

Open Acces



Comitè d'Al·lèrgia a
Fàrmacs de la SCAIC
2020-2024

**Adreça per a
correspondència:**
Maria Teresa Dordal

Adreça electrònica:
teresadordal@gmail.com

L'ADRENALINA ÉS UN FÀRMAC MOLT PERILLÓS

Victoria Cardona, Blanca Andrés, Paula Ribó, Silvia Irene Corrales,
Cinthia de la Cruz, Olga Esteso, Diana Garnica, Manuel Gómez, Nora Hernández, Jaume Martí,
Gustavo Molina, Maria José Paniagua, Maria Rueda i Maria Teresa Dordal

RESUM

L'adrenalina intramuscular es considera el fàrmac d'elecció i de primera línia en el tractament de l'anafilaxi. Tanmateix, és conegut que pot induir efectes adversos i, per això, professionals sanitaris i pacients poden ser reticents a utilitzar-la fins i tot quan està indicada. S'ha demostrat que, en l'anafilaxi, l'adrenalina intramuscular a les dosis indicades és un fàrmac segur, ja que la majoria dels efectes adversos són lleus i transitoris. L'edat avançada, les malalties cardiovasculars, les dosis elevades i l'administració per via intravenosa s'han associat a efectes adversos més greus.

RESUMEN

La adrenalina intramuscular se considera el fármaco de elección y de primera línea en el tratamiento de la anafilaxia. Sin embargo, es conocido que puede inducir efectos adversos, por lo que profesionales sanitarios y pacientes pueden ser reacios a utilizarla incluso cuando está indicada. Se ha demostrado que en la anafilaxia la adrenalina intramuscular, a las dosis indicadas, es un fármaco seguro, ya que la mayoría de los efectos adversos son leves y transitorios. La edad avanzada, las enfermedades cardiovasculares, las dosis elevadas y la administración por vía intravenosa se han asociado a efectos adversos más graves.

ABSTRACT

Intramuscular adrenaline is considered the drug of choice and a first-line treatment of anaphylaxis. However, it is known that it can induce adverse effects, which is why healthcare professionals and patients may be reluctant to use it even when it is indicated. Intramuscular adrenaline in anaphylaxis, at the indicated doses, has been shown to be a safe drug, as most side effects are mild and transient. Elderly patients, cardiovascular disease, high doses, and intravenous administration have been associated with more serious adverse effects.

DESCRIPCIÓ DEL MITE

L'adrenalina és un fàrmac perillós que només s'ha d'utilitzar en casos d'anafilaxi greu, en pacients en estat de xoc o amb insuficiència respiratòria, sempre que estiguin monitoritzats mèdicament.

INTRODUCCIÓ DEL MITE

L'anafilaxi és una reacció al·lèrgica greu, generalitzada, que afecta simultàniament a més d'un sistema. Habitualment hi ha manifestacions cutànies (pruïja, urticària, eritema) que es poden acompanyar de símptomes respiratoris (rinitis, broncospasme, edema de via respiratòria alta), cardiovasculars (taquicàrdia, hipotensió), digestius (dolor abdominal, diarrees, vòmits) o d'altres (mareig, contraccions uterines, sensació de mort imminent...). En casos extrems, encara que és infreqüent, pot arribar a ser mortal^{1,2}.

Totes les societats científiques convergeixen en la recomanació de la utilització precoç de l'adrenalina intramuscular, administrada al vast lateral del quàdriceps (cara antero-lateral de la cuixa), com a tractament de primera línia de l'anafilaxi¹⁻⁴. Com que el diagnòstic d'anafilaxi és exclusivament clínic, l'adrenalina s'ha d'administrar tan aviat com es compleixin els criteris diagnòstics establerts. Degut a que, a priori, quan s'inicia una reacció anafilàctica no es pot inferir quina serà l'evolució (quadre autolimitat vs reacció greu extrema), es recomana el tractament ràpid amb adrenalina.

Farmacodinàmica i farmacocinètica de l'adrenalina

L'adrenalina és un fàrmac simpaticomimètic agonista dels receptors adrenèrgics⁵. Segons els receptors, les seves accions són:

- $\alpha 1$: vasoconstricció i augment de la resistència vascular perifèrica.
- $\alpha 2$: alliberament d'insulina i noradrenalina.
- $\beta 1$: efecte inotrópic i cronotrópic.
- $\beta 2$: broncodilatació i disminució de l'alliberament de mediadors de mastòcits i basòfils.

El seu marge terapèutic és estret i, per tant, la sobredosificació pot donar lloc a efectes adversos com arítmies ventriculars, isquèmia miocàrdica, edema pulmonar, crisis hipertensiva o hemorràgia intracranial. A dosis terapèutiques els efectes adversos són freqüents però lleus (ansietat, palpitations, tremolors, cefalea), i indiquen que l'adrenalina està exercint el seu efecte farmacològic.

Les vies d'administració més utilitzades són la subcutània, la intramuscular i la intravenosa. En l'anafilaxi es recomana inicialment la via intramuscular, ja que permet assolir de forma ràpida (5-10 minuts) concentracions terapèutiques en sang. La via subcutània és menys efectiva. La intravenosa requereix la dilució de l'adrenalina (cal tenir present que està comercialitzada en vials d'1mg/ml) i una administració molt controlada i, per tant, es reserva per a la utilització sota el control de professionals mèdics experimentats en el seu ús, i sempre sota monitorització estricta.

La dosi d'adrenalina recomanada és de 0,01 mg/kg de pes. Existeixen autoinjectors precarregats comercialitzats, per ser utilitzats pel propi pacient, amb les següents dosificacions: 0,15 mg, 0,3 mg i 0,5 mg. La dosi es pot repetir al cap de 5-10 minuts en cas que la resposta clínica sigui insuficient¹.

Molts professionals sanitaris, així com pacients, tenen la percepció de que l'adrenalina és un fàrmac perillós, amb nombrosos efectes adversos, que només s'ha d'utilitzar en casos molt greus i en condicions de monitorització cardiovascular. Aquest fet pot ocasionar que no s'utilitzi de forma adient, inclús en casos en què està indicada, podent incrementar la morbiditat i/o la mortalitat de l'anafilaxi.

EVIDÈNCIA CIENTÍFICA

a) A favor:

Són coneguts els efectes adversos que pot induir l'adrenalina, propis del seu efecte sobre els receptors adrenèrgics alfa i beta^{6,7}. És per això que alguns autors recomanen un maneig conservador quan els professionals sanitaris tractin casos d'anafilaxi no greu en entorns hospitalaris, permetent avaluar el desenvolupament de la reacció durant un temps abans d'administrar adrenalina⁸.

Diversos estudis han mostrat que en l'anafilaxi l'adrenalina s'associa a més efectes adversos en adults d'edat avançada, inclús en absència de malalties subjacents o de tractaments farmacològics^{9,10}. En un estudi retrospectiu es va objectivar un increment de complicacions cardiovasculars en adults de més edat comparat amb un grup més jove [Odds ratio (OR) no ajustada 22,4, interval de confiança (IC) del 95% 2,1-1129,8]¹¹.

S'han descrit efectes adversos cardíacs que poden estar relacionats amb l'administració d'adrenalina i que són difícils de diferenciar de la síndrome de Kounis (isquèmia cardíaca en el

context d'anafilaxi)¹². També pot induir la síndrome de Tako-Tsubo (discinèsia transitòria del ventricle esquerre)¹³.

b) En contra:

En un estudi retrospectiu en una cohort de 761 pacients adults que foren atesos a urgències hospitalàries es va demostrar que l'adrenalina, administrada en pacients hemodinàmicament estables s'associava de forma independent amb un menor risc d'hipotensió (OR 0,24 (9% CI, 0,091-0,06). En aquest estudi només es van informar 2 esdeveniments adversos potencialment greus (un cas de malestar toràcic i un cas de batecs prematurs ventriculars), ambdós després de l'administració d'adrenalina per via intravenosa¹⁴. Un altre estudi ha demostrat que l'administració precoç d'adrenalina en anafilaxi induïda pels aliments s'associa amb un menor risc d'hospitalització¹⁵. El tractament precoç es va definir com rebre la injecció abans d'arribar al servei d'urgències i, en més de la meitat d'aquests casos, es va utilitzar el propi autoinjector del pacient. Diversos estudis han demostrat que l'administració retardada d'adrenalina s'associa amb pitjors resultats¹⁶⁻¹⁸.

En un estudi observacional de 301 pacients d'un servei d'urgències que van rebre almenys una dosi d'adrenalina per anafilaxi, només 8 van experimentar esdeveniments adversos cardiovasculars, significativament més elevats quan es va administrar adrenalina intravenosa. A més, la via intravenosa es va associar amb la possibilitat de sobredosi⁶.

En un registre realitzat a Catalunya que recollia casos de pacients amb anafilaxi que havien rebut adrenalina es va demostrar que els efectes adversos afectaven a una cinquena part dels pacients, però que en general eren lleus i transitoris i s'associaven a edat més avançada, dosis més elevades o via d'administració intravenosa. Només un 2,99% de pacients van presentar quadres potencialment greus (hipertensió arterial, disconfort toràcic o alteracions electrocardiogràfiques), que van revertir ràpidament¹⁰.

POSICIONAMENT

L'adrenalina intramuscular és el tractament d'elecció en l'anafilaxi. Els efectes adversos s'associen a l'administració per via intravenosa (que té més risc de sobredosificació), les dosis elevades, l'edat avançada i els antecedents de malalties cardiovasculars. No obstant això, quan s'utilitza a les dosis recomanades, de forma precoç i per via intramuscular, es considera un fàrmac segur i eficaç.

BIBLIOGRAFIA

1. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J* 2020;13. doi:10.1016/j.waojou.2020.100472

2. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;**69**:1026–1045.
3. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**126**:477–80.e1–42.
4. Cardona V, Cabañes N, Chivato T, Hoz BD la, Rivas MF, Goikoetxea IG et al. Guía de actuación en ANAFILAXIA: GALAXIA 2016. doi:10.18176/944681-8-6
5. Posner LS, Camargo CA. Update on the usage and safety of epinephrine auto-injectors, 2017. *Drug Healthc Patient Saf* 2017;**9**:9–18.
6. Campbell RL, Bellolio MF, Knutson BD, Bellamkonda VR, Fedko MG, Nestler DM et al. Epinephrine in Anaphylaxis: Higher Risk of Cardiovascular Complications and Overdose After Administration of Intravenous Bolus Epinephrine Compared with Intramuscular Epinephrine. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;**3**:76–80.
7. Wood JP, Traub SJ, Lipinski C. Safety of epinephrine for anaphylaxis in the emergency setting. *World J Emerg Med* 2013;**4**:245–251.
8. Cervellin G, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Adrenaline in anaphylaxis treatment. Balancing benefits and harms. *Expert Opin Drug Saf* 2016;**15**:741–746.
9. Lieberman P, Simons FER. Anaphylaxis and cardiovascular disease: therapeutic dilemmas. *Clin Exp Allergy* 2015;**45**:1288–1295.
10. Cardona V, Ferré-Ybarz L, Guilarte M, Moreno-Pérez N, Gómez-Galán C, Alcoceba-Borràs E et al. Safety of Adrenaline Use in Anaphylaxis: A Multicentre Register. *Int Arch Allergy Immunol* Published Online First: 2017. doi:10.1159/000477566
11. Kawano T, Xavier F, Stenstrom R. Epinephrine use in older patients with anaphylaxis: Clinical outcomes and cardiovascular complications. *Resuscitation* 2017;**112**:53–58.
12. Kounis NG, Koniari I, Tsigkas G, Soufras GD, Plotas P, Davlouros P et al. Angina following anaphylaxis: Kounis syndrome or adrenaline effect? *Malaysian Fam Physician* 2020;**15**:95–96.
13. Nazir S, Lohani S, Tachamo N, Ghimire S, Poudel DR, Donato A. Takotsubo cardiomyopathy associated with epinephrine use: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;**229**:67–70.
14. Ko BS, Kim JY, Seo D-W, Kim WY, Lee JH, Sheikh A et al. Should adrenaline be used in patients with hemodynamically stable anaphylaxis? Incident case control study nested within a retrospective cohort study. *Sci Rep* 2016;**6**:20168.
15. Fleming JT, Clark S, Camargo CA, Rudders SA. Early treatment of food-induced anaphylaxis with epinephrine is associated with a lower risk of hospitalization. *J Allergy Clin Immunol Pract*;3:57–62.
16. Xu Y, Kastner M, Harada L, Xu A, Salter J, Wasserman S. Anaphylaxis-related deaths in Ontario: a retrospective review of cases from 1986 to 2011. *Allergy, Asthma Clin Immunol* 2014;**10**:38.
17. Pumphrey RSH, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;**119**:1018–1019.
18. Huang F, Chawla K, Jarvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: triggers, treatments, and outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;**129**:162–163.

Com citar l'article: Cardona V, Andrés B, Ribó P, Corrales SI, De la Cruz C, Esteso O, Garnica D, Gómez M, Hernández N, Martí J, Molina G, Paniagua MJ, Rueda M, Dordal MT. L'adrenalina és un fàrmac molt perillós. *But At Prim Cat* 2021;39:30.