



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Antídotos: la argamasa que une a farmacéuticos, urgenciólogos y toxicólogos

Antidotes: the mortar that binds pharmacologists, emergency physicians, and toxicologists together

Santiago Nogué-Xarau¹, Raquel Aguilar-Salmerón²¹Unidad de Toxicología Clínica, Servicio de Urgencias, Hospital Clínic, Barcelona. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona. España.

Autor para correspondencia

Santiago Nogué Xarau
Unidad de Toxicología Clínica.
Servicio de Urgencias
Hospital Clínic
C/ Villarroel 170. 08036 Barcelona. EspañaCorreo electrónico:
SNOGUE@clinic.catRecibido el 10 de mayo de 2019;
aceptado el 17 de mayo de 2019.

DOI: 10.7399/fh.11274

Cómo citar este trabajo

Nogué-Xarau S, Aguilar-Salmerón R. Antídotos: la argamasa que une a farmacéuticos, urgenciólogos y toxicólogos. Farm Hosp. 2019;43(4):117-8.

Corría el año 120 a. C. cuando Eupator Dionysius, más conocido como Mitridates VI, accedió al reinado de Ponto, un territorio situado a orillas del Mar Negro y que hoy en día pertenece, mayoritariamente, a Turquía. Su padre (Mitridates V) había muerto envenenado en un banquete y la convulsa situación política de la época, derivada sobre todo de la expansión de la República Romana, le hizo temer que correría la misma suerte que su antecesor¹.

Por ello, y con el fin de protegerse de posibles envenenamientos, empezó a experimentar los efectos de los tóxicos con delincuentes y esclavos, al tiempo que ensayaba fórmulas magistrales que le mantuviesen a salvo de posibles intentos de asesinato. Para lograr este objetivo, Mitridates VI no partió de cero, ya que con anterioridad otros eruditos habían propuesto alternativas (como la *alexipharmaca* o *theriac* de los griegos), que él perfeccionó en forma de un nuevo producto, conocido como mitridato, una mezcla de al menos 36 ingredientes de procedencia vegetal (opio, hongos del género *Agaricus* y otras sustancias) y animal (aceite de víboras y otros componentes). Su objetivo era protegerse de las intoxicaciones por plantas potencialmente mortales (acónito y otras), del envenenamiento por picadura o mordedura de animales ponzoñosos (como las víboras) y de otros tóxicos conocidos en aquella época. Su método consistía en ingerir diariamente el mitridato, a pequeñas dosis, lo que creía que le generaba una especie de "inmunidad" frente a los tóxicos tan intensa que, según cuenta la leyenda, cuando fue derrotado por Pompeyo se intentó suicidar ingiriendo veneno para evitar su captura por los romanos, sin conseguirlo, por lo que recurrió a uno de sus oficiales para que le provocase la muerte con su propia espada. El mitridato es considerado como uno de los primeros antídotos de la historia y su carácter polyvalente hizo que, además, adquiriera el calificativo de antídoto universal².

Andrómaco (37-68 d. C.), médico de Nerón, y Galeno (130-210 d. C.) intentaron mejorar el mitridato, restando compuestos y añadiendo otros hasta completar 73 principios activos que pretendían, sobre todo, contrarrestar los efectos tóxicos de los minerales y de los venenos de animales, plantas y hongos. Desde entonces, el camino seguido por farmacéuticos y médicos en busca del "antídoto universal" (siguiendo la idea de Mitridates) ha sido continuo, con cambios frecuentes en su formulación, y se perpetuó hasta principios del siglo XX. En su última versión, diseñada en países anglosajo-

nes hacia 1904, el antídoto universal estaba integrado por óxido de zinc o de magnesio, ácido tánico y carbón activado, y se indicaba para el tratamiento de cualquier intoxicación. Su uso está totalmente proscrito en la actualidad y de su fórmula magistral sólo nos interesa, a día de hoy, el carbón activado, que sí tiene vigencia, y mucha, en el tratamiento de los intoxicados³.

Pero el siglo XX también vio nacer la época moderna del tratamiento antidótico, olvidando el concepto de "universal" y entrando de pleno en el terreno de lo "específico", gracias a los nuevos conocimientos en el campo de la toxicodinámica y de la toxicocinética y al desarrollo de la medicina basada en la evidencia. Buenos ejemplos de esta nueva etapa de los antídotos son el azul de metileno (1933, como agente reductor de gran utilidad en la metahemoglobinemia), el dimercaprol (1940, para contrarrestar un arma química, la lewisita), el ácido etilendiaminetetracético cálcico disódico (1952, un eficaz quelante del plomo), la naloxona (1965, un antagonista competitivo de los opioides), la N-acetilcisteína (1977, el mejor antídoto disponible aún a día de hoy para el paracetamol), el flumazenilo (1980, un antagonista competitivo de las benzodiacepinas) o el fomepizol (1987, un inhibidor de la alcohol deshidrogenasa de gran interés en la intoxicación por metanol o etilenglicol). Esta etapa, y muy en particular a partir de la segunda mitad del pasado siglo XX, se caracteriza también por el desarrollo de la medicina de urgencias y emergencias y por la consolidación de una especialidad médica, no reconocida en todos los países, que es la toxicología clínica. Estos tres elementos, los antídotos, las urgencias y la toxicología asistencial moderna van a quedar ya unidos para siempre⁴.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

La disponibilidad de los antidotos en los diferentes ámbitos asistenciales es un tema complejo^{5,6}. Numerosas publicaciones nacionales e internacionales han puesto de manifiesto que los hospitales que atienden intoxicados no disponen, con relativa frecuencia, de los antidotos necesarios^{7,9}. Los primeros estudios sobre disponibilidad de antidotos se remontan a la década de 1990. El grupo de Dart *et al.* ya denunciaba en 1996 el insuficiente stock de ocho antidotos en los servicios de farmacia de 137 hospitales de Estados Unidos¹⁰. Resultados similares se evidenciaron en otros países, entre ellos España^{11,12}.

En 1997, la Organización Mundial de la Salud, a través del *International Programme on Chemical Safety*, estableció entre sus prioridades evaluar la eficacia de los antidotos utilizados en la práctica clínica y promover su disponibilidad. A pesar de los esfuerzos en los diferentes países por generar guías clínicas y recomendaciones, la disponibilidad de los antidotos continúa siendo un tema preocupante¹³. Factores como la frecuencia de presentación de una intoxicación en una zona geográfica, la urgencia en la administración del antidoto, las dificultades de adquisición por no estar comercializado en el país, el elevado coste de alguno de ellos y su corto período de validez, pueden condicionar su presencia en los puntos de asistencia. Los servicios de farmacia hospitalaria son los responsables de la adquisición y custodia de los antidotos, así como de garantizar la disponibilidad de estos cuando sean requeridos. La colaboración con los profesionales sanitarios que asisten a los pacientes intoxicados es fundamental para garantizar la adecuada composición de un "botiquín de antidotos".

El proyecto de la Red de Antidotos nació como ejemplo de esta necesidad de colaboración entre médicos y farmacéuticos, concienciados en promover una mejor disponibilidad de los antidotos en los hospitales de nuestro medio¹⁴. En 1998, toxicólogos y farmacéuticos del Hospital Clínic de Barcelona ponían de manifiesto la falta de homogeneidad en cuanto a disponibilidad de los antidotos; se demostraba que los hospitales catalanes no disponían de todos los antidotos necesarios para tratar cualquier intoxicación y que estas deficiencias eran tanto cualitativas como cuantitativas y afectaban a hospitales de cualquier nivel asistencial¹⁵.

Identificadas estas carencias, en la Societat Catalana de Farmàcia Clínica (SCFC) se constituyó en el año 2013 un grupo de trabajo con el objetivo de promover estudios de investigación sobre la disponibilidad y

utilización de antidotos, crear una red virtual de antidotos para facilitar los préstamos interhospitalarios y establecer unas recomendaciones actualizadas sobre la disponibilidad cualitativa y cuantitativa de antidotos en función del nivel asistencial¹⁶. En el año 2015 nació la "Xarxa d'Antidots de Catalunya", proyecto al que cualquier hospital catalán, público o privado, podía adherirse para compartir la dotación de aquellos antidotos con más problemas de disponibilidad y cuya metodología fue publicada en un número anterior de *Farmacia Hospitalaria*¹⁷. El único requisito para adherirse es que los hospitales contasen con la figura de un "farmatox" y un "urgetox" (en algunos casos también "ucitox") que mantuviesen actualizado el aplicativo e informasen sobre el funcionamiento del mismo en el hospital.

Gracias a un acuerdo de colaboración con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, el proyecto de la Red de Antidotos está actualmente en fase de expansión a toda España¹⁸. En marzo de 2019 son ya 90 los hospitales de Cataluña, Baleares, Comunidad Valenciana y Aragón que forman parte de esta Red. Desde su puesta en marcha se han gestionado 64 préstamos de 14 antidotos diferentes y se han resuelto un centenar de consultas toxicológicas relacionadas con los antidotos. Una de las bases de este éxito se debe, muy probablemente, a que el grupo de trabajo de la Red de Antidotos se concibió desde su inicio como un proyecto multidisciplinar al integrar, no solo a cuatro farmacéuticos pertenecientes a hospitales de diferente complejidad, sino también a dos toxicólogos clínicos y recientemente un tercero, que trabajan en servicios de urgencias, de adultos en dos casos y pediatría en el otro.

La alianza entre médicos y farmacéuticos para trabajar en equipo en los urgencias toxicológicas no puede aportar más que beneficios para los pacientes, y el campo de la toxicología clínica en general, y el de los antidotos en particular, es un buen ejemplo, no solo por la red virtual que se acaba de describir, sino también por las recomendaciones razonadas para la disponibilidad cualitativa y cuantitativa de estos antidotos y por la elaboración de guías terapéuticas actualizadas para su utilización. Además, la productividad científica se multiplica al tener las bases para poder realizar trabajos prospectivos de investigación en este campo, difundirlos y mejorar la calidad asistencial¹⁹. El futuro es optimista, porque nuestra capacidad de crecimiento y desarrollo conjunto entre farmacéuticos, urgenciólogos y toxicólogos, si nos lo proponemos, no tendrá límites.

Bibliografía

1. Wax PM. Historical principles and perspectives. En: Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, Goldfrank LR. Toxicologic emergencies. New York: McGraw-Hill Education; 2015. p. 1-15.
2. Shannon MW. The history of toxicology. En: Shannon MW, Borron SW, Burns MJ. Clinical management of poisoning and drug overdose. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 3-11.
3. Amigó M, Nogué S, Miró O. Carbón activado en 575 casos de intoxicaciones agudas. Seguridad y factores asociados a las reacciones adversas. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:243-9.
4. Burillo-Putze G, Mesa-Fumero J. Toxicología clínica, urgencias y urgencias pediátricas. *Emergencias*. 2012;24:346-7.
5. American College of Medical Toxicology. Antidote shortages in the USA: Impact and response. *J Med Toxicol*. 2015;11:144-6.
6. Dart RC. Combined evidence-based literature analysis and consensus guidelines for stocking of emergency antidotes in the United States. *Ann Emerg Med*. 2000;36:126-32.
7. Buscaglia E, Mazzoneli M, Lonati D, Giampreti A, Vecchio S, Petrolini VM, *et al.* Antidotes supply in emergency from Pavia Poison Control Centre. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013;51:361.
8. Fountain JS, Sly B, Holt A, MacDonell S. Availability of antidotes, antivenoms, and antitoxins in New Zealand hospital pharmacies. *N Z Med J*. 2015;128:23-33.
9. Locatelli C, Petrolini V, Lonati D, Butera R, Bove A, Mela L, *et al.* Antidotes availability in Emergency Departments of the Italian National Health System and development of a national data-bank on antidotes. *Ann Ist Super Sanita*. 2006;42:298-309.
10. Dart RC, Stark Y, Fulton B, Koziol-McLain J, Loweinstein SR. Insufficient stocking of poisoning antidotes in hospital pharmacies. *JAMA*. 1996;276:1508-10.
11. Aguilar R, Soy D, Nogué S. Disponibilidad de antidotos en los ámbitos sanitarios de Cataluña. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:770-3.
12. Aguilar R, Soy D, Nogué S. Utilización y coste de los antidotos en dos servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias*. 2009;21:276-82.
13. Dart RC, Borron SW, Caravati EM, Coughlin DJ, Curry SC, Falk JL, *et al.* Expert consensus guidelines for stocking of antidotes in hospitals that provide emergency care. *Ann Emerg Med*. 2009;54:386-94.
14. Aguilar R, Fernández de Gamarra E, Martínez L, García M, Broto A, Nogué S. Nuevas tecnologías aplicadas a la mejora de la disponibilidad de antidotos. En: Nogué S. Toxicología Clínic. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 253-5.
15. Nogué S, Munné P, Soy D, Millá J. Disponibilidad, utilidad y coste de los antidotos en Cataluña. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:609-13.
16. Aguilar-Salmerón R, Martínez-Sánchez L, Broto-Sumalla T, Fernández de Gamarra-Martínez E, García-Peláez M, Nogué-Xarau S. Recomendaciones de disponibilidad y utilización de antidotos en los hospitales según el nivel de complejidad asistencial. *Emergencias*. 2016;28:45-54.
17. Aguilar-Salmerón R, Fernández de Gamarra-Martínez E, García-Peláez M, Broto-Sumalla A, Martínez-Sánchez L, Nogué-Xarau S. Creación de una red virtual de antidotos entre los servicios de farmacia de los hospitales de Cataluña. *Farm Hosp*. 2017;41(3):317-33.
18. Red de antidotos [página web] [consultado: 29/3/2019]. Disponible en: <https://redantidotos.org/>
19. Nogué S, Puiguirguer J, Amigó M. Indicadores de calidad para la asistencia urgente de pacientes con intoxicaciones agudas (Calitox2006). *Rev Calidad Asistencial*. 2008;23:173-91.