

Avance online de artículo en prensa

ORIGINAL

Análisis del uso de antídotos en intoxicaciones por drogas de abuso en servicios de urgencias españoles

M.^a Carmen Rodríguez-Ocejo¹, Blanca Rodríguez-Gamella², Miguel Galicia Paredes³, Francisco Pagán³, August Supervía Caparrós⁴, Dima Ibrahim-Achi⁵, Guillermo Burillo-Putze⁵, Jordi Puiguriquer Ferrando¹, en representación de la Red de estudio de drogas en Urgencias Hospitalarias en España (REDUrHE)

Objetivo. Analizar el empleo de antídotos en pacientes intoxicados por drogas de abuso en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) españoles, el grado de adecuación de estos tratamientos y las reacciones adversas relacionadas con su administración.

Métodos. Durante 24 meses se registraron pacientes intoxicados por drogas de abuso atendidos en 11 SUH. Se excluyó el alcohol cuando este fue consumido como tóxico único. Se recogieron variables sociodemográficas, clínicas, asistenciales y de gravedad. Estos aspectos se compararon según la administración, o no, de antídotos en el episodio, ámbito de administración y grado de adecuación en su empleo según las recomendaciones propuestas por las guías de la *American Heart Association* y en Calitox 2006.

Resultado. Se incluyeron 4.481 pacientes, de los que 351 (7,8%) recibieron antídoto. Se administró naloxona a 243 y flumazenilo a 225 pacientes. El 34,5% recibieron ambos antídotos. Esta administración se hizo mayoritariamente en urgencias extrahospitalarias (79,3%). La administración inadecuada de flumazenilo fue del 81,3% y del 70,7% para la naloxona. El flumazenilo se administró incorrectamente en pacientes con puntuación >12 de la escala de coma de Glasgow (ECG) en 49,7% de ocasiones. 4,8% de los tratados con antídotos habían presentado convulsiones o estaban en tratamiento antiepiléptico, el 40,8% habían consumido cocaína o el 26,8% algún anfetamínico (ambas drogas proconvulsivantes) y un 25,9% precisó tratamiento con ansiolítico o medidas de sedación. En 5 casos (1,6%) se registraron complicaciones neurológicas graves tras su empleo. La administración inadecuada de antídotos se relacionó con necesidad de intubación y soporte respiratorio con ingreso en unidades de críticos para el flumazenilo ($p < 0,001$) o con precisar sedación para la naloxona ($p = 0,02$). El empleo inadecuado de antídotos fue independiente del ámbito de administración.

Conclusión. Un porcentaje relevante de intoxicados por drogas de abuso atendidos en los SUH de la red REDUrHE recibieron algún antídoto, fundamentalmente naloxona y flumazenilo, que en un tercio de las ocasiones se administraron conjuntamente. Este uso se relacionó con los casos en que existía un deterioro del nivel de consciencia, y fue inadecuado en la mayor parte de los episodios analizados, principalmente en el caso del flumazenilo.

Palabras clave: Intoxicación. Drogas de abuso. Urgencias. Antídotos. Adecuación terapéutica. Flumazenilo. Naloxona.

Use of antidotes in cases of poisoning from drugs of abuse treated in Spanish emergency departments

Objectives. To analyze the use of antidotes for street-drug poisonings treated in Spanish emergency departments (EDs), the appropriateness of antidote use in these cases, and adverse events related to antidotes.

Methods. Eleven EDs belonging to the Spanish network for the study of drug poisonings treated in Spanish hospitals (REDUrHE) registered data for patients treated over a period of 24 months. Poisonings exclusively involving alcohol were excluded. Sociodemographic and clinical data (including episode severity and clinical management) were recorded. Cases were grouped for comparisons according whether or not antidotes were administered during the episode, were used in the hospital ED or out-of-hospital, and were used appropriately according to the American Heart Association and CALITOX-2006 recommendations.

Results. A total of 4481 patients were included; 351 (7.8%) were treated with an antidote (naloxone in 243 and flumazenil in 225). Both antidotes were used in 34.5% of these patients. Antidotes were most often used during out-of-hospital care (in 79.3%). The use was inappropriate in 81.3% of the flumazenil-treated patients and in 70.7% of the naloxone-treated patients. Flumazenil was improperly given to patients with a score of more than 12 on the Glasgow Coma Scale in 49.7% of the patients treated with this antidote. Patients treated with an antidote had had convulsions or were under antiepileptic treatment (4.8% of the cases) or had used a proconvulsive substance (cocaine, 40.8%, or an amphetamine, 26.8%); and 25.9% required treatment with an anxiolytic or sedative. Serious neurological complications were reported after antidote administration in 5 patients (1.6%). The need for intubation

Filiación de los autores:

¹Servicio de Urgencias y Unidad de Toxicología Clínica, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, España.

²Perito Judicial Químico adjunta al Tribunal Superior de Justicia de Madrid, España.

³Área de Urgencias, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, España.

⁴Servicio de Urgencias del Hospital del Mar, Barcelona, España.

⁵Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España.

Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia:

Blanca Rodríguez-Gamella
Calle del General Castaños, 1
Centro. 28004 Madrid, España.

Correo electrónico:

blancarodriguez.tsjmadrid@gmail.com

Información del artículo:

Recibido: 18-11-2024

Aceptado: 2-1-2025

Online: 11-02-2025

Editor responsable:

Agustín Julián-Jiménez

DOI:

XXXX

Avance online de artículo en prensa

and respiratory support in a critical care unit was significantly associated with inappropriate use of flumazenil ($P < .001$); the need for sedation was associated with inappropriate use of naloxone ($P = .02$). Inappropriate use was not related to where the antidote was administered.

Conclusions. Antidotes, usually naloxone and flumazenil, were used to treat a high percentage of patients poisoned by drugs of abuse who are attended by Spanish EDs belonging to the REDUrHE. In a third of these cases, both antidotes were used. Use was associated with diminished consciousness. Use of the antidote, especially flumazenil, was inappropriate in most of the episodes.

Keywords: Poisoning. Illicit drugs. Emergency department. Antidotes. Inappropriate prescribing. Flumazenil. Naloxone.

DOI: XXXXX

Introducción

Hasta el año 2020, antes de la pandemia SARS-CoV-2, el consumo de sustancias tóxicas en un entorno recreativo mostraba una tendencia ascendente a nivel mundial¹. En este escenario, el etanol es el tóxico más prevalente entre las intoxicaciones que requieren asistencia hospitalaria urgente y, en segundo lugar, las intoxicaciones por drogas de abuso ilícitas (cocaína, cannabis, heroína o las nuevas sustancias psicoactivas). Según datos europeos de la *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA) en 2017, las intoxicaciones por drogas de abuso ilícitas ocasionaron más de 8.200 consultas hospitalarias a urgencias en los centros centinela de dicha red². Desde el año 2010, el mencionado incremento coincide con un aumento paralelo, de casi el 5% anual, en el porcentaje de casos con una mayor complejidad y mortalidad, tal como recoge el informe de los *Poison Control Centers* de EE.UU. (NPDS)³. Dicho incremento se refleja también en el informe bianual *National Poisons Information Service Report* (NPIS) británico correspondiente a los años 2019/20, que alerta del aumento notorio de los episodios con ingesta de metanfetaminas (62%), metilfenidato (16,8%) o ketamina (14,9%), con relación a años precedentes. En él se hace hincapié en la sobrecarga del sistema sanitario que todo ello comporta, fundamentalmente en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) y extra-hospitalarios (SEM) en quienes recae principalmente la asistencia de estos intoxicados, pero también en los sistemas de información toxicológica de las diversas plataformas existentes⁴. A pesar del aumento anual en los casos atendidos, según la EMCDDA, no se ha evidenciado una mayor mortalidad (0,4%) o un mayor porcentaje de ingreso en unidades de críticos (6%), y el 88,9% de los pacientes fueron dados de alta dentro de las primeras 24 horas, en su mayor parte desde los SUH².

El manejo de estos pacientes se basa fundamentalmente en las medidas de soporte y control de las complicaciones. Las medidas de descontaminación digestiva y el tratamiento con antidotos son dos de los pilares básicos tradicionales en la asistencia inicial al intoxicado y, en algunas ocasiones, esta terapia con antidotos representa una herramienta insustituible, ya que adquiere un protagonismo indudable frente algunos tóxicos concretos (como ocurre en las intoxicaciones por paracetamol con la N-acetilcisteína). Pero su uso debe indivi-

dualizarse y limitarse estrictamente a los episodios en los que exista una relación riesgo/beneficio claramente favorable a este último⁵. En las guías internacionales de reanimación cardiopulmonar en pacientes intoxicados se reconoce el papel del empleo de la naloxona de forma habitual, pero no así del flumazenilo, ante un coma de origen desconocido⁶.

La creación en España de una red de SUH que recole de forma sistemática aspectos epidemiológicos y clínicos sobre intoxicaciones por consumo de drogas de abuso, como propone REDUrHE, complementa la información aportada por otros sistemas de vigilancia epidemiológica vigentes en España, como el Sistema Español de Alerta Temprana, o el Observatorio Español de Drogas y Adicciones⁷. Además, REDUrHE ha publicado la mayor serie en España sobre intoxicaciones agudas por drogas ilegales, lo que ha permitido realizar investigaciones específicas sobre algunos aspectos (consumo según el género⁸, la relación entre días laborables o festivos⁹, la incidencia en algunos grupos de edad vulnerables –adolescentes–, el impacto de la coingesta de alcohol en estos consumidores¹⁰, o la incidencia de situaciones clínicas complejas asociadas a estas intoxicaciones como son la psicosis aguda, el dolor torácico o las convulsiones¹⁰⁻¹²).

Así, en este trabajo se pretende centrar la investigación de REDUrHE sobre aspectos fundamentalmente asistenciales no analizados en publicaciones previas: el empleo de antidotos tras la ingesta de drogas ilícitas, así como el grado de adecuación en dicho empleo y la evolución de los pacientes intoxicados que los recibieron.

Método

Se trata de un estudio multicéntrico observacional, descriptivo y retrospectivo elaborado en 11 SUH pertenecientes a seis comunidades autónomas (Figura 1), integrantes del grupo REDUrHE que abarca un periodo de 2 años (agosto de 2017 a julio de 2019). Para la metodología del estudio se replicó la empleada por el grupo Euro-DEN (*The European Drug Emergencies Network*)², previo consentimiento de sus investigadores, utilizando el mismo cuaderno de recogida de datos. En cada centro participante un investigador se encargó de revisar las historias clínicas de los episodios de urgencias y de cumplimentar la base de datos, remitiendo men-

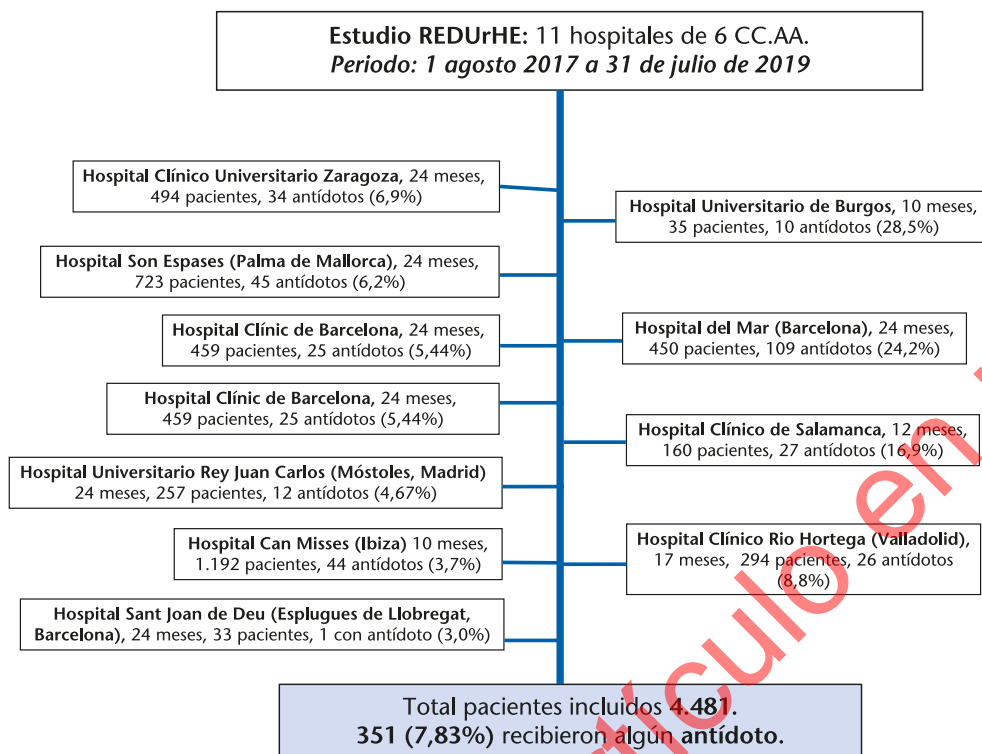


Figura 1. Distribución de número de casos aportados por cada hospital participante en el estudio REDUrHE, con el porcentaje de empleo de antídotos para cada uno.

sualmente los datos al coordinador del estudio. Se incluyeron todos los casos, independientemente de la edad del paciente, cuyo motivo de consulta fuera el consumo de drogas, los casos con análisis toxicológico positivo y clínica compatible con efecto secundario a drogas, o ante la presencia de síntomas o signos de consumo reciente de drogas. Se excluyeron las intoxicaciones únicas por alcohol etílico, aunque se incluyó el consumo concomitante de alcohol junto con otras sustancias de abuso.

Se establecieron dos grupos de pacientes para su comparación, según hubiera o no recibido tratamiento con algún antídoto. De cada grupo se analizaron tres tipos de variables:

1) Epidemiológicas y toxicológicas: hospital de recogida, edad, sexo, llegada en ambulancia, coingesta de alcohol, droga consumida (siguiendo el esquema de Euro-DEN: cocaína y derivados, cannabis y derivados, anfetaminas y derivados, benzodiacepinas, opiáceos, gamma-hidroxybutirato -GHB- y derivados, ketamina, fármacos psicótrópos -no incluidos en otros grupos-, LSD y otras sustancias alucinógenas, nuevas drogas psicoactivas -no incluidas en otros grupos- y sustancia desconocida).

2) Clínicas: nivel de consciencia (Escala de Coma de Glasgow -ECG- o -Alerta/Somnoliento/Coma-), signos vitales (frecuencia cardiaca en latidos por minuto, presión arterial sistólica en mmHg, presión arterial diastólica en mmHg, frecuencia respiratoria en respiraciones por minuto, temperatura en °C) y otras (vómitos, hipertermia, cefalea, ansiedad, alucinaciones, agitación/agre-

sividad, psicosis, convulsiones, síntomas cerebelosos, palpitaciones, dolor torácico, hipertensión, hipotensión, arritmias).

3) Terapéuticas y de evolución: ámbito donde se empleó el antídoto (hospitalario o extrahospitalario), necesidad de sedación posterior al empleo de antídotos, tiempo total de estancia en urgencias (horas), necesidad de hospitalización, destino final (alta médica, alta voluntaria o fuga, traslado otro centro, muerte intrahospitalaria).

Como criterio de idoneidad del empleo de flumazenilo y de naloxona se siguieron las recomendaciones propuestas por las guías de la *American Heart Association*⁶ y en Calitox 2006¹⁴.

Como indicador de gravedad del episodio se consideró cualquier combinación entre las siguientes posibilidades: necesidad de intubación orotraqueal, parada cardiorrespiratoria, duración de estancia en el hospital, ingreso en cuidados intensivos y muerte.

Se realizaron dos análisis estadísticos multivariantes, el primero entre el uso de antídoto, el ámbito en el que se hizo y las variables de gravedad del episodio, y el segundo entre el grado de adecuación en la administración del antídoto y el destino final del episodio o sus complicaciones. Para determinar el valor p al 95% de confianza para las variables cualitativas dicotómicas del estudio se ha utilizado la prueba de Ji cuadrado. En el caso de variables cuantitativas se determinó el valor de p al 95% de confianza con la distribución de la t de Student.

Se han comparado estos resultados con el análisis de varianza (ANOVA) de un solo factor con el mismo

Avance online de artículo en prensa

Tabla 1. Características sociodemográficas, del episodio de intoxicación y asistenciales de los intoxicados por drogas de abuso, agrupados según haber sido tratados con antídotos o no

	Total estudio N = 4.481 n (%)	Sin antídoto N = 4.130 n (%)	Con antídoto N = 351 n (%)	Valor de p*
Características sociodemográficas				
Edad (años) [media (DE)]	32,6 (11,1)	32,1 (10,9)	37,6 (12,3)	< 0,001
Sexo, mujeres	1.103 (24,6)	1.030 (24,9)	73 (20,8)	0,08
Traídos a urgencias por el SEM	2.562 (57,2)	2.253 (54,6)	291 (82,9)	< 0,001
Atención en urgencias en día festivo	2.215 (49,4)	2.026 (49,1)	171 (48,7)	
Turno/ Horario de atención en urgencias				0,03
Noche (0-8 h)	1.598 (35,7)	1.477 (35,8)	108 (30,8)	
Mañana (8-16 h)	1.345 (30,0)	1.235 (29,9)	99 (28,2)	
Tarde (16-24 h)	1.578 (35,2)	1.418 (34,3)	144 (41)	
Sustancias implicadas en cada episodio				
Número de drogas consumidas [media (DE)]	1,52 (0,7)	1,50 (0,7)	1,72 (0,8)	< 0,001
Coingesta de múltiples drogas	1.783 (39,8)	1.580 (38,3)	180 (51,3)	< 0,001
Drogas implicadas				
Cocaína y derivados	2.162 (48,2)	2.028 (49,1)	118 (33,6)	< 0,001
Cannabis y derivados	2.008 (44,8)	1.891 (45,8)	91 (25,9)	< 0,001
Anfetaminas y derivados	1.155 (25,8)	1.071 (25,9)	73 (20,8)	0,03
Benzodiacepinas	397 (8,9)	293 (7,1)	88 (25,1)	< 0,001
Opiáceos	331 (7,4)	201 (4,9)	130 (37)	< 0,001
Gamma-hidroxybutirato y derivados	212 (4,7)	177 (4,3)	35 (10)	< 0,001
Ketamina	174 (3,9)	165 (4,0)	9 (2,6)	0,18
Fármacos psicótrópos (no incluidos en otros grupos)	64 (1,4)	46 (1,1)	17 (4,8)	< 0,001
LSD y otras sustancias alucinógenas	31 (0,7)	30 (0,7)	1 (0,3)	0,33
Nuevas drogas psicoactivas (no incluidas en otros grupos)	14 (0,3)	12 (0,3)	2 (0,6)	0,36
Otras sustancias (no incluidas en otros grupos)	56 (1,2)	52 (1,3)	4 (1,1)	0,84
Substancia desconocida	254 (5,7)	216 (5,2)	36 (10,2)	< 0,001
Coingesta de alcohol	2.282 (50,9)	2.112 (51,1)	159 (45,3)	0,03
Manejo en urgencias				
Administración de algún tratamiento (incluida sueroterapia)	3.412 (76,1)	3.032 (73,4)	333 (94,9)	< 0,001
Administración de ansiolíticos / sedantes	1.511 (33,7)	1.437 (34,8)	71 (20,2)	< 0,001
Tiempo de estancias en urgencias hasta el alta (en horas) [mediana (RIC)]	5,2 (3,1-9,5)	5,22 (3,0-9,9)	8,12 (4,2-13,9)	0,76
Destino				
Ingreso hospitalario	168 (3,7)	155 (3,8)	13 (3,7)	0,96
Ingreso UCI	89 (2)	64 (1,5)	25 (7,1)	< 0,001
Fallecimiento	12 (0,3)	11 (0,3)	1 (0,3)	0,99

DE: desviación estándar; h: horas; SEM: sistema de emergencias médicas; RIC: rango intercuartil; UCI: unidad de cuidados intensivos. Los valores en negrita denotan significación estadística ($p < 0,05$).

nivel de confianza (95%) para conocer el efecto del: ámbito de administración (prehospitalario frente a hospitalario) y el criterio de adecuación de ambos antídotos en la variabilidad de las variables de resultado. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete XLSTAT de Microsoft 365.

El presente estudio se llevó a cabo siguiendo la Declaración de Helsinki para la investigación en seres humanos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario de Canarias (Tenerife), con referencia 2016_71.

Resultados

Se estudiaron 4.481 episodios de intoxicación por drogas de abuso, de los cuales 351 casos (7,8%) recibieron tratamiento con antídotos. Hubo una distribución heterogénea entre los hospitales (Figura 1), y dos centros administraron antídotos a uno de cada cuatro pacientes atendidos.

Se detectó el uso de 3 antídotos: la naloxona (243 administraciones) y el flumazenilo (225 administraciones) fueron los antídotos empleados con mayor frecuencia (en 122 casos se administraron conjuntamente). La N-acetilcisteína se administró en una ocasión durante el periodo de estudio.

La cocaína y el cannabis, con sus derivados, fueron las drogas de abuso más habituales del estudio, presentes en casi la mitad de los episodios. El grupo que recibió algún antídoto tenía una edad media superior ($p < 0,001$), un predominio masculino ($p = 0,08$), y fue trasladado mayormente en ambulancia ($p < 0,001$). Además, presentó un número de sustancias consumidas en cada episodio significativamente mayor para todas las drogas analizadas ($p < 0,001$) excepto la ketamina y el LSD. Este grupo también tuvo una estancia media en urgencias superior, pero no significativa, (8,12 horas frente a 5,22 horas; $p = 0,76$) (Tabla 1).

Fallecieron un total de 12 pacientes, y solo uno correspondía al grupo tratado con antídotos. El porcentaje de ingreso hospitalario global fue similar en ambos gru-

Avance online de artículo en prensa

Tabla 2. Características clínicas de los intoxicados atendido agrupados según haber sido tratados con antídotos o no

	Total estudio N = 4.481 n (%)	Sin antídoto N = 4.130 n (%)	Con antídoto N = 351 n (%)	Valor de p*
Agitación/agresividad	1.336 (29,8)	1.273 (30,8)	61 (17,4)	< 0,001
Ansiedad	1.151 (25,7)	1.125 (27,2)	26 (7,4)	< 0,001
Disminución de consciencia (ECG > 12 puntos)	816 (18,2)	595 (14,4)	220 (62,7)	< 0,001
Palpitaciones	739 (16,5)	720 (17,4)	18 (5,1)	0,01
Vómitos	536 (12,0)	506 (12,3)	29 (8,3)	0,44
Síntomas psicóticos	429 (9,6)	419 (10,1)	9 (2,6)	0,15
Dolor torácico	398 (8,9)	389 (10)	8 (2,3)	< 0,001
Alucinaciones	351 (7,8)	346 (9,4)	5 (1,4)	< 0,001
Convulsiones	243 (5,4)	229 (8,4)	14 (4)	0,21
Hipertensión sintomática	242 (5,4)	233 (5,5)	8 (2,3)	0,007
Cefalea	181 (4,0)	175 (5,6)	6 (1,7)	0,02
Arritmias	123 (2,7)	116 (4,2)	7 (2)	0,36
Hipotensión sintomática	93 (2,1)	77 (2,8)	16 (4,6)	< 0,001
Coma, ECG ≤ 12	278 (6,2)	172 (1,9)	106 (30,2)	< 0,001
Sintomatología cerebelosa	9 (0,2)	9 (0,2)	0 (0)	0,38
Presión arterial sistólica (mmHg) [media (DE)]	126(20)	127 (19)	119 (17)	< 0,001
Hipotensión grave (< 80 mmHg)	22 (0,5)	18 (0,4)	4 (1,1)	0,07
Hipertensión grave (> 200 mmHg)	10 (0,2)	10 (0,2)	0 (0)	0,02
Frecuencia cardiaca (lpm) [media (DE)]	94(23)	95 (24)	90 (24)	< 0,001
Bradycardia grave (< 50 lpm)	40 (0,9)	31 (0,8)	9 (2,6)	< 0,001
Taquicardia grave (> 150 lpm)	66 (1,5)	63 (1,5)	3 (0,8)	0,31
Frecuencia respiratoria (rpm) [media (DE)]	18(5,5)	126 (19)	19 (4,8)	0,90
Taquipnea grave (> 30 rpm)	29 (0,6)	23 (0,6)	6 (1,8)	0,01
Bradipnea grave (< 10 rpm)	13 (0,3)	8 (0,2)	5 (1,4)	< 0,001
Temperatura (°C) [media (DE)]	36,2 (0,8)	36,2 (0,7)	36,2 (0,7)	< 0,001
Hipotermia grave (< 35 °C)	100 (2,2)	79 (1,9)	21 (6)	< 0,001
Hipertermia grave (< 40 °C)	5 (0,1)	5 (0,1)	0 (0)	0,51

DE: desviación estándar; h: horas; SEM: sistema de emergencias médicas; RIC: rango intercuartil; UCI: unidad de cuidados intensivos; ECG: Escala del Coma de Glasgow.

Los valores en negrita denotan significación estadística ($p < 0,05$).

pos, pero el grupo tratado con antídotos presentó mayor porcentaje de ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI) ($p < 0,001$) (Tabla 1).

Los síntomas que presentaron los intoxicados tratados con antídotos fueron fundamentalmente la disminución del nivel de consciencia o el coma, además de hipotensión arterial, bradicardia, bradipnea y la hipotermia grave ($p < 0,001$) (Tabla 2).

Los criterios de adecuación de la administración de antídotos se siguieron de forma estricta en el 18,6% de los casos para el flumazenilo y en el 29,3% para la naloxona. Para este último antídoto, la falta de datos asistenciales para evaluarlo rigurosamente fue frecuente (la frecuencia respiratoria sólo constaba en el 19,7% del total de episodios). A destacar que el 25,9% de los tratados con antídotos (uso conjunto de naloxona y flumazenilo) precisaron algún tipo de medida de sedación o contención posterior. Y, asimismo, en un 21,1% se comunicó algún episodio de agresividad. Hasta 14 pacientes del grupo tratado con antídotos habían presentado convulsiones o tenían documentado su tratamiento anticomitial por epilepsia previa. Otro dato relevante es que la administración de flumazenilo o naloxona se dio a intoxicados con ingesta de alguna droga proconvulsivante (cocaína en el 40,8% o anfetamínicos en el 26,8%) en el mismo episodio. Como consecuencia de todo ello, en cinco casos tratados con antídotos (4,8%) se comunicó algún efecto adverso grave neurológico

tras esta administración, en forma de convulsiones, cuadros de distonías o de movimientos incontrolados y síndromes cerebelosos.

En general, los antídotos se administraron con más frecuencia en el ámbito extrahospitalario (85,2% del uso naloxona, y el 80% de flumazenilo). Cuando ambos antídotos fueron administrados en el hospital, los pacientes tuvieron un mayor riesgo de precisar intubación o soporte respiratorio ($p < 0,001$). Sin embargo, en el ámbito extrahospitalario la administración de naloxona se relacionó significativamente con incremento del riesgo de agitación o agresividad ($p = 0,03$). También se detectó un uso de flumazenilo más elevado en este mismo entorno ($p < 0,001$) en pacientes con nivel de consciencia más alto (ECG > 12) (Tabla 3).

La comparación de los parámetros de mala evolución, según grado de adecuación en el empleo de antídotos, permitió relacionar el uso inadecuado de naloxona con un mayor riesgo de precisar ventilación mecánica ($p = 0,28$), con el riesgo de padecer convulsión ($p = 0,64$) o de ingresar en la UCI ($p = 0,34$). En cambio, el uso adecuado de flumazenilo sí se relacionó con mayor porcentaje de necesidad de ventilación mecánica ($p < 0,001$) y de ingreso en UCI ($p = 0,002$). El uso inadecuado de ambos antídotos registró estancias más prolongadas, aunque sin significación estadística (Tabla 4).

Avance online de artículo en prensa

Tabla 3. Ámbito en el que se administraron los antidotos y su relación con situaciones de uso inadecuado y posibles efectos adversos por su empleo

	Naloxona			Valor p	Flumazenilo			Valor de p
	Total N = 243 n (%)	Prehospital N = 207 n (%)	Hospital N = 36 n (%)		Total N = 225 n (%)	Prehospital N = 180 n (%)	Hospital N = 45 n (%)	
Coingesta con cocaína	85 (35,0)	73 (35,3)	12 (33,3)	0,82	63 (28,1)	52 (28,9)	11 (24,4)	0,55
Coingesta con anfetamina	47 (19,3)	40 (19,3)	7 (19,4)	0,98	51 (22,6)	47 (26,1)	4 (8,9)	0,01
Convulsión*	9 (3,7)	6 (2,9)	3 (8,3)	0,11	10 (4,4)	6 (3,3)	4 (8,9)	0,10
ECG > 12	177 (72,8)	148 (71,5)	29 (80,6)	0,26	112 (49,7)	101 (56,1)	11 (24,4)	< 0,001
Necesidad de sedación	41 (16,9)	34 (16,4)	7 (19,4)	0,65	52 (23,1)	41 (22,8)	11 (24,4)	0,81
Agresivo/agitado	34 (14,0)	33 (15,9)	1 (2,8)	0,03	41 (18,2)	37 (26,6)	4 (8,9)	0,07
PCR	2 (0,8)	1 (0,5)	1 (2,8)	0,16	2 (0,9)	1 (0,5)	1 (2,2)	0,29
IOT/VM	21(8,6)	7 (3,4)	14 (38,8)	< 0,001	21 (9,3)	6 (3,3)	15 (33,3)	< 0,001
Ingreso en Psiquiatría	5 (2,1)	0	5 (13,9)	< 0,001	11 (4,8)	0	11 (24,4)	< 0,001
Ingreso en UCI	20 (8,2)	0	20 (55,6)	< 0,001	21 (9,3)	0	21 (46,7)	< 0,001
Fallecimiento (N,%)	0	0	0	NC	1 (0,4)	0	1 (2,2)	0,045
Tiempo de estancias en urgencias (en horas) [mediana (RIC)]	8,41 (4,3-14,1)	8,52 (4,7-13,7)	4,49 (1,1-21,3)	0,02	8,1 (4,3-14,1)	7,54 (4,6-13,1)	4,27 (1,6-11,2)	0,14

ECG: escala de coma de Glasgow; PCR: parada cardiorrespiratoria; IOT: intubación orotraqueal; VM: ventilación mecánica; UCI: unidad de cuidados intensivos; RIC: rango intercuartílico; NC: no calculable.

Los valores en negrita denotan significación estadística ($p < 0,05$).

Discusión

La recogida sistemática de episodios de intoxicación por consumo de drogas de abuso, como propone REDUrHE⁸⁻¹³, a semejanza de la realizada en diversos centros de Europa (Euro-DEN)², aporta una mayor fiabilidad de los resultados obtenidos que los de estudios precedentes, debido a su carácter multicéntrico y su amplia muestra. A pesar de ello tiene un inconveniente como es la dificultad de encontrar estudios publicados para poder compararlos, ya que tanto la metodología, como la población diana de estudio o el objetivo principal del presente estudio son novedosos.

Con una metodología similar (multicéntrico con recogida continua, pero limitado a analizar intoxicaciones por productos químicos) se encuentra el Registro español de Toxicovigilancia, con un porcentaje en el uso de antidotos que llegó al 27,2% en los últimos 15 años, principalmente el oxígeno¹⁵. En otros estudios de carácter multicéntrico sobre intoxicados en general, el uso de antidotos en pacientes adultos fue del 17%¹⁶ y en pediátricos de un 5,4%¹⁷. En ambos casos, los más empleados fueron el flumazenilo, la N-acetilcisteína y la naloxona. En nuestro caso, el porcentaje de uso de antidotos supuso un valor intermedio al de ambos estudios.

A nivel internacional, merece destacar los resultados del informe NDPS de los *Poison Center* de EE.UU.¹⁸, aunque estos recogen tanto atenciones hospitalarias como llamadas telefónicas, y todo tipo de intoxicaciones (no solo las generadas por drogas de abuso como el presente). En este informe correspondiente al año 2022 los antidotos se emplearon en un 3,4%, y destaca el elevado porcentaje en el empleo de N-acetilcisteína y de naloxona, sobre todo de este último, en el 1,3% de los episodios. Por el contrario, el empleo de flumazenilo fue prácticamente anecdótico (0,04% del total)¹⁸.

Los resultados del empleo de flumazenilo en el presente estudio merecen un análisis más detallado. A pesar de que su utilización no se puede relacionar direc-

tamente con una peor evolución de los pacientes a los que se les administró, sí se relacionó con una mayor necesidad de medidas de soporte respiratorio. Pero estas terapias pueden requerirse por otras causas atribuibles a la intoxicación (broncoaspiración, insuficiencia respiratoria) y no al empleo de antidoto. A pesar de ello, se observa que el uso inadecuado de flumazenilo en este estudio es muy evidente, en todos los ámbitos (hospitalario y extrahospitalario), por encima de lo que apuntaban algunos autores, que lo cuantificaron en el 60% de las ocasiones en un entorno pediátrico²⁰, o con porcentajes que van del 28,1% al 50% en estudios hospitalarios de algún SUH que lo analizó^{20,21}. Todos estos resultados están muy alejados del 100% de adecuación referido en un artículo español publicado muy recientemente²². En el presente estudio, el uso inadecuado se dio en más del 70% de sus administraciones, porcentaje que puede considerarse como preocupante. Además, en el 50,6% de los casos, a pesar del deterioro en el nivel de consciencia del paciente, había una coingesta de cocaína o anfetamínicos, circunstancias en las que está formalmente contraindicado su empleo^{23,24}.

Respecto a la inadecuación de tratamiento con flumazenilo en el entorno extrahospitalario, estos resultados se asemejan a los planteados en un estudio en ese ámbito en el que se analizaba la reciente activación de un código asistencial para el intoxicado (CODITOX)²⁵. En aquel momento, se constató un incremento de su administración prehospitalaria a los pacientes trasladados sin dicha activación, y que representaba el 93,7% del total de administraciones. Este empleo se relacionó en la mayoría de los casos (56,1%) con situaciones de disminución leve del nivel de consciencia, cuantificadas con una ECG > 12 puntos en episodios por probable ingesta de benzodiazepinas, a pesar de que no está incluida dicha ingesta (por cuantiosa que fuera) como criterio clínico único de gravedad en la intoxicación y para la activación de CODITOX en las CC.AA donde está vigente²⁵. En este sentido, se debería señalar que la presencia de un cua-

Avance online de artículo en prensa

Tabla 4. Relación entre los datos de evolución de los intoxicados por drogas de abuso tratados con antidotos según el grado de adecuación en su indicación en el episodio

	Naloxona (N = 243)			Valor p	Flumazenilo (N = 225)			Valor de p
	Total n (%)	Adecuado N = 71 n (%)	No adecuado N = 172 n (%)		Total n (%)	Adecuado N = 42 n (%)	No adecuado N = 183 n (%)	
Convulsión	9 (3,7)	2 (2,8)	7 (4,1)	0,64	10 (4,4)	0	10 (5,5)	0,12
Necesidad de sedación	41 (16,9)	6 (8,4)	35 (20,3)	0,02	52 (23,1)	9 (21,4)	43 (23,5)	0,77
PCR	2 (0,8)	1 (1,4)	1 (0,6)	0,52	2 (0,9)	1 (2,4)	1 (0,5)	0,25
IOT/VM	21 (8,6)	4 (5,6)	17 (9,9)	0,28	21 (9,3)	10 (23,8)	11 (6)	< 0,001
Ingreso en UCI	20 (8,2)	4 (5,6)	16 (9,3)	0,34	21 (9,3)	9 (21,4)	12 (6,6)	0,002
Fallecimiento	0	0	0	NC	1 (0,4)	1 (2,4)	0	0,03
Tiempo de estancias en urgencias (en horas) [mediana (RIC)]	5,20 (2,9-10,3)	6,75 (3,6-12,1)	8,43 (4,5-14,5)	0,87	11 (4-11)	6,12 (2,6-11,6)	7,28 (4,1-13,3)	0,67

PCR: parada cardiorrespiratoria; IOT: intubación orotraqueal; VM: ventilación mecánica; UCI: unidad de cuidados intensivos; RIC: rango intercuartílico; NC: no calculable.

Los valores en negrita denotan significación estadística ($p < 0,05$).

dro leve de disminución en el nivel de consciencia en el ámbito extrahospitalario no es un criterio suficiente para su administración indiscriminada^{26,27}. Y menos aún si tenemos en cuenta el alto porcentaje (73% según EuroDEN) de episodios con ingestas múltiples, entre las que suele haber drogas o tóxicos estimulantes o proconvulsivantes²⁸.

El grado de inadecuación para la naloxona en esta serie fue del 70,3%, aunque este porcentaje está sesgado ya que solo pudo evaluarse la idoneidad de su empleo en los episodios en los que constaba una insuficiencia respiratoria y/o una frecuencia respiratoria baja (< 12 respiraciones por minuto) asociadas a una disminución en el nivel de consciencia. La ausencia de registro de ambos parámetros lamentablemente es habitual y afecta al 80,3% de los casos de REDUrHE, en la línea de algunos estudios previos como los de Amigó *et al.* en 2004 (92% de incumplimiento)²⁰ o el más reciente de Llorens *et al.* de 2024 (99%)²², a pesar de ser considerado como indicador de calidad asistencial¹⁴. Debe tenerse en cuenta que la administración de este antidoto en el ámbito extrahospitalario evita, o simplemente deriva, en un alta inmediata *in situ* tras su administración, sin traslado posterior al hospital, situación que no suele suceder tras el empleo de flumazenilo. Estos episodios de uso adecuado, obviamente, no pudieron ser incluidos al no llegar al hospital.

La inadecuación en la administración se hace patente en el alto porcentaje de pacientes (20,3% y 23,5%) en el caso de naloxona y flumazenilo, respectivamente (Tabla 4). Así, se constató que fueron precisas medidas de contención o sedación tras su administración en el 23,1% de casos tras flumazenilo y en el 16,9% tras naloxona, lo cual no deja de ser contradictorio o paradójico. Los 5 casos de la serie con complicaciones neurológicas graves tras este tratamiento refuerzan definitivamente la necesidad de ser estrictos y rigurosos en su uso²³.

Debe recordarse que en los casos más graves de intoxicación con depresión del nivel de consciencia más profunda asociados a síntomas de insuficiencia respiratoria no existe ningún estudio publicado que haya comparado la eficacia del empleo de antidotos en lugar

de la intubación endotraqueal, en cuanto al riesgo de evitar una posterior broncoaspiración. Diferentes estudios de referencia internacionales recuerdan que, cuando esta intubación está indicada, la administración de flumazenilo no debería demorarla^{6,23,24}. Este punto explicaría la detección en este estudio de una mayor necesidad de aplicar medidas de soporte respiratorio en aquellos casos en los que se dio antidoto (probablemente en los casos más graves), en los que la administración de este no evitó el soporte respiratorio posterior o en los que existían otras sustancias depresoras no identificadas, como podría ser el caso de la asociación de gabapentinoides con las benzodiazepinas.

Finalmente, es necesario reconocer algunas limitaciones del estudio, que se deben añadir a la mencionada falta de estudios previos de similares características que ayuden a su comparación. Estas serían: su carácter retrospectivo, con la pérdida de datos de algunos episodios (lo que pudo tener impacto, por ejemplo, en la recogida de alguno de los signos vitales como la frecuencia respiratoria, básica para valorar la indicación de la naloxona), la falta de una confirmación analítica definitiva de la intoxicación (el diagnóstico del tipo de droga de abuso se basó principalmente en criterios clínicos), la ausencia de una revisión externa tras la recogida de episodios en cada centro y, finalmente, la dispersión geográfica irregular dentro del territorio español de los hospitales participantes (se aportaron casos de 6 CC. AA., pero no de todas).

Como conclusiones del estudio podemos decir que un porcentaje relevante de intoxicados por drogas de abuso atendidos en los SUH de la red REDUrHE recibieron algún antidoto, fundamentalmente naloxona y flumazenilo (en un tercio de las ocasiones se administraron conjuntamente). Además, este uso se relacionó con los casos en que existía un deterioro del nivel de consciencia, y se consideró inadecuado en la mayor parte de los episodios analizados, principalmente de flumazenilo. Se deben difundir los criterios vigentes para una administración correcta y segura de los antidotos en casos de disminución del nivel de consciencia tras ingesta de drogas.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación con el presente artículo.

Avance online de artículo en prensa

Financiación: Trabajo financiado por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, Secretaría de Estado de Sanidad, Ministerio de Sanidad, referencia 2016/072.

Responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario de Canarias (Tenerife), referencia 2016_71.

Artículo no cargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

Adenda

Listado completo del resto de investigadores y centros de la Red Española de Drogas en Urgencias Hospitalarias en España (REDURHE): Hospital Universitario de Canarias, Tenerife: Guillermo Castro, María Ángeles López, Aceysle Gonzalez, Sebastián Matos. Hospital Clínic, Barcelona: Óscar Miró, Emilio Salgado, Francisco Pagán, Montserrat Amigó, Santiago Nogué. Hospital Son Espases, Palma de Mallorca: Joan Ortega. Hospital Can Misses, Ibiza: María Ángeles Leciñena. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona: Lidia Martínez. Hospital Rey Juan Carlos, Móstoles: M^a José Venegas de L'Hotellerie, Belén Rodríguez. Hospital Clínico de Salamanca: Angel Bajo. Hospital Río Hortega, Valladolid: Beatriz Martín-Pérez, Antonio Dueñas-Laita. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza: Ana Ferrer. Hospital Universitario de Burgos: Francisco Callado. Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Girona: Cristina Ramió, Maria Angels Gispert. Hospital de Navarra, Pamplona: Miquel Àngel Pinillos. Hospital Clínico Universitario de Valencia: Benjamín Climent, Fernando Alonso. Hospital Insular de El Hierro: M^a Luisa Iglesias. Complejo Hospitalario de Toledo: Natividad Laín. Hospital General Universitario de Alicante: Rogelio Pastor. Hospital del Mar: Alma Palomino, Pablo Navarro, Aina Llabrés.

Bibliografía

- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Informe mundial sobre las drogas 2022 (publicación de las Naciones Unidas, 2022) (Revista electrónica). (Consultado 19 Agosto 2024). Disponible en: (https://www.unodc.org/res/wdr2022/MS/WDR22_Booklet_2_spanish.pdf)
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Drug-related hospital emergency presentations in Europe: update from the Euro-DEN Plus expert network. 2020, Technical report, Publications Office of the European Union, Luxembourg. (Revista electrónica). (Consultado 1 Marzo 2024). Disponible en: <https://www.euda.europa.eu/publications/technical-reports/drug-related-hospital-emergency-presentations-in-europe-en>
- Gummin D, Mowry J, Beuhler M, Spyker D, Brooks D, Dibert K, et al. 2019 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 37th Annual Report. *Clin Toxicol.* 2020;58:1360-541.
- Public Health England. National Poisons Information Service (NPIS), Report 2019/20. (Revista electrónica). (Consultado 1 Marzo 2024). Disponible en: <https://www.npis.org/Download/NPIS%20Report%202019-20.pdf>
- Nogué Xarau S. Toxicología Clínica: Bases para el diagnóstico y el tratamiento de las intoxicaciones en servicios de urgencias, áreas de vigilancia intensiva y unidades de toxicología. Ed: Elsevier España; 2019.
- Lavonas EJ, Akpunonu PD, Arens AM, Babu KM, Cao D, Hoffman RS, et al.; American Heart Association. 2023 American Heart Association Focused Update on the Management of Patients With Cardiac Arrest or Life-Threatening Toxicity Due to Poisoning: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2023;148:e149-e184.
- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Informe 2022. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. (Revista electrónica). (Consultado 1 Agosto 2023). Disponible en: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasAlerta/pdf/2022_Informe_Alertas.pdf.
- Ibrahim-Achi D, Miró O, Galicia M, Supervía A, Puiguriguer J, Ortega J, et al. Red de Estudio de Drogas en Urgencias Hospitalarias en España (Registro REDURHE): análisis general y comparación según asistencia en día laborable o festivo. *Emergencias.* 2021;33:335-44.
- Burillo-Putze G, Ibrahim-Achi D, Martínez-Sánchez L, Galicia M, Supervía A, Puiguriguer J, et al. Características diferenciales en las manifestaciones clínicas y la gravedad de las intoxicaciones por drogas de abuso en adolescentes atendidos en servicios de urgencias en comparación con adultos jóvenes. *Emergencias.* 2022;34:352-60.
- Burillo-Putze G, Ibrahim-Achi D, Galicia M, Supervía A, Martínez-Sánchez L, Ortega J, et al. Manifestaciones clínicas y eventos adversos graves tras consumo de cannabis: efecto de la edad y análisis diferenciado en función del sexo y la coingesta de etanol. *Emergencias.* 2022;34:275-81.
- Ibrahim-Achi D, Burillo-Putze G, Galicia M, Supervía A, Ortega Pérez J, Expósito M, et al. Consultas a Urgencias hospitalarias por psicosis aguda asociada al consumo de drogas ilegales en España (Registro REDURHE). *Rev Esp Salud Publica.* 2023;97:e202312105.
- Ibrahim-Achi D, Pelizzolo-Vega S, Puiguriguer J, Supervía A, Galicia M, Domínguez A et al. Dolor torácico secundario al consumo de drogas atendido en urgencias hospitalarias en España. *Rev Clin Esp (Barc).* 2023;223:450-5.
- Vega Sánchez I, Burillo-Putze G, Ibrahim-Achi D, Galicia Paredes M, Supervía A, Puiguriguer J, et al. Representación de la Red de Estudio de Drogas en Urgencias Hospitalarias en España (REDURHE). Crisis convulsivas secundarias al consumo de drogas ilegales atendidas en urgencias hospitalarias. Estudio multicéntrico nacional. *Rev Esp Urg Emerg.* 2022;1:75-80.
- Nogue Xarau S, Puiguriguer Ferrando J, Amigo Tadin M. Indicadores de calidad para la asistencia urgente de pacientes con intoxicaciones agudas (Calitox-2006). *Rev Calidad Asistencial.* 2008; 23:173-91.
- González-Díaz A, Ferrer Dufol A, Nogué Xarau S, Puiguriguer Ferrando J, Dueñas Laita A, Rodríguez Álvarez C, et al. Intoxicaciones agudas por productos químicos: análisis de los primeros 15 años del Sistema Español de Toxicovigilancia (SETV). *Rev. Esp. Salud Publica* 2020. (Revista electrónica). (Consultado 1 Marzo 2023). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272020000100082&lng=es
- Supervía S, Salgado E, Córdoba F, García L, Martínez L. Moreno A, et al. Características de las intoxicaciones agudas atendidas en Cataluña y diferencias según grupos de edad: Estudio Intox-28. *Emergencias.* 2021;33:115-20.
- Serrano I, García M, Mintegi S, Azkunaga B. Idoneidad de los antídotos administrados en los servicios de urgencias pediátricos en España. *Emergencias.* 2021;33:479-81.
- Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, Spyker DA, Rivers LJ, Feldman R et al. 2022 Annual Report of the National Poison Data System® (NPDS) from America's Poison Centers®: 40th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 2023;61:717-939.
- Martínez-Sánchez L, Ferrés-Padró V, Martínez-Millán D, Fernández-Calabria C, Amigó-Tadín M, Jiménez-Fàbrega FX, et al. Atención pre-hospitalaria urgente de los pacientes pediátricos expuestos a tóxicos: características epidemiológico-clínicas y evaluación de la calidad asistencial. *An Pediatr (Barc).* 2020;92:37-45.
- Amigó Tadin M, Nogué Xarau S, Gómez López E, Sanjurjo Golpe E, Sánchez Sánchez M, Puiguriguer Ferrando J, et al. Medida de la calidad asistencial que se ofrece a los pacientes con intoxicaciones agudas en el Servicio de Urgencias. *Emergencias.* 2006;18:7-16.
- Puiguriguer Ferrando J. Tesis doctoral: Mejora de la seguridad clínica del paciente intoxicado a partir del cumplimiento de los indicadores de calidad en toxicología clínica. Universitat de Barcelona, 2010. (Revista electrónica). (Consultado 1 Noviembre 2023). Disponible en: <http://hdl.handle.net/2445/102867>
- Llorens P, Lirón-García A, Santos-Redondo M, Marín-Aparicio J, Espinosa B, Martínez E, et al. Grado de cumplimiento de los indicadores de calidad según el sexo del paciente en las intoxicaciones agudas en urgencias. *Emergencias.* 2024;36:97-103.
- Penninga EI, Graudal N, Ladekarl MB, Jürgens G. Adverse events associated with flumazenil treatment for the management of suspected benzodiazepine intoxication--A systematic review with meta-analyses of randomised trials. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;118:37-44.
- Mégarbane B, Oberlin M, Alvarez JC, Balen F, Beaune S, Bedry F, et al. Management of pharmaceutical and recreational drug poisoning. *Ann Intensive Care.* 2020;10:157.
- Monforte S, Ríos J, Nogué S. Activación del Código de Intoxicación Aguda Grave (CODITOX) desde la perspectiva hospitalaria. *Emergencias.* 2015;27:95-102.
- Segger DL. Flumazenil: treatment or toxin. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:209-16.
- Sivilotti M. Flumazenil, naloxone and the "coma cocktail". *Br J Clin Pharmacol.* 2015;81:428-36.
- Dines AM, Wood DM, Yates C, Heyerdahl F, Hovda KE, Giraudon et al. Acute recreational drug and new psychoactive substance toxicity in Europe: 12 months data collection from the European Drug Emergencies Network (Euro-DEN). *Clin Toxicol (Phila).* 2015;53:893-900.