

Il Direttore Generale

Leonida Grisendi

Protocollo N° ASS/DIR/05/42237

Data 16/12/2005

Circolare. N 19

PR-ES

Ai Direttori Sanitari

Ai Direttori dei Servizi Farmaceutici

delle Aziende USL, delle Aziende OSP e dello IOR

pc

A.I.O.P. Emilia-Romagna

A.R.I.S. Emilia-Romagna

Federazione Regionale Ordini dei Medici Chirurghi e

Odontoiatri

LORO SEDI

Oggetto: Nota del Ministero della Salute prot. n. DGPROG/3.10580 del 21 aprile 2005.

Con nota di pari oggetto si è provveduto, nel mese di giugno, a trasmettere copia della raccomandazione ministeriale del Ministero della Salute "Raccomandazione sul corretto utilizzo delle soluzioni concentrate di cloruro di potassio – KCl – ed altre soluzioni concentrate contenenti potassio". In quella occasione è stata data informazione rispetto alla necessità di procedere ad una valutazione circa la sua applicabilità nelle nostre realtà, tramite un gruppo di lavoro multidisciplinare.

Si è provveduto inoltre a raccogliere raccomandazioni o procedure elaborate sull'argomento a livello aziendale, per affrontare la problematica, all'interno del gruppo di lavoro, tenendo conto degli aspetti gestionali ritenuti, nelle diverse realtà, maggiormente rilevanti nella riduzione degli errori di terapia.

Il gruppo di lavoro sopraccitato, costituito da diverse figure professionali (cardiologo, anestesista, farmacologo, infermiere, farmacista, medico di direzione sanitaria, medico legale, medico internista, informatico) ha ritenuto di produrre un nuovo documento che riporti le azioni che meglio si adattano al nostro contesto, tenuto conto della raccomandazione ministeriale.

Dal gruppo di lavoro è inoltre emerso che alcune azioni possono contribuire ad una migliore gestione anche di altre soluzioni concentrate di sali, definiti "ad alto livello di attenzione", quali ad esempio il calcio gluconato, il calcio cloruro ed il magnesio solfato.

E' stato quindi elaborato il presente documento, frutto della discussione del gruppo di lavoro e di materiali e suggerimenti inviati da diverse Aziende Sanitarie.

Il documento comprende due allegati:

Allegato 1, che tratta principalmente degli aspetti organizzativi e di gestione in sicurezza del farmaco. Sulla base delle presenti raccomandazioni, le Aziende sanitarie della regione dovranno sviluppare **procedure locali** per la gestione del rischio derivante dall'eventuale mantenimento in uso di soluzioni concentrate di sali "ad alto livello di attenzione", tra i quali il potassio cloruro.

Allegato 2, inerente gli usi clinici appropriati delle preparazioni a base di potassio. Tale documento potrà essere utilizzato o adattato a livello locale a completamento dello sviluppo della procedura locale, così come indicato al punto 4.5.B della raccomandazione ministeriale: Produzione di una procedura che fornisca indicazioni chiare su: Appropriata prescrizione.

Si invitano le Aziende USL a promuovere l'adozione di procedure per la gestione in sicurezza del KCl in tutte le strutture sanitarie e socio-assistenziali nelle quali si utilizzi tale prodotto.

Il lavoro prodotto a livello locale dovrà essere portato a conoscenza di tutti gli operatori sanitari (medici, infermieri, farmacisti) tramite le modalità di diffusione dell'informazione ritenute più opportune.

Con l'occasione, si ringraziano le Aziende Sanitarie che hanno direttamente contribuito all'elaborazione del presente documento, in particolare l'Azienda Ospedaliera Bologna S.Orsola - Malpighi e l'Azienda USL di Reggio Emilia, ed i componenti del gruppo di lavoro regionale.

Distinti saluti.

Leonida Grisendi

Allegato 1: Indicazioni per la gestione in sicurezza delle preparazioni a base di potassio cloruro concentrato

Allegato 2: Usi clinici delle preparazioni a base di potassio

Componenti del gruppo di lavoro:

Pietro Ragni (coordinatore)	Medico di Direzione sanitaria, AUSL Reggio Emilia
Annamaria Picciati	Infermiere, AUSL Reggio Emilia
Rita Ballestri	Farmacista, AUSL Reggio Emilia
Alessandra De Palma	Medico legale, ASL Modena
Alessandra Morselli	Medico di direzione medica, AOSP Modena
Marta Morotti	Farmacista, AOSP S.Orsola Malpighi
Marco Zoli	Medico internista, AOSP S.Orsola Malpighi
Rita Maria Melotti	Anestesista, AOSP S.Orsola Malpighi
Stella Sferra	Farmacista, AOSP Ferrara
Paola Caponcelli	Infermiere, ASL Ferrara
Giancarlo Piovaccari	Cardiologo, AUSL Rimini
Ester Sapigni	Farmacista, Regione Emilia-Romagna
Mauro Mazzolani	Farmacista, Regione Emilia-Romagna
Monica Lanzoni	Informatica, Regione Emilia-Romagna
Patrizio Di Denia	Area Accreditamento, Gestione del rischio, Agenzia Sanitaria Regionale
Nicola Montanaro	Farmacologo, CReVIF
Domenico Motola	Farmacista, CReVIF

Indicazioni per la gestione in sicurezza delle preparazioni a base di potassio cloruro concentrato

1. Approvvigionamento di soluzioni di KCl diluite.

Si riprende quanto indicato nella raccomandazione ministeriale al punto 4.2: le soluzioni contenenti K per uso e.v. devono sempre essere prescritte nelle formulazioni commerciali già diluite e pronte all'uso.

Da una verifica effettuata presso le aziende produttrici del farmaco è emerso che sono già disponibili in commercio le seguenti soluzioni diluite di KCl:

KCl 27 mEq/l (pari a 2g/l) in Glucosio 5%, Flacons da 100, 250 e 500 ml
KCl 40 mEq/l (pari a 3g/l) in Glucosio 10%, Flacons da 100, 250 e 500 ml

Altre soluzioni possono essere preparate come galenici magistrali con dichiarazione di responsabilità da alcune ditte, su richiesta specifica:

KCl 40 mEq/l in Glucosio 5%, Flacons da 500 ml
KCl 80 mEq/l in Glucosio 5%, Flacons da 500 ml
KCl 40 mEq/l in NaCl 0.9%, Flacons da 500 ml
KCl 80 mEq/l in NaCl 0.9%, Flacons da 250 e 500 ml

Si ribadisce che, in linea generale, si deve procedere alla rimozione dai reparti delle soluzioni concentrate (concentrazioni uguali o superiori a 1 mEq/ml) e alla loro sostituzione con soluzioni diluite di K.

2. Conservazione in reparto di soluzioni concentrate di KCl

Le aree cliniche che intendono utilizzare le soluzioni concentrate di potassio devono essere consapevoli dell'assunzione di responsabilità in capo al responsabile della struttura. Le stesse devono provvedere alla definizione di accordi con il servizio di Farmacia, informandone la Direzione sanitaria di competenza, al fine di stabilire, all'interno della procedura aziendale per la gestione in sicurezza, le più sicure modalità di fornitura, conservazione, prescrizione, diluizione e controllo.

3. Accorgimenti da adottare nella gestione di soluzioni saline concentrate "ad alto livello di attenzione"

I problemi di sicurezza si pongono non solo per le soluzioni concentrate a base di potassio, ma più in generale per le soluzioni saline concentrate cosiddette "ad alto livello di attenzione". Sono da considerarsi ad alto livello di attenzione le seguenti soluzioni saline concentrate:

- sali di potassio (cloruro, aspartato, citrato, acetato, fosfato)
- calcio gluconato,
- calcio cloruro,
- magnesio solfato.

Nella gestione di tali prodotti, gli accorgimenti da prendere in considerazione e da adottare, secondo quanto risulterà più razionale nelle specifiche circostanze, sono i seguenti:

- Limitare il più possibile l'utilizzo delle soluzioni saline concentrate e i luoghi di stoccaggio (p. es. eliminarle dal carrello delle urgenze);
- Separare le fiale di soluzioni saline concentrate dagli altri farmaci, se possibile in armadio diverso e chiuso a chiave;
- Agli scaffali o ai contenitori destinati alle soluzioni saline concentrate dovranno essere apposte segnalazioni di allarme, del tipo "Usare solo diluito" o similari;
- Le fiale devono essere custodite nelle confezioni originali ed estratte soltanto al momento dell'uso.

Con provvedimento ministeriale è stato recentemente approvato l'obbligo per le ditte produttrici di potassio cloruro iniettabile in concentrazione uguale o superiore a 1 mEq/ml di immettere sul mercato confezioni concentrate dotate di apposita etichettatura, che ne consenta un più chiaro ed inequivocabile riconoscimento rispetto ad altri prodotti.

Tale disposizione entrerà completamente in vigore nel secondo semestre 2006.

4. Confezionamento delle fiale di soluzione fisiologica per favorirne l'identificazione immediata rispetto alle soluzioni saline concentrate (tra cui il KCl)

Al fine di ridurre errori da scambio di fiale di soluzione fisiologica con potassio o altri sali concentrati "ad alto livello di attenzione", si ritiene opportuno sostituire l'approvvigionamento delle fiale di soluzione fisiologica in vetro da 10 ml con quello di fiale in polipropilene. Tale accorgimento consente infatti di identificare immediatamente la soluzione fisiologica rispetto a tutte le soluzioni saline concentrate.

Si invitano pertanto le Aziende sanitarie a curare che l'acquisto di soluzione fisiologica in confezioni da 10 ml riguardi esclusivamente quella fornita in fiale di polipropilene.

Allegato 2

Usi clinici delle preparazioni a base di potassio

(da utilizzare come traccia, a discrezione delle Aziende Sanitarie)

Il Potassio è il principale catione intracellulare, per il 99% è contenuto nelle cellule, e partecipa alla regolazione dell'attività elettrica cellulare, prende parte a numerose reazioni enzimatiche, alla contrazione muscolare ed al metabolismo dei carboidrati.

Il Pool del Potassio è di 40-50 mEq/kg ed è contenuto per la maggior parte nelle cellule dei muscoli scheletrici. Nelle cellule il potassio è legato a differenti anioni (proteine, fosfati, bicarbonato) e al glicogeno.

La potassiemia ha un range tra 3,5 – 5,0 mEq/l (o mmol/l) ed è determinata da:

- Apporto di K
- Distribuzione intra-extracellulare
- Escrezione urinaria

Per ogni riduzione di Kaliemia di 0.3 mEq/l, il deficit prevedibile è circa di 100 mEq.

L'omeostasi del potassio è regolata da due componenti fondamentali: il bilancio interno, cioè la distribuzione extra-intracellulare ed il bilancio esterno, vale a dire lo scambio con l'esterno.

Entrambe le componenti sono essenziali per il mantenimento di valori normali di potassiemia.

Le alterazioni acute della potassiemia vengono regolate dal bilancio interno: l'attivazione di meccanismi cellulari comporta una ridistribuzione del potassio tra l'intra e l'extracellulare. Le alterazioni croniche sono invece regolate dal rene che modula la secrezione del potassio mediante l'attività dell'aldosterone.

Il bilancio interno dipende da tutti i fattori che modificano la ridistribuzione transmembrana del K:

- Equilibrio acido-base: pH ematico, concentrazione ematica HCO_3^-
- Ormoni pancreatici: Insulina, Glucagone
- Catecolamine: Alfa-adrenergico, Beta-adrenergico
- Aldosterone
- Osmolarità plasmatica
- Esercizio fisico
- Contenuto intracellulare di K^+

Bilancio esterno. Il controllo a medio e lungo termine del bilancio di potassio dipende dal rene. Il principale sito renale di regolazione del bilancio di potassio è il nefrone distale - tubulo collettore cortivale - che, per effetto dell'aldosterone, è in grado di eliminare o conservare il potassio a seconda delle necessità, mantenendo valori di potassiemia normali. Il Rene ha una grande capacità di adattamento al carico di potassio modulandone la escrezione.

IPOPOTASSIEMIA

L'ipopotassiemia è una condizione definita dalla concentrazione ematica di K^+ inferiore a < 3.5 mEq/l (o mmol/l).

Nella maggioranza dei casi l'ipopotassiemia indica una riduzione del patrimonio di potassio nell'organismo. Bisogna, tuttavia, tener presente l'esistenza di ipokaliemie da trasferimento rapido e quantitativamente abnorme di potassio nelle cellule.

CAUSE

1. Da perdite
 - 1.1. gastrointestinali

E' una causa molto frequente poiché a vari livelli del tratto gastroenterico ci possono essere numerose patologie responsabili di perdite di K^+ e le secrezioni gastrointestinali, in particolare quella colica, contengono una elevata concentrazione di potassio.

- vomito protratto o drenaggio gastrico
 - fistole salivari pancreatiche o biliari
 - diarrea e/o abuso di lassativi
 - ureterosigmoidostomia
 - malassorbimento
 - adenoma villosa del colon-retto
- 1.2. renali
 - iperaldosteronismo primitivo o secondario
 - iperplasia surrenale
 - adenoma corticosurrenale
 - eccessiva secrezione di ACTH

- ingestione di liquirizia o carbenoxolone
- nefropatie
- chetoacidosi diabetica
- acidosi tubulare renale
- da uso di diuretici (tiazidici, dell'ansa, inibitori dell'anidrasi carbonica)
- idiopatica o familiare
- ipomagnesiemia

2. Da diminuito apporto

E' una causa rara poiché il rene è in grado di ridurre notevolmente l'escrezione di K⁺ fino a < 5 mEq/die per mantenere la kaliemia entro valori normali.

I soggetti a rischio sono quelli che hanno per varie cause un rapporto alimentare scadente:

- anoressia nervosa
- alcoolismo
- pazienti in NPT/NET. N.B. lo schema nutrizionale dei pazienti in NPT/NET deve prevedere un contenuto di K⁺ non inferiore a 80mEq/die
- diete sbilanciate

3. Da trasferimento intracellulare

- perfusione glucosio insulina
- aumento della insulinemia
- aumento della concentrazione dei bicarbonati plasmatici
- aumento del pH
- paralisi familiare ipokaliemica

4. Iatrogene

- somministrazione di soluzioni saline prive di potassio
- diuretici. N.B. Nell'uso dei diuretici ricordare che la perdita di potassio non solo è correlata alla dose di diuretico ma soprattutto al volume della diuresi.
- corticosteroidi, B2 stimolanti

IPOPOTASSIEMIA : sintomi e segni

- Il potassio è critico per la generazione dei potenziali di membrana nelle cellule eccitabili (cellule nervose e muscolari)
- La clinica dell'ipopotassiemia, al di là dei segni e sintomi specifici delle patologie che si associano allo squilibrio, è caratterizzata soprattutto da astenia muscolare e aritmie cardiache
- Un fattore importante, oltre alla gravità della deplezione potassica, è rappresentato dal tempo in cui lo squilibrio si è instaurato

1. Sintomi e segni MUSCOLARI a carico di:

- muscolo scheletrico – astenia, debolezza, mialgie, crampi, parestesie, paralisi, dolore, aumento CPK, LDH, mioglobinuria, rabdomiolisi, insufficienza ventilatoria. La rabdomiolisi con elevati valori degli enzimi di miolisi e mioglobinuria è una condizione grave che richiede una drastica terapia reidratante per evitare l'insufficienza renale acuta)
- muscolo liscio - atonia gastrointestinale fino all'ileo paralitico, stipsi, distensione addominale, anoressia, vomito.

2. Alterazioni ECG: l'ipokaliemia determina l'allungamento della fase di ripolarizzazione, che all'ECG si evidenzia come allungamento del Q-Tc, onda T appiattita o negativa e comparsa dell'onda U.

Questo comporta l'insorgenza di aritmie sopraventricolari e le più temibili TACHICARDIA VENTRICOLARE e la TORSIONE DI PUNTA.

N.B. il rischio assoluto aritmogeno è correlato alla velocità con cui si è instaurata l'ipopotassiemia.

L'ipopotassiemia aumenta il rischio di tossicità della digitale

TERAPIA DELL'IPOPOTASSIEMIA

Prima di iniziare il trattamento di una ipokaliemia occorre:

1. Correlare il dato di laboratorio della potassiemia misurata con il pH del soggetto:

Ogni variazione di 0,1 del valore medio di pH di $7,4 \pm 0,02$, determina una modificazione proporzionalmente inversa di 0,6 meq/l della potassiemia. Il valore della potassiemia va pertanto rivalutato in base al valore del pH.

$K \text{ corretto} = K \text{ osservato} ((7,4 - \text{pH osservato}) \times 6)$

2. Valutare il deficit complessivo del potassio corporeo usando la formula:

deficit di K = $4,5 K \text{ corretto} \times \text{peso corporeo (kg)} \times 0,36$

Il 50% del deficit va somministrato nelle prime 1-2 h

N.B. Tutte le volte che si corregge una grave ipokaliemia per via e.v. è indicato monitorare l'ECG, osservando le modificazioni del QRS e la lunghezza del Q-Tc.

3. riconoscere la causa e agire per quanto possibile, sulla patogenesi.

La dose massima giornaliera di potassio è di 3 mEq/kg

Indicazione al trattamento urgente

- Ipokaliemia <2.0 mEq/l;
- Cardiopatia ischemica;
- Previsione shift intracellulare (trattamento di chetoacidosi diabetica)
- Segni di rabdomiolisi;
- Intossicazione digitalica.

Tipo di potassio da utilizzare:

- KCl (acidificante)
nelle ipokaliemie con alcalosi metabolica (diuretici)
nelle ipokaliemie con deplezione anche di Cloro (vomito, diuretici)
- K aspartato, K citrato, K acetato (alcalinizzanti)
nelle ipokaliemie associate ad acidosi metabolica (diarrea)
- K fosfato (neutro)
nelle ipokaliemie associate a catabolismo;
nella chetoacidosi diabetica e nella acidosi respiratoria per il concomitante deficit di fosfato

Terapia parenterale

E' raccomandabile la somministrazione mediante pompa siringa o pompa peristaltica.

Preparazioni: si rimanda a quanto indicato nel documento Allegato 1, Approvvigionamento di soluzioni di KCl diluite e Conservazione in reparto di soluzioni concentrate.

Abitualmente non si somministra a velocità superiore a 10 mEq/h ed a concentrazioni superiori a 30 mEq/l.

In caso di emergenza si possono raggiungere dosaggi di 40 mEq/h e concentrazioni superiori a 60 mEq/l.

Terapia orale

Nei deficit cronici, la via orale è sempre preferibile perché più maneggevole, poiché l'assorbimento gastrointestinale lento previene aumenti di potassiemia troppo rapidi, si possono inoltre usare dosaggi molto più elevati (fino a 100-200 mEq/di). I tempi di ripristino dei livelli sono non immediati.

Farmaci:

1. nei pazienti in alcalosi sono da preferire: KCl preparazione liquida da diluire in acqua o succhi di frutta, cp
 2. nei pazienti in acidosi sono da preferire: Aspartato di potassio, citrato di potassio, preparazioni liquide, polvere
- N.B. Vanno somministrati dopo i pasti per evitare disturbi gastrici.

Risparmiatori di potassio

A. Antialdosteronici

Favoriscono l'eliminazione del sodio ed il risparmio del potassio. Vengono impiegati negli iperaldosteronismi sia primitivi che secondari e per antagonizzare l'effetto di altri diuretici (furosemide, tiazidici, acido etacrinico).

Farmaci:

Spironolactone cp 25 o 100 mg. Dose massima fino a 400 mg/die. L'azione è piuttosto lenta, è indicato nelle terapie croniche.

Canrenoato di potassio fiale e.v. da 100 mg e 200 mg, cp 100 mg. L'azione è molto più rapida dello spironolattone. Dose massima d'attacco: 200-400 mg/dì e.v. Dose di mantenimento 100-200 mg/dì e.v. o per os.

B. Non aldosteronici

Non sono mai usati in emergenza (triamterene ed amiloride)

Bibliografia

- 'High-alert' medications and patient safety. *Int J Qual Health Care* 2001 13: 339-340; doi:10.1093/intqhc/13.4.339
- Pathways for Medication Safety. 2002© American Hospital Association, Health Research & Educational Trust, and the Institute for Safe Medication Practices. www.medpathways.info
- National Patient Safety Agency. Patient safety alert. Action for nhs by 31 october 2002. www.npsa.org.uk
- NHS - Department of Health: 34480/Building a Safer NHS: Improving Medication Safety
- SJ Lowery, SR Ash: Diminishing the risks of IV Potassium Chloride. *Nursing* 88, June, 64
- LC Hadaway: High Alert, *Nursing* 2001, February, 36
- Kim GH, Han JS.: Therapeutic approach to hypokalemia *Nephron*. 2002;92 Suppl 1:28-32.
- Jay N. Cohn; Peter R. Kowey; Paul K. Whelton; L. Michael Prisant: New Guidelines for Potassium Replacement in Clinical Practice: A Contemporary Review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Intern Med*. 2000;160:2429-2436.
- RN Warburton: Patient safety — how much is enough? *Health Policy* 71 (2005) 223–232
- NHS - The National Patient Safety Agency: Safety Alert on Preventing Accidental Overdose with Intravenous Potassium. 23 Jul 2002
- Ministero della Salute: raccomandazione sul corretto utilizzo delle soluzioni concentrate di cloruro di potassio – kcl – ed altre soluzioni concentrate contenenti potassio Raccomandazione n. 1, Aprile 2005
- NHS - The National Patient Safety Agency: Update on the implementation of recommended safety controls for potassium chloride in the NHS. 6 Nov 2003
- JN Hathcock: Vitamin and Mineral Safety: Potassium. 2nd Editing. Council for Responsible Nutrition 2004
- J. Chris Hawk: The Role of Color Coding in Medication Error Reduction. American Medical Association's (AMA) Council on Scientific Affairs 2004
- The Alfred Hospital, Victoria. August 2003: policy for administration of intravenous potassium chloride (KCL). m.vandevreede@alfred.org.au
- Royal Hobart Hospital, Tasmania, Australia: potassium
- Guidelines (adult). August 2003 sarah.herd@dhhs.tas.gov.au
- KM Tubman, SR Majumdar, DLee, C Friesen and TP Klassen: Best practices for safe handling of products containing concentrated potassium. *BMJ* 2005;331;274-277 doi:10.1136/bmj.331.7511.274
- Health Quality Council of Alberta. Review of best practices for handling potassium chloride containing products in hospitals, and the preparation of batch amounts of dialysis solutions for continuous renal replacement therapy. Calgary: HQCA, 2002. http://hqca.ca/pages/news_pages/HQCA_recommendations_040706.pdf
- National Patient Safety Agency. Patient safety alert. 23 July 2002, Ref: PSA01. www.npsa.nhs.uk/site/media/documents/486_riskalertpsa01.pdf
- Safe use of medicines. Medication alert: potassium chloride concentrate injection can be fatal! Alert 1, 5 April 2004. www.safeuseofmedicines.co.nz/wh-qsum-portal/main.asp?ArtID=113&CatTypeName=Publications&CatTypeID=13
- Safety and Quality Council of Australia. Medication alert! Intravenous potassium chloride can be fatal if given inappropriately. Alert 1, October 2003. www.safetyandquality.org/articles/ACTION/kcalertfinal1.pdf
- Smith J. Building a safer NHS for patients: improving medication safety. Department of Health, United Kingdom, 22 January 2004. www.dh.gov.uk/assetRoot/04/07/15/07/04071507.pdf
- Institute for Safe Medication Practices Canada. Concentrated potassium chloride: A recurring danger. *ISMP Canada Safety Bulletin* 2004;4. www.ismp-canada.org/download/ISMPCSB2004-03.pdf