poisoning: pathophysiology and current approaches to therapy. *Int J Artif Organs* 1989 Jun;12(6):347-355.
- (187) Ram Z, Spiegelman R, Findler G, Hadani M. Delayed postoperative neurological deterioration from prolonged sodium nitroprusside administration. Case report. *J Neurosurg* 1989 Oct;71(4):605-607.
- (188) Hall AH, Linden CH, Kulig KW, Rumack BH. Cyanide poisoning from laetrile ingestion: role of nitrite therapy. *Pediatrics* 1986 Aug;78(2):269-272.
- (189) Bromley J, Hughes BG, Leong DC, Buckley NA. Life-threatening interaction between complementary medicines: cyanide toxicity following ingestion of amygdalin and vitamin C. *Ann Pharmacother* 2005 Sep;39(9):1566-1569.
- (190) Gracia R, Shepherd G. Cyanide poisoning and its treatment. *Pharmacotherapy* 2004 Oct;24(10):1358-1365.
- (191) Shepherd G, Velez LI. Role of hydroxocobalamin in acute cyanide poisoning. *Ann Pharmacother* 2008 May;42(5):661-669.
- (192) Poisindex® [base de dades en internet]. Hydroxocobalamin. Disponible a: <http://thompson.com>. [Consultat 20 d'octubre 2008]
- (193) Hall AH, Doutré WH, Ludden T, Kulig KW, Rumack BH. Nitrite/thiosulfate treated acute cyanide poisoning: estimated kinetics after antidote. *J Toxicol Clin Toxicol* 1987;25(1-2):121-133.
- (194) Dueñas A, Nogué S, Burillo G, Castrodeza J. Disponibilidad en los hospitales españoles del antídoto hidroxocobalamina para intoxicados por humo de incendio. *Med Clin (Barc)* 2008 Sep 13;131(8):318-319.
- (195) Uhl W, Nolting A, Golor G, Rost KL, Kovar A. Safety of hydroxocobalamin in healthy volunteers in a randomized, placebo-controlled study. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44 Suppl 1:17-28.
- (196) Dueñas Laita A, Nogué Xarau S. Intoxicación por el humo de los incendios: tratamiento antidótico a base de vitaminas. *Med Clin (Barc)* 2000 May 6;114(17):658-660.

- (197) Hall AH, Dart R, Bogdan G. Sodium thiosulfate or hydroxocobalamin for the empiric treatment of cyanide poisoning? *Ann Emerg Med* 2007 Jun;49(6):806-813.
- (198) Cottrell JE, Casthely P, Brodie JD, Patel K, Klein A, Turndorf H. Prevention of nitroprusside-induced cyanide toxicity with hydroxocobalamin. *N Engl J Med* 1978 Apr 13;298(15):809-811.
- (199) Forsyth JC, Mueller PD, Becker CE, Osterloh J, Benowitz NL, Rumack BH, et al. Hydroxocobalamin as a cyanide antidote: safety, efficacy and pharmacokinetics in heavily smoking normal volunteers. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993;31(2):277-294.
- (200) Borron SW, Baud FJ, Barriot P, Imbert M, Bismuth C. Prospective study of hydroxocobalamin for acute cyanide poisoning in smoke inhalation. *Ann Emerg Med* 2007 Jun;49(6):794-801, 801.e1-2.
- (201) Fortin JL, Giocanti JP, Ruttimann M, Kowalski JJ. Prehospital administration of hydroxocobalamin for smoke inhalation-associated cyanide poisoning: 8 years of experience in the Paris Fire Brigade. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44 Suppl 1:37-44.
- (202) Koschel MJ. Management of the cyanide-poisoned patient. *J Emerg Nurs* 2006 Aug;32(4 Suppl):S19-26.
- (203) Weng TI, Fang CC, Lin SM, Chen WJ. Elevated plasma cyanide level after hydroxocobalamin infusion for cyanide poisoning. *Am J Emerg Med* 2004 Oct;22(6):492-493.
- (204) Borron SW, Baud FJ, Megarbane B, Bismuth C. Hydroxocobalamin for severe acute cyanide poisoning by ingestion or inhalation. *Am J Emerg Med* 2007 Jun;25(5):551-558.
- (205) Fortin JL, Waroux S, Giocanti JP, Capellier G, Ruttimann M, Kowalski JJ. Hydroxocobalamin for poisoning caused by ingestion of potassium cyanide: a case study. *J Emerg Med* 2010 Sep;39(3):320-324.
- (206) Heard KJ. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N Engl J Med* 2008 Jul 17;359(3):285-292.
- (207) Sheen CL, Dillon JF, Bateman DN, Simpson KJ, Macdonald TM. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system. *QJM* 2002 Sep;95(9):609-619.
- (208) Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC, Jr, Klein-Schwartz W, Youniss J, Rose SR, et al. 2002 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2003 Sep;21(5):353-421.
- (209) Townsend E, Hawton K, Harriss L, Bale E, Bond A. Substances used in deliberate self-poisoning 1985-1997: trends and associations with age, gender, repetition and suicide intent. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001 May;36(5):228-234.
- (210) Myers RP, Li B, Fong A, Shaheen AA, Quan H. Hospitalizations for acetaminophen overdose: a Canadian population-based study from 1995 to 2004. *BMC Public Health* 2007 Jul 5;7:143.
- (211) Caballero PJ, Dorado S, Díaz A, Garcia ME, Yubero L, Torres N et al. Vigilancia epidemiológica de la intoxicación aguda en el área sur de la Comunidad de Madrid: estudio VEIA 2004. *An Med Interna (Madrid)* 2008 Jun;25 (6):262-68.
- (212) Bateman DN, Bain M, Gorman D, Murphy D. Changes in paracetamol, antidepressants and opioid poisoning in Scotland during the 1990s. *QJM* 2003 Feb;96(2):125-132.

- (213) Hughes B, Durran A, Langford NJ, Mutimer D. Paracetamol poisoning--impact of pack size restrictions. *J Clin Pharm Ther* 2003 Aug;28(4):307-310.
- (214) Hawton K, Simkin S, Deeks J, Cooper J, Johnston A, Waters K, et al. UK legislation on analgesic packs: before and after study of long term effect on poisonings. *BMJ* 2004 Nov 6;329(7474):1076.
- (215) Morgan O, Majeed A. Restricting paracetamol in the United Kingdom to reduce poisoning: a systematic review. *J Public Health (Oxf)* 2005 Mar;27(1):12-18.
- (216) Greene SL, Dargan PI, Leman P, Jones AL. Paracetamol availability and recent changes in paracetamol poisoning: is the 1998 legislation limiting availability of paracetamol being followed? *Postgrad Med J* 2006 Aug;82(970):520-523.
- (217) Daly FF, O'Malley GF, Heard K, Bogdan GM, Dart RC. Prospective evaluation of repeated suprathreshold acetaminophen (paracetamol) ingestion. *Ann Emerg Med* 2004 Oct;44(4):393-398.
- (218) Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology* 2005 Dec;42(6):1364-1372.
- (219) Fontana RJ. "Unintentional" acetaminophen overdose on the rise: who is responsible? Dr Robert J Fontana is interviewed by Paul C Adams. *Can J Gastroenterol* 2006 May;20(5):319-324.
- (220) Fitxa Tècnica Gelocatil®. Lab. Ferrer Internacional. Disponible a: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&odigo=66204&formato=pdf&formulario=FICHAS>. [Consultat 15 maig 2010].
- (221) Seeff LB, Lindsay KL, Bacon BR, Kresina TF, Hoofnagle JH. Complementary and alternative medicine in chronic liver disease. *Hepatology* 2001 Sep;34(3):595-603.
- (222) Osborne ZP, Bryant SM. Patients discharged with a prescription for acetaminophen-containing narcotic analgesics do not receive appropriate written instructions. *Am J Emerg Med* 2003 Jan;21(1):48-50.
- (223) Schmidt LE. Age and paracetamol self-poisoning. *Gut* 2005 May;54(5):686-690.
- (224) Schmidt LE, Dalhoff K, Poulsen HE. Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002 Apr;35(4):876-882.
- (225) Barceló B, Castanyer B, Puiguriquer J. Intoxicación aguda por paracetamol. *Jano* 2006(1622):40-43.
- (226) Rex DK, Kumar S. Recognizing acetaminophen hepatotoxicity in chronic alcoholics. *Postgrad Med* 1992 Mar;91(4):241-245.
- (227) Lauterburg BH, Velez ME. Glutathione deficiency in alcoholics: risk factor for paracetamol hepatotoxicity. *Gut* 1988 Sep;29(9):1153-1157.
- (228) Penna A, Buchanan N. Paracetamol poisoning in children and hepatotoxicity. *Br J Clin Pharmacol* 1991 Aug;32(2):143-149.
- (229) Rumore MM, Blaiklock RG. Influence of age-dependent pharmacokinetics and metabolism on acetaminophen hepatotoxicity. *J Pharm Sci* 1992 Mar;81(3):203-207.

- (230) Rumack BH. Acetaminophen overdose in young children. Treatment and effects of alcohol and other additional ingestants in 417 cases. *Am J Dis Child* 1984 May;138(5):428-433.
- (231) Burns MJ, Friedman, SL, Larson AM. Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: pathophysiology, presentation, and diagnosis. [monografia en internet]. 2009. Disponible a: <http://www.uptodate.com>. [Consultat 8 gener 2010].
- (232) Mofenson HC, Caraccio TR, Nawaz H, Steckler G. Acetaminophen induced pancreatitis. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991;29(2):223-230.
- (233) Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005 May 24;172(11):1461-1471.
- (234) Howland MA. Antidotes in depth. N-acetylcysteine. En: Flomenbaum N, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies* New York: McGraw-Hill; 2006. p. 544-549.
- (235) Rowden AK, Norvell J, Eldridge DL, Kirk MA. Acetaminophen poisoning. *Clin Lab Med* 2006 Mar;26(1):49-65, viii.
- (236) Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975 Jun;55(6):871-876.
- (237) Rumack BH, Peterson RC, Koch GG, Amara IA. Acetaminophen overdose. 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch Intern Med* 1981 Feb 23;141(3 Spec No):380-385.
- (238) Schiodt FV, Ott P, Christensen E, Bondesen S. The value of plasma acetaminophen half-life in antidote-treated acetaminophen overdose. *Clin Pharmacol Ther* 2002 Apr;71(4):221-225.
- (239) Castanyer B, Barceló B, Puiguriquer J, Rovira M, Soy D, Nogué S. Interés clínico de la semivida de eliminación del paracetamol como complemento al nomograma de Rumack en la valoración de la intoxicación por paracetamol. *Med Clin (Barc)* 2007 Oct 13;129(13):501-503.
- (240) Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, Stewart MJ, Adam RD, Proudfoot AT. Intravenous N-acetylcystine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J* 1979 Nov 3;2(6198):1097-1100.
- (241) Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988 Dec 15;319(24):1557-1562.
- (242) Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, Augenstein WL, Kulig KW, Rumack BH. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med* 1991 Oct;20(10):1058-1063.
- (243). Prospecte de Flumil antídoto 20%. Lab. Pharmazam, S.A.
- (244) Buckley NA, Whyte IM, O'Connell DL, Dawson AH. Oral or intravenous N-acetylcysteine: which is the treatment of choice for acetaminophen (paracetamol) poisoning? *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37(6):759-767.
- (245) Lynch RM, Robertson R. Anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine: a prospective case controlled study. *Accid Emerg Nurs* 2004 Jan;12(1):10-15.

- (246) Acetadote®. Drugs.com.
 Disponible a: <http://www.drugs.com/ppa/acetylcysteine-n-acetylcysteine.html>.
 [Consultat 30 de setembre 2010].
- (247) Kerr F, Dawson A, Whyte IM, Buckley N, Murray L, Graudins A, et al. The Australasian Clinical Toxicology Investigators Collaboration randomized trial of different loading infusion rates of N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med* 2005 Apr;45(4):402-408.
- (248) Whyte AJ, Kehrl T, Brooks DE, Katz KD, Sokolowski D. Safety and effectiveness of acetadote for acetaminophen toxicity. *J Emerg Med* 2010 Nov;39(5):607-611.
- (249) Harrison PM, Keays R, Bray GP, Alexander GJ, Williams R. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990 Jun 30;335(8705):1572-1573.
- (250) Heard K DR. Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: treatment. Available at: <http://www.uptodate.com>. [consultat 12 de setembre 2011].
- (251) Clark RF, Chen R, Williams SR, Johnson CL, Harchelroad F. The use of ondansetron in the treatment of nausea and vomiting associated with acetaminophen poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34(2):163-167.
- (252) Sandilands EA, Bateman DN. Adverse reactions associated with acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila)* 2009 Feb;47(2):81-88.
- (253) Prescott L. Oral or intravenous N-acetylcysteine for acetaminophen poisoning? *Ann Emerg Med* 2005 Apr;45(4):409-413.
- (254) Cassidy N, Tracey JA, Drew SA. Cardiac arrest following therapeutic administration of N-acetylcysteine for paracetamol overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2008 Nov;46(9):921.
- (255) Mant TG, Tempowski JH, Volans GN, Talbot JC. Adverse reactions to acetylcysteine and effects of overdose. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984 Jul 28;289(6439):217-219.
- (256) Schmidt LE, Dalhoff K. Risk factors in the development of adverse reactions to N-acetylcysteine in patients with paracetamol poisoning. *Br J Clin Pharmacol* 2001 Jan;51(1):87-91.
- (257) Schmidt LE, Knudsen TT, Dalhoff K, Bendtsen F. Effect of acetylcysteine on prothrombin index in paracetamol poisoning without hepatocellular injury. *Lancet* 2002 Oct 12;360(9340):1151-1152.
- (258) Lucena MI, Lopez-Torres E, Verge C, Andrade RJ, Puche MJ, Seoane J, et al. The administration of N-acetylcysteine causes a decrease in prothrombin time in patients with paracetamol overdose but without evidence of liver impairment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005 Jan;17(1):59-63.
- (259) Nogué S, Mas A, Soy D. A propósito de la utilización de N-acetilcisteína para la prevención de hepatotoxicidad por paracetamol. *Atención Farmacéutica* 1999 Nov-Dic;1(6):609.
- (260) Mas A, Nogué S. N-acetilcisteína en el tratamiento de la intoxicación por *Amanita phalloides*. *Med Clin (Barc)* 2009 Oct 3;(12)133:486-487.
- (261) Prescott LF, Newton RW, Swainson CP, Wright N, Forrest AR, Matthew H. Successful treatment of severe paracetamol overdosage with cysteamine. *Lancet* 1974 Apr 6;1(7858):588-592.

- (262) Prescott LF, Sutherland GR, Park J, Smith IJ, Proudfoot AT. Cysteamine, methionine, and penicillamine in the treatment of paracetamol poisoning. *Lancet* 1976 Jul 17;2(7977):109-113.
- (263) Parker D, White JP, Paton D, Routledge PA. Safety of late acetylcysteine treatment in paracetamol poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1990 Jan;9(1):25-27.
- (264) Woo OF, Mueller PD, Olson KR, Anderson IB, Kim SY. Shorter duration of oral N-acetylcysteine therapy for acute acetaminophen overdose. *Ann Emerg Med* 2000 Apr;35(4):363-368.
- (265) Ayonrinde OT, Phelps GJ, Hurley JC, Ayonrinde OA. Paracetamol overdose and hepatotoxicity at a regional Australian hospital: a 4-year experience. *Intern Med J* 2005 Nov;35(11):655-660.
- (266) Brok J, Buckley N, Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Apr 19;(2)(2):CD003328.
- (267) Clark R, Borirakchanyavat V, Davidson AR, Thompson RP, Widdop B, Goulding R, et al. Hepatic damage and death from overdose of paracetamol. *Lancet* 1973 Jan 13;1(7794):66-70.
- (268) Kirrane BM, Olmedo RE, Nelson LS, Mercurio-Zappala M, Howland MA, Hoffman RS. Inconsistent approach to the treatment of chronic digoxin toxicity in the United States. *Hum Exp Toxicol* 2009 May;28(5):285-292.
- (269) López-Gómez D, Valdovinos P, Comin-Colet J, Esteve F, Sabaté X et al. Intoxicación grave por digoxina. Utilización exitosa del tratamiento clásico. *Rev Clin Esp* 2000 Mar;53(3):471-472.
- (270) Mauskopf JA, Wenger TL. Cost-effectiveness analysis of the use of digoxin immune Fab (ovine) for treatment of digoxin toxicity. *Am J Cardiol* 1991 Dec 15;68(17):1709-1714.
- (271) DiDomenico RJ, Walton SM, Sanoski CA, Bauman JL. Analysis of the use of digoxin immune fab for the treatment of non-life-threatening digoxin toxicity. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2000 Apr;5(2):77-85.
- (272) Chern TL, Hu SC, Lee CH, Deng JF. Diagnostic and therapeutic utility of flumazenil in comatose patients with drug overdose. *Am J Emerg Med* 1993 Mar;11(2):122-124.
- (273) Gueye PN, Hoffman JR, Taboulet P, Vicaut E, Baud FJ. Empiric use of flumazenil in comatose patients: limited applicability of criteria to define low risk. *Ann Emerg Med* 1996 Jun;27(6):730-735.
- (274) Thomson JS, Donald C, Lewin K. Use of Flumazenil in benzodiazepine overdose. *Emerg Med J* 2006 Feb;23(2):162.
- (275) Burda T, Leikin JB, Fischbein C, Woods K, Aks S. Emergency department use of flumazenil prior to poison center consultation. *Vet Hum Toxicol* 1997 Aug;39(4):245-247.
- (276) Mathieu-Nolf M, Babe 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.
- (277) Goldfrank LR. Flumazenil: a pharmacologic antidote with limited medical toxicology utility, or ... an antidote in search of an overdose. *Acad Emerg Med* 1997 Oct;4(10):935-936.

- (278) Chern TL, Hu SC, Lee CH, Deng JF. The role of flumazenil in the management of patients with acute alteration of mental status in the emergency department. *Hum Exp Toxicol* 1994 Jan;13(1):45-50.
- (279) Tote S, Mulleague L. The role of flumazenil in self harm with benzodiazepines: to give or not to give? *Hosp Med* 2005 May;66(5):308.
- (280) Palazón C, Segura J, Ranedo A, Palazón EL, Pardo JC, Felices F. Intoxicaciones agudas graves en un servicio de medicina intensiva (1986-1997). *Rev Esp Salud Pública* 2000 Ene-Feb;74(1):55-63.
- (281) Brent J, Lucas M, Kulig K, Rumack BH. Methanol poisoning in a 6-week-old infant. *J Pediatr* 1991 Apr;118(4 Pt 1):644-646.
- (282) Jacobsen D, Sebastian CS, Dies DF, Breau RL, Spann EG, Barron SK, et al. Kinetic interactions between 4-methylpyrazole and ethanol in healthy humans. *Alcohol Clin Exp Res* 1996 Aug;20(5):804-809.
- (283) Kostic MA, Dart RC. Rethinking the toxic methanol level. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41(6):793-800.
- (284) Noker PE, Tephly TR. The role of folates in methanol toxicity. *Adv Exp Med Biol* 1980;132:305-315.
- (285) Kruse JA. Methanol poisoning. *Intensive Care Med* 1992;18(7):391-397.
- (286) Marruecos LL, Nogué S, Moran I. Intoxicaciones por metanol y etilenglicol. Indicaciones del fomepizol. En: Moran I, Baldirà J, Marruecos LL, Nogué S, Felices F, eds. *Toxicología Clínica. Intoxicaciones agudas* [libre virtual]. Barcelona:Diego Marin, 2011;334-48.
Disponible a: http://dmebooks.com/devl/user/dcodp_view.php?id=1106155. [Consultat 23 de Juny 2011].
- (287) Oh MS. Unconventional views on certain aspects of toxin-induced metabolic acidosis. *Electrolyte Blood Press* 2010 Jun;8(1):32-37.
- (288) Brent J. Fomepizole for the treatment of pediatric ethylene and diethylene glycol, butoxyethanol, and methanol poisonings. *Clin Toxicol (Phila)* 2010 Jun;48(5):401-406.
- (289) Sivilotti ML. Ethanol: tastes great! Fomepizole: less filling! *Ann Emerg Med* 2009 Apr;53(4):451-453.
- (290) Tarr BD, Winters LJ, Moore MP, Cowell RL, Hayton WL. Low-dose ethanol in the treatment of ethylene glycol poisoning. *J Vet Pharmacol Ther* 1985 Sep;8(3):254-262.
- (291) Anseeuw K, Sabbe MB, Legrand A. Methanol poisoning: the duality between 'fast and cheap' and 'slow and expensive'. *Eur J Emerg Med* 2008 Apr;15(2):107-109.
- (292) McMahon DM, Winstead S, Weant KA. Toxic alcohol ingestions: focus on ethylene glycol and methanol. *Adv Emerg Nurs J* 2009 Jul-Sep;31(3):206-213.
- (293) Dueñas-Laita A, Burillo Putze G, Alonso JR, Bajo A, Climent B, Corral E et al. Bases del manejo clínico de la intoxicación por humo de incendios "Docohumo Madrid 2010". *Med Intensiva* 2010;34(39):609-619.
- (294) Hall AH, Saiers J, Baud F. Which cyanide antidote? *Crit Rev Toxicol* 2009;39(7):541-552.

- (295) Kerger H, Dodidou P, Passani-Kruppa D, Gruttner J, Birmelin M, Volz A, et al. Excessive methaemoglobinaemia and multi-organ failure following 4-DMAP antidote therapy. *Resuscitation* 2005 Aug;66(2):231-235.
- (296) Schulz KF, Grimes DA. Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. *Lancet* 2002 Feb 16;359(9306):614-618.
- (297) Bebarta VS, Kao L, Froberg B, Clark RF, Lavonas E, Qi M, et al. A multicenter comparison of the safety of oral versus intravenous acetylcysteine for treatment of acetaminophen overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2010 Jun;48(5):424-430.
- (298) Klein-Schwartz W, Doyon S. Intravenous acetylcysteine for the treatment of acetaminophen overdose. *Expert Opin Pharmacother* 2011 Jan;12(1):119-130.
- (299) Zyoud SH, Awang R, Sulaiman SA, Al-Jabi SW. Effects of delay in infusion of N-acetylcysteine on appearance of adverse drug reactions after acetaminophen overdose: a retrospective study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010 Oct;19(10):1064-1070.
- (300) Appelboam AV, Dargan PI, Knighton J. Fatal anaphylactoid reaction to N-acetylcysteine: caution in patients with asthma. *Emerg Med J* 2002 Nov;19(6):594-595.
- (301) Dawson AH, Henry DA, McEwen J. Adverse reactions to N-acetylcysteine during treatment for paracetamol poisoning. *Med J Aust* 1989 Mar 20;150(6):329-331.
- (302) Pakravan N, Waring WS, Sharma S, LudLam C, Megson I, Bateman DN. Risk factors and mechanisms of anaphylactoid reactions to acetylcysteine in acetaminophen overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2008 Sep;46(8):697-702.
- (303) Wright RO, Anderson AC, Lesko SL, Woolf AD, Linakis JG, Lewander WJ. Effect of metoclopramide dose on preventing emesis after oral administration of N-acetylcysteine for acetaminophen overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999;37(1):35-42.
- (304) Perry HE, Shannon MW. Efficacy of oral versus intravenous N-acetylcysteine in acetaminophen overdose: results of an open-label, clinical trial. *J Pediatr* 1998 Jan;132(1):149-152.
- (305) Munoz SJ. Prothrombin time in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1991 May;100(5 Pt 1):1480-1481.
- (306) Prescott LF. Paracetamol overdosage. Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs* 1983 Mar;25(3):290-314.
- (307) Prescott LF, Park J, Ballantyne A, Adriaenssens P, Proudfoot AT. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet* 1977 Aug 27;2(8035):432-434.
- (308) Kanter MZ. Comparison of oral and i.v. acetylcysteine in the treatment of acetaminophen poisoning. *Am J Health Syst Pharm* 2006 Oct 1;63(19):1821-1827.
- (309) Doyon S, Klein-Schwartz W. Hepatotoxicity despite early administration of intravenous N-acetylcysteine for acute acetaminophen overdose. *Acad Emerg Med* 2009 Jan;16(1):34-39.
- (310) Dougerthy T, Greene T, Roberts JR. Acetaminophen overdose: comparison between continuous and intermittent intravenous N-acetylcysteine 48-hours protocols. *Ann Emerg Med* 2000;36:S83.

(311) Miller MA, Navarro M, Bird SB, Donovan JL. Antiemetic use in acetaminophen poisoning: how does the route of N-acetylcysteine administration affect utilization? *J Med Toxicol* 2007 Dec;3(4):152-156.

(312) Ferrer A. Intoxicaciones agudas por paracetamol. En: Moran I, Baldirà J, Marruecos LL, Nogué S, Felices F, eds. *Toxicología Clínica. Intoxicaciones agudas* [llibre virtual]. Barcelona:Diego Marin, 2011;334-48. Disponible a: http://dmebooks.com/devl/user/dcodp_view.php?id=1106155. [Consultat 5 de maig 2011].

(313) Vale JA, Proudfoot AT. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet* 1995 Aug 26;346(8974):547-552.

(314) Puiguriguer J, Barceló B, Castanyer T, Nogué S. Valoración del riesgo de hepatotoxicidad en la intoxicación aguda por paracetamol cuando no es posible aplicar el nomograma de Rumack-Mattew. *Emergencias* 2010 Oct;22(5):365-368.

(315) Thomas SH, Horner JE, Chew K, Connolly J, Dorani B, Bevan L, et al. Paracetamol poisoning in the north east of England: presentation, early management and outcome. *Hum Exp Toxicol* 1997 Sep;16(9):495-500.

(316) Noguera A, Martinez L, Luaces C. Intoxicación por paracetamol. En: Montegui S. Grupo de trabajo de intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP). *Manual de intoxicaciones en pediatría 2a. Ed.* [llibre virtual]. Disponible a: <http://www.seup.org/seup/html/pub/publicaciones.htm>. [Consultat 5 de maig 2011].

Annex IX.1

Escala de gradació de l'evidència científica. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)²⁸

Nivell d'evidència	Tipus d'estudi
1++	Metanàlisi de gran qualitat, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats o assaigs clínics aleatoritzats amb molt baix risc de biaixos
1+	Metanàlisi ben realitzats, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats o assaigs clínics aleatoritzats amb baix risc de biaixos
1-	Metanàlisi, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats o assaigs clínics aleatoritzats amb alt risc de biaixos
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos-controls. Estudis de cohorts o de casos-controls d'alta qualitat amb molt baix risc de biaixos i una alta probabilitat de que la relació sigui causal
2+	Estudis de cohorts o de casos-controls ben realitzats amb baix risc de biaixos i una moderada probabilitat de que la relació sigui causal
2-	Estudis de cohorts o de casos y controls amb alt risc de biaixos i una important probabilitat de que la relació no sigui causal
3	Estudis no analítics, com informes de casos (<i>case reports</i>), series de casos
4	Opinió d'experts.

Annex IX.2

Plantilla de lectura crítica per assaig clínic. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)²⁶

METHODOLOGY CHECKLIST 2: RANDOMISED CONTROLLED TRIALS			
Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages)			
Guideline topic:		Key Question No:	
Checklist completed by:			
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
<i>In a well conducted RCT study...</i>		<i>In this study this criterion is:</i>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.3	An adequate concealment method is used	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.4	Subjects and investigators are kept 'blind' about treatment allocation	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?		
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis)	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable

Annex IX.2 (Cont.)

SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise bias? Code ++, +, or –	
2.2	If coded as +, or – what is the likely direction in which bias might affect the study results?	
2.3	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	
2.4	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	
SECTION 3: DESCRIPTION OF THE STUDY <i>(The following information is required to complete evidence tables facilitating cross-study comparisons. Please complete all sections for which information is available).</i> PLEASE PRINT CLEARLY		
3.1	How many patients are included in this study? Please indicate number in each arm of the study, at the time the study began.	
3.2	What are the main characteristics of the patient population? <i>Include all relevant characteristics - e.g. age, sex, ethnic origin, comorbidity, disease status, community/hospital based</i>	
3.3	What intervention (treatment, procedure) is being investigated in this study? <i>List all interventions covered by the study.</i>	
3.4	What comparisons are made in the study? Are comparisons made between treatments, or between treatment and placebo / no treatment?	
3.5	How long are patients followed-up in the study? <i>Length of time patients are followed from beginning participation in the study. Note specified end points used to decide end of follow-up (e.g. death, complete cure). Note if follow-up period is shorter than originally planned.</i>	
3.6	What outcome measure(s) are used in the study? <i>List all outcomes that are used to assess effectiveness of the interventions used.</i>	
3.7	What size of effect is identified in the study? <i>List all measures of effect in the units used in the study - e.g. absolute or relative risk, NNT, etc. Include p values and any confidence intervals that are provided.</i>	
3.8	How was this study funded? <i>List all sources of funding quoted in the article, whether Government, voluntary sector, or industry.</i>	
3.9	Does this study help to answer your key question? <i>Summarise the main conclusions of the study and indicate how it relates to the key question.</i>	

Annex IX.3

Plantilla de lectura crítica per series de casos. *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba)*²⁷

Plantilla de Lectura crítica nº 1: Ensayo clínico aleatorizado (ECA)		
Identificación del estudio (Referencia bibliográfica del estudio, formato Vancouver) GPC sobre: Pregunta número: Evaluado por:		
Sección 1 VALIDEZ INTERNA		
<i>Criterios de evaluación</i> Indica en cada uno de los criterios de la validez interna la opción más apropiada (A, B, C, D) y los comentarios		<i>¿En qué medida se cumple este criterio?:</i> A: <i>Se cumple adecuadamente</i> B: <i>Se cumple parcialmente</i> C: <i>No se cumple adecuadamente</i> D: <i>No se</i> Comentarios
1.1	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención-Comparación y Resultados (Outcomes)	
1.2	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	
1.3	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? Valorar si existió ocultación de la secuencia de aleatorización	
1.4.	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? Valorar si es estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados.	
1.5	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?	
1.6	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	
1.7	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	
1.8	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	
1.9	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (análisis por intención de tratar)	
1.10	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	

Annex IX.3 (Cont.)

Sección 2 EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos Escala:++,+,ó -	
2.2	En caso de +,ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, tu evaluación de la metodología empleada y el poder estadístico del estudio ¿estás seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?	
2.4	¿Los resultados del estudio son aplicables a la población diana objeto de esta GPC?	
Sección 3 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO (esta información será utilizada para completar la tabla de evidencia y facilitar comparaciones)		
3.1.	¿Cuántos pacientes participan en el estudio al inicio del mismo?	
3.2.	¿Cuáles son las características de los pacientes a estudio? (Indicar características relevantes, como edad, sexo, comorbilidad, gravedad y el medio en que se ha realizado el estudio)	
3.3	¿Qué Intervenciones se evalúan en este estudio? Enumera todas las intervenciones que se realizan en el estudio.	
3.4	¿Qué comparaciones se realizan?	
3.5.	¿Cuál es la duración del estudio? Indicar si el periodo de seguimiento es inferior al que originalmente se planificó. Indicar el periodo de tiempo de seguimiento de los pacientes. Notificar los criterios utilizados para decidir el final del seguimiento de los pacientes (ej. muerte, curación completa...).	
3.6.	¿Cuáles son las variables de resultado? Enumera todos los resultados utilizados para evaluar la efectividad de las intervenciones.	
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? – Indicar en qué términos se expresan los resultados (<i>RR,OR,NNT,NNH, etc.</i>) -Magnitud del efecto: <i>significación estadística, intervalos de confianza, importancia clínica</i>	
3.8	¿Cómo se financia el estudio? Enumera todas las fuentes de financiación indicadas en el artículo (públicas, industria, sector voluntario, etc..)	
3.9	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume la principal conclusión del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de tu pregunta	

